

В.А.Климов

**ИНФЕКЦИОННЫЕ
БОЛЕЗНИ
И БЕРЕМЕННОСТЬ**



**Москва
«МЕДпресс-информ»
2009**

УДК 616.9:618.2

ББК 55.1:57.16

К49

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Климов В.А.

К49 Инфекционные болезни и беременность / В.А.Климов. — М. :

МЕДпресс-информ, 2009. — 288 с. : ил.

ISBN 5-98322-553-7

Справочник посвящен проблемам ранней диагностики, дифференцированного выбора лечения и акушерской тактики при инфекционных заболеваниях во время беременности. Рассмотрены наиболее часто встречающиеся их виды, приводящие к патологическому течению беременности, осложнениям со стороны матери и плода. Отдельная глава посвящена вопросам диагностики и лечения внутриутробной инфекции. Каждый раздел книги четко структурирован в соответствии с алгоритмом изложения.

Особое внимание уделено вопросам посиндромной дифференциальной диагностики инфекционных заболеваний и ее особенностям во время беременности. Описание каждой нозологии сопровождается рекомендациями по выработке тактики ведения беременности, родов, послеродового периода, особенностям оказания помощи плоду и новорожденному.

Справочник предназначен для практических врачей — акушеров-гинекологов, инфекционистов, терапевтов, семейных врачей, — а также в качестве учебного пособия для врачей-интернов перечисленных специальностей.

УДК 616.9:618.2

ББК 55.1:57.16

ISBN 5-98322-553-7

© Климов В.А., 2009

© Оформление, оригинал-макет.

Издательство «МЕДпресс-информ», 2009

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	4
Предисловие	6
Раздел I. Вирусные гепатиты	7
Раздел II. Вирус иммунодефицита человека	74
Раздел III. Туберкулез	112
Раздел IV. Краснуха	136
Раздел V. Корь	144
Раздел VI. Ветряная оспа	150
Раздел VII. Инфекционный мононуклеоз	157
Раздел VIII. Токсоплазмоз	161
Раздел IX. Хламидийная инфекция	173
Раздел X. Герпетическая инфекция	180
Раздел XI. Цитомегаловирусная инфекция	197
Раздел XII. Энттеровирусная инфекция	209
Раздел XIII. Сифилис	212
Раздел XIV. Микоплазменная инфекция	228
Раздел XV. Папилломавирусная инфекция	236
Раздел XVI. Парвовирусная инфекция	248
Раздел XVII. Листерия	256
Раздел XVIII. Грипп	262
Раздел XIX. Малярия	266
Раздел XX. Внутриутробные инфекции	276
Литература	286

ПРЕДИСЛОВИЕ

Несмотря на огромные достижения медицины за последние годы, инфекционные заболевания во время беременности продолжают оставаться одной из серьезных медицинских и социальных проблем.

Значительная распространенность в популяции, ограничения в выборе методов лечения во время беременности, неблагоприятное влияние на плод и новорожденного обуславливают актуальность данной проблемы на сегодняшний день. При этом особая роль в решении этих проблем, а именно профилактики, диагностики, лечения, выборе тактики ведения беременности и родоразрешения, принадлежит акушеру-гинекологу. Однако без тесного взаимодействия со смежными специалистами — инфекционистами, терапевтами, гастроэнтерологами, врачами лабораторной и ультразвуковой диагностики — невозможно полноценное решение этих трудных вопросов.

Многие вопросы диагностики, профилактики и лечения внутриутробного инфицирования плода остаются нерешенными. Даже сегодня эта проблема ставит перед нами новые неожиданные задачи, решение которых часто жизненно необходимо. Поэтому пристальное внимание к инфекционным заболеваниям является абсолютно необходимым в акушерской практике и должно включать сотрудничество клинических и теоретических дисциплин, использование новых, современных методов диагностики и лечения, а самое главное — глубокое понимание патогенетических механизмов развития данной патологии.

Диагностика специфических инфекционных заболеваний даже в настоящее время более трудна, чем кажется на первый взгляд. Культивирование отдельных микроорганизмов до сих пор представляет собой трудную и дорогостоящую задачу, а патогенез многих инфекций остается до конца не изученным.

Мы попытались обобщить и структурировать современные сведения о наиболее важных и часто встречаемых инфекционных заболеваниях во время беременности. Об особенностях различных инфекционных заболеваний во время беременности, их влиянии на течение беременности и состоянии плода, методах лечения, выборе тактики ведения беременности и родоразрешения пойдет речь в этой книге.

Раздел I. ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

Определение

Вирусные гепатиты – группа заболеваний человека, вызванных гепатотропными вирусами с множественными механизмами передачи и проявляющихся преимущественным поражением печени с нарушением ее функций, интоксикационным, диспептическим синдромами и нередко гепатомегалией и желтухой.

60% случаев желтухи во время беременности обусловлены вирусными гепатитами. 80–90% гепатитов во время беременности вызваны облигатными гепатотропными вирусами А–G (табл. 1), в то время как факультативные гепатотропные вирусы (см. табл. 2) имеют вспомогательное значение (10–20% случаев). Необходимо отметить, что в настоящее время особую проблему составляют микст-гепатиты.

Классификация желтухи у беременных

I. Желтуха, связанная с гепатотропной инфекцией и вызванная:

- вирусным гепатитом А, В, С, D, E;
- цитомегаловирусом, вирусом герпеса;
- вирусом Эпштейна–Барр;
- лептоспирозом, спирохетозом, ВИЧ, сальмонеллезом, протозойной инфекцией, амебиазом.

Таблица 1

Вирусы, вызывающие гепатиты (облигатные гепатотропные вирусы)

Название	Нуклеиновая кислота	Оболочка	Семейство
HAV	РНК	Нет	<i>Picornaviridae</i>
HBV	ДНК	Есть	<i>Hepadnaviridae</i>
HCV	РНК	Есть	<i>Flaviviridae</i>
HDV	РНК	Есть	Блуждающий ряд <i>Delteavirus</i>
HEV	РНК	Нет	<i>Caliciviridae</i>
HTV	РНК	Нет	Не классифицирован
HGV	РНК	Есть	<i>Flaviviridae</i>
TTV	ДНК	Нет	<i>Circiniviridae</i>
SENV	ДНК	Нет	<i>Cirkoviridae</i>

Примечание. TTV и SENV – вирусы названы по инициалам больных, у которых впервые были обнаружены.

Таблица 2

Вирусы, вызывающие гепатиты (факультативные гепатотропные вирусы)

Название	Нуклеиновая кислота	Оболочка	Семейство
ЦМВ	ДНК	Многослойная комплексная	<i>Herpesviridae</i>
ВВЗ	ДНК	Многослойная комплексная	<i>Herpesviridae</i>
ВЭБ	ДНК	Многослойная комплексная	<i>Herpesviridae</i>
ВПГ 1-го и 2-го типов	ДНК	Многослойная комплексная	<i>Herpesviridae</i>
Аденовирусы	ДНК	Нет	<i>Adenoviridae</i>
Коксаки А и В (энтеровирусы)	РНК	Нет	<i>Picornaviridae</i>
ЕСНО (энтеровирус)	РНК	Нет	<i>Picornaviridae</i>
Вирус кори	РНК	Есть	<i>Paramixoviridae</i>
Вирус краснухи	РНК	Есть	<i>Togaviridae</i>

II. Желтуха, связанная с патологией беременности:

- острая жировая дистрофия печени;
- холестатический гепатоз;
- HELLP-синдром;
- неукротимая рвота беременных.

III. Желтуха, не связанная с патологией беременности и гепатотропной инфекцией:

- механическая;
- обтурационная;
- гемолитическая;
- конституциональная;
- негемолитическая;
- вызванная поражением печени при сепсисе.

Клинико-лабораторные показатели, характерные для вирусных гепатитов:

- наличие преджелтушного периода;
- развитие желтухи;
- симптомы печеночно-клеточной недостаточности;
- гипербилирубинемия;
- гиперферментемия (более чем в 10 раз выше нормы);
- обнаружение маркеров вирусных гепатитов.

Вирусный гепатит А

Определение: острое инфекционное заболевание, вызванное вирусом гепатита А, преимущественно с фекально-оральным механизмом заражения; характеризуется наличием начального периода с повышением температуры тела, диспептическими, гриппоподобными явлениями, преимущественным поражением печени, симптомами гепатита, нарушением обмена веществ, нередко желтухой.

Этиология: вирус семейства *Picornaviridae*, род энтеровирусов.

Эпидемиология: основной источник инфекции — больной человек (строгий антропоноз).

Больной пациент начинает выделять возбудителя во внешнюю среду с фекалиями еще в инкубационном периоде, за 1–3 нед. до появления клинических симптомов. Контагиозность характерна с конца инкубационного периода, достигает максимума в продромальном периоде и сохраняется в течение нескольких дней разгара заболевания (после появления желтухи).

Средняя длительность виремии при вирусном гепатите А составляет 95 дней (от 36 до 391).

Частота перенесенного гепатита А в различных возрастных группах: младше 6 лет — менее 10%; 6–14 лет — 40–50%; старше 14 лет — 70–80%.

Контагиозность: исчезает на 10–14-й день заболевания.

Возбудитель содержится в фекалиях, моче, менструальной крови, сперме; в грудном молоке не определяется.

Вирусоносительство не наблюдается.

Механизм заражения: фекально-оральный (водный, пищевой, контактно-бытовой). Возможен парентеральный и половой пути заражения. Пути передачи вирусных гепатитов представлены в таблице 3.

Восприимчивость всеобщая; дети до 1 года маловосприимчивы вследствие наличия пассивного иммунитета, переданного от матери.

Сезонность: преимущественно летне-осенняя; характерно циклическое повышение заболеваемости через 3–5 и 7–20 лет в связи с изменением иммунной структуры популяции хозяев вируса.

Таблица 3

Пути передачи вирусных гепатитов

Способ заражения	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV	HGV
Половой	+/-	++	+	+	-	?
Перинатальный	+/-	+	+	+	+/-	+
Внутривенный (наркотики, лекарства)	-	+	++	+	-	+
С продуктами крови	-	+	++	+	-	++
Энтеральный	++	-	-	-	++	-

Иммунитет: стойкий, пожизненный.

Патогенез

Фазы патогенеза (Блюгер А.Ф.):

- эпидемиологическая фаза (проникновение возбудителя в организм человека);
- энтеральная фаза (размножение вируса в кишечнике);
- регионарный лимфаденит;
- первичная генерализация инфекции (проникновение возбудителя через кровь в паренхиматозные органы);
- гепатогенная фаза (проникновение вируса в печень). Возможны две формы поражения печени: процесс либо охватывает мезенхиму, не повреждая гепатоциты, либо отмечается умеренное поражение гепатоцитов (непосредственное цитопатическое действие вируса, иммунная атака на гепатоциты иммунной системой больного);
- фаза вторичной вирусемии (выход вируса из поврежденных клеток печени);
- фаза реконвалесценции.

После заражения вирус гепатита А из кишечника проникает в кровь и далее в печень, где после фиксации к рецепторам гепатоцитов проникает внутриклеточно. На стадии первичной репликации отчетливых повреждений гепатоцитов не обнаруживается. Новые поколения вирусов выделяются в желчные каналцы и далее поступают в кишечник и выделяются с фекалиями во внешнюю среду. Часть вирусной массы проникает в кровь, обуславливая развитие интоксикационной симптоматики продромального периода. Повреждения гепатоцитов, возникающие в ходе дальнейшего течения гепатита А, обусловлены не репликацией вируса, а иммуноопосредованным цитолизом.

В периоде разгара вирусного гепатита А морфологическое исследование позволяет выявить воспалительные и некробиотические процессы, происходящие преимущественно в перипортальной зоне печеночных долек и портальных трактах. Эти процессы лежат в основе развития трех основных клинико-биохимических синдромов: цитолитического, мезенхимально-воспалительного и холестатического.

К лабораторным признакам цитолитического синдрома относят: повышение активности ферментов АЛТ и АСТ (аланинамино- и аспаргатаминотрансферазы), уровня железа в сыворотке крови; снижение синтеза альбумина, протромбина и других факторов свертывания крови, эфиров холестерина. Начальным этапом цитолитического синдрома является повышение проницаемости мембраны гепатоцитов. Это обуславливает выход в кровь прежде всего фермента АЛТ, находящегося в цитоплазме печеночной клетки. Повышение активности АЛТ – ранний и надежный индикатор повреждения гепатоцита. Однако следует подчеркнуть, что цитолитический синдром развивается в ответ на любое повреждающее воздействие (токсины вирусов,

микробов, гипоксия, медикаменты, яды и др.), поэтому повышение активности АЛТ характерно не только для вирусных гепатитов.

Мезенхимально-воспалительный синдром характеризуется повышением уровня α - и γ -глобулинов всех классов, изменением коллоидных проб (снижение сулемового титра и повышение показателя тимоловой пробы).

Холестатический синдром проявляется повышением в крови уровня связанного билирубина, желчных кислот, холестерина, меди, активности щелочной фосфатазы, а также билирубинурией, уменьшением (исчезновением) уробилиновых тел в моче.

Благодаря действию комплексных иммунных механизмов (усиление интерферонпродукции, активизация естественных киллеров, увеличение активности антителзависимых киллеров) репликация вируса прекращается и происходит его элиминация из организма человека. Для гепатита А не характерно ни длительное присутствие вируса в организме, ни развитие хронической формы болезни. Однако иногда течение заболевания может быть модифицировано в случаях коинфекции или суперинфекции другими гепатотропными вирусами. У лиц с генетической предрасположенностью возможно развитие хронического активного аутоиммунного гепатита 1-го типа.

Классификация

I. По степени выраженности клинических проявлений:

1. Бессимптомная форма:

- субклиническая;
- инаппарантная (вирусоносительство).

2. Манифестная форма:

- желтушная (с синдромами цитолиза и холестаза);
- безжелтушная;
- стертая.

II. По длительности течения:

- острая;
- затяжная.

III. По степени тяжести течения:

- легкая;
- среднетяжелая;
- тяжелая.

IV. По периодам заболевания:

- инкубационный (10–50 дней, в среднем 15–30 дней);
- начальный (дожелтушный);
- желтушный;
- реконвалесценция.

V. По характеру осложнений:

- рецидивы заболевания;
- обострения заболевания;
- поражение желчевыводящих путей.

VI. По исходам заболевания:

- выздоровление без остаточных проявлений;
- выздоровление с остаточными проявлениями (постгепатический синдром);
- затяжная реконвалесценция;
- поражение желчевыводящих путей (дискинезия, холецистит).

Клиника

Инкубационный период: 14–28 дней (от 7 до 50 дней).

Начальный период (варианты течения: диспептический, гриппоподобный, астеновегетативный, смешанный): 3–7 дней.

Жалобы:

- острое начало;
- повышение температуры (не более 38,5°C) в течение 2–3 дней;
- общая слабость;
- отсутствие аппетита;
- возможны катаральные явления;
- тошнота, рвота;
- боль или чувство тяжести в подреберной или эпигастральной области.

Результаты осмотра:

- умеренное увеличение печени (может появиться на 2–3-й день заболевания), иногда – селезенки (10–20%);
- потемнение мочи за 2–3 дня до появления желтухи (холиурия), через день светлеет кал;
- кожный зуд.

Лабораторные признаки: повышение активности АЛТ и АСТ.

Желтушный период.

Жалобы:

- появляется субэтеричность склер;
- желтуха нарастает в течение 2–3 дней, сохраняется в течение 5–7 дней; затем подвергается обратному развитию;
- желтуха вначале появляется на слизистых оболочках мягкого нёба, уздечки языка, затем на коже лица, туловища;
- с появлением желтухи все клинические симптомы начального периода уменьшаются и исчезают (важный дифференциально-диагностический признак вирусного гепатита А).

Течение, как правило, легкое, только в 3–5% случаев – среднетяжелое, в 1–2% – тяжелое.

Результаты осмотра:

- увеличение печени, ее уплотнение, болезненность;
- увеличение селезенки (25–40% пациенток);
- возможна тенденция к брадикардии и гипотензии;
- обесцвечивание кала;
- светлеет моча (мочевой криз – уробилинурия прекращается, так как вследствие ахолии уробилиноген не образуется и в кровь не

Таблица 4

Клиническое течение вирусных гепатитов

Тип	Инкубационный период, нед.	Течение	Переход в хроническую форму, %	Карцинома печени
A	2–6	Мягкое	Нет	Нет
B	4–25	Часто тяжелое	Взрослые – 5–10. Новорожденные – до 90	Да (увеличивает в 250 раз)
C	2–20	Часто мягкое	30–70	Да
D	3–25	Часто тяжелое	2–50	Да
E	2–4	Возможно молниеносное	Да (частота неизвестна)	Нет
G	(?)	Мягкое	Нет	(?)

попадает), при легком течении на 3-й день, при среднетяжелом – на 5–6-й день.

Как правило, степень тяжести заболевания легкая или средняя, печеночная энцефалопатия и кома не развиваются, синдром холестаза не характерен.

Клиническое течение вирусных гепатитов представлено в таблице 4.

Лабораторные данные:

- гипербилирубинемия (преимущественно за счет прямого билирубина, максимальная гипербилирубинемия – в первые 3 дня);
- увеличение АЛТ и АСТ: умеренное увеличение АСТ, снижение коэффициента де Ритиса (АЛТ/АСТ), увеличение активности АЛТ в разведении в 8–10 раз);
- увеличение тимоловой пробы;
- увеличение γ -глобулинов;
- снижение протромбинового индекса (ПТИ), факторов свертывания крови II, V, VII, X (но геморрагический синдром наблюдается крайне редко);
- лимфопения с относительным лимфоцитозом, СОЭ, как правило, не изменяется.

Диагностика

Основные симптомы: боль или чувство тяжести в правом подреберье, кожный зуд, увеличение чувствительности кожи, потемнение мочи, повышение активности АЛТ (предшествует увеличению уровня билирубина).

В желтушном периоде: желтуха, ахолия (посветление кала), увеличение уровня билирубина, преимущественно прямой фракции. Учитывается эпидемиологический анамнез (развитие болезни после

контакта с больным вирусным гепатитом А или пребывание в неблагополучном районе в период, соответствующий инкубации вирусного гепатита А).

Специфическая диагностика: специфические антитела (анти-HAV) появляются в сыворотке крови, когда концентрация вируса в стуле уже резко снижена или не определяется. Антитела достигают максимальной концентрации только через несколько месяцев после инфицирования и циркулируют годами. Антитела класса IgG определяют надежный протективный иммунитет против вируса гепатита А. Специфическую серологическую диагностику гепатита А проводят посредством определения анти-HAV антител класса IgM, которые появляются уже через 14 дней после инфицирования, достигая максимума к 2–12 мес. Виремия в продромальном периоде и желтушной стадии определяется методом ПЦР.

Дифференциальный диагноз

Начальный (преджелтушный) период:

- грипп и другие респираторные инфекции;
- острый гастрит;
- пищевые токсикоинфекции.

Желтушный период:

- рак большого соска двенадцатиперстной кишки;
- хронический гепатит;
- цирроз печени;
- инфекционный мононуклеоз;
- лептоспироз;
- цитомегаловирусная инфекция;
- токсоплазмоз;
- псевдотуберкулез;
- гепатиты В, С, D, E.

Осложнения: обострения и рецидивы (2–5%).

В 15% случаев болезнь имеет пролонгированное течение или холестатический вариант течения. Затяжное течение характеризуется персистенцией в течение 1–3 мес. лабораторных признаков цитолиза без особой динамики в положительную сторону (у подавляющего большинства больных заканчивается выздоровлением).

Обострение заболевания: ухудшение клинических и лабораторных показателей в период угасания заболевания.

Рецидив заболевания: повторное возникновение клинико-биохимических изменений в период реконвалесценции спустя 1–3 мес. после клинического выздоровления и нормализации лабораторных показателей.

Первый признак восстановления функции печени – окрашивание кала.

Реконвалесценция: исчезновение клинико-лабораторных признаков и маркеров репликации вирусов, появление анти-HAV IgG.

Беременные с затяжным течением вирусного гепатита А, обострениями и рецидивами болезни нуждаются в тщательном обследовании для исключения возможной сочетанной инфекции (вирусный гепатит В и другие виды гепатитов) и связанной с ней хронизацией процесса.

Прогноз: благоприятный. Полное выздоровление наблюдается у 90% больных, у остальных отмечаются остаточные явления в виде гепатофиброза (постгепатитная гепатомегалия), астеновегетативного (постгепатитного) синдрома, поражения билиарной системы при неизмененных функциональных печеночных тестах. После перенесенного гепатита А иногда наблюдается синдром Жильбера, характеризующийся повышением в сыворотке крови уровня свободного билирубина при неизмененных других биохимических тестах.

Особенности течения вирусного гепатита А во время беременности:

- вирусный гепатит А наблюдается не чаще и протекает не тяжелее, чем у небеременных, сохраняется циклическое течение;
- характерно наличие выраженного кожного зуда (с увеличением срока беременности выраженность кожного зуда нарастает);
- в редких случаях (0,14%) вирусный гепатит А во время беременности имеет молниеносное течение и может привести к смерти матери.

Течение беременности на фоне вирусного гепатита А:

- вирус гепатита А не обладает неблагоприятным воздействием на течение беременности, на плод и новорожденного;
- в ранние сроки беременности диспептические проявления дожелтушного периода могут быть приняты за ранний токсикоз беременных;
- роды ухудшают течение гепатита А, поэтому желательнее провести родоразрешение по достижении стадии реконвалесценции;
- частота и виды акушерской патологии во время беременности, родов и послеродового периода не отличаются от таковых у здоровых беременных при своевременном начале лечения;
- при тяжелых формах гепатита А увеличивается частота преждевременных родов, фетоплацентарной недостаточности, риск кровотечений в послеродовом периоде;

Ведение беременности и родов при вирусном гепатите А:

- беременность не противопоказана женщинам, инфицированным вирусом гепатита;
- прерывание беременности на фоне гепатита приводит к ухудшению течения заболевания;
- обязательна госпитализация;
- терапевтические мероприятия в большинстве случаев ограничиваются назначением щадящей диеты с добавлением углеводов и уменьшением количества жиров (стол №5 — исключение из рациона жирных, копченых, маринованных продуктов, консер-

вов, мясных бульонов, сметаны, сала, крепкого чая, кофе, всех видов алкоголя), постельного режима в период разгара болезни, щелочного питья и симптоматических средств (в остром периоде инфузионная терапия желчегонными препаратами – сорбит или сульфат магния, которые не увеличивают продукцию желчи, а способствуют ее оттоку благодаря осмотическому эффекту) (основные направления терапии приведены в подразделе «Общие принципы лечения вирусных гепатитов во время беременности»);

- в периоде реконвалесценции назначают желчегонные препараты и, по показаниям, спазмолитические средства;
- гормональная контрацепция в послеродовом периоде допустима не ранее 8–12 мес. после заболевания;
- кормление грудью не противопоказано при условии соблюдения всех правил гигиены (уход за сосками).

Влияние вирусного гепатита А на плод:

- вирус через плаценту не проникает;
- случаи внутриутробного инфицирования плода не описаны.

Вирусный гепатит А у новорожденного:

- данные о заболеваемости новорожденных не отличаются от аналогичных показателей здоровых рожениц;
- вероятность инфицирования вирусом гепатита А новорожденного минимальна;
- новорожденные в специфической профилактике не нуждаются;
- у новорожденного на протяжении 3–6 мес. может определяться анти-HAV IgM (не является признаком инфицирования, так как может передаваться от матери).

Диспансеризация беременных и родильниц: повторное обследование через 1, 3 и 6 мес. после выписки.

Профилактика:

- наблюдение за контактными лицами на протяжении 35 дней;
- на протяжении 2 мес. после установления контакта с больным вирусным гепатитом прививки не проводят;
- возможно проведение пассивной иммунизации путем введения γ -иммуноглобулина в дозе 0,02 мл/кг (но не более 2 мл) внутримышечно беременным, контактировавшим с больным гепатитом А, однако через 7 дней после контакта введение препарата нецелесообразно.

Вирусный гепатит Е

Определение: острое инфекционное заболевание, клиническими проявлениями сходное с гепатитом А, обычно имеющее доброкачественное течение, однако у беременных и родильниц характеризующееся тяжелым течением с частым развитием печеночной энцефалопатии и высокой летальностью.

Этиология: *Hepatitis E virus*, РНК-содержащий.

Эпидемиология:

Источник инфекции: больные люди, преимущественно в начальной стадии заболевания.

Путь передачи: фекально-оральный; основное значение имеет водный путь передачи.

Иммунитет: стойкий, пожизненный, перекрестного иммунитета к другим видам гепатитов нет.

Восприимчивость: очень высокая (но инфицирующая доза в два раза выше, чем для гепатита А).

Патогенез: сходный с гепатитом А. Главный фактор патогенеза — цитопатическое действие вируса гепатита Е с цитолизом гепатоцитов. Не исключается и участие иммунных механизмов в некробиотических изменениях печеночной ткани.

Классификация: различают инаппарантные (бессимптомные, субклинические) и манифестные формы; у беременных, инфицированных после 24 нед. гестации, могут развиваться фульминантные (молниеносные) формы с летальностью 20—42%; хронических форм заболевания не бывает.

Клиника: напоминает гепатит А.

Инкубационный период: 30—40 дней.

Начало: острое. Преджелтушный период 1—10 дней. Он характеризуется постепенным развитием астеновегетативных и диспептических симптомов, ноющих болей в правом подреберье и эпигастрии, реже — непродолжительной лихорадки.

Желтушный период: в сравнении с гепатитами другой этиологии, достаточно короткий (до 15 дней) и нередко характеризуется сохранением в течение первой недели желтухи ноющих болей в правом подреберье и признаками холестаза.

Течение: доброкачественное, за исключением беременных и родильниц (описано ниже). Хронизация процесса не наступает.

Диагностика: диагноз устанавливается путем исключения, однако обязательно учитываются данные эпидемиологического анамнеза.

В крови не обнаруживают HBsAg, анти-HBcIgM, анти-HAV IgM. Специфическим маркером является определение в крови анти-HEV IgM. Они появляются на 10—12-й день заболевания и циркулируют в крови на протяжении 1—2 мес. В ранние сроки заболевания возможна верификация вируса гепатита Е в крови методом ПЦР.

Дифференциальная диагностика

Начальный (преджелтушный) период:

- грипп и другие респираторные инфекции;
- острый гастрит;
- пищевые токсикоинфекции.

Желтушный период:

- рак большого соска двенадцатиперстной кишки;

- хронический гепатит;
- цирроз печени;
- инфекционный мононуклеоз;
- лептоспироз;
- цитомегаловирусная инфекция;
- токсоплазмоз;
- псевдотуберкулез;
- гепатиты А, В, С, D.

Особенности течения гепатита E во время беременности:

- характерно тяжелое течение;
- кроме симптомов гепатита наблюдаются геморрагический синдром, почечная недостаточность, боли в животе, костях, суставах;
- летальность во время беременности — 30–40%; на 37–40-й неделе — до 70%;
- сходное течение имеет заболевание в первые сутки послеродового периода.

Течение беременности на фоне вирусного гепатита E:

- повышена частота самопроизвольных аборт и неразвивающейся беременности;
- высокий процент антенатальной гибели плода (достигает 30–45%);
- характерны преждевременные роды на фоне усиления интоксикации и гемолиза, острой печеночной недостаточности (печеночная энцефалопатия);
- ранний послеродовой период часто осложняется коагулопатическим кровотечением на фоне нарушения сократительной деятельности матки (гипотония матки).

Ведение беременности и родов при вирусном гепатите E:

- специфические противовирусные препараты отсутствуют;
- лечение патогенетическое, направленное на купирование интоксикации, при фульминантных формах — борьба с острой почечной и печеночной недостаточностью, ДВС-синдромом, посиндромная терапия;
- прерывание беременности в любые сроки противопоказано;
- профилактика и лечение плацентарной недостаточности, дистресс-синдрома плода, гестоза, угрозы преждевременных родов. Однако необходимо с осторожностью относиться к препаратам, метаболизирующимся в печени; использование препаратов даже с минимальным гепатотоксическим действием противопоказано;
- при отсутствии противопоказаний, учитывая показатели развернутой коагулограммы и протеинограммы (опасность гипокоагуляции и гипопротейнемии), можно использовать эфферентные методы (низкообъемный мембранный плазмаферез — 3–5 сеан-

- сов с интервалом 2–3 дня). При наличии гипокоагуляции и гипопротейнемии желательна предварительная коррекция этих нарушений до проведения плазмафереза;
- роды ведутся бригадой врачей, включающей, как минимум, двух акушеров-гинекологов (соответствующей квалификации и с должным уровнем владения оперативной техникой) и анестезиолога-реаниматолога, на фоне инфузии свежемороженой плазмы и высоких доз ингибиторов протеолиза (контрикал 80 000–100 000 ЕД в/в капельно); данную терапию начинают в первом периоде родов;
 - предпочтительным является ведение родов через естественные родовые пути, однако подход к тактике родоразрешения индивидуальный и дифференцированный, учитывая наличие и степень тяжести острой печеночной недостаточности, проявлений полиорганной недостаточности и ДВС-синдрома;
 - в послеродовом периоде рекомендуется перевод в боксированную палату отделения интенсивной терапии с проведением почасового мониторинга лабораторных показателей и интенсивной посиндромной терапии.

Влияние вирусного гепатита E на плод: вертикальная передача гепатита E не доказана.

Вирусный гепатит E у новорожденного: многие авторы указывают на высокую частоту заболевания гепатитом E у новорожденного (60% в общей структуре вирусных гепатитов у новорожденных).

Профилактика: наблюдение за контактными лицами в течение 40 дней.

Вирусный гепатит В

Определение: инфекционная болезнь, вызванная вирусом гепатита В, с парентеральным механизмом заражения, острым или хроническим течением, характеризующаяся начальным периодом с астеновегетативными, диспептическими проявлениями, симптомами поражения печени (гепатит) с нарушением обмена веществ, часто с желтухой, артралгией.

Этиология

Возбудитель: ДНК-содержащий вирус из группы *Hepadnaviridae*.

Строение: вирионы гепатита В (частицы Дейна) – сложно организованные сферические ультраструктуры диаметром 42–45 нм, имеют внешнюю (липопротеидную) оболочку и внутреннюю плотную сердцевину. ДНК вируса циркулярная, двухнитевая, однако имеет однонитевой участок. Серцевина вируса содержит фермент ДНК-полимеразу. Рядом с полным вирионом обнаруживаются полиморфные и тубулярные образования, состоящие лишь из фрагментов внешней оболочки вириона. Это дефектные, неинфекционные частицы, которые не содержат ДНК.

Репродукция: происходит по одному из двух возможных вариантов: продуктивному (образуются полноценные вирионы) или интегративному (интеграция ДНК с клеточным геномом, происходит синтез огромного числа дефектных вирусных частиц). Допускается, что во втором случае синтеза вирусных белков не происходит, поэтому человек является незаразным для окружающих даже при наличии в крови поверхностного антигена вируса гепатита В — HBsAg. Механизм продуктивной репродукции — обратная транскрипция внутри гепатоцитов хозяина.

Антигены: четыре основных антигена.

1. HBsAg («австралийский антиген») — поверхностный антиген вируса гепатита В (входит в состав внешней оболочки вириона, а также дефектных вирусных частиц, которые не имеют инфекционной активности). В зоне, предшествующей S-антигену, расположены рге-S1- и рге-S2-протеины. Эти белки ответственны за прикрепление и проникновение вируса в клетки печени. Высокая концентрация HBsAg в крови облегчает возможность его выявления и делает важным маркером инфекции. Выявляется с 3–5-й недели после заражения и сохраняется на протяжении 80 дней. Сохранение HBsAg в сыворотке крови более 6 мес. — признак вирусоносительства. Время появления антител к HBs (анти-HBs) — от 3–4 нед. до 1 года (в низких титрах может сохраняться на протяжении всей жизни). Даже после интеграции вирусной ДНК в клеточную хромосому наблюдается умеренная секреция HBsAg человеком, инфицированным гепатитом. Персистенция HBsAg более 13 нед. — неблагоприятный признак, позволяющий предполагать формирование хронического гепатита или вирусоносительства. Появление антител к HBs является необходимым фактором выздоровления. В крови HBsAg циркулирует в виде сферической и веретенообразной форм.

2. HBcAg — сердцевинный, или ядерный, антиген, содержится в сердцевине частиц Дейна и в ядрах гепатоцитов (серологически не определяется, циркулирует внутри частиц Дейна). Появляется через 4–10 дней после HBsAg и по времени совпадает с появлением клинических симптомов заболевания. Обладает протеинкиназной активностью, необходимой для фосфорилирования белков. Обладает высокой иммуногенностью, с которой связан адекватный иммунный ответ организма при циклическом течении острого гепатита В. Высокие титры антител к HBcAg класса IgM являются предвестниками развития хронического гепатита В или хронического вирусоносительства.

3. HBeAg — антиген инфекционности, также содержится в сердцевине вириона, на внутренней оболочке частицы Дейна (определяется в крови больных и вирусоносителей с помощью серологических реакций только при наличии в крови HBsAg). Представляет собой денатурированную форму HBcAg. Является маркером активной реплика-

ции вируса и высокой ДНК-полимеразной активности. Отображает количество вирусов в организме (активность репликации вирусов). Наличие HBeAg свидетельствует о повышении синтеза дефектных вирусных частиц, активной вирусной репродукции, интенсивном литическом поражении гепатоцитов, высокой инфекционности крови. Считают, что вирусоносители, у которых обнаруживают этот антиген, являются особенно опасными источниками инфекции. В острой стадии появляется в разгар заболевания и сохраняется до 2 мес. Обнаружение HBeAg в сыворотке крови у беременной повышает риск инфицирования плода. HBV-инфекция проявляется у новорожденного в более раннем сроке (2–4 мес.) при наличии в крови у роженицы HBeAg, чем в тех случаях, когда этот маркер отсутствует (6–12 мес.). Замечено, что у больных с наличием HBeAg в крови, особенно в случае его персистенции более 3–4 нед., болезнь часто приобретает хроническое течение.

4. HBxAg – адгезивный антиген, содержит на поверхности рецептор, обеспечивающий прикрепление к поверхности гепатоцита. Кроме того активирует экспрессию всех вирусных генов и усиливает синтез вирусных протеинов. Играет особую роль в развитии первичной гепатокарциномы.

Синтез этих антигенов кодируется 4 генами в составе вирусной ДНК. S-ген кодирует HBsAg, C-ген отвечает за синтез HBeAg и HBeAg, P-ген кодирует ДНК-полимеразу, и X-ген кодирует синтез протеина, отвечающего за вирусную репликацию.

Антигены вируса гепатита В индуцируют появление антител – анти-HBsAg, анти-HBeAg и анти-HBeAg. Одновременное выявление в сыворотке крови антител к HBsAg (анти-HBs) и к HBeAg (анти-HBe) свидетельствует о наличии репликации вируса. Анти-HBeAg появляются после исчезновения HBeAg, раннее их появление – признак благоприятного течения заболевания.

Вирус гепатита В обладает мутационной изменчивостью, с чем могут быть связаны некоторые 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 HbcAg, и другие варианты.

Эпидемиология

Источник инфекции: больные гепатитом В (острым и хроническим) и вирусоносители (в России >5 млн чел.). Строгий антропоноз. Важным источником инфекции являются больные безжелтушными формами гепатита В, которые обычно освобождаются от поверхностного антигена до 10–20-го дня болезни; у некоторых из них вирус может сохраняться от нескольких месяцев до многих лет. Распространенность острого гепатита В среди беременных – 1–2 случая, хронического гепатита В – 5–15 случаев на 1000 женщин.

Локализация вируса: в большой концентрации содержится в крови, поэтому может выделяться с мочой, потом, слюной, менструальной кровью, спермой.

Пути распространения: естественный и искусственный. К естественному относятся: передача вируса потомству и парентеральный путь (половой; загрязнение кожи и слизистых оболочек; бытовые травмы). К искусственному принадлежит парентеральное заражение во время медицинских манипуляций (операции, стоматологические вмешательства, инъекции, взятие крови для исследования, гинекологические обследования и др.), а также маникюра, педикюра, бритья в парикмахерских, что связано с недоброкачественной стерилизацией инструментов. Особенно опасным является переливание крови и ее препаратов, кроме иммуноглобулинов и альбумина. В 1995 г. китайскими учеными доказана возможность трансмиссивного механизма заражения вирусом гепатита В – фактором передачи являлись москиты.

Заболеваемость: сезонность нехарактерна. Болеют люди независимо от возраста. Характерна высокая инфекционность – уже 0,000001 мл крови заразна.

Контагиозность: пациент инфекционно опасен с середины инкубационного периода, весь период разгара заболевания до полной элиминации вируса из организма.

Иммунитет: стойкий, пожизненный. Лица, перенесшие HBV-инфекцию и имеющие антитела анти-HBs повторно не заболевают.

Патогенез

Возбудитель вирусного гепатита, попадая в кровь, фиксируется на гепатоците, проникает внутрьклеточно, затем размножается и выделяется на поверхность гепатоцита, а также попадает в кровь, поражая внепеченочные органы и системы. Имеются также сведения и о внепеченочной репродукции вируса гепатита В в клетках костного мозга, крови, лимфатических узлов, селезенки. Вирус, проникая в ядро гепатоцита, встраивает ДНК в геном ДНК гепатоцита и с нее начинает синтезировать новые вирусные частицы. Вначале образуется РНК вируса (прегеном), затем ДНК. При остром гепатите вирус попадает в кровь, при хроническом – остается внутри гепатоцита.

Схематично репликация вируса гепатита В в клетках печени происходит следующим образом: геном вируса гепатита В проникает в ядро гепатоцита, где ДНК-зависимая РНК-полимераза синтезирует прегеном (РНК) вируса. После чего прегеном и ДНК-полимераза (ревертаза) вируса, будучи упакованными в капсид, переносятся в цитоплазму гепатоцита, где происходит транскрипция прегенома с образованием новой «минус»-цепи ДНК. После разрушения прегенома «минус»-цепь ДНК служит матрицей для образования «плюс»-цепи ДНК. Последняя, заключенная в капсид и внешнюю оболочку, покидает гепатоцит. Вирус не обладает цитотоксичностью. Цитолиз гепатоцитов, элиминация вируса и исход острого гепати-

та В зависят от иммунного ответа организма: продукции эндогенного интерферона, реакции естественных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов, антителозависимых киллеров, макрофагов и антител на антигены вируса, печеночно-специфического липопротеина и ряда измененных тканевых структур печени. Следствием этого является развитие некробиотических и воспалительных изменений в паренхиме печени.

В патогенезе гепатита В имеют место три основных механизма поражения печени: цитолиз, холестаза и мезенхимально-воспалительный. Основной особенностью патогенеза гепатита В, в отличие от других инфекционных болезней, является то, что поражение печени связано не с проникновением вируса в гепатоциты и его репродукцией, а с распознаванием антигенов вируса иммунокомпетентными клетками. Это дает основания относить гепатит В к болезням иммунного ответа. Ключевым звеном патогенеза гепатита В является появление антигенов возбудителя на внешней мембране гепатоцитов, что вызывает специфическую противовирусную активность – сенсибилизацию иммуноцитов, следствием которой является «иммунная атака» на клетки печени. Реакции клеточного иммунитета происходят по типу повышенной чувствительности замедленного типа. Под воздействием иммунных процессов гепатоциты разрушаются, то есть организм освобождается от возбудителя ценой собственных клеток.

Образование значительного количества антител против HBsAg и HBeAg, фиксированных на мембране гепатоцитов, приводит к возникновению иммунных комплексов, повреждающее действие которых играет значительную роль в патогенезе болезни, предопределяет внепеченочные проявления гепатита В.

Иммунный ответ на инфекцию зависит, с одной стороны, от генетически предопределенных особенностей организма, с другой – от вирулентности и иммуногенности возбудителя, массивности заражения. Вирулентность в значительной мере определена соотношением полноценных частиц Дейна (вирионов) и дефектных вирусных частиц, лишенных ДНК. Иммуногенность зависит от соотношения в составе вируса гетерогенных и толерогенных компонентов, собственных хозяину. Разные варианты такого взаимодействия положены в основу современной иммуногенетической концепции патогенеза вирусного гепатита и предопределяют возникновение многих клинических форм болезни.

В патогенезе гепатита В кроме репликативной выделяют также интегративную форму течения инфекции. При этом происходит встраивание всего генома вируса в геном клетки хозяина или фрагмента, отвечающего, например, за синтез HBsAg. Последнее приводит к присутствию в крови лишь HBsAg.

Субклиническая форма гепатита В, согласно рассмотренной концепции патогенеза, может возникать при низкой вирулентности

возбудителя и его неспособности вызвать клинически выраженную болезнь или при сохранении его вирулентности, но недостаточности иммунного ответа.

Острая, клинически выраженная форма гепатита В с циклическим течением возникает лишь в тех случаях, когда достаточная иммуногенность и вирулентность вируса совпадают с нормальным или сильным иммунным ответом организма. У таких больных обнаруживается сенсibilизация Т-лимфоцитов к антигенам возбудителя.

Принципиальная схема патогенеза гепатита В:

I. Парентеральное попадание возбудителя – искусственное или естественное.

II. Первичная генерализация процесса (виремия), паренхиматозная диффузия вируса с инкорпорацией антигенов и появлением «чужих» антигенов на поверхности гепатоцитов.

III. Сенсibilизация иммуноцитов к HBsAg, HBcAg и печеночно-му липопротеиду, начало иммунного ответа.

IV. Вторичная виремия, разнообразные патологические проявления, усиление иммунологических изменений, внепеченочные поражения.

V. Локализация процесса.

VI. Супрессия вирусного генома (выздоровление).

Если возбудитель попадает в организм не непосредственно в кровь, то второй фазой патогенеза является фаза регионарной инфекции. Возникает иммунная реакция ретикулярной ткани регионарных лимфатических узлов, которая может быть достаточной для прерывания инфекционного процесса.

Что касается первой эпидемиологической фазы патогенеза, то теоретически допускается возможность энтерального заражения вирусом гепатита В. В таких случаях процесс обычно прекращается на уровне кишечника, поэтому болезнь приобретает субклиническое, или стертое, течение.

Вторичная виремия связана с разрушением и гибелью гепатоцитов, что способствует заносу возбудителя в перисинусоидные пространства. Возникают новые волны виремии с повторной генерализацией процесса. В последние годы установлено, что кроме гепатоцитов вирус гепатита В обнаруживают также в лейкоцитах, эпителии желчных путей, эндотелии сосудов, в поджелудочной железе, почках.

Патогенез особенно тяжелой, *злокачественной (фульминантной), формы гепатита В* имеет свои особенности. Злокачественная форма возникает, когда совпадают высокая вирулентность возбудителя и генетически обусловленная гиперреактивность организма (особенно высокая активность реагирования иммуноцитов). Если это происходит у человека с врожденной или приобретенной недостаточностью мембран гепатоцитов, особенно лизосомного аппарата, то может возникнуть острый массивный некроз печени. Повреждение мем-

бранного аппарата («взрыв лизосом») приводит к выходу в цитоплазму активных гидролазных ферментов, в результате чего происходит аутолиз гепатоцитов вплоть до их массивного некроза.

Возникают связанные с этим тяжелые расстройства обмена веществ, поступление ядовитых веществ из кишечника, накопление в крови церебротоксичных веществ, которые влияют на кору головного мозга. Среди них низкомолекулярные жирные кислоты, пировиноградная кислота и ее производные, фенолы и другие неинaktivированные токсичные вещества. Количество их растет не только в крови, но и в цереброспинальной жидкости и ткани мозга. Особое значение отводится увеличению концентрации низкомолекулярных жирных кислот, которые путем взаимодействия с мембранными липидами нервных клеток тормозят передачу нервного возбуждения.

Важное значение имеют также другие расстройства: гипогликемия, нарушение кислотно-основного и водно-электролитного обмена, расстройства гемодинамики, гипоксия. Возникает печеночная энцефалопатия (печеночная кома), патогенез которой заключается, с одной стороны, в накоплении в крови токсичных веществ, с другой — в нарушении водно-электролитного обмена, гемодинамики и ряда других факторов. Это приводит к поражению мозговой ткани.

В патогенезе гепатита В, особенно в злокачественной его форме, большое значение имеют аутоиммунные процессы. Взаимодействие вируса гепатита В с липополипотеидом мембран гепатоцитов вызывает сенсбилизацию к нормальному липопотеиду печени, что значительно усиливает цитотоксичный эффект иммунного действия.

Синдром цитолиза играет главную роль в патогенезе гепатита В. Степень его выраженности в значительной мере предопределяет тяжесть течения болезни.

Синдром холестаза характеризуется нарушением оттока желчи. Расстройства секреторной функции гепатоцитов — гепатоцитный холестаз, поражение желчных капилляров (воспаление, микротромбоз) — вызывают развитие холестатической формы гепатита В.

Мезенхимально-воспалительный синдром характеризуется пролиферативно-инфильтративными процессами и проявляется гипергаммаглобулинемией, патологическими показателями диспротеинемических тестов.

Защитные механизмы обеспечивают разрешение острого гепатита через 5–6 нед. Смертность от острого гепатита В составляет 1%; 85% заболевших имеют хороший прогноз с полным выздоровлением и приобретением пожизненного иммунитета. Смертность от хронического гепатита В и его последствий составляет 20–30%. Однако у лиц с нормальным состоянием иммунной системы может произойти обратное развитие болезни в результате НВе-сероконверсии (до 40% наблюдений), а активный цирроз стать неактивным (30% слу-

чаев). При хроническом гепатите В (HBsAg(+)/HBeAg(-)) без цирроза смертность составляет 1%, при развитии цирроза и HBsAg(+)/HBeAg(+) смертность достигает 30%.

Необходимо помнить, что сочетание гепатита В и гепатита D является более агрессивным; хронизация достигает 70–80% с высоким процентом развития цирроза печени.

Классификация

I. Формы:

A. По цикличности течения:

1. Циклические формы:

- острый гепатит В – бессимптомная (инаппарантная и субклиническая), безжелтушная, желтушная (с преобладанием цитолиза или холестаза);
- острый гепатит В с холестатическим синдромом.

2. Персистирующие формы:

- носительство вируса гепатита В – хроническая бессимптомная форма (носительство HBsAg и других антигенов вируса);
- хронический вирусный гепатит В, интегративная фаза.

3. Прогрессирующие формы:

- молниеносный (фульминантный) гепатит;
- подострый гепатит;
- хронический вирусный гепатит В, репликативная фаза (в том числе с циррозом печени).

4. Вирусный гепатит В, острый или хронический микст, в сочетании с вирусными гепатитами А, С, D, Е, G.

Б. По клиническим проявлениям:

- субклиническая;
- клинически выраженная:
 - желтушная;
 - безжелтушная;
 - холестатическая;
 - злокачественная (фульминантная).

В. По тяжести течения: легкая, среднетяжелая, тяжелая.

II. Осложнения:

- острый или подострый, массивный или субмассивный некроз печени – печеночная энцефалопатия;
- внепеченочные поражения;
- кровотечения – носовые, маточные, кишечные, почечные (микрорегматурия);
- обострения и рецидивы;
- поражение желчевыводящих путей;
- геморрагический синдром;
- отечно-асцитический синдром.

III. Последствия:

- выздоровление;

- остаточные проявления — гепатомегалия, астеновегетативный синдром, затяжная реконвалесценция;
- послегепатитная гипербилирубинемия;
- хронический персистирующий гепатит;
- хронический активный гепатит;
- дискинезия и воспалительное поражение желчных путей;
- цирроз печени;
- первичный рак печени;
- хроническое вирусоносительство.

Клиника

Инаппарантный и субклинический варианты бессимптомной формы диагностируются при проведении иммунобиохимических исследований в очагах инфекции и во время скрининговых исследований. Оба варианта характеризуются отсутствием клинических признаков заболевания. При инаппарантном варианте в крови больных могут быть обнаружены: ДНК вируса гепатита В, антигены вируса гепатита В и антитела к ним (признаки сероконверсии). При субклиническом варианте кроме того могут быть выявлены биохимические признаки поражения печени (повышение активности АЛТ, АСТ и др.).

Стадии заболевания:

1. Инкубационный период.
2. Преджелтушный период.
3. Желтушный период.
4. Период реконвалесценции.

Инкубационный период длится от 42 до 190 сут. (зависит от индуцирующей дозы), чаще 60–90 дней.

Желтушная форма гепатита В

- Преджелтушный, начальный, период (длится 4–10 дней, но может увеличиваться до 1 мес.; как правило, длиннее, чем при гепатите А); обычно постепенное начало;
- ухудшение общего состояния;
- снижение аппетита;
- слабость;
- быстрая утомляемость;
- у большинства больных — болезненность в области правого подреберья, ощущение тяжести, переполнения, дискомфорта в эпигастральной области;
- у 1/3 больных наблюдается лихорадка, однако лишь в 8–10% случаев температура превышает 38–38,5°C, сохраняется 2–3 дня, изредка дольше;
- 20–35% больных жалуются на зуд кожи.

Во второй половине начального периода, чаще за 2–3 дня до возникновения желтухи, темнеет моча (цвет пива или крепкого чая).

Варианты начального периода:

- диспептический;

- артралгический, или псевдоревматический;
- астеновегетативный;
- катаральный (гриппоподобный).

Диспептический вариант (40–60% больных): преобладают изменение аппетита, тошнота, рвота, боль в животе, понос или запор, неприятный вкус во рту.

Артралгический, или псевдоревматический, вариант (15–20% больных): боль в суставах, костях, мышцах (чаще поражаются большие суставы), в большинстве случаев суставы внешне не изменяются.

Астеновегетативный вариант (25–30% больных): общее недомогание, слабость, вялость, потеря работоспособности, головокружение, потливость.

Катаральный, или гриппоподобный, вариант (20–25% больных): повышение температуры тела, головная боль, возможен незначительный насморк, першение в горле, иногда сухой кашель.

Объективное обследование: умеренное увеличение печени, иногда селезенки; иногда – разнообразная сыпь, чаще уртикарная (по типу крапивницы).

Лабораторные тесты:

- повышение активности сывороточных ферментов – АЛТ и АСТ;
- в конце начального периода в моче появляются желчные пигменты;
- нарушение пигментного обмена, увеличение уровня билирубина (более 35–45 мкмоль/л), потемнение мочи;
- обнаружение НВsAg, НВеAg и анти-НВс IgM в крови.

Длительность начального периода – 7–15 дней, иногда, особенно в случае артралгического варианта, затягивается до нескольких недель.

Желтушный период начинается с появления субэпителиальности слизистых оболочек, в первую очередь, мягкого нёба, подъязычной области, склер; средняя продолжительность 2–6 нед.

- пожелтение кожи постепенное, через 1–3 дня; желтуха усиливается в течение 1–2 нед., затем стабилизируется на протяжении 5–10 дней. Во время развития желтухи часто исчезают артралгические проявления; астенические и диспептические признаки могут нарастать. В отличие от гепатита А характерно нарастание интоксикационного синдрома;
- боли в животе, увеличение печени (могут наблюдаться резкие боли, связанные с перигепатитом, холангиогепатитом или начинающейся гепатодистрофией);
- язык обложен белым или бурым налетом;
- увеличение печени, больше за счет левой доли, болезненность при пальпации, консистенция эластичная или плотноэластичная, поверхность гладкая; селезенка также может увеличиваться, но реже; сокращение размеров печени на фоне прогрессиру-

ющей желтухи и интоксикации – неблагоприятный признак, указывающий на развивающуюся гепатодистрофию; плотная консистенция печени, особенно правой доли, заостренный край, сохраняющиеся после исчезновения желтухи, могут свидетельствовать о переходе болезни в хроническую форму;

- возникает или усиливается зуд кожи;
- иногда брадикардия;
- кал становится обесцвеченным, ахоличным;
- изменения функции нервной системы (в связи с накоплением токсических веществ): бессонница или, напротив, сонливость, головная боль, головокружение, в тяжелых случаях – эйфория, которая создает ощущение бодрости (субъективные ощущения и отсутствие жалоб не всегда объективно характеризуют состояние больного – возможный признак развивающейся печеночной энцефалопатии).

Лабораторные исследования:

- прогрессирующее увеличение уровня билирубина в сыворотке крови (до 300–500 мкмоль/л и более при тяжелых формах болезни);
- преобладает связанная (прямая) фракция билирубина, количество свободного (непрямого) билирубина не превышает 25–35%;
- повышенная активность сывороточных ферментов АЛТ и АСТ;
- соотношение АЛТ/АСТ (коэффициент де Ритиса) менее единицы (увеличение коэффициента до 1,3 и больше может указывать на внепеченочное происхождение гиперферментемии);
- уменьшается количество альбуминов, увеличивается содержание γ -глобулинов (указывает на активность мезенхимально-воспалительных процессов);
- показатели тимоловой пробы (отличие от гепатита А) повышаются умеренно, за исключением случаев, когда гепатит В возникает на фоне хронического поражения печени (алкогольного, диабетического и др.) в случае тенденции к хронизации;
- увеличение β -липопротеидов;
- клинический анализ крови: в раннем периоде желтухи обычно количество лейкоцитов нормальное, реже возможна лейкопения; во второй декаде желтухи увеличивается количество лимфоцитов, может увеличиваться СОЭ, количество тромбоцитов умеренно уменьшается;
- снижение протромбинового индекса, витамин К-зависимых показателей коагулограммы, фибриногена;
- у большинства больных в конце первой или в начале второй декады желтухи из крови исчезают HBsAg и HBeAg (длительное выявление антигенов вируса характерно для тяжелого течения болезни или свидетельствует о склонности процесса к переходу в хронический);

- в желтушном периоде болезни у всех больных обнаруживают антитела против НВсAg, вначале класса IgM, а затем IgG;
- нарушается иммунологический гомеостаз: уменьшение количества Т-лимфоцитов в периферической крови, изменение соотношения основных иммунорегулирующих популяций – Т-хелперов и Т-супрессоров (коэффициент Т4/Т8). У больных легкой формой гепатита В умеренно увеличивается уровень Т-супрессоров (уменьшается Т4/Т8), который указывает на наличие иммуносупрессии; для тяжелых форм гепатита В, напротив, характерно увеличение коэффициента Т4/Т8 в результате уменьшения количества Т-супрессоров. Уменьшение иммуносупрессорной активности свидетельствует об усилении иммунного ответа, который является полезным при большинстве инфекционных болезней, кроме гепатита В (усиливаются аутоиммунные процессы).

Фаза угасания желтухи обычно более продолжительная, чем фаза нарастания. Она характеризуется постепенным улучшением состояния больного и восстановлением функциональных печеночных тестов. Однако у ряда больных развиваются обострения, протекающие, как правило, более легко. В период реконвалесценции (2–12 мес.) симптомы болезни исчезают, но длительно сохраняются астеновегетативный синдром, чувство дискомфорта в правом подреберье. У части больных возможны рецидивы с характерными клинико-биохимическими синдромами.

В период реконвалесценции постепенно полностью исчезают диспептические проявления, признаки интоксикации, уменьшаются желтуха и размеры печени, светлеет моча, восстанавливается окраска кала. Период реконвалесценции может длиться от 2 до 12 мес. (более 3 мес. – затянувшийся период); нарушение функции печени сохраняется длительно.

Если болезнь не завершается в течение 3–6 мес., ее рассматривают как затяжной гепатит. Большая длительность процесса связана с его переходом в хроническую форму. У части переболевших в течение нескольких месяцев сохраняется гепатомегалия, возможны астеновегетативные проявления.

Приведенная клиническая картина характеризует наиболее частую желтушную форму гепатита В преимущественно с синдромом цитолиза.

Безжелтушная форма болезни клинически приближается к желтушной. Начинается с жалоб и симптомов, характерных для начального периода желтушной формы, но они выражены умеренно, что задерживает своевременное обращение больного к врачу. Артралгические или астеновегетативные признаки могут затягиваться до 30–40 дней.

Лабораторные показатели, за исключением тех, которые отображают изменения пигментного обмена, такие же, как при желтушной

форме. Активность АЛТ повышается достаточно быстро и имеет важное диагностическое значение. Обнаруживают также все серологические маркеры инфекции, сенсибилизацию иммуноцитов к антигенам вируса. Сенсибилизация к нормальному липопротеиду печени в большинстве случаев не наблюдается. Особенность безжелтушной формы заключается в том, что она протекает значительно легче, но чаще приводит к хроническому поражению печени — хроническому гепатиту, циррозу. После безжелтушной формы болезни чаще, чем после желтушной, остается вирусоносительство.

Холестатическая форма гепатита В (10–15% случаев) характеризуется длительной желтухой, более значительными изменениями уровня билирубина и щелочной фосфатазы, умеренным увеличением активности АЛТ. Характерны: зуд кожи, стойкое обесцвечивание кала. Нарушение общего состояния больного менее выражено. Увеличивается в крови содержание желчных кислот, холестерина, β -липопротеидов. Течение этой формы болезни доброкачественное. Реконвалесценция в большинстве случаев без особенностей, однако возможны дискинезии и воспалительные процессы в желчных путях.

При всех формах гепатита В может возникнуть *геморрагический синдром*. В случае относительно нетяжелой формы он проявляется одиночным мелким кровоизлиянием в кожу. У больных тяжелой формой гепатита кровоизлияние в кожу значительных размеров, могут возникать кровотечения. Интенсивность геморрагического синдрома считается одним из важнейших критериев тяжести болезни.

Тяжесть гепатита В оценивают комплексно, учитывая клинические и лабораторные показатели. Наиболее информативными являются признаки интоксикации и геморрагические проявления. К синдрому интоксикации относятся такие высокоинформативные симптомы гепатита, как повышенная утомляемость, общая слабость, тошнота, рвота, головная боль, потливость, нарушение сна, лабильность настроения, подавленность или возбуждение (эйфория), мелькание «мошек» перед глазами. Принимают во внимание уровень гипербилирубинемии; однако нужно учитывать, что даже при особенно тяжелых, злокачественных (фульминантных) формах гепатита В уровень гипербилирубинемии может быть относительно небольшим.

У больных *легкой формой* гепатита В проявлений интоксикации нет или они умеренны. Наблюдаются незначительная слабость, снижение аппетита. Желтуха незначительна, уровень билирубина в крови не превышает 75–100 мкмоль/л.

Среднетяжелая форма болезни характеризуется умеренной интоксикацией. Возникают общая слабость, непостоянная головная боль, выражены тошнота, однократная или повторная рвота, нарушается аппетит. Количество билирубина в крови обычно не превышает 200 мкмоль/л.

Таблица 5

Интерпретация серологических маркеров гепатита В

Течение болезни	HBsAg	HBeAg	анти-HBc	анти-HBs
Восприимчивость	–	–	–	–
Иммунитет	–	–	+ IgG	+ IgG
Острая инфекция	+	+/-	+ IgM	–
Хроническая инфекция	+	+/-	+ IgG	+

Таблица 6

Маркеры острых вирусных гепатитов

Диагноз	Анти-НАV IgM	HBsAg	HBeAg	Анти-HBe	Анти-HBc	Анти-HBc IgM	HDAg	Анти-HD	Анти-HD IgM	Анти-HCV
	Острый гепатит В (ранняя фаза)	–	+	+/-	–	+	+	–	–	–
Острый гепатит В (поздняя фаза)	–	–	–	+	+	+	–	–	–	–
Гепатит А	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Гепатит А (у носителя HBsAg)	+	+	+/-	+/-	+	–	–	–	–	–
Гепатит В + гепатит D (коинфекция)	–	+	+	–	+	+	+	–	–	–
	–	+	+/-	+/-	+	+	–	+	+	–
Гепатит D (суперинфекция у носителей HBsAg)	–	+	+/-	+/-	+	–	+	–	–	–
	–	+	+/-	+/-	+	–	–	+	+	–
Гепатит С	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+

Интерпретация серологических маркеров гепатита В представлена в таблице 5, маркеры острых вирусных гепатитов – в таблице 6, хронических – в таблице 7, серологическая дифференциальная диагностика гепатитов во время беременности отражена на рисунке 1.

Суммируя изложенное выше, можно сделать следующие выводы:

- при остром вирусном гепатите В, в преджелтушной и начальной фазе желтушного периодов, в сыворотке крови обнаруживают HBsAg, HBeAg, ДНК HBV и IgM анти-HBc;
- в период разгара желтухи (через 1–1,5 мес. от начала заболевания) HBsAg, HBeAg и ДНК HBV выявляются непостоянно. С большим постоянством определяются IgM анти-HBc;
- в периоды угасания клинических проявлений и реконвалесценции обнаруживают IgM анти-HBc, анти-HBe, позднее – анти-HBc (total) и IgG анти-HBc;

Таблица 7

Маркеры хронических вирусных гепатитов

Диагноз	HBsAg	HBeAg	Анти-НВс	Анти-НВс IgM	Анти-НД	Анти-НД IgM	Анти-НСV
Гепатит В	+	+/-	+	+	-	-	-
Гепатит В + Гепатит D	+	+	+	+/-	+	+	-
Гепатит D	+	-	+	-	+	+	-
Выздоровление или ремиссия D	+	-	+	-	+	-	-
Гепатит С	-	-	-	-	-	-	+
Коинфекция острого гепатита В и С	+	+/-	+	+	-	-	+
Коинфекция хронического гепатита В и С	+	-	-	-	-	-	+
Смешанная инфекция HBV, HCV и HDV	+	+/-	+	+/-	+	+	+

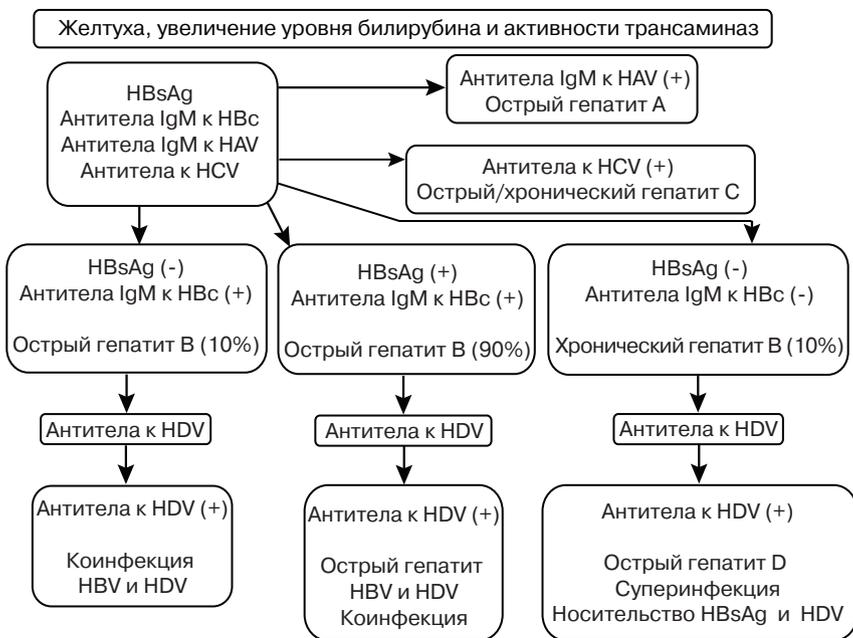


Рис. 1. Серологическая дифференциальная диагностика гепатитов во время беременности.

- персистенция НВсAg при отсутствии анти-НВс – прогностический признак хронизации инфекции.

Дифференциальный диагноз проводится с другими разновидностями вирусного гепатита, а также с группой так называемых подпеченочных (обтурационных) и надпеченочных желтух и с пигментным гепатозом. Если установлено, что гепатит паренхиматозный, возникает необходимость исключить токсические поражения печени и инфекционные болезни, которые могут сопровождаться синдромом гепатита: лептоспироз, инфекционный мононуклеоз, малярия и др. (см. табл. 8, 9).

Течение острого вирусного гепатита В во время беременности:

- у беременных встречаются все формы НВV-инфекции, от острого желтушного гепатита В до бессимптомного хронического носительства;
- при хронической НВV-инфекции повышается риск обострения хронического персистирующего гепатита (13,8%) во время беременности, однако во время беременности не увеличивается частота обострений хронического гепатита В;
- острый гепатит В и беременность могут оказывать взаимное отягощающее влияние;
- для гепатита В характерно тяжелое и неблагоприятное течение во II и III триместрах беременности;
- соотношение желтушных и безжелтушных форм у беременных составляет 1:10–1:20;
- длительность желтушного периода у беременных – 1–4 нед.;
- возможно развитие тяжелых молниеносных форм (особенно при сочетании гепатита В и гепатита Е);
- состояние иммунодефицита, усиливающегося к концу беременности, замедляет элиминацию НВсAg из крови, способствует его накоплению в крови и повышению титра на фоне клинического улучшения (как правило, отмечается увеличение титра через 4–5 нед. после развития желтухи).

Течение беременности и родов у пациенток с острым вирусным гепатитом В

Осложнения беременности при гепатите В:

- самопроизвольные аборт (27–33%);
- преждевременные роды (38%);
- антенатальная гибель плода (10–14%);
- плацентарная недостаточность (50–70%);
- синдром задержки роста плода – СЗРП (22–25%);
- гестоз (25–40%);
- анемия (30–40%);
- много- и маловодие (15–22%);
- угроза преждевременных родов (50%).

Таблица 8

Сравнительная характеристика разновидностей вирусного гепатита

Признак	Разновидности вирусного гепатита				
	Гепатит А (ГА)	Гепатит В (ГВ)	Гепатит С (ГС)	Гепатит Е (ГЕ)	Гепатит дельта (ГД)
Возбудитель	<i>Picornaviridae</i>	<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Flaviviridae</i>	Окончательно не определен	Вирус с малым объемом генетического материала, размножается с помощью НВУ
Источник инфекции	Больной, особенно в начале болезни	Больной, реконвалесцент, вирусососитель	Больной, реконвалесцент	Больной в начале болезни	Больной, вирусососитель
Механизм передачи	Фекально-оральный, возможен артифициальный (парентеральный)	Парентеральный	Парентеральный	Фекально-оральный	Парентеральный
Сезонность	Осенне-зимняя	Не характерна	Не характерна	Осенне-зимняя	Не характерна
Возрастная структура	Преимущественно болеют дети и молодежь	Все возрастные группы; больше всего лица преклонных лет и дети до года	Изучена недостаточно точно	Подобна ГА	Подобна ГВ
Длительность инкубационного периода	17–50, чаще 15–30 дней	42–190, чаще 60–90 дней	3–7 нед.	30–40 дней	— (инфекция ассоциирована с гепатитом В)
Варианты протомального периода	Типичным является диспетичный, гриппоподобный	Типичным является астено-вегетативный, артралгический	Подобны ГВ	Подобны ГА	— (инфекция ассоциирована с гепатитом В)

Таблица 8 (продолжение)

Признак	Разновидности вирусного гепатита				
	Гепатит А (ГА)	Гепатит В (ГВ)	Гепатит С (ГС)	Гепатит Е (ГЕ)	Гепатит дельта (ГД)
Тяжесть течения	Преимущественно легкие и среднетяжелые формы (тяжелые при неблагоприятном преморбидном фоне)	Все возможные варианты тяжести, характерны тяжелые формы	Преимущественно легкие формы, интоксикации нет или она незначительна	Подобна ГА, но у беременных и рожениц — тяжелое течение	Осложняет течение ГВ, способствует переходу ХПГ в ХАГ
Фульминантные формы	Не характерны	У 0,1–1% больных	Не характерны	Возникают у беременных и родильниц	Связь допускаться, но доказательств недостаточно точно
Холестатическая форма	Не характерна, изредка возможна (на фоне хронического гепатита, жирового гепатоза)	Характерна	Не характерна	Недостаточно изучена	Не характерна
Гемолиз	—	—	—	Характерен для тяжелого течения у беременных и родильниц	—
Недостаточность функции почек	Не характерна	Не характерна	Не характерна	Характерна для тяжелого течения у беременных и родильниц	Не характерна

Климов Владимир Анатольевич

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Главный редактор: *В.Ю.Кульбакин*

Ответственный редактор: *О.А.Эктова*

Редактор: *Н.Л.Пиганова*

Корректор: *Н.Ю.Соколова*

Компьютерный набор и верстка: *С.В.Шацкая, Д.В.Давыдов*

ISBN 5-98322-553-7



9 785983 225534

Лицензия ИД №04317 от 20.04.01 г.

Подписано в печать 19.06.09. Формат 60×90/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Усл. печ. л. 18.

Гарнитура Таймс. Тираж 2000 экз. Заказ №1332

Издательство «МЕДпресс-информ».

119992, Москва, Комсомольский пр-т, д. 42, стр. 3

E-mail: office@med-press.ru

www.med-press.ru

Отпечатано с готовых диапозитивов

в ОАО «Типография «Новости»

105005, Москва, ул. Фр. Энгельса, 46