

УДК 616.36-002

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

Рупасова А.Р., Сорокина А.Ю.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»
Минздрава России, Пермь, e-mail: vip.bfd@list.ru

Вирусный гепатит представляет собой одну из самых опасных угроз в нашем мире для здоровья человечества, так как с каждым годом показатель заболеваемости и распространенности возрастает в несколько раз. Хотя вирусный гепатит и является очень серьезной проблемой мирового масштаба, но до недавнего времени ему не уделялось достаточного внимания в качестве одной из важнейших проблем в области здравоохранения и развития. В данной статье изложены основные изменения лабораторных показателей, изучена эндотелиальная дисфункция, значимые нарушения функции гемостаза, выделены основные отличия между критериями тяжести течения заболевания, а также проанализированы и представлены статистические данные о заболеваемости вирусными гепатитами в мире и сформулированы ключевые выводы о данной глобальной проблеме.

Ключевые слова: вирусный гепатит, гепатоциты, эндотелиальная дисфункция(ЭД), эндотелин-1, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, билирубин, желтуха, гемостаз, факторы свертывания крови, тромбоциты, гипопротромбинемия, гипоальбуминемия, критерии тяжести заболевания.

VIRAL HEPATITIS

Rupasova A.R., Sorokina A.Y.

«Academician Ye. A. Vagner Perm State Medical University» of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Perm, e-mail: vip.bfd@list.ru

Viral hepatitis is one of the most dangerous threats for people's health in our world, as every year the sickness and prevalence rates increase enormous. Even though viral hepatitis is a very serious worldwide problem, it has not got enough attention as one of the most important problems in development of the health area until now. In this article the main changes of laboratory indicators are explicated, endothelial dysfunction and significant violations of the hemostasis function are studied, the main differences between the criterions of the severity disease course and also statistical data of viral hepatitis' sickness rate in the world are analyzed and presented, moreover, key conclusions about this global problem are stated.

Keywords: viral hepatitis, hepatocytes, endothelial dysfunction(ED), endothelin-1, AST, ALT, alkaline phosphatase, bilirubin, jaundice, hemostasis, factors of blood's clotting ability, thrombocytes, hypoprothrombinemia, hypoalbuminemia, criterions of the severity of disease.

Актуальность. Статистические данные

Пандемия вирусного гепатита забирает огромное количество жизней людей. На его долю приходится ориентировочно 1,4 млн. случаев смерти в год в результате острой инфекции, а также рака и цирроза печени, связанных с прогрессивным гепатитом. Острый вирусный гепатит входит в число самых опасных заболеваний в мире как ВИЧ-инфекция и туберкулез. И перечисленные заболевания прогрессируют с каждым годом.

Из общего числа около 47% смертельных случаев вызвано вирусом гепатита В, 48% – вирусом гепатита С, а остальные – вирусами гепатита А. Вирусный гепатит все чаще становится причиной смерти ВИЧ-инфицированных людей. Примерно 2,9 миллиона человек, у которых обнаружен вирус иммунодефицита, коинфицированы вирусом гепатита С, а 2,6 миллиона человек – вирусом гепатита В.

Низкая частота выявления гепатитов отмечается в Северной, Западной и Централь-

ной частях Европы, Северной Америке. Средняя частота приходится на Южную и Восточную Европу, Южную и Центральную Америку. Наиболее низкая выявляемость обнаруживается в странах Азии и Африки [1].

Во всем мире около 240 млн. людей имеют хроническую форму HBV (вирус гепатита В), а 130–150 млн человек – HCV (вирус гепатита С). Однако если люди во всем мире не будут принимать резкие и правильные широкомасштабные меры в ответ на прогрессирующее распространение HBV число инфицированных людей в ближайшие 45 лет сохранится на существующем высоком уровне; при этом в промежуток с 2017 по 2030 год от заболевания скончается около 20 млн. человек. Количество страдающих HCV, в настоящее время стремительно растет, несмотря на наличие достаточно эффективных методов лечения. [2]

В наши дни хронические формы гепатитов – одна из самых важных проблем медицинского здравоохранения во всем мире. Частота их встречаемости в 5-6 раз больше,

чем острых форм. Насчитывается примерно 350 млн. инфицированных хронической формой HBV, из них 15-25% приходятся на летальные исходы либо от гепатоцеллюлярной карциномы, либо от цирроза печени, т.е. 750тыс. смертельных исходов наступает в год. Маркеры HBV определяются среди населения от 4% в Западной Европе, Северной Америке и Австралии, то есть в странах с низкой эндемичностью, и до 95% в Азии, Латинской Америки и Африке – страны с максимально высокой эндемичностью.

Около 3% людей в мире инфицированы HCV – 170 млн. человек. Хронический вирусный гепатит С через 20 лет от начала заражения в 20% случаев обязательно приводит к развитию цирроза печени.

Высокая зараженность населения вирусом гепатита В (около 2 млрд. человек) и вирусом гепатита С (около 500 млн. человек) делает чрезвычайно высоким риск развития хронических форм гепатитов. Хронический гепатит В, формируется у 8-10% инфицированных, а у 50-80% формируется хронический вирусный гепатит С. [3]

Более 1,5 млн. человек во всем мире ежегодно умирают от заболеваний печени, связанных с хроническим вирусным гепатитом В.

Лабораторная диагностика

Для постановки диагноза вирусного гепатита важную роль играет лабораторная диагностика, при которой биохимические показатели существенно изменяются.

Прежде всего, необходимо обратить внимание на уровень ферментов, участвующих в различных биохимических процессах печени, особую роль играют аланин-аминотрансфераза (АЛТ), аспартат-аминотрансфераза (АСТ), а также ферменты экскреции: щелочная фосфатаза (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП). В начале вирусного гепатита происходит увеличение АСТ и АЛТ в сыворотке крови, но спустя несколько недель заболевания происходит их снижение. В другом случае происходит постоянное колебание аминотрансфераз, говорящее о затянувшемся течение патологического процесса, а хронизация, которая преимущественно характерна для гепатита С, оценивается по уровню изменчивости в пределах 62-70% глутаматпируватаминотрансферазы (ГПТ). Также выявлена взаимосвязь между пигментом билирубином и аминотрансферазами. После определенного «пика» аминотрансфераз резко происходит подъем в крови концентрации билирубина.

При повреждении гепатоцитов, проницаемость мембран которых увеличивается, происходит постепенный некроз гепатоцитов, и в дальнейшем появляется билирубин в сыворотке крови. В результате наступает период желтухи и затем по длительности данного периода можно определить степень тяжести протекания гепатита. Быстрое снижение активности фермента холинэстеразы в крови является плохим прогностическим признаком. В итоге дегенеративных изменений в печени и длительной, интенсивной интоксикации организма обнаруживаются атипичные лимфоциты, так называемые вироциты, имеющие дифференциально-диагностическое значение.

Вследствие гибели клеток печени, не исключено резкое повышение концентрации сывороточного железа (более 200 мкг/мл), изменение которого ведет к возрастанию продуктов перекисного окисления липидов и последующему повреждению ДНК и клеточных органелл, однако концентрация меди остается в пределах нормальных показателей. А также в связи с нарушением синтетической функции печени обнаруживаются у инфицированных вирусным гепатитом чаще гипоальбуминемия, чем гипопроteinемия. В норме щелочная фракция составляет около 3% от всего альбумина. Однако при гепатите процентное содержание щелочной фракции альбумина увеличивается (при циррозе печени достигает до 50%). Именно эта фракция является тестом высокой чувствительности. [4]

Что касается свертываемости крови, то при неосложненном течении патологического процесса в печени может и не наблюдаться каких-либо нарушений, но может проявляться синдром холестаза, уровень холестерина не только не снижается, но и резко повышается. При остром, тяжелом течении гепатита В и на стадии цирроза печени выявляется уменьшение факторов свертывания крови –, фибриноген, витамин К-зависимые факторы II, VII, IX, X, V, VIII, протромбин. Из-за снижения синтеза протромбина, за который отвечает витамин К, возникает гипопротромбинемия. Причинами могут послужить как любые поражение паренхимы печени, так и абсолютно все патологические процессы связанные с нарушением всасывания витамина К в кровотоки. Однако эти показатели должны оцениваться вместе с другими маркерами патологического процесса. В редких случаях можно выявить: тромбоцитопения, панмиелофтиз, острая гемолитическая анемия.

**Эндотелиальная дисфункция (ЭД).
Гемостаз**

ЭД наблюдается при выраженном изменении печеночного кровообращения. ЭД – представляет собой дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, протромботических, ангиопротективных, пролиферативных факторов. Высокоспецифичными маркерами ЭД являются такие маркеры, как оксид азота (NO), эндотелин-1 и фактор фон Виллебранда.

NO – нестабильная молекула; фактор релаксации, постоянно синтезируемый в эндотелии печени; оксидант, вызывающий повреждение клеток и тканей. Однако у больных гепатитом наблюдается истощение биосинтеза NO, ведущее к увеличению внутрипеченочного давления.

Эндотелин-1 – вазоконстрикторный пептид, регулирующий ангиогенез сосудов и секретируется внутрь сосудистой стенки. Его синтез происходит под влиянием таких факторов, как адреналина, тромбина, ангиотензина и вазопрессина. Основным механизмом действия эндотелина-1 заключается в высвобождении ионов кальция, приводящий к стимуляции абсолютно всех фаз гемостаза (с агрегации тромбоцитов и до образования красного тромба), а также идет сокращение и рост гладких миоцитов сосудов, приводящих к уплотнению и утолщению стенки кровеносных сосудов и уменьшению их в диаметре. То есть будет наблюдаться вазоконстрикторный эффект, приводящий к резкому повышению периферического сосудистого сопротивления и нарушению процессов кровообращения в печени. Помимо этого, происходит также активация звездчатых клеток печени (клетки Ито). Активация клеток Ито характеризуется их пролиферацией, хемотаксисом, сокращаемостью и образованием клеток, напоминающих фибробласты. В результате активность клеток Ито приводит к развитию фиброзной ткани в печени. [5]

Роль фактора фон Виллебранда заключается в соединении рецепторов тромбоцитарной мембраны с субэндотелиальными структурами поврежденной стенки сосуда. Фактор фон Виллебранда, как и эндотелин-1, возрастает при ЭД печени у больных с гепатитом.

У инфицированных вирусным гепатитом выявляются существенные изменения в сосудисто-тромбоцитарном и плазменном составляющих гемостаза, которые характерны для проявления диссеминированного внутрисосудистого синдрома

(ДВС-синдром). Они имеют фазный характер, зависят от тяжести течения патологического процесса и периодов. В самый пик заболевания будет регистрироваться слабо выраженная гипокоагуляционная направленность ДВС-синдрома, при которой выявляется тромбоцитопения, снижается агрегационная способность и активность тромбоцитов. В ранний период реконвалесценции показатели сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза устанавливаются в пределах нормальных показателей. Увеличивается общее содержание тромбоцитов с достаточно высокой скоростью их агрегации на фоне снижения антиагрегационных свойств сосудистой стенки, повышается уровень сосудистотканевых и тромбоцитарных факторов. Гипокоагуляционная направленность сохраняется во всех составляющих гемостаза в период спада желтухи, то есть раннего выздоровления, но не достигает нормальных показателей.

Существует фермент 5'-НА, являющийся маркером повреждения сосудистой стенки и тканевой тромбопластемии и, поступая в общий кровоток, он стимулирует превращение протромбина в тромбин и фибриногена в фибрин. У зараженных гепатитом фермент 5'-НА достигает высоких концентраций в сыворотке крови, что свидетельствует о чрезмерном повреждении сосудистой стенки и длительно существующей тромбопластемии.

Чем тяжелее течение заболевания при вирусном гепатите, тем больше снижается антиагрегационная активность сосудистой стенки [6].

**Критерии тяжести
острых вирусных гепатитов**

Для оценки тяжести течения заболевания вирусных гепатитов первоначальную роль играют клинические симптомы. Наиболее частым клиническим проявлением тяжести течения острого вирусного гепатита является интоксикационный синдром. Интоксикационный синдром состоит из разных по степени проявления признаков, астении и адинамии.

Выделяют четыре формы тяжести течения заболевания вирусных гепатитов: легкая, среднетяжелая, тяжелая, фульминантная.

Легкая форма характеризуется слабым проявлением процессов интоксикации, либо полным его отсутствием. Менее интенсивное желтушное окрашивание кожи

и слизистых оболочек, чем при остальных формах. Уровень билирубина в сыворотке крови не превышает 85 мкмоль/л. Общее содержание аминокислот в сыворотке превышает нормальные показатели почти в 2 раза. АСТ, АЛТ имеют меньшее диагностическое значение в определении тяжести заболевания. Активность АЛТ превышает норму в 6 раз.

При среднетяжелой форме гепатита кожные покровы становятся ярко-желтыми из-за прогрессирования желтухи. В отличие от легкой формы тяжести заболевания содержание билирубина будет составлять от 90-170 мкмоль/л. Активность АЛТ будет увеличиваться в 6,4 раза.

Тяжелая форма сопровождается нейтрофильным лейкоцитозом. Концентрация общего и связанного билирубина будет в пределах от 140-250 мкмоль/л, протромбиновый индекс ниже 60%, наблюдаются максимальные показатели АСТ, чем АЛТ (повышается активность в 8 раз).

Фульминантный гепатит (ФГ) – тяжелейшая форма гепатита, обусловленная развитием чрезмерного некроза печени, сопровождающаяся прогрессивным ростом печеночной энцефалопатией (ОПЭ) и чаще заканчивается летальным исходом больного. Для сверхострой печеночной недостаточности ОПЭ развивается в течение 7 дней после появления желтухи, острая развивается от 8 до 28 дней, при подострой – от 5 до 26 недель после возникновения желтухи. Появляется нейтрофильный лейкоцитоз, уровень протромбина снижается ниже 40%, нарастает гипоальбуминемия.

Содержание протромбина, фибриногена в сыворотке крови имеет значение, чем ниже концентрация данных белков, тем более тяжелая форма гепатита отмечается. [7]

Заключение

Очень важно диагностировать, идентифицировать гепатит на ранних стадиях болезни, выявить все изменения в лабораторных показателях, а также провести дополнительные, более точные исследования и поставить правильный диагноз. Вирус вызывает гибель гепатоцитов, тем самым изменяя биохимические процессы, следовательно происходит изменения в содержании ферментов, белков и т.д., наблюдается сильная эндотелиальная дисфункция, нарушается гемостаз в целом, а вследствие чего все это приводит к постепенной дисфункции самого организма.

Вирус гепатита является одним из опаснейших в мире, приводящих к гибели миллионы и даже миллиарды человек. Мы не должны оставаться равнодушными к этой глобальной проблеме.

Список литературы

1. Вирусные гепатиты: распространенность и динамика заболеваемости. <https://cyberleninka.ru/> – научная электронная библиотека. URL: <https://cyberleninka.ru/article/v/virusnye-gepatity-rasprostranennost-i-dinamika-zabolevaemosti> (дата обращения 19.12.17)
2. Global health sector strategy on viral hepatitis, 2016-2021 URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1> (дата обращения 20.12.17)
3. М.Р. Масабаева, Н.Е. Аукунов, С.Ю. Копашева, Н.Р. Баркибаева, Е.М. Смаил, М.О. Хамитова. Молекулярно-генетические механизмы развития осложнений хронических вирусных гепатитов // Наука и здравоохранение, №1, 2014. С.11-14
4. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: практич. рук.: Пер. с нем./ Под ред. А.А. Шептулина.- М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999.- 432 с.
5. Щекотова А.П. Дисфункция и повреждение эндотелия при гепатобилиарной патологии // Уральский медицинский журнал, 2010. С. 96-100
6. Е.А.Татарина, В.Х.Фазылов. Состояние гемостаза при вирусном гепатите // Казанский медицинский журнал, №4, 2005. С.327
7. Клинические диагностические критерии. <http://lechimsjasami.ru/>. URL: <http://lechimsjasami.ru/lechenie-gepatita/biohimija-krovi-pri-gepatite-pokazateli.html> (дата обращения 19.12.17)