

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
**«БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**
(Н И У « Б е л Г У »)

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИЦИНСКИЙ КОЛЛЕДЖ

ЦМК Терапевтических дисциплин

ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ГЕПАТИТАХ

**Дипломная работа
студентки очной формы обучения
специальности 31.02.03 Лабораторная диагностика
4 курса группы 03051542
Орищенко Инны Сергеевны**

Научный руководитель
преподаватель Луханина Е.М.

Рецензент
Врач клинической лабораторной диагностики,
клинико-диагностическая лаборатория
ОГБУЗ «Городская больница № 2 г. Белгорода»
Вагина Л.И.

БЕЛГОРОД 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ГЕПАТИТАХ.....	5
1.1. Виды гепатитов и их этиология и клиника.....	5
1.2. Лабораторная диагностика при гепатитах	16
ГЛАВА 2. ПРАКТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МАРКЕРОВ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ	29
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	35
Рекомендации	36
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ И ЛИТЕРАТУРЫ.....	38

ВВЕДЕНИЕ

Гепатит – заболевание печени, которое сопровождается воспалением, как правило, вирусного происхождения.

Актуальность исследования обусловлена тем, что по данным ВОЗ смертность от гепатита сопоставима со смертностью от туберкулеза, малярии и ВИЧ. Вирусные гепатиты представляют собой полиэтиологическую группу вирусных заболеваний человека, поражающих печень. В настоящее время установлена этиологическая роль в развитии пяти вирусных гепатитов: А, В, С, D, Е. Однако, имеются и другие вирусы : F и G , которые пока что недостаточно изучены.

Социальную значимость приобрели вирусные гепатиты: В, С, D. По данным ВОЗ в мире насчитываются более 300 млн. носителей вируса гепатита В и более 500 млн. носителей вируса гепатита С, 80% инфицированных принадлежат к основным группам риска.

Ежегодно в мире от рака печени умирают около 1 млн. человек. При гепатите С часто возникает рак печени и цирроз печени. Для гепатитов В, С, D свойственны одинаковые пути передачи и длительная персистенция в организме, это отличает их от вирусных гепатитов А и Е, при которых не происходит хронизации гепатита.

Вирусные гепатиты представляют собой серьезную медицинскую и социальную проблему. Социально значимые заболевания – это одна из основных угроз здоровью всего населения и прежде всего подростков и молодёжи. Они трудно поддаются лечению, представляют опасность заражения других людей и могут приводить к летальному исходу. Для предотвращения распространения социально значимых заболеваний, необходим поиск методов ранней диагностики, средств и форм первичной профилактики как наиболее эффективных методов борьбы с распространением данных патологий. Вирусные гепатиты являются одной из самых актуальных проблем современности.

Цель исследования: выявить особенности лабораторной диагностики вирусных гепатитов.

Задачи исследования:

1. Провести анализ медицинской литературы по этиологии, клинике и диагностике гепатитов.
2. Проанализировать особенности лабораторной диагностики вирусных гепатитов.
3. Провести лабораторные исследования, сделать выводы.

Объект исследования: пациенты, обследованные на наличие вирусных гепатитов.

Предмет исследования: данные лабораторных исследований.

Методы исследования:

1. Научно-теоретический анализ.
2. Статистический.
3. Лабораторно-диагностический.

ГЛАВА 1. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ГЕПАТИТАХ.

1.1. Виды гепатитов и их этиология и клиника

Гепатит может быть вызван различными факторами (гепатотропными факторами), способными повреждать паренхиму печени.

Классификация гепатитов включает:

1. Инфекционные (вирусные) гепатиты А, В, С, D, Е, F, G.
2. Гепатиты как компонент: жёлтой лихорадки, цитомегаловирусной инфекции, краснухи, эпидемического паротита, инфекции вируса Эпштейна-Барр, разнообразных инфекций герпеса, лихорадки Ласса, СПИДа.
3. Бактериальные гепатиты: при лептоспирозе, сифилисе.
4. Паразитарные гепатиты: при амебиазе, токсоплазмозе, фасциолезе, описторхозе, шистосомозе.
5. Токсический гепатит:
 - Алкогольный гепатит;
 - Лекарственный гепатит;
 - Гепатиты при отравлении различными химическими веществами.
6. Лучевой гепатит (компонент лучевой болезни).
7. Аутоиммунный гепатит.

Вирусные гепатиты – это группа различных по этиологической, эпидемиологической и клинической сущности нозологических форм заболеваний, протекающих с преимущественным поражением печени. В настоящее время известны 7 этиологически самостоятельных вирусных гепатитов, которые принято обозначать буквами латинского алфавита: А, В, С, D, Е, G, TTV [6, с.76].

По своим медицинским и социально-экономическим характеристикам они входят в десятку наиболее распространенных инфекционных болезней

населения современной России. Экономическая значимость вирусных гепатитов в структуре инфекционных заболеваний в РФ представлена на рисунке 1.

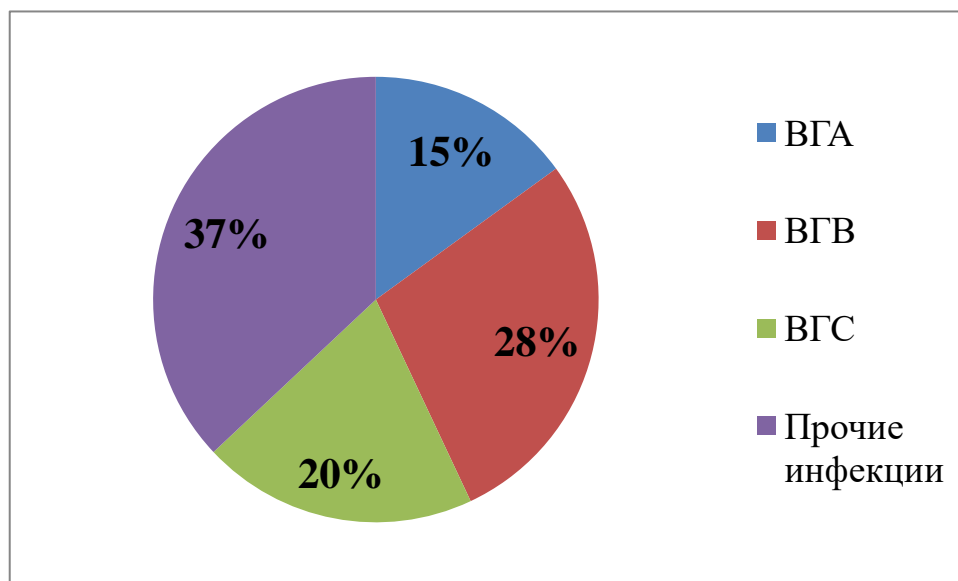


Рис. 1. Экономическая значимость вирусных гепатитов в структуре инфекционных заболеваний в РФ

В основе классификации вирусных гепатитов лежит путь передачи. Различают вирусные гепатиты, передающиеся энтеральным путем и парантеральным [7, с.56].

Гепатит А – инфекционное, вирусное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи. Клиническое заболевание характеризуется поражением печени, интоксикацией, в некоторых случаях сопровождается желтухой.

Возбудитель рассматриваемого гепатита отличается большей термоустойчивостью, при кипячении инактивируется через 5 минут.

Вирус устойчив во внешней среде, длительно сохраняется в фекалиях больных, сточных водах, пищевых продуктах, воде.

Вирус гепатита А не размножаются в куриных эмбрионах, не адаптируются к культурам тканей.

Источник инфекции этого вируса, больной человек с безжелтушной и желтушной, клинически выраженной и бессимптомной формами заболевания.

Механизмом заражения гепатитом является фекально-оральный путь,

реализуемый водным, алиментарным либо контактно-бытовыми путями передачи возбудителя [9, с.16].

Основная мишень для этого вируса является – гепатоциты, репродукция вируса в цитоплазме приводит к разрушению клеток.

Гепатит А – распространенное инфекционное заболевание в детском возрасте. Заболеваемость бывает спорадической или в виде эпидемических вспышек. В общей структуре заболеваемости гепатитом А на долю детей приходится более 60%. Чаще болеют дети в возрасте 3-7 лет. Дети 1-го года жизни практически не болеют из-за трансплацентарного иммунитета, полученного от матери.

У пациентов вирус содержится в крови, кале и моче. Вирус появляется в кале задолго до первых клинических симптомов, но наибольшая концентрация находится в пре-желудочковый период. В первые дни желтушного периода вирус может быть обнаружен в крови и испражнениях не более чем у 10-15% больных, а после 4-5 дней с момента появления желтухи – лишь в единичных случаях. Восприимчивость к вирусу чрезвычайно высока. Антитела к вирусу гепатита А обнаруживаются у 70-80% и даже 100% взрослых. Заболеваемость гепатитом А имеет сезонные подъемы и периодичность. Самая высокая заболеваемость зафиксирована в осенне – зимний период (сентябрь – январь), самая низкая – летом (июль-август) [8, с.76]. Эпидемии обычно встречаются в учреждениях. Источником возбудителя гепатита В является инфицированный человек, вирусоноситель. Меньшее значение в качестве источника инфекции имеют больные с острым гепатитом желтушной формы. Вирус гепатита инфицированных лиц содержится во всех биологических жидкостях:

- Кровь, компоненты и препараты крови;
- Семенной жидкости;
- Влагалищном секрете;
- Менструальной крови;
- Слюне;

- Спинномозговой, синовиальной, плевральной жидкости.

Путь передачи этого гепатита парентеральный, половой и вертикальный. Наибольший риск заражения - переливание крови от вирусных доноров. Однако заражение этим видом гепатита имеет другой вид вмешательства, сопровождающийся нарушением целостности кожи или слизистых оболочек, если не используются хорошо обработанные средства. В последние годы отмечается резкий рост заболеваемости гепатитом В, связанный с инфицированием подростков и молодежи внутривенными психотропными и наркотическими средствами или незащищенным половым актом. Инфекционная доза достаточна для 8-10 мл крови. Гепатит В – острое или хроническое заболевание печени, вызываемое ДНК-содержащим вирусом. Передача инфекции происходит парентеральным путем. Гепатит В протекает в различных клинико-морфологических вариантах: от «здорового» носительства до злокачественных форм, хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [10, с.66].

В механизме развития патологического процесса при гепатите В можно выделить несколько ведущих звеньев:

- внедрение возбудителя – заражение;
- фиксация на гепатоците и проникновение внутрь клетки;
- размножение и выделение вируса на поверхность гепатоцита, а также в кровь;
- включение иммунных реакций, направленных на элиминацию возбудителя;
- поражение внепеченочных органов и систем;
- формирование иммунитета, освобождение от возбудителя, выздоровление.

Поскольку заражение ВГВ всегда происходит парентеральным путем, момент инфицирования практически равнозначен проникновению вируса в кровь.

В соответствии с концепцией патогенеза гепатита В все многообразие клинических вариантов течения болезни объясняют особенностями взаимодействия вируса возбудителя и кооперацией иммунокомпетентных клеток, иначе говоря, силой иммунного ответа на присутствие вирусных антигенов. В типичных случаях болезни выделяют 4 периода: инкубационный, начальный (преджелтушный), период разгара (желтушный) и реконвалесценции.

Чаще всего гепатит В протекает в безжелтушной и субклинической формах которые обычно не диагностируются [3, с.16].

Вирусный гепатит С считается сложно-организованным РНК вирусом. Заражение вирусом гепатита С аналогично вирусу гепатита В. Но для заражения гепатитом С требуется большая заражающая доза чем при гепатите В.

Вирус гепатита С (ВГС) относится к семейству флавивирусов. Он имеет диаметр от 22 до 60 Нм, обнаруживается в крови и в экстрактах печени человека или экспериментально зараженных шимпанзе. В отличие от других вирусов гепатита, он обнаруживается в сыворотке крови больных в крайне низких концентрациях, а иммунный ответ в виде специфических антител очень слаб и длителен. Вирус чувствителен к хлороформу, формалину, при нагревании до 60°C инактивируется в течение 10 часов, а при кипячении – в течение 2 минут. Эффективная стерилизация продуктов крови с использованием ультрафиолетовых лучей [2, с.56].

В механизме поражения печеночных клеток при гепатите С ведущую роль играет иммунный цитолиз, реализуемый Т-клеточной цитотоксичностью, направленной против инфицированных гепатоцитов.

По составу нуклеотидных и аминокислотных последовательностей вирус G вместе с ВГС образует группу гепатит-ассоциированных вирусов внутри семейства флавивирусов (Flaviviridae). При этом РНК ВGG построена по схеме, характерной для всего семейства флавивирусов: на 5-м конце находится зона, кодирующая структурные белки, на 3-м конце – зона, кодирующая неструктурные белки.

Вирус гепатита G встречается повсеместно. Частота обнаружения РНК ВГГ четко коррелирует с гемотрансфузиями, множественными парентеральными вмешательствами. Весьма распространен ВГГ среди наркоманов, вводящих наркотики внутривенно, лиц, получающих гемодиализ, доноров крови, а также среди больных хроническим гепатитом С. [2 с. 196].

Заболевание проявляется широким спектром поражений печени – от острых циклических гепатитов и хронических форм до бессимптомного носительства [3, с.20].

Гепатиты В и С отличаются от большинства гепатитов тем, что 80% протекает в безжелтушной форме, с минимальной симптоматикой и, как правило, не попадает в поле зрения врачей. Степень тяжести этого заболевания трактуется как «легкое» течение, но в большинстве происходит хронизация процесса с дальнейшим развитием цирроза печени, и даже гепатоцеллюлярной карциномы (Рис. 2).

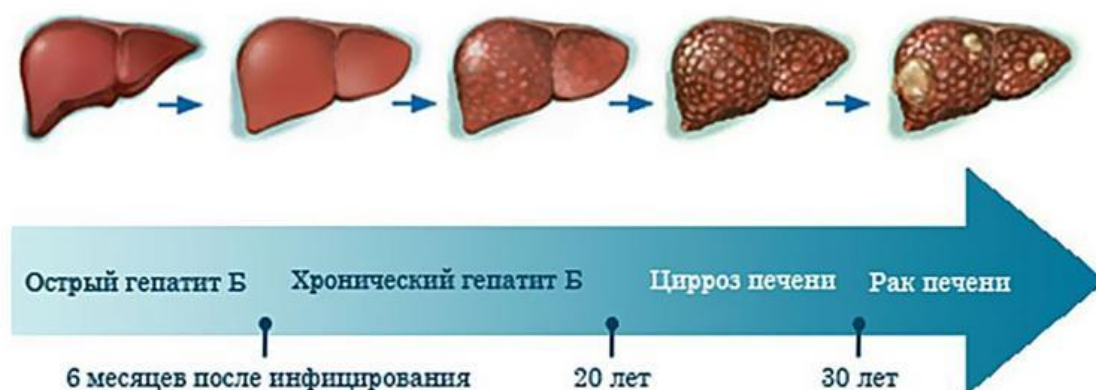


Рис. 2. Осложнения вирусного гепатита В

Установлена взаимосвязь между числом наркопотребителей и уровнем заболеваемости гепатитом данного рода.

Вирус гепатита D описан в 1977 году, вирус не классифицирован, представляет собой дефектный вирус, не имеющий оболочки.

Вирус гепатита Дельта представляет собой сферическую частицу диаметром 35-37 Нм, внешняя оболочка которой представляет собой

поверхностный антиген HBV (HBsAg). В центре частицы находится специфический антиген (AgD), содержащий небольшую РНК (геном). Для репликации и экспрессии ВГД требуется обязательная вспомогательная функция HBV, что делает его одним из дефектных вирусов с неполным геномом. Установлено, что Дельта антигена располагается преимущественно в ядрах гепатоцитов в виде агрегатов отдельных частиц размером 20-30 нм, локализованных в зоне хроматина и иногда в цитоплазме в ассоциации с рибосомами или в гиалоплазме. Дельта-антиген устойчив к нагреванию, к действию кислот, но инактивируется щелочами и протеазами. Экспериментальную инфекцию удается воспроизвести на шимпанзе.

В группу высокого риска заражения этим гепатитом подвергаются:

1. Медицинский персонал, имеющий контакт с кровью и другими опасными биологическими жидкостями;
2. Пациенты поступающие в стационары для плановых оперативных вмешательств;
3. Больные с хронической почечной недостаточность, находящиеся на лечении;
4. Пациенты с венерическими, онкологическими, гематологическими заболеваниями, то есть лица, находящиеся под парентеральной нагрузкой;
5. Реципиенты крови и ее компонентов – дети первого года жизни;
6. Пациенты, проходящие эндоскопические методы обследования;
7. Воспитанники специнтернатов (основной путь заражения – кровоконтактный, в быту);
8. Наркоманы, употребляющие препараты внутривенно;
9. Проститутки и гомосексуалисты;
10. Контингент, относящийся к группе высокого риска заражения гепатитами.

Проблема гепатита у медицинских работников достаточно серьезная, заражение может происходить как естественным механизмом передачи, так и

искусственным. Гепатит Е-острое вирусное заболевание, поражающее печень, характеризуется фекально-оральным механизмом. Клинически легче, распространяется в основном водой, инфекция у беременных может закончиться смертью. Во всем мире существует только один вариант вируса гепатита Е. Вирус устойчив к различным факторам окружающей среды, быстро разрушается хлор-йод-содержащих дезинфицирующих средств. Источником этого вируса является больной человек, заражение происходит через загрязненную воду. Инкубационный период заболевания составляет в среднем 30 дней, клиническая картина аналогична картине гепатита А. заболевание протекает в легкой форме, хронических форм не наблюдается. В нашей стране гепатит Е не зарегистрирован [4, с.35].

Гепатит Е – широко распространенное заболевание во многих развивающихся странах с жарким климатом.

Возбудителем болезни является вирусоподобная частица сферической формы диаметром 27 нм. Она не имеет антигенной общности с ВГА и не считается его вариантом или подтипом. Вирус обнаруживается в фекалиях лиц с клиникой острого гепатита, классифицированного как гепатит «ни А, ни В», а также у обезьян, зараженных в эксперименте данным видом вируса. Вирусные частицы реагируют с сыворотками тех же больных и экспериментальных животных в стадии реконвалесценции.

Больные гепатитами, представляют эпидемиологическую опасность в инкубационном периоде, продромальном и при хронизации процесса. Пути передачи делятся на: естественный и искусственный. К естественным путям относят половой как ведущий способ передачи и перинатальный (от матери к ребенку). Распространение парентеральных гепатитов происходит постепенно.

Официальной регистрации в настоящее время подлежат:

- Острые вирусные гепатиты, в том числе острый гепатит А, острый гепатит В и острый гепатит С;
- Хронические вирусные гепатиты (впервые установленные), в том

числе хронический гепатит В и хронический гепатит С;

- Носительство возбудителя вирусного гепатита В;
- Носительство возбудителя вирусного гепатита С.

Последнее пятилетие отмечено существенным увеличением распространенности всех нозологических форм вирусных гепатитов, что связано как с очередным циклическим подъемом, так и с широким спектром социальных условий жизни населения, способствующих реализации путей передачи инфекции (Рис. 3).

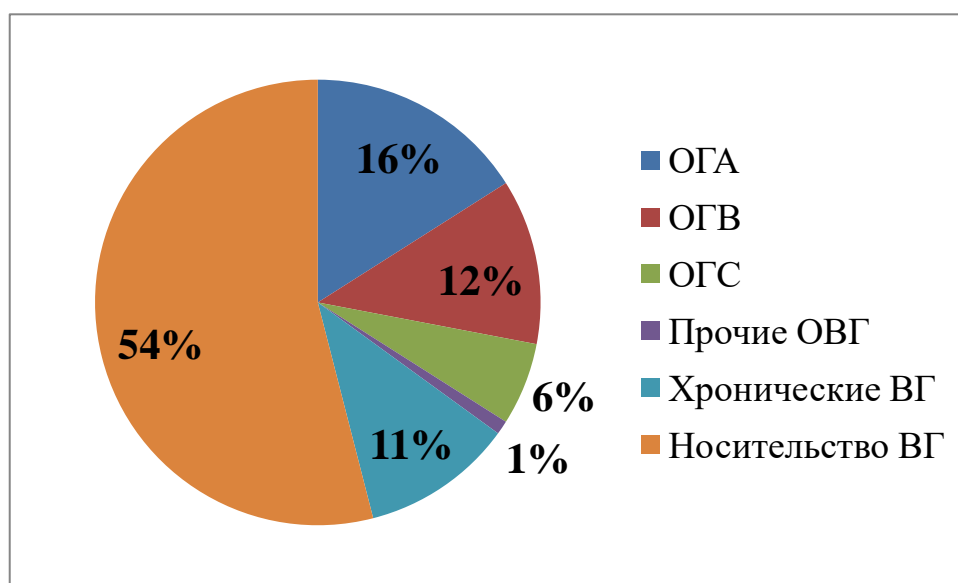


Рис. 3. Структура регистрируемой заболеваемости вирусными гепатитами в РФ

В детском возрасте гепатит А продолжает оставаться ведущей причиной, составляя около 80% всех острых вирусных гепатитов. Доля гепатита В в структуре острых вирусных гепатитов постоянно снижается и в настоящее время составляет не более 5-10%, но в структуре хронических гепатитов и поражений печени у соматических больных с HBV-инфекцией по-прежнему составляет не менее 50%. Снижение доли гепатита В в структуре острых вирусных гепатитов обусловлено повсеместным использованием одноразового медицинского инструментария, тестированием препаратов крови на маркеры

гепатита С высокочувствительными методами и, несомненно, вакцинация, как самый эффективный способ борьбы с гепатитом В. Что касается детей в возрасте от 14 до 18 лет, наоборот, наблюдается стремительное увеличение числа случаев заболевания гепатитом В в связи с распространением наркомании [10, с.71].

Удельный вес гепатита D в структуре острых и хронических гепатитов резко уменьшился. Если раньше (до 1992 года) доля гепатита D в структуре острых вирусных гепатитов составляла 2%, хронических вирусных гепатитов - 10%, то в настоящее время коинфекция В и D практически не встречается, а суперинфекция вирусом D имеет место лишь у 1% больных с хроническим гепатитом В и носителей HBV.

Гепатит С в этиологической структуре острых вирусных гепатитов у детей до 14 лет составляет не более 1%, хронических вирусных гепатитов - 41%, вирусных гепатитов у соматических больных - 49%.

Гепатит Е в средней полосе России у детей практически не встречается, а гепатиты G и TTV регистрируются только в структуре хронических заболеваний печени, где их удельный вес не превышает 1-5% [5, с.27].

Клиническая картина гепатитов практически сходна.

Вирус гепатита А проникает через рот в пищеварительный тракт, поступает в кровь из тонкой кишки, затем попадает в печень, где размножается, при этом происходит некроз отдельных гепатоцитов. Массивного некроза печеночной паренхимы не возникает, поэтому заболевание относительно легкое, и в большинстве случаев его можно вылечить. Значительная часть вируса, которая размножается в гепатоцитах, выводится в фекалии перед желтухой. Вирус не остается в крови, в клетках печени, поэтому при гепатите А отсутствуют вирусоносители и хронизация инфекционного процесса. Повреждение клетки приводит к нарушению белкового, углеводного, пигментного обмена, и повышение некоторых ферментов (альдолазы, аминотрансфераз). Снижает барьерную и детоксикационную функцию печени.

Выделяют три клинические формы гепатита А :

- Желтушную;

- Безжелтушную;
- Бессимптомную.

Желтушный период наступает при увеличении билирубина в два раза выше нормы. Течение заболевания, как правило, доброкачественное, без осложнений, без развития хронических форм. У детей чаще встречается безжелтушная форма. Иммуитет после перенесенного заболевания формируется стойкий, пожизненный [1, с.56].

Гепатиты В и с протекают от 6 недель до 6 месяцев. В преджелудочковая форма, начало заболевания происходит постепенно, подъем температуры тела не происходит, характеризуется высыпаниями на коже из-за крапивницы, боль в крупных суставах, зуд кожи. Перед появлением желтухи, увеличение печени, изменения цвета мочи, повышение активности ферментов в крови. При появлении желтухи усиливается слабость, пропадает аппетит, тошнота, рвота, сухость и горечь во рту, беспокоит головокружение. В период желтухи, увеличение печени не остановить, у некоторых больных может увеличиться селезенка. Изменения в моче и крови такие же, как при гепатите А, но содержание билирубина в сыворотке обычно выше. Тест тимола не увеличивается, но протромбиновый индекс снижается. Желтуха обычно усиливается с ростом желтухи в сыворотке крови Примечание: высокое содержание билирубина, резкое повышение активности фермента, значительное снижение протромбинового индекса, снижение пробы сулема. При дальнейшем увеличении интоксикации развивается острая печеночная энцефалопатия [6, с.76].

Итак, в ходе изучения и анализа медицинской литературы было выявлено, что вирусные гепатиты – это группа распространенных и опасных для человека инфекционных заболеваний, которые довольно значительно различаются между собой, вызываются разными вирусами, но все же имеют общую черту – это заболевание, поражающее в первую очередь печень человека и вызывающее ее воспаление. Поэтому вирусные гепатиты разных видов часто объединяются под

названием «желтуха» – по одному из наиболее распространенных симптомов гепатита. Гепатиты существуют в нескольких разновидностях: А, В, С, D, Е.

1.2. Лабораторная диагностика при гепатитах

Клиническая лабораторная диагностика имеет ведущее значение в гепатологии. Биохимические тесты не являются строго специфичными, но по их результатам можно сделать заключение о функциональном состоянии органа, подтвердить повреждение печени, а также судить об активности и тяжести процесса.

Лабораторная диагностика заболеваний печени позволяет точно определить причину и локализацию нарушений. Неправильное функционирование печени может проявляться следующими симптомами:

- желтушность кожных покровов и склер,
- потемнение мочи,
- постоянная тошнота,
- тяжесть и боль в правом боку,
- потеря аппетита,
- увеличение размеров живота,
- кровотечения (носовые, подкожные),
- нарушения пищеварения и др.

Некоторые заболевания печени имеют выраженные проявления, другие не вызывают никакого дискомфорта. Кроме того, желчнокаменная болезнь, панкреатит, заболевания желудочно-кишечного тракта может быть причиной подобных симптомов. Именно поэтому лабораторное исследование заболеваний печени – один из самых точных методов назначения правильного лечения [3, с.35].

Из-за отсутствия нервных окончаний в печени, диагноз на ранней стадии заболевания этого жизненно важного органа вызывает определенные трудности. Одним из ранних признаков поражения печени является желтуха. Поэтому особое внимание следует уделять цвету кожи и склеры глаз, а при их

патологическом пожелтении сразу проходить детальную диагностику заболеваний печени(Табл. 1).

Таблица 1

Дифференциальная диагностика желтух

	Кровь		Моча	Кал	
	Прямой билирубин	Непрямой билирубин	Уробилин	Стеркобилин	
N (норма)	N	N	-	N	окрашенный
Паренхиматозная желтуха	↑↑↑	↑	↑↑↑	-	бесцветный
Обтурационная желтуха	↑↑↑	↑	-	-	бесцветный
Гемолитическая желтуха	+ -	↑↑↑	-	↑↑	окрашенный

В последние годы в гематологии широко внедряется и активно используется посиндромная клиничко-биохимическая Лабораторная диагностика, изучается спектр ферментов, дисбаланс пигментного обмена и метаболизма углеводов, липидов и белков. Его применение эффективно уже на ранних стадиях гепатита, так как оценка характера поражения гепатоцитов и дифференциальная диагностика заболеваний в этот период могут проводиться только на основании лабораторных исследований. Направление биохимических изменений при некоторых заболеваниях печени представлено таблице 2.

Таблица 2

Направленность биохимических сдвигов при гепатитах и заболеваниях печени

Лабораторный тест	ОВГ	ХАГ	Жировая дистрофия печени	Цирроз печени	Первичный билиарный цирроз	Обтурация жёлчевыводящих путей
АсАТ	↑↑	↑	↓	↑↑	↑↑	↑↑
АлАТ	↑↑↑	↑↑	↓	↑	↑	↑
ЩФ	↑	↑	↑	N	↑	↑↑
ГГТП	↑	N	↑	N	↑	↑
ЛДГ	↑	↑	N	N	N	↑
Альбумины	↓	↓	↓	↓	↓	N
Глобулины	↑↑	↑↑	N	↑	↑	N
ТАГ	↑	N	↑	N	N	N
ФЛ	↑	N	N	N	↑	↑
ХС общий	N	N	↑	↓	↑	↑
ЛПНП	N	N	↑	N	↑	↑
Факторы свёртывания	N	↓	N	↓	N	N
Билирубин общий	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Свободный билирубин	↑	↑	N	N	N	N
Связанный билирубин	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Сулемовая проба	-	↓	-	↓	↓	↓
Тимоловая проба	↑↑	↑↑	-	↑↑	↑	↑

Методы биохимического исследования функции печени, именя

диагностическое значение, способствуют уточнению диагноза и суждению о состоянии больного, определению степени активности патологического процесса и эффективности проведенного лечения.

Этиологическая диагностика вирусных гепатитов основывается на совокупных клинико-лабораторных данных (Рис. 4)

Диагностические признаки	ВГС	ВГВ	ВГD	ВГА	ВГЕ
Возраст больных	Все возрастные группы	Все возрастные группы	Все возрастные группы	Старше года	Старше года
Инкубационный период	от 2 нед. до 3 мес.	2-6 мес.	от 2 нед. до 6 мес.	до 45 дней	до 45 дней
Начало заболевания	постепенное	постепенное	острое	острое	острое
Интоксикация в преджелтушном периоде	слабо выражена	слабо выражена	часто выражена	выражена	выражена
Интоксикация в желтушном периоде	отсутствует или слабо выражена	выражена	выражена	отсутствует	выражена
Аллергическая сыпь	может быть	может быть	может быть	не бывает	не бывает
Тяжесть заболевания	легкие и безжелтушные формы	чаще среднетяжелые и тяжелые формы	тяжелые и злокачественные формы	легкие, безжелтушные и среднетяжелые формы	легкие и среднетяжелые формы
Длительность желтушного периода	около 2 нед.	3-5 недель	2-8 недель	2 недели	2-3 недели
Формирование хронического гепатита	часто, в 20-50% случаев	нередко первично-хронический гепатит	нередко первично-хронический гепатит	не наблюдается	не наблюдается
Серологические маркеры	анти-НСV анти-РНК НCV	НВsAg, НВeAg, анти-НВc IgM, ДНК НВV	РНК HDV, анти- HDV, анти-NDV IgM, НВsAG, НВeAg, анти-НВc IgM	анти-НАV IgM	анти-HEV IgM

Рис. 4. Дифференциально-диагностические признаки вирусных гепатитов

Представленные критерии следует считать ориентировочными, так как на их основе можно провести дифференциальный диагноз лишь при групповом анализе. При этом, клинические признаки можно отнести к разряду опорных, эпидемиологические – наводящих, тогда как лабораторные признаки имеют решающее значение на всех этапах течения болезни [5, с.45].

Вирусные гепатиты (ВГ) – большая группа инфекционных заболеваний человека, характеризующихся преимущественным поражением печени.

Заболелания имеют сходную клиническую картину, но различаются этиологией, эпидемиологией, патогенезом и исходами (Табл. 3).

Таблица 3

Общие характеристики вирусных гепатитов

Заболелание возбудитель	Геном вируса	Способ передачи	Диагностические тесты
Гепатит А HAV	Одноцепочечная РНК, 7500 осн.	Энтеральный	HAV RNA, HAVAg, антитела к вирусу
Гепатит В HBV	Двухцепочечная ДНК, 3200 осн.	Парентеральный	HBV DNA, HBsAg, HBeAg, антитела к вирусным антигенам
Гепатит С HCV	Одноцепочечная РНК, 9500 осн.	Парентеральный	HCV RNA, антитела к вирусным антигенам
Гепатит D HDV	Одноцепочечная РНК, 1700 осн.	Парентеральный	HDV RNA, HDV Ag, антитела к вирусу
Гепатит E HEV	Одноцепочечная РНК, 7500 осн.	Энтеральный	HEV RNA, антитела к вирусу
Гепатит G HGV	Одноцепочечная РНК, 9500 осн.	Парентеральный	HGV RNA

Гепатит А (ГА) вызывается РНК-содержащим энтеровирусом 72 типа из семейства Picornaviridae, открытым в 1973 году. Вирус обладает одноцепочечной молекулой РНК, состоящей из 7478 оснований и кодирующего белка, который состоит из 2227 аминокислот. Вирусный белок впоследствии расщепляется протеазами на структурные и неструктурные белки. Структурные белки включают полипептиды оболочки (VP1, VP2, VP3, VP4), неструктурные – хеликазу, РНК-зависимую РНКполимеразу и цистеинсодержащую протеазу. Существуют 4 генотипа вируса, различающихся структурой участка, который кодирует полипептид VP1, однако варибельность генома не затрагивает антигенную структуру вируса. Иммунодоминантный эпитоп, к которому

образуются нейтрализующие антитела, является общим для всех генотипов вируса [6, с.76]. Поэтому все генотипы вируса относятся к одному серотипу. Следовательно, тестсистемы для обнаружения антител к вирусу выявляют их независимо от географического происхождения вируса.

Маркеры инфекции

1. Антиген вируса (HAV Ag)

Выявляется иммуноферментным методом в кале больного в конце инкубационного периода (через 10-20 дней после заражения), в продромальном периоде и в течение 1-3 дней после появления желтухи. В самом начале периода Гепатит А антиген вируса обнаруживается только у 20-50% больных. Определение не используется в клинической практике.

Эпидемиологи используют обнаружение HAVAg в объектах окружающей среды (воде) для обнаружения источника инфекции. Это возможно только после предварительной концентрации испытуемого материала в 1000 раз и более

2. Антитела к вирусу класса IgM

Выявляются иммуноферментным и радиоиммунологическим методами в сыворотке/плазме крови в начале заболевания независимо от наличия или отсутствия клинических симптомов. Эти антитела появляются в сыворотке еще в преджелтушный период, за 3–5 дней до появления клинических симптомов. Титр антител быстро нарастает; максимальная их концентрация сохраняется на протяжении 1,5–6 месяцев. Спустя 1 год после выздоровления антитела в крови не обнаруживаются. Выявление антител класса IgM указывает на острое заболевание. Это основной тест для диагностики вирусного гепатита А.

Примерный серологический профиль, характерный для ВГА представлен на рисунке 5.

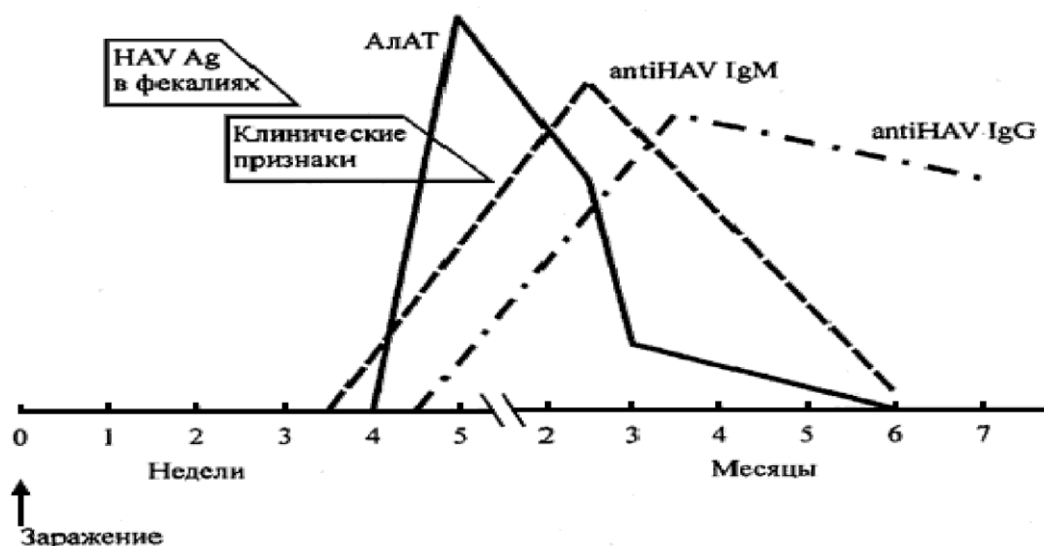


Рис. 5. Примерный серологический профиль, характерный для вирусного гепатита А

3. Антитела к вирусу класса IgG

Выявляются иммуноферментным методом в сыворотке/плазме крови в начале заболевания, несколько позже, чем anti-HAV IgM, но концентрация их выше. После выздоровления anti-HAV IgG обнаруживаются в крови пожизненно и рассматриваются как показатель иммунной защиты против вируса. Наличие anti-HAV IgG при отсутствии anti-HAV IgM указывает на факт перенесенного в прошлом вирусного гепатита А (маркер пастинфекции) [6, с.23].

Уровень anti-HAV IgG может быть определен количественно с целью оценки динамики поствакцинального иммунного ответа при вакцинировании против гепатита А.

4. РНК вируса

Выявляется в сыворотке крови, фекалиях, воде и пищевых продуктах. Выявление РНК ВГА в сыворотке коррелирует с максимальным уровнем противовирусных антител класса IgM; в фекалиях указывает на «инфекционность» больного; в воде и пищевых продуктах – на их зараженность вирусом.

Вирусный гепатит В

Вирус гепатита В (hepatitis B virus, HBV) относится к ДНКсодержащим вирусам семейства *Herpadnaviridae*.

Вирусный гепатит В – одна из самых сложных по патогенезу и разнообразная по своим проявлениям вирусная инфекция. Острый вирусный гепатит В в большинстве случаев заканчивается выздоровлением и только у 5–10% больных переходит в хроническую форму. Хронический вирусный гепатит В имеет две стадии – репликативную и интегративную. Дифференцировка между формами ВГВ определяется обнаружением специфических антигенных (HBs-, HBe-антигены), иммунологических (антитела класса IgM и IgG к HBs-, HBcor-, HBe антигенам) или генетических (нуклеотидные последовательности ДНК ВГВ) маркеров этой инфекции в крови, лимфе и других биологических жидкостях организма, а также в клетках и тканях различных органов [9, с.32].

Вирионы HBV выглядят как сферическая частица диаметром 42-45 Нм, имеют наружную липопротеиновую мембрану, внутреннюю оболочку и нуклеокапсид. Внешняя оболочка образована поверхностным антигеном- HBsAg, с белками *pres1*-и *preS2*, распределенными снаружи вируса. Эти белки ответственны за прикрепление и проникновение вируса в клетки печени. Нуклеокапсид состоит из ДНК, фермента ДНК-полимеразы и нескольких белков: *Hbcag*, *HBeAg* и *Hbsag*. Геном вируса представляет собой круговую молекулу ДНК, состоящую из участков в виде одноцепочечных и двухцепочечных структур (рис. 6). Вирусная ДНК состоит из 3200 нуклеотидов и объединяет четыре гена (P, C, S и X). Существует не менее 6 генотипов HBV (A, B, C, D, E, F).

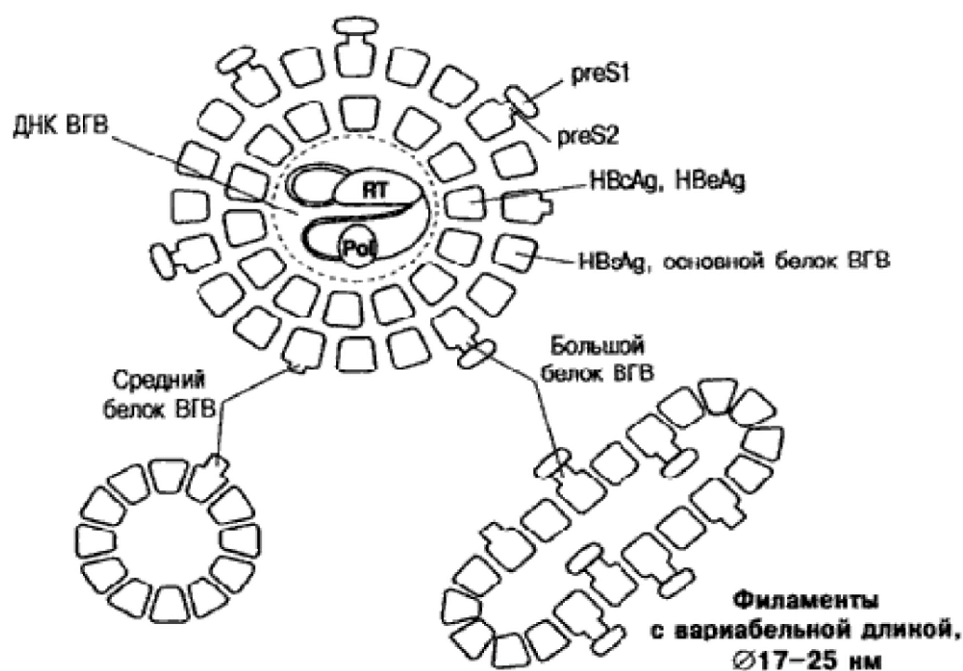


Рис. 6. Структура вируса гепатита В

ВГВ обладает мутационной изменчивостью, с чем могут быть связаны случаи ациклического течения заболевания. Так, кроме нормального «дикого» HBV-варианта, существуют мутантные формы: вариант Сенегал, при котором сохраняется продукция HBsAg, но не определяются антитела к HBcorAg; HBVe(-), при котором не определяется HBeAg, и др. Вирус гепатита В является псевдоретровирусом, т. е. его ДНК может частично встраиваться в геном гепатоцитов [1, с.25].

Основой лабораторной диагностики инфекции HBV является определение серологических маркеров: HBsAg, HBeAg, anti-HBcor класса IgM и IgG, anti-HBe и anti-HBs, ДНК HBV (Рис. 7).

Схема лабораторной диагностики ВГВ

1. Первичное массовое обследование на ВГВ – определение методом ИФА в сыворотке крови HBsAg (инфицированность).
2. Определение панели серологических маркеров для уточнения стадии заболевания и активности инфекции.
3. ПЦР-анализ – определение генетического маркера ДНК ВГВ для подтверждения диагноза ВГВ, мониторинга хронического течения, оценки

эффективности проводимой терапии.

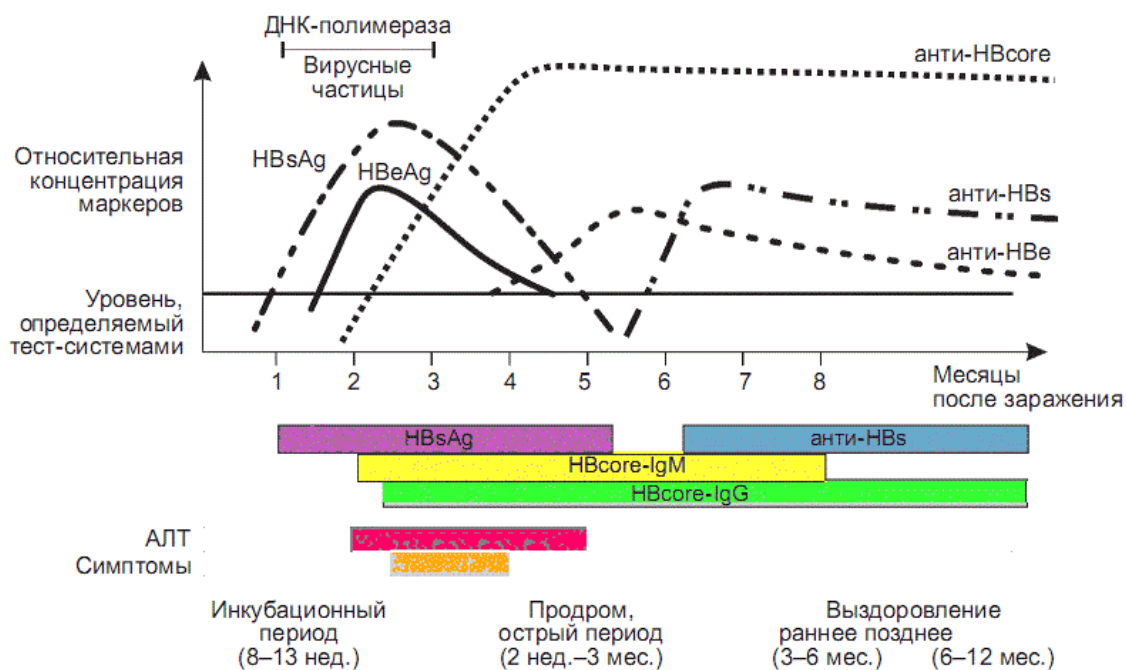


Рис. 7. Маркеры ВГВ

(Табл. 4).

Таблица 4

Серологические маркеры вирусных гепатитов

Серологические маркеры	Этиология хронических вирусных гепатитов				
	Фаза репликации	Фаза интеграции	В и D	D	C
HBsAg	+	+	+	+	-
HBeAg	+	-	+	-	-
Anti-HBc IgM	+/-	-	+/-	-	-
Anti-HBc (суммарные)	+	+	+	+	-
Anti-HBe (суммарные)	-	+	-	+	-
HDAg	-	-	-	+/-	-
Anti-HD IgM	-	-	+/-	+/-	-

Из биохимических показателей для гепатита В характерно наличие нормальных значений пробы тимола, что резко контрастирует с высокими показателями, характерными для гепатита А. из специфических тестов решающее значение имеет обнаружение в сыворотке крови поверхностного антигена вируса гепатита В – HBsAg, являющегося основным маркером заболевания, зарегистрированного задолго до появления клинических признаков заболевания и на протяжении преджелудочкового и желтушного периодов. Важно отметить, что при остром течении болезни наличие HBsAg исчезает из крови к концу первого месяца от начала желтухи [10, с.26]. Дальнейшее обнаружение HBsAg указывает на длительное или хроническое течение заболевания. Активная репликация вируса гепатита В показана обнаружением ДНК HBeAg и HBV в крови. Из других сывороточных маркеров обнаружение анти-HBV IgM в крови имеет большое диагностическое значение. Они находятся в пре-желудочковой период, в течение всего желтуха периода и в начальном периоде реконвалесценции. Титр анти-HBc IgM уменьшается по

мере активной репликации вируса. Полное исчезновение этих антител из циркуляции обычно происходит через несколько месяцев после завершения острой фазы болезни, что указывает на клиническое выздоровление. Высокие титры анти-НВс IgM наблюдаются у всех пациентов, независимо от тяжести заболевания в кратчайшие сроки и на протяжении всей острой фазы заболевания, в том числе в тех случаях, когда HBsAg не обнаруживается из-за снижения его концентрации, как это происходит, например, при фульминантном гепатите или позднем поступлении в стационар. С другой стороны, отсутствие анти-НВс IgM у пациентов с клиническими признаками острого гепатита позволяет исключить НВ-вирусную этиологию заболевания с высокой степенью достоверности [4, с.46].

Особенно информативным является определение анти-НВс IgM в случае смешанного гепатита или наложения гепатита А, гепатита D или гепатита С на хронический носитель HBV. Обнаружение HBsAg в этих случаях, казалось бы, подтверждает гепатит В, но отрицательные результаты по анти-НВс IgM позволяют однозначно интерпретировать такие случаи, как стратификация другого вирусного гепатита на хронический носитель HBV и, наоборот, обнаружение анти-НВс IgM, независимо от наличия HBsAg, указывает на активный текущий гепатит В. Высокоинформативным тестом следует считать обнаружение в крови антител к поверхностному антигену. Обнаружение анти-НВс всегда указывает на полное выздоровление от инфекции HBV [7, с.86].

Диагностика гепатита D основана исключительно на выявлении сывороточной РНК HDV или антител к вирусу D (анти-HDV класса IgM или общих антител). Выявленные маркеры могут отражать коинфекцию вирусом гепатита В или суперинфекцию вируса D хронической HBV-инфекцией во время репликации или интеграции вируса гепатита В. Коинфекция сыворотки одновременно обнаруживает маркеры острого гепатита В (HBsAg, HBeAg, HBV ДНК и анти-НВс IgM) и маркеры острого гепатита D (HDV РНК и анти-HDV). Дельта-суперинфекция при репликации HBV обнаруживает ДНК HBV и анти-HDV IgM и одновременно маркеры активного гепатита В: анти-НВс, HBeAg,

ДНК HBV, анти-HBС IgM. Для диагностики суперинфекции HDV на стадии интеграции HBV (хронический гепатит D) первостепенное значение имеет обнаружение РНК HDV и анти-HDV IgM при отсутствии HBV и анти-HBС IgM ДНК в сыворотке крови, но при наличии HBsAg и анти-HBe. Диагноз гепатита С ставится на основании обнаружения в сыворотке крови методом ИФА специфических антител к структурным и неструктурным белкам вируса, а также РНК HCV методом ПЦР [5, с.46].

Клинически диагностировать гепатиты G и TTV практически невозможно. Мысль о возможности этих форм вирусных гепатитов должна возникать в том случае, когда у пациента с признаками гепатита получены отрицательные результаты обследования на вирусные гепатиты А, В, С и в случае, если у таких больных бывает положительный результат на РНК HGV (вирусный гепатит G) или ДНК TTV (вирусный гепатит TTV).

ГЛАВА 2. ПРАКТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МАРКЕРОВ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Практическая часть исследования проводилась в клиничко-диагностической лаборатории ОГБУЗ «Городская больница №2 г. Белгорода» (Рис. 8).



Рис. 8. Прохождение преддипломной практики

Во время прохождения преддипломной практики было обследовано методом ИФА 1709 человек на наличие маркеров вирусных гепатитов В и С. Исследование проводилось на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит» (Рис. 9).



Рис. 9. Автоматический иммуноферментный анализатор «Лазурит»

Из 1709 человек обследованных: 920 мужчин и 789 женщин (Рис. 10).

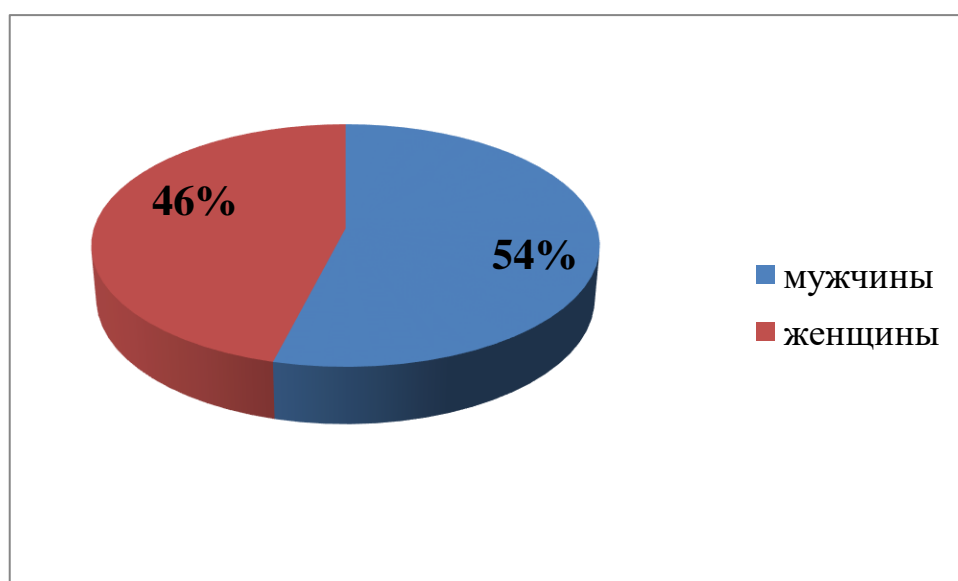


Рис. 10. Половой состав обследованных пациентов.

Возрастной состав: от 18 до 60 лет 1352 человека и от 60 лет и старше 357 человек (Рис. 11).

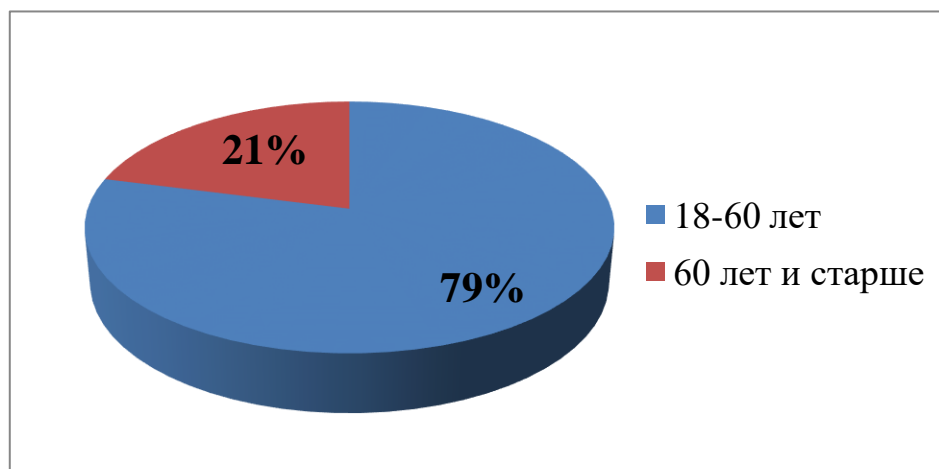


Рис. 11. Возрастной состав обследованных пациентов.

Из диаграмм видно, что мужчин и женщин было обследовано поровну, и основная масса обследованных пациентов трудоспособного возраста.

В результате исследования у 23 человек был обнаружен HBsAg – положительный маркер гепатита В. и у 76 человек были обнаружены антитела к вирусному гепатиту С – АНТИ-НСV. В процентном соотношении положительные результаты представлены на рисунке 12.

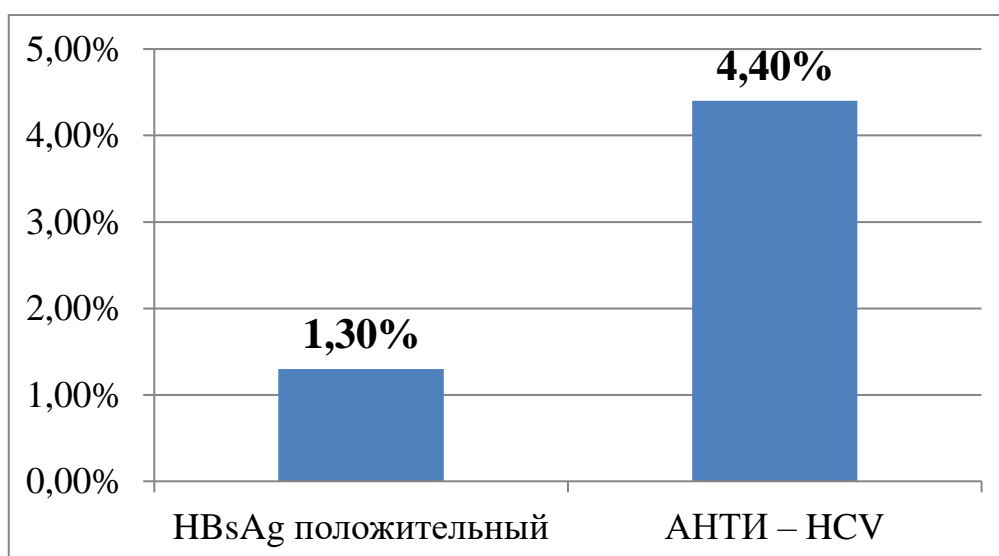


Рис. 12. Положительные результаты при обследовании пациентов.

Полученные результаты не противоречат среднестатистическим данным. Согласно статистики, при скрининговом обследовании пациентов положительные результаты вирусного гепатита С в 4 – 4,5 раз чаще чем результаты вирусного гепатита В, потому что в национальный календарь прививок входит вакцинация против гепатита В.

Полученные положительные результаты при скрининговом обследовании подлежат обязательному проведению анализов уточняющих тестов. Для подтверждения положительных результатов вирусного гепатита В в ОГБУЗ «Городская больница №2 г. Белгорода» используется набор реактивов ИФА – HBsAg – подтверждающий тест. Для подтверждения положительных результатов вирусного гепатита С используется набор реактивов ДС – ИФА – АНТИ – HCV – СПЕКТР – GM.

Всем пациентам с положительным результатом HBsAg был проведён подтверждающий тест. У всех 23 человек подтвердился диагноз – вирусный гепатит В, что составило 100% (Рис. 13).

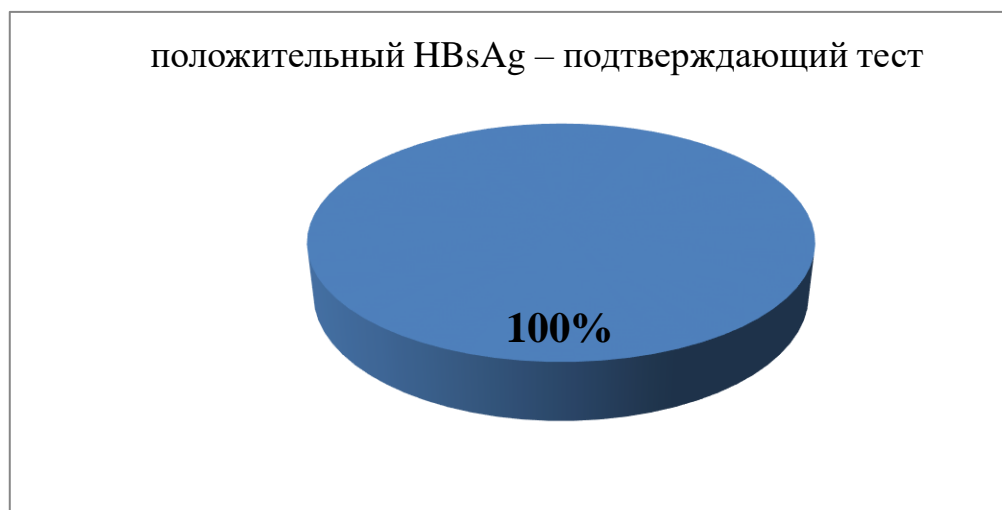


Рис. 13. Подтверждение положительных результатов гепатита В.

Так же всем пациентам с положительным результатом гепатита С был проведён подтверждающий тест АНТИ – HCV – СПЕКТР – GM. У всех 76 человек подтвердился диагноз – вирусный гепатит С, что составило 100% (Рис. 14).



Рис. 14. Подтверждение положительных результатов гепатита С

Кроме ИФА обследования некоторым пациентам был проведен экспресс-анализ на вирусные гепатиты В и С. Всего было обследовано 212 пациентов. Из них положительных результатов гепатита В – 1 человек, положительных результатов гепатита С – 14 человек (Рис. 15).

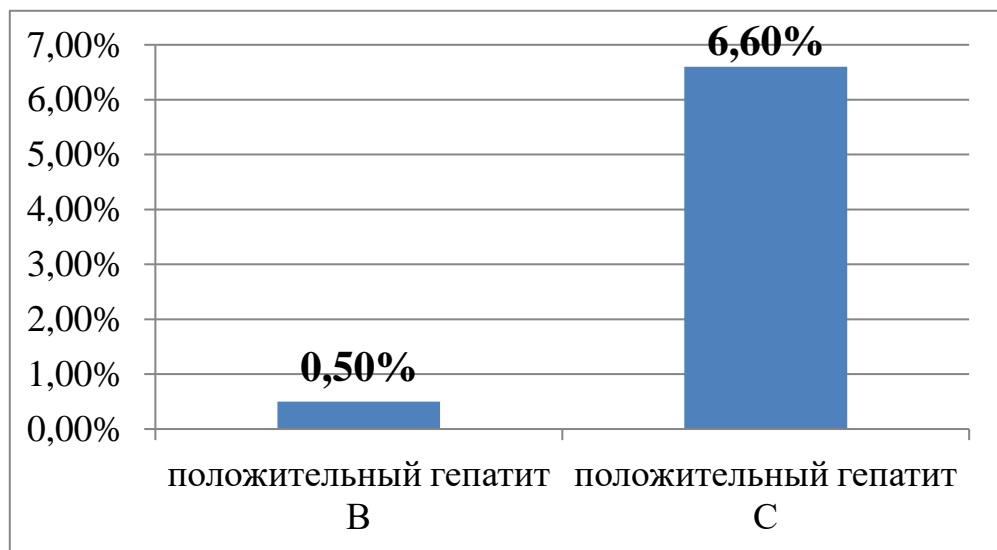


Рис. 15. Положительные результаты при экспресс-анализе.

При проведении подтверждающих тестов были получены следующие результаты: подтвердился положительный результат гепатита В в 100% случаев, гепатита С в 91% случаев (Рис. 16).

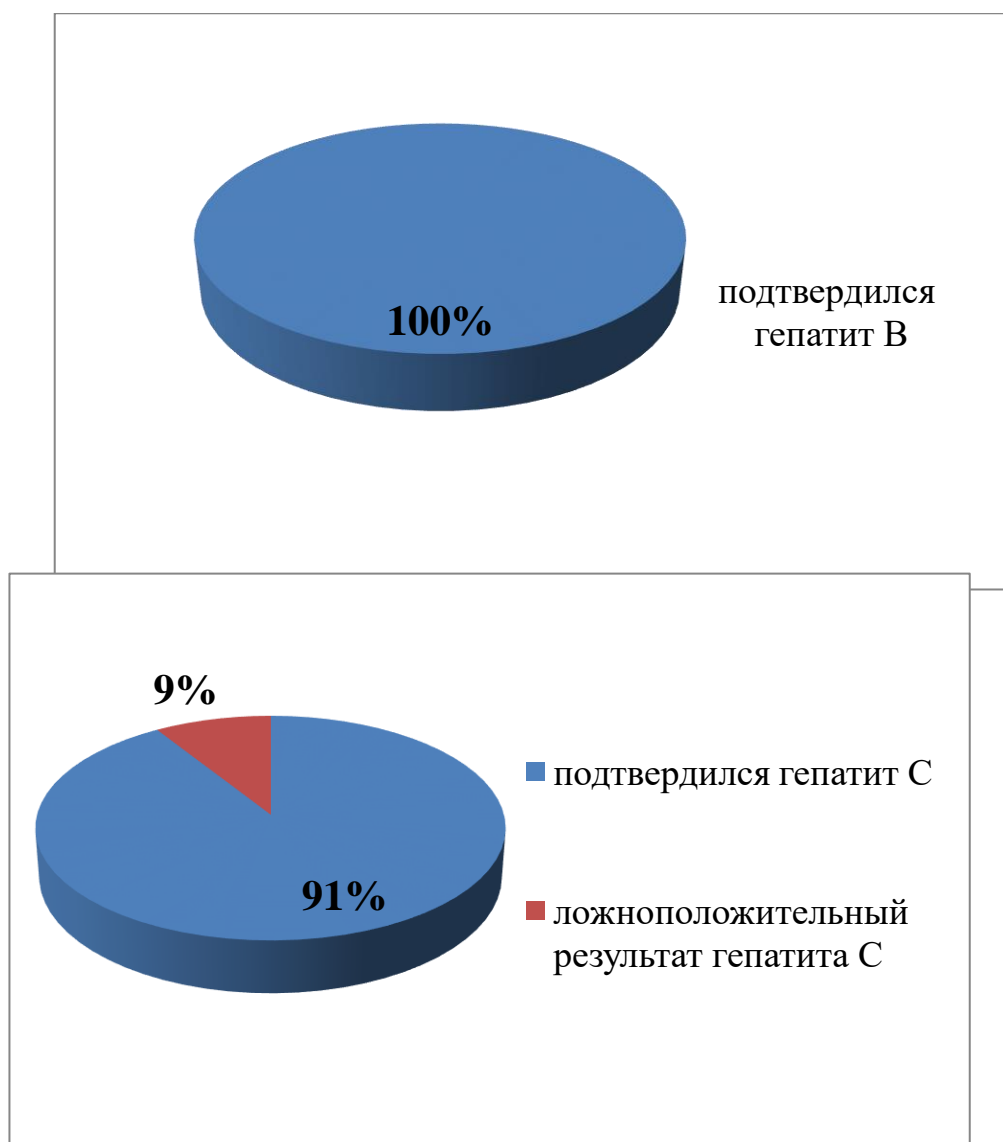


Рис. 16. Результаты подтверждающих тестов гепатитов В и С.

Опираясь на проделанную работу можно сделать вывод, что актуальнее и качественнее использовать метод ИФА для выявления гепатитов В и С нежели экспресс-метод. Разница между проделанными методами, состоит в том, что анализы, сделанные по методу ИФА с положительным ответом, проверяются уточняющими тестами, и всегда подтверждаются, в экспресс-методе положительные реакции, при проведении уточняющего теста могут оказаться ложноположительным или ложноотрицательными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема вирусных гепатитов, по-прежнему, остается одной из центральных для здравоохранения всего мира и России. Значительный объем новой информации определяет необходимость их обобщения и соотношения с уже известными и ранее сформулированными положениями вирусных гепатитов. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире ежегодно регистрируется от 100 до 200 млн. человек – хронических носителей вируса гепатита С. По прогнозам ВОЗ, в ближайшие 10—20 лет на 60% может увеличиться число больных циррозом печени, на 68% – раком, и в два раза возрасти смертность от других печеночных заболеваний.

Заболеваемость вирусными гепатитами в настоящее время приобретает эпидемический характер. Поэтому все люди, имеющие профессиональный контакт с кровью, попадают в группу риска и могут инфицироваться. В благоприятных условиях достаточно всего 10 вирионам гепатита В проникнуть в кровеносное русло человека, чтоб дать толчок к развитию болезни.

Проблема диагностики хронических вирусных гепатитов заключается в том, что протекают они в своем большинстве латентно.

На основании проведенной работы сделаны выводы:

1. Вирусные гепатиты занимают ведущее место среди заболеваний печени. Выделяют 7 этиологически самостоятельных вирусных гепатитов: А, В, С, D, Е, G, TTV. В структуре заболеваемости вирусными гепатитами ведущими являются ВГА, ВГВ, ВГС.

2. Для лабораторной диагностики вирусных гепатитов наиболее информативными являются – иммунологические исследования. Счаще всего используются серологические маркеры: ВГА – антиген вируса НАV Ag , ВГВ – поверхностный антиген HBsAg, ВГС – антитела к вирусу АНТИ-НСV.

3. При скрининговых обследованиях необходимо подтвердить полученные положительные результаты подтверждающими тестами. Для

подтверждения положительных результатов вирусного гепатита В используется HBsAg – подтверждающий тест, для подтверждения положительных результатов вирусного гепатита С используется тест АНТИ-НСV – СПЕКТР-ГМ.

4. Наиболее информативными и достоверными результатами при диагностике вирусных гепатитов являются иммунологические методы. При проведении исследований экспресс-методами велика доля ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Профилактика вирусных гепатитов в настоящее время становится одной из главных проблем здравоохранения. Это связано с повсеместным распространением вирусных гепатитов, высоким уровнем заболеваемости, частотой хронизацией течения, развитием тяжелых форм (цирроз, рак печени). В настоящее время разработаны вакцины против гепатита А и В. С помощью вакцин вполне реально снизить заболеваемость этой опасной инфекции. Прививки вакцинами создают стойкий иммунитет длительностью 5-10 лет.

Медицинская сестра обязана знать, что для всех типов инфекции гепатита существует ряд правил, соблюдение которых поможет избежать попадание вируса в организм.

Рекомендации

1. Во время работы следует иметь в виду, что любой биологический материал, полученный от больного, считается потенциально опасным для инфицирования вирусными гепатитами.

2. Взятие крови производится с соблюдением всех правил антисептики и используя средства индивидуальной защиты (перчатки, маска, защитные очки).

3. Кровь берется в вакуумные пластиковые пробирки и использованием двусторонней иглы и одноразового адаптера.

4. Транспортировка взятых образцов крови производится в

специальных пластиковых термоконтейнерах.

5. Направления на анализ хранятся отдельно от проб крови.
6. Перевязочный материал и одноразовый инструментарий утилизируется, как отходы класса Б.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ И ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анненкова, И.Д. Инфекционные болезни у детей: Учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов / И.Д. Анненкова, И.В. Бабаченко, Е.В. Баракина. – СПб.: СпецЛит, 2015.
2. Венгеров Ю.Я. Инфекционные и паразитарные болезни. Справочник практического врача / Ю.Я. Венгеров, Т.Э. Мигманов, М.В. Нагибина. – М.: МЕДпресс-информ, 2015.
3. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник // В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
4. Лобзин Ю. В. Инфекционные болезни от А до Я: терминологический словарь // под общ. ред. Ю. В. Лобзина. – Москва; Санкт-Петербург: Диля, 2015
5. Покровский В.И. Инфекционные болезни и эпидемиология // В.И. Покровский – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
6. Учайкин В.Ф. Инфекционные болезни у детей // В.Ф. Учайкин, Н.И. Нисевич, О.В. Шамшева, ГЭОТАР-Медиа, 2018.
7. Шамшева О.В. Вирусные гепатиты у детей // О.В.Шамшева. – М.: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития России; СПб.: СпецЛит, 2016.
8. Шувалова, Е.П. Инфекционные болезни // Е.П. Шувалова. – М.: Медицина, 2016.
9. Ющук, Н.Д. Инфекционные болезни // Н.Д. Ющук, Н.В. Астафьева и др. – М.: Медицина, 2016.