

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения и социального развития России

Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического
факультетов

Реферат:

«ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ»

Выполнила:

студентка 4 гр. 4 курса
педиатрического ф-та

Плахотина А.В.

5 

Волгоград, 2018.

Оглавление	
Определение	3
Классификация	4
Этиология	5
Патогенез	8
Клиническая картина	10
Хронический вирусный гепатит В	13
Хронический вирусный гепатит С	16
Хронический аутоиммунный гепатит	18
Хронический алкогольный гепатит.....	22
Хронический холестатический гепатит	24
Неалкогольный стеатогепатит	28
Диагностика	29
Лечение	30

Определение

Хронический гепатит (ХГеп) - диффузный полиэтиологический воспалительный процесс в печени, продолжающийся более 6 мес и не имеющий тенденции к улучшению. Морфологически хронический гепатит характеризуется некрозами печеночных клеток (от единичных до массивных), инфильтрацией ткани печени иммунокомпетентными клетками и полиморфно-ядерными лейкоцитами или дистрофией гепатоцитов и расширением портальных трактов за счет воспалительной инфильтрации в основном лимфоцитами и плазматическими клетками, фиброзом портальных трактов при сохранении дольковой структуры печени.

Хронический воспалительный процесс в печени может быть как самостоятельным в нозологическом отношении заболеванием, так и реакцией печеночной ткани на внепеченочные заболевания и очаговые поражения печени, т.е. быть неспецифическим реактивным гепатитом. К этой группе примыкает хронический гранулематозный гепатит. Морфологические изменения печени при неспецифическом реактивном гепатите не имеют тенденции к прогрессированию, его течение целиком зависит от динамики основного заболевания.

Классификация

В основе применявшихся до настоящего времени классификаций хронического гепатита лежало разделение гепатита по морфологическому признаку с одновременной прогностической оценкой, т.е. определением тенденции прогрессирования в цирроз печени (Акапулько, 1974).

Все хронические гепатиты безотносительно к этиологии подразделялись на:

- хронический персистирующий гепатит (ХПГеп);
- хронический активный гепатит (ХАГеп);
- хронический лобулярный гепатит (ХЛГеп).

При ХПГеп биопсия выявляла расширение и умеренное склерозирование портальных полей без нарушения дольковой архитектоники, инфильтрацию портальных трактов, умеренную дистрофию гепатоцитов без некроза. Этот вариант хронического гепатита не трансформируется в цирроз печени.

ХАГеп характеризуется обширными и сливающимися (мостовидными) некрозами, значительными дистрофическими изменениями гепатоцитов, выраженной инфильтрацией портальных трактов с распространением воспалительных инфильтратов в паренхиму, фиброзированием портальных трактов, проникающим в дольку. Этот вариант переходит в цирроз печени.

ХЛГеп характеризуется мелкими некрозами и внутريدольковой инфильтрацией. Изменения более выражены, чем при хроническом персистирующем, но не достигают степени ХАГеп.

Появление современной дифференцированной этиотропной терапии потребовало сделать акценты на этиологических аспектах.

Классификацию, подразделяющую хронические гепатиты на персистирующий, активный и лобулярный, предложено заменить новым подходом (ЛосАнджелес, 1994).

Хронический гепатит предлагают оценивать по следующим критериям:

- по этиологии;
- по клинической картине;
- по гистологическим изменениям (т.е. по выраженности некрозов и воспаления);
- по стадии хронизации (т.е. по распространенности фиброза).

Этиология

Выделяют 3 основных этиологических типа ХГеп:

- вирусный;
- аутоиммунный;
- лекарственный.

Выделена и 4-я группа - криптогенный хронический гепатит, т.е. гепатит неуточненной этиологии.

Авторы Лос-анджелесской классификации исключили алкогольный, наследственный, токсический хронический гепатит, поскольку, по их мнению, не доказаны механизмы хронизации и прогрессирования этих гепатитов.

Отечественные авторы к этиологическим факторам ХГеп относят и алкоголь, выделяя наряду с острым и хронический алкогольный гепатит, полагая, что алкогольный гепатит служит основным звеном хронизации.

В группе вирусных гепатитов выделяют следующие **этиологические факторы:**

- вирус гепатита В - HBV;
- вирус гепатита D - HDV;
- вирус гепатита С - HCV;
- неопределенные (негепатотропные) или неизвестные вирусы.

Основной массив в полиэтиологической группе хронических гепатитов составляют гепатиты вирусной этиологии, среди них чаще всего встречается гепатит, вызванный вирусом В (HBV). Полагают, что 5% населения Земли страдает хроническим вирусным гепатитом В, эта нозология занимает девятое место в ряду причин смерти. Такая высокая распространенность обусловлена высокой заболеваемостью острым вирусным гепатитом В. У 3% лиц, перенесших желтушную форму острого вирусного гепатита В, болезнь переходит в хроническую форму, причем чаще у мужчин. Носителями HBV являются 300-370 млн человек, в Западной Европе носители составляют 0,2-1%, в России - 7%. В последние годы быстрыми темпами растет заболеваемость хроническим вирусным гепатитом С. При этом отмечают

значительные географические различия: хроническим вирусным гепатитом С больны 0,4% населения Европы и 15% населения Центральной Африки. В структуре этиологических факторов хронических гепатитов возросло значение алкоголя и генетически детерминированных заболеваний печени (болезнь Вильсона-Коновалова, гемохроматоз, неалкогольный стеатогепатит).

Пути передачи HBV, HCV, HDV идентичны. Это преимущественно парентеральный и половой пути для HBV и HDV и парентеральный («шприцевой», «посттрансфузионный») для HCV. Вирусы гепатита А (HAV) и гепатита Е (HEV) не бывают причиной хронических гепатитов.

Хронический аутоиммунный гепатит (ХАИГ) был описан в 1950 г. Вальденстромом и имеет много названий, отражающих различные особенности заболевания (ювенильный цирроз, гепатит молодых женщин, гиперу-глобулинемический гепатит, люпоидный гепатит).

Этиология этого гепатита не известна, но ясно, что ХАИГ - заболевание, обусловленное нарушением регуляции иммунитета, дефектом супрессорных Т-клетки продукцией аутоантител к антигенам гепатоцитов.

Список лекарств, вызывающих при определенных условиях поражение печени, весьма велик. Рассматривают 2 основных механизма повреждения печени: прямое и непрямое патологическое воздействие.

На реакцию лекарственной гепатотоксичности влияют пол, возраст, наличие ожирения, злоупотребление алкоголем, дефицит белка в пищевом рационе. К поражению предрасполагает прием одновременно нескольких лекарств (полипрагмазия), частые повторные курсы такого лечения.

Алкоголь вызывает разнообразный ряд повреждений печени: острый и хронический гепатит, жировую дистрофию печени, фиброз и цирроз печени. Характер поражения во многом зависит от дозы и длительности алкоголизации.

Отечественные морфологи и клиницисты убедительно показали механизмы хронизации гепатита при хронической алкогольной интоксикации. Алкоголь и особенно его метаболит - ацетальдегид имеют гепатотоксический эффект, разрушая клеточные мембраны гепатоцитов, повреждая микротрубочки цитоскелета и запуская процесс перекисного окисления липидов. Ацетальдегид также может образовывать комплексы с белками клеток печени (неоантигены) и нарушать репаративные процессы в ядре.

Гистологическая оценка любого ХГеп основывается на определении выраженности некроза и воспаления. Наибольшее распространение получила градация с использованием индекса гистологической активности по Кноделю. Портальное воспаление оценивается от 0 до 4 баллов, внутридольковая дегенерация и очаговые некрозы - 0-4балла, перипортальные некрозы, мостовидные некрозы от 0 до 10 баллов. Высокой активности соответствуют 13-18баллов, минимальной -1-3. Степени активности заменили ранее используемые понятия ХАГеп, ХПГеп, ХЛГеп. При этом портальное воспаление и внутридольковая дегенерация соответствуют морфологии ХПГеп, очаговые некрозы - ХЛГеп, а перипортальные и мостовидные некрозы - морфологии ХАГеп.

Патогенез

Возбудитель хронического гепатита HBV - крупный ДНК-содержащий вирус. На наружной его поверхности находится поверхностный антиген - MsAg, ядерными антигенами являются McAg и MeAg. Ядро вируса содержит ДНК HBV (HBV-DNA) и ДНК-полимеразу (DNA-P). Все эти вирусные компоненты и антитела к его антигенам являются специфическими маркерами данной инфекции.

В своем развитии HBV проходит две фазы: фазу репликации и фазу интеграции. В фазу репликации геном вируса и клетки автономны (в эту фазу возможна полная элиминация вируса из организма). Повреждение гепатоцитов обусловлено не самим вирусом, а иммунокомпетентными клетками, распознающими его антигены. HBcAg и HBe-Ag обладают сильными иммуногенными свойствами, а HBsAg - слабыми иммуногенными свойствами.

В фазу репликации HBV, когда синтезируются HBcAg и HBeAg, сила иммунных реакций достаточно высока, в результате чего происходит некроз гепатоцитов.

В фазу интеграции HBV происходит встраивание генома вируса в область клеточного генома (элиминация вируса в эту фазу невозможна). В большинстве случаев формируется состояние иммунологической толерантности к HBsAg, что приводит к купированию активности процесса (в ряде случаев может происходить регресс хронического гепатита вплоть до формирования «здорового» носительства HBsAg).

Хроническому вирусному гепатиту В не всегда предшествует распознаваемая острая форма гепатита В. Хронизация зависит от продолжающейся репликации вируса и состояния иммунной системы больного. HBV не оказывает прямого повреждающего действия на гепатоцит, и лизис инфицированных гепатоцитов служит следствием иммунного ответа больного.

Нарушение гуморального и клеточного иммунитета определяет исход гепатита В.

У пациентов с хроническим вирусным гепатитом В отмечают неполноценный клеточноопосредованный иммунный ответ на вирусную инфекцию. В случае если ответ слишком слабый, то иммунное поражение гепатоцитов или отсутствует, или весьма незначительное, но при этом продолжается репликация вируса на фоне нормально функционирующей печени. Как правило, это здоровые носители HBV. У больных с выраженным клеточно-опосредованным иммунным ответом происходит

некроз гепатоцитов, но при этом ответ недостаточен для полной элиминации вируса, и развивается хронический вирусный гепатит В. Недостаточность лизиса гепатоцитов связана с цитотоксическими лимфоцитами, дефектом регуляции Т-супрессоров, наличием блокирующих антител на мембране гепатоцитов.

Вирус гепатита С, как полагают, вызывает прямое цитотоксическое действие: существует корреляция между тяжестью заболевания и уровнем вирусемии. Иммунный ответ на HCV слабый. Длительное сохранение (персистенция) вируса в организме больного объясняется недостаточной силой иммунной реакции в ответ на появление антигенов вируса в организме (вероятно, имеется недостаточная продукция противовирусных антител). Даже отсутствие антител к HCV в ряде случаев не исключает диагноз хронического гепатита, вызванного вирусом С. В целом, антитела к HCV образуются медленно, что занимает в среднем 20 нед от момента инфицирования. У некоторых больных для образования антител требуется около года.

Кроме того, вирус, повреждая мембрану гепатоцита, высвобождает мембранный липопротеид, входящий в структуру специфического печеночного антигена. Этот антиген, воздействуя на Т-лимфоциты, приводит к образованию «агрессивных» форм этих клеток. Однако эти клетки функционально неполноценны, и «атака» ими гепатоцитов, ставших для организма чужеродными (вследствие воздействия на них вируса), хотя и приводит к гибели последних, но не обеспечивает полной элиминации вируса из организма. Аутоиммунные реакции развиваются вследствие того, что под воздействием самых различных патогенных факторов гепатоцит приобретает новые антигенные детерминанты (становится аутоантигенным), что обуславливает ответную реакцию иммунной системы в виде продукции аутоантител. Имеющийся генетический дефект иммунной системы («слабость» Т-супрессоров) обуславливает неконтролируемую продукцию аутоантител, реакция антиген-антитела на поверхности гепатоцитов вызывает их гибель, формирующиеся иммунные комплексы (сначала циркулирующие, а затем - фиксированные в микроциркуляторном русле) обуславливают наряду с поражением гепатоцитов вовлечение в патологический процесс других органов и систем. Гуморальные и клеточные иммунные реакции и поражение гепатоцитов обуславливают морфологические признаки хронического гепатита - гистиолимфоцитарную инфильтрацию портальных трактов, дистрофические и некротические изменения гепатоцитов и эпителия желчных ходов.

Клиническая картина

Проявления хронического гепатита весьма разнообразны и зависят от этиологии, степени активности и хронизации, функционального состояния печени.

Клиническая картина включает следующие клинико-лабораторные синдромы:

- болевой;
- цитолитический;
- печеночно-клеточной недостаточности;
- иммуновоспалительный;
- холестатический;
- астенический;
- диспептический.

• **Боли** при хроническом гепатите возникают при увеличении объема печени и растяжении ее фиброзной капсулы. Этот вариант болей не зависит от характера пищи и чаще всего ощущается больными как тяжесть в правом подреберье. Боль также может возникать при развитии очагов некроза вблизи крупных сосудов, желчных протоков и фиброзной капсулы, такие боли сопровождаются желтухой, повышением температуры тела и активности трансаминаз в крови.

• **Цитолитический синдром** неотделим от синдрома печеночно-клеточной недостаточности и является следствием гибели (лизиса) гепатоцитов или их дистрофии, что сопровождается нарушением функции печеночных клеток, нарушением проницаемости клеточных мембран. В кровь поступают продукты гибели клеток, что клинически проявляется снижением ряда функций печени. Клинические признаки: желтуха, повышение температуры тела, снижение массы тела. Утрата способности печени разлагать эстрогены и вазоактивные вещества приводит к повышению их концентрации в крови и появлению телеангиэктазий на коже груди и плечевого пояса, печеночных ладоней (пятнистая эритема тенора и гипотенора ладоней), гинекомастии и женскому типу оволосения у мужчин, происходит изменение ногтей («белые» ногти), появляется красный «лакированный печеночный» язык. Лабораторные признаки синдрома: повышение активности в крови индикаторных ферментов: АЛТ, АСТ, ЛДГ

общей и «печеночных» фракций ЛДГ -ЛДГ-4иЛДГ-5.В крови повышается активность специфических печеночных ферментов: сорбитдегидрогеназы, альдолазы,фруктозо-1-фосфатаальдолазы. Повышается уровень билирубина (прямой и непрямой фракции). Возрастает в крови концентрация витамина В12 и железа.

•**Снижение синтетической функции** печени приводит к падению концентрации в сыворотке крови альбуминов, холестерина, фермента холинэстеразы, протромбина, V и VIII факторов свертывания крови (что приводит к геморрагиям). Снижение превращения в печени токсичных продуктов (аммиака, фенолов и др.) в нетоксичные приводит к интоксикации, появлению «печеночного» запаха. Печеночная недостаточность с умеренными лабораторными проявлениями определяется как «малая печеночная недостаточность».

•**Иммуновоспалительный** (мезенхимально-воспалительный)синдром клинически проявляется лихорадкой, артралгиями, васкулитами с локализацией в коже, легких, почках, кишечнике, лимфаденопатией, спленомегалией. Лабораторными проявлениями служат:

-повышение уровня у-глобулинов,а1-глобулинов,уровня иммуноглобулинов класса G, M, A, гиперпротеинемией, появлением патологических результатов «осадочных» проб;

-обнаружение в крови антител к гладкомышечным клеткам, митохондриям, ДНК, появление LE-клеток;

-снижение титра комплемента.

• **Холестатический синдром** обусловлен внутripеченочным холестазом и повышением концентрации в крови и накоплением в тканях компонентов желчи. Клинические признаки синдрома:

-кожный зуд, от слабого до упорного, нестерпимого;

-желтуха;

-бурая пигментация кожи;

-ксантелазмы и ксантомы.

• Потемнение мочи и осветление кала не характерны для внутripеченочного холестаза. Лабораторные признаки синдрома:

-повышение в крови активности экскреторных ферментов (щелочной фосфатазы, у- глутамилтранспептидазы, 5-нуклеотидазы);

-повышение в сыворотке крови содержания холестерина, бета-липопротеинов, фосфолипидов, желчных кислот.

• **Астенический синдром** отражает степень снижения функции печени и интоксикации. Клинические проявления: слабость, утомляемость (от ограничения физической нагрузки до невозможности самообслуживания), снижение настроения, апатия, ипохондрия.

• **Диспептический синдром** обусловлен снижением желчесинтетической функции печени, интоксикацией и проявляется кишечной диспепсией (бродильной, гнилостной) и дисмоторной желудочной диспепсией (тошнота, рвота, снижение аппетита, анорексия).

В настоящее время в связи с имеющимися возможностями проведения этиотропной терапии важнейшая задача диагностики - этиологическая верификация хронического гепатита.

Хронический вирусный гепатит В

Хронический вирусный гепатит В в своих клинических проявлениях зависит от уровня репликации вируса. Высокий уровень репликации HBV отмечают у 20-30% всех больных хроническим вирусным гепатитом В, он сопровождается яркой клинической картиной с четко выраженными клинико-лабораторными синдромами:

- астеническим;

- диспептическим;

- цитолитическим с проявлениями «малой печеночной недостаточности». Иммуновоспалительный синдром отражает реакцию на инфекцию HBV. Больные хроническим вирусным гепатитом В в период репликации (в активную фазу гепатита) предъявляют жалобы на общую слабость, легко возникающую утомляемость, их беспокоят неопределенные боли в правом подреберье и верхней половине живота. Внимательный расспрос выявляет снижение аппетита, плохую переносимость жирной пищи, алкоголя. Эти диспептические расстройства обычно не достигают значительной выраженности.

В период репликации наблюдают повышение температуры тела, обычно до субфебрильных цифр, «ревматические» жалобы: нерезко выраженные боли в суставах и мышцах, головная боль.

На **первом этапе** диагностического поиска можно выявить связь настоящего заболевания с перенесенным ранее острым вирусным гепатитом. У незначительной части пациентов хронический вирусный гепатит В может манифестировать непосредственно после острого гепатита. У значительной части заболевших такой связи установить не удастся. Важно выявить «факторы риска»: гемотрансфузию, вливание компонентов крови, частые инъекции, прививки, операции, контакт с инфекционными больными, работу с кровью.

Примерно в трети случаев от общего числа больных хронический вирусный гепатит В начинается как острый, с желудочно-кишечных симптомов, артралгий и даже с лихорадки и желтухи. Заболевание остается клинически выраженным до периода нормализации трансаминаз и снижения репликации вируса до низкого уровня.

У 2/3 больных заболевание начинается незаметно с разнообразной, неопределенной и малозначительной, по мнению пациентов, симптоматики.

В анамнезе иногда можно выявить причину обострения: прием глюкокортикоидов, инсоляцию, возможна и спонтанная реактивация вируса.

Хронический вирусный гепатит В часто протекает как «немая» болезнь, клинические симптомы зачастую не имеют прямой корреляции с тяжестью поражения печени и поэтому жалобы могут практически отсутствовать.

Второй этап диагностического поиска позволяет выявить гепатомегалию, спленомегалию. Печень умеренно плотная, край заострен, чувствителен или даже болезнен при пальпации. Увеличение селезенки незначительное. Гепатоспленомегалию обнаруживают у 1/4-1/5 больных. В 70% случаев на втором этапе диагностического поиска каких-либо отклонений от нормы не определяют. Клинические признаки печеночно-клеточной недостаточности не выявляются.

Третий этап диагностического поиска имеет решающее значение для постановки диагноза хронического вирусного гепатита В. Данные этого этапа позволяют:

- подтвердить этиологию;
- определить уровень репликации вируса;
- определить степень активности процесса;
- выявить характер морфологических изменений в печени;
- определить состояние других органов и систем, что является важным при решении вопроса о противовирусной терапии.

При клиническом анализе крови у больных хроническим вирусным гепатитом В гематологических изменений обычно не выявляют. Биохимические и вирусологические исследования могут оказать существенную помощь.

Повышение активности АЛТ и АСТ отмечают у всех больных, степень повышения прямо коррелирует с уровнем репликации вируса. Гиперферментемия не бывает высокой. Электрофорез белков сыворотки выявляет умеренное повышение у-глобулинов. Могут быть обнаружены антитела к гладкой мускулатуре, правда, в низких титрах. Уровень билирубина отражает степень цитолиза.

Для определения маркеров вирусного гепатита применяют радиоиммунные и иммуноферментные методы.

Маркером вирусного гепатита В в клинических условиях служит HBsAg.

Для фазы репликации, когда контагиозность высокая, характерно выявление в крови HBeAg, HBV-ДНК, ДНК-полимеразы. Для фазы интеграции, когда контагиозность низкая, характерно выявление анти-HBe. Обнаружение в крови HBsAg и HBeAg свидетельствует об активном вирусном гепатите. Тест на HBV ДНК может быть положительным даже при появлении анти-HBe. При переходе из HBeAg-положительного статуса в HBeAg отрицательный может наблюдаться обострение хронического вирусного гепатита В с повышением активности АЛТ, АСТ и морфологической картиной лобулярного гепатита. Сероконверсия может быть спонтанной или произойти при противовирусной терапии.

Возможна и спонтанная реактивация вируса при HBeAg-отрицательном статусе. Реактивацию диагностируют по появлению в крови анти-HBcIgM.

Вирусологические исследования могут выявить суперинфицирование HDV, а также HAV и HCV. Все это сопровождается серьезным прогрессированием хронического вирусного гепатита В.

Диагностическая значимость радионуклидных исследований при хроническом вирусном гепатите В не велика, и эти методы, как правило, не используют.

УЗИ позволяет определить размеры печени, селезенки, диаметр и состояние сосудистой и протоковой системы, но в диагностике хронического вирусного гепатита В большого значения УЗИ не имеет.

Пункционная биопсия печени позволяет поставить морфологический диагноз. Проведение пункционной биопсии печени и гистологическое исследование биоптата позволяет также уточнить этиологию гепатопатии, определить степень активности (воспаления), степень фиброза, определить начальные признаки цирроза печени и объективно оценить результаты лечения. К постоянным дифференциально-диагностическим признакам хронического вирусного гепатита В относят наличие HBsAg в виде матово-стекловидных гепатоцитов, а также обнаружение HBeAg с помощью иммунопероксидазной реакции («песочные» ядра). Многие больные хроническим вирусным гепатитом В остаются в стабильном компенсированном состоянии. Прогноз зависит от морфологического состояния печени. Пожилой возраст, наличие мостовидных некрозов, персистенция в сыворотке HBV ДНК, суперинфекция HDV и HCV указывают на неблагоприятный прогноз.

Хронический вирусный гепатит С

Хронический вирусный гепатит С - вялотекущее заболевание, характеризуется скудной клинической картиной.

На **первом этапе диагностического поиска** выясняют, что ведущим служит астенический синдром, при этом главным симптомом выступает слабость, не носящая значительной степени. Больных беспокоят также плохое самочувствие, снижение трудоспособности. Диспептические жалобы, если и предъявляются больными, то не обусловлены самим хроническим вирусным гепатитом С, а являются следствием сопутствующих заболеваний. Значительная часть больных жалоб не предъявляет, у них болезнь протекает совершенно бессимптомно, и диагноз можно заподозрить при скрининговом исследовании на анти-НСV.

В анамнезе могут быть выявлены факторы риска: гемотрансфузии (НСV выступает причиной более чем 90% посттрансфузионного гепатита), внутривенное введение наркотиков, гомосексуализм. Факторы риска могут отсутствовать или скрываться. Острый вирусный гепатит обычно остается нераспознанным, отсутствуют и клинические признаки, позволяющие заподозрить и прогнозировать хронизацию гепатита. У 60-80% больных, перенесших острый вирусный гепатит С, развивается хронический гепатит. Если пациент наблюдался в медицинском учреждении, и имеются результаты биохимических и вирусологических исследований, то можно выявить, что заболевание протекало медленно, при этом эпизоды гипертрансаминаземии чередовались с нормальной активностью ферментов в крови, гиперферментемия, как правило, отражает пики вирусемии.

На **втором этапе диагностического поиска** при хроническом вирусном гепатите С физикальное исследование может выявить умеренное увеличение печени и ее умеренное уплотнение с заострением печеночного края. Реже определяют незначительное увеличение селезенки. Желтуха, как правило, отсутствует. Кожные внепеченочные знаки, а также проявления геморрагического синдрома также отсутствуют.

Третий этап диагностического поиска наиболее важен. Для хронического вирусного гепатита С характерны колебания активности АЛТ, АСТ в сыворотке крови. Лабораторные показатели холестаза и иммуновоспалительного синдрома не изменяются, то же касается уровня билирубина, у-глобулинов, альбумина.

Важнейший момент исследования - определение антител к НCV и РНК НCV. Более чем у 90% больных хроническим вирусным гепатитом С тест

на анти-НСVоказывается положительным. Показателем репликации НCV служит выявление РНК НCV в сыворотке.

При решении вопроса о проведении противовирусной терапии необходимо провести определение генотипа НCV. Это связано с тем, что генотип в значительной мере определяет успешность лечения интерфероном. Генотип вируса 1 в связывают с более тяжелым течением, плохим ответом на противовирусное лечение и возможностью гепатоцеллюлярной карциномы. Для IV генотипа характерна резистентность к противовирусной терапии.

Важным моментом в решении о начале терапии и оценке эффективности терапии служит и определение степени вирусемии.

Из вышеизложенного вытекает, что характерных клинических признаков хронического вирусного гепатита С не существует, в связи с чем важнейшее место в диагностике имеет пункционная биопсия.

При наличии в крови РНК НCV биопсия печени практически всегда выявляет изменения. Высокий уровень вирусемии сопровождается высоким индексом гистологической активности и высокой гиперферментемией.

Гистологическая картина не является нозологически специфичной, но имеет ряд особенностей, к которым относят жировую дистрофию гепатоцитов, лимфоидные фолликулы, расположенные интралобулярно и в портальных трактах, активацию синусоидальных клеток и поражение желчных протоков.

Хронический аутоиммунный гепатит

Хронический аутоиммунный гепатит (ХАИГ) имеет ряд отличительных особенностей:

- чрезвычайную выраженность аутоиммунных процессов;
 - высокий индекс гистологической активности (воспаления) - хронический активный гепатит;
- системный характер аутоиммунного процесса.

Существующее значительное количество синонимов и определений ХАИГ основано на каком-либо отличительном факторе клинической картины, морфологии, лабораторных исследований.

ХАИГ полностью соответствует основным критериям аутоиммунного заболевания:

- невозможность выявления этиологического фактора;
- значительное увеличение СОЭ;
- гипер-гамма-глобулинемия;
- лимфоплазмочитарная инфильтрация печени;
- дефекты иммунной системы;
- появление в крови аутоантител;
- положительный терапевтический эффект от глюкокортикоидов.

При некоторых заболеваниях печени (хронический вирусный гепатит С, Д, первичный билиарный цирроз) также находят циркулирующие антитела, но только при ХАИГ неизвестной этиологии отмечена более яркая и своеобразная клиническая картина, полностью соответствующая аутоиммунному заболеванию.

Своеобразие ХАИГ, отличие от других хронических гепатитов состоит в следующем:

- системный характер аутоиммунного процесса реализуется в разнообразных внепеченочных проявлениях - артралгии, пурпуре, узловатой

эритеме, легочных инфильтратах, плевритах, волчаночноподобном нефрите, гемолитической анемии;

- ХАИГ протекает одновременно с другими аутоиммунными заболеваниями - тиреоидитом Хасимото, сахарным диабетом, НЯК;

- основные клиничко-лабораторныесиндромы, наблюдаемые при хронических заболеваниях печени (цитолитический,печеночно-клеточнойнедостаточности, иммуновоспалительный и др.) имеют высокую степень выраженности.

ХАИГ возникает чаще у женщин, первый пик заболеваемости приходится на возраст 1030 лет, второй пик - на период менопаузы.

Первый этап диагностического поиска дает важную информацию о дебюте болезни и ее течении. Жалобы больных зависят от варианта начала ХАИГ и темпа прогрессирования болезни.

- Приблизительно у 10% пациентов болезнь начинается внезапно с развития симптоматики, трудно отличимой от острого вирусного гепатита. Быстро нарастают слабость, диспептические явления, анорексия, появляется желтуха, темнеет моча, обесцвечивается кал, в крови - значительное повышение билирубина (до 10 нормальных величин и более), гиперферментемия. Больных госпитализируют в инфекционный стационар, где отмечают отсутствие типичной динамики желтухи и констатируют наличие признаков хронического поражения печени.

- Заболевание может начинаться с внепеченочных проявлений и какоголибо аутоиммунного заболевания (гемолитической анемии, тромбоцитопенической пурпуры, ревматоидного артрита, лимфаденопатии и т.д.). При обследовании выявляют преимущественное поражение печени. Если патологию печени рассматривают как реактивный гепатит, больную длительно лечат от СКВ, ревматоидного артрита (РА), васкулита, миокардита.

- У части больных отмечают малозаметное начало с жалобами на слабость, повышенную утомляемость, неопределенные боли в правом подреберье, вздутие живота, снижение аппетита, субфебрильную температуру тела. К правильному диагнозу приводят выявление гепатоспленомегалии, внепеченочных знаков, повышение уровня билирубина, АЛТ, АСТ, у-глобулинов.

Важным моментом первого этапа служат исключение злоупотребления алкоголем, наркомании, чрезмерного приема лекарств, контактов с кровью, а также оценка проводившегося ранее лечения.

Результаты второго этапа диагностического поиска зависят от характера поражения печени (активность воспаления, степень фиброза) и вовлечения тех или иных органов.

Второй этап диагностического поиска подтверждает, что для ХАИГ особенно характерно сочетание признаков тяжелого поражения печени и аномалий иммунной системы.

Часто встречаются кожные внепеченочные знаки - яркие, крупные сосудистые звездочки на лице, в области шеи, на груди, яркая пальмарная эритема. Желтуха часто носит эпизодический характер. Наблюдают кровоточивость десен, появление легко возникающих кровоподтеков. Выявляют признаки, обусловленные эндокринными изменениями, - синевато-багровые стрии на коже бедер, живота. Лицо может иметь кушингоидный вид даже без приема глюкокортикоидов, также наблюдаются угри, гирсутизм. Развитие аутоиммунного тиреоидита может сопровождаться симптомами тиреотоксикоза или гипотиреоза. Обнаруживают изменения кожи, являющиеся следствием васкулита, - аллергический капиллярит, узловатую эритему, «бабочку» на лице.

Несмотря на частые артралгии, визуально суставы изменяются незначительно - деформация обратима и обусловлена периартикулярным отеком. В процесс вовлекаются преимущественно крупные суставы нижних и верхних конечностей. Лимфаденопатия обычно генерализованная и часто сочетается с умеренной спленомегалией (без портальной гипертензии).

Физическое исследование уже на ранних стадиях определяет увеличение печени, заостренный, умеренно плотный край ее выступает на 4-5 см, край и поверхность органа могут быть неровными. Появление асцита свидетельствует о циррозе печени.

Третий этап диагностического поиска - решающий в диагностике ХАИГ.

Клинический анализ крови демонстрирует резкое увеличение СОЭ (до 40-60 мм/ч). Часто наблюдают лейкопению и тромбоцитопению, не обусловленную гиперспленизмом. Как правило, выявляют незначительную нормохромную анемию.

Биохимические исследования свидетельствуют о выраженности цитолитического и иммуновоспалительного синдромов. Активность в сыворотке АЛТ и АСТ очень высокая и нередко превышает 10 норм, уровень билирубина повышен как за счет прямой, так и частично непрямой фракции и колеблется от 2 до 10 мг% (34-170 мкмоль/л). Электрофорез белков

сыворотки выявляет значительное, более чем в 2 раза, повышение уровня у-глобулинов.

В биоптате печени при ХАИГ наблюдают резко выраженное поражение паренхимы с распространенными перипортальными очаговыми некрозами, интенсивной инфильтрацией преимущественно плазматическими клетками, фиброз печени. В большинстве случаев уже при первой биопсии находят картину цирроза печени, обычно макронодулярного типа.

Особенно важна дифференциальная диагностика вирусного и аутоиммунного гепатита (табл. 3-3), так как их этиотропная терапия принципиально различна.

Хронический алкогольный гепатит

Хронический алкогольный гепатит, наряду с острым алкогольным гепатитом, жировой дистрофией печени и циррозом печени, служит локальным проявлением системного действия алкоголя на организм больного.

Клиническая картина хронического алкогольного гепатита складывается из клинических и лабораторных проявлений алкоголизации (часто алкоголизма) и симптомов поражения печени.

Больные предъявляют жалобы на тяжесть в правом подреберье постоянного характера, чувство переполнения в эпигастральной области, тошноту, снижение аппетита, вздутие живота после еды, плохую переносимость жирной пищи.

Диспептические жалобы в основном обусловлены алкогольным хроническим гастритом и панкреатитом. У части больных жалобы отсутствуют.

При проведении **первого этапа диагностического поиска** следует помнить, что пациенты могут скрывать злоупотребление алкоголем; здесь очень важен так называемый объективный алкогольный анамнез, т.е. сведения, полученные от родственников.

На **втором этапе диагностического поиска** выявляют как стигматы алкоголизма, так и признаки поражения печени. К первым относятся контрактура Дюпюитрена, гипертрофия околоушных слюнных желез, полиневропатия с парестезиями, нарушением чувствительности в конечностях. Следует обратить внимание на одутловатость и гиперемию лица, гипергидроз, тахикардию, измененное поведение - эйфорию, фамильярность или депрессию. У мужчин часто наблюдают гиперэстрогемию (женский тип оволосения, пальмарная эритема, гинекомастия) при отсутствии цирроза печени.

При объективном физическом обследовании в 80-100% случаев удается обнаружить гепатомегалию. Спленомегалию выявляют редко (примерно у 15% пациентов). Пальпация позволяет выявить «заинтересованность» желудка, поджелудочной железы, кишечника.

Третий этап диагностического поиска позволяет уточнить этиологию и определить характер поражения печени. Биохимические маркеры алкоголизма - повышение активности ГГТП, высокий уровень IgA, повышение активности АСТ, превышающее повышение АЛТ в 2 раза.

Хронический алкогольный гепатит протекает с умеренным повышением трансаминаз.

Клинический анализ крови демонстрирует макроцитоз. В отличие от других хронических гепатитов, при алкогольном гепатите наблюдают лейкоцитоз.

Хронический алкогольный гепатит протекает с нарушением липидного обмена, у больных повышена в крови концентрация холестерина и триглицеридов.

Биопсия печени подтверждает этиологию, определяет морфологический статус печени. Для алкогольного гепатита характерны резко выраженная жировая дистрофия, мелкие очаги некроза, значительный фиброз, наличие в гепатоцитах алкогольного гиалина.

Хронический холестатический гепатит

Хронический холестатический гепатит - полиэтиологический вариант хронического гепатита с внутрипеченочным холестазом, т.е. уменьшением или прекращением тока желчи вследствие либо нарушения экскреторной способности гепатоцитов, либо поражения холангиол. Внутрипеченочный холестаз сопровождается регургитацией составных компонентов желчи в кровотоке.

В международной классификации хронический холестатический гепатит не выделен. При этом гистологическая картина его заметно отличается от картины, характерной для хронических гепатитов. К основным морфологическим признакам внутрипеченочного (гепатоцитарного) холестаза относят:

- накопление зерен желчных пигментов в гепатоцитах у билиарного полюса клетки;
- укрупнение гранул пигмента и появление их в желчных капиллярах;
- концентрация желчи в расширенных желчных капиллярах в виде сгустков (желчные тромбы).

Клиническая картина хронического холестатического гепатита отличается выраженностью синдрома холестаза.

На **первом этапе диагностического поиска** выявляют основной клинический симптом холестаза - кожный зуд (наблюдается у всех больных). Он не купируется симптоматическими препаратами, носит мучительный характер, служит нередко причиной бессонницы и депрессии, зуд часто за месяцы и даже годы предшествует желтухе, заставляя длительно лечиться у дерматолога. Желтуха может развиваться медленно, не сопровождается похуданием.

При длительном холестазах возможно появление жалоб, связанных с нарушением всасывания в кишечнике жирорастворимых витаминов А, D, E, К: расстройство сумеречного зрения, кровоточивость десен и кожи, боли в костях и пр.

На этом же этапе имеется возможность уточнить этиологические факторы:

- длительный прием лекарственных препаратов - хлорпромазина (аминазина*), сульфаниламидных, противодиабетических препаратов, а также диуретиков, антибиотиков, контрацептивов и прочее, вызывающих

аллергический холестаза, а также метилтестостерона, анаболических стероидов, вызывающих простой неаллергический холестаза, непереносимость их;

- токсическое воздействие (алкоголь, ядохимикаты и прочие токсичные вещества);

- вирусный гепатит;

- эндокринные изменения (прием гормональных препаратов, пероральных контрацептивов, эндокринные заболевания). Последние 4 мес беременности могут протекать с холестазом.

В ряде случаев этиология может остаться неизвестной (так называемый идиопатический холестаза). Это не исключает предположения о первичном холестазе. Тщательно выясняют наличие заболеваний, которые могли бы привести к вторичному холестазу, возникающему при обструкции внепеченочных желчных путей (желчнокаменная болезнь, опухоли гепатобилиарной системы, хронический панкреатит и др.). В таких случаях диагноз хронического холестатического гепатита маловероятен. На последующих этапах производят уточняющие исследования.

На **втором этапе диагностического поиска** выявляют другие проявления холестазы: желтуху, пигментацию кожи (чаще генерализованную), ксантелазмы и ксантомы (приподнятые светло-желтые узеловатые мягкие образования - отложения липидов в коже). Обнаруживают расчесы кожи.

«Печеночные ладони», сосудистые звездочки не характерны для хронического холестатического гепатита: единичные внепеченочные знаки встречаются у небольшого числа больных.

Печень увеличена незначительно, плотная, с гладким краем. У части больных наблюдают незначительное увеличение селезенки (в фазе обострения).

Наибольшее значение в диагностике имеет **третий этап диагностического поиска**.

При подозрении на вторичный холестаза основным в диагностике становятся инструментальные методы исследования, позволяющие отвергнуть (или установить) существование причин, приводящих к внепеченочному холестазу.

Биохимическое исследование крови выявляет:

- повышение активности щелочной фосфатазы, ГГТП;
- гиперхолестеринемию, повышение уровня фосфолипидов, бета-липопротеидов, желчных кислот;
- гипербилирубинемия (в основном за счет связанного билирубина);
- умеренное повышение уровня аминотрансфераз как проявление поражения гепатоцитов.

Иммунологическое исследование крови позволяет обнаружить митохондриальные антитела, которые служат характерным серологическим маркером внутрипеченочного холестаза. В моче - уменьшенное содержание уробилина, могут встретиться желчные пигменты.

Биохимические и ферментативные тесты дифференциально-диагностического значения в разграничении внепеченочного и внутрипеченочного холестаза не имеют. Основная роль принадлежит инструментальным методам.

Всем больным с желтухой неясного происхождения, прежде всего, необходимо проводить эхографию печени, желчного пузыря и поджелудочной железы для исключения патологических изменений в этих органах, которые могут послужить причиной внепеченочного холестаза.

УЗИ - наиболее применяемый и важный метод диагностики. Расширение внутрипеченочных желчных протоков свидетельствует об обструкции крупного протока (вторичный, подпеченочный холестаз). УЗИ не позволяет уточнить состояние дистального отдела желчных путей, поэтому в план обследования при вторичном холестазе включают компьютерную томографию (КТ), магнитнорезонансную томографию (МРТ).

Ретроградная панкреатохолангиография или чрескожная гепатохолеграфия: эти методы позволяют установить уровень обтурации желчных протоков. Разрешающая способность скинтиграфии желчных путей с радиофармпрепаратами уступает другим методам визуализации.

При нерасширенных желчных протоках для уточнения характера процесса производят пункционную биопсию печени или лапароскопию с биопсией.

Следует отметить, что прижизненное морфологическое исследование печени имеет для диагностики холестаза второстепенное значение, поскольку констатируемые при световой микроскопии изменения (накопление

компонентов желчи в гепатоцитах, желчных ходах и др.) появляются значительно позже биохимических и клинических признаков.

Кроме того, пункционная биопсия печени противопоказана при склонности к кровоточивости, что нередко отмечается у больных с холестазом.

Исключение причин внепеченочного холестаза достаточно для диагностики первичного внутripеченочного холестаза.

Неалкогольный стеатогепатит

Неалкогольный стеатогепатит - заболевание, при котором морфологические изменения печени, активность в крови АЛТ, АСТ, ГГТП аналогичны алкогольному гепатиту, но больные не употребляют этанол в гепатотоксичных дозах. Неалкогольный стеатогепатит составляет 9-10% больных хроническим гепатитом, что подтверждается результатами пункционной биопсии печени. Этиологические факторы - ожирение, сахарный диабет II типа, гиперлипидемия, прием амиодарона, глюкокортикоидов, тетрациклина, НПВС.

Основным звеном патогенеза служит накопление в гепатоците свободных жирных кислот, которые являются высокоактивными субстратами перекисного окисления липидов (ПОЛ), что ведет к «окислительному стрессу» с повреждением мембран гепатоцитов и некрозу. По клинической картине и результатам биохимических исследований неалкогольный стеатогепатит не отличается от хронического алкогольного гепатита, только отсутствует употребление алкоголя в дозах, приводящих к печеночному и цитолитическому поражению. Объективизировать этиологию помогают лабораторные маркеры хронической алкогольной интоксикации:

- повышение активности в крови ГГТП;
- повышение содержания в крови IgA;
- увеличение среднего объема эритроцитов;
- повышение в крови активности АСТ, превышающее АЛТ;
- повышение содержания в крови трансферрина.

Диагностика

Ведущий фактор диагностики хронических гепатитов - результат морфологического изучения биоптата.

Важные данные гистологического исследования должны дополняться другими характеристиками, т.е. учитывать клиническую картину заболевания, показатели лабораторных исследований - гематологического, биохимического, вирусологического.

Критерии диагноза хронического гепатита:

- дистрофические изменения и некроз гепатоцитов, воспалительные инфильтраты портальных трактов, фиброз без нарушения дольковой структуры (архитектоники) печени;

- лабораторные проявления цитолитического, иммуновоспалительного и холестатического синдромов;

- гепатомегалия, спленомегалия, «внепеченочные» знаки;

- подтвержденные этиологические факторы (HBV, HCV, высокая концентрация антител к гладкой мускулатуре, ДНК, к митохондриям печени и почек).

Формулировка развернутого клинического диагноза учитывает:

- этиологическую характеристику;

- индекс гистологической активности;

- гистологическую оценку степени фиброза;

- клиническую активность.

Лечение

Лечебные мероприятия при хроническом гепатите имеют следующие задачи:

- ликвидацию воздействия этиологического фактора;
- снижение активности воспалительного процесса;
- улучшение функционального состояния печени.

Все лечебные воздействия преследуют главную цель - предотвратить развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Характер проводимой терапии зависит:

- от этиологии;
- варианта течения и результатов предшествующей терапии;
- гистологической и клинической активности;
- преобладания каких-либо клинико-биохимических синдромов;
- сопутствующих заболеваний.

Больным ХГ противопоказаны вакцинации, инсоляция, какое-либо активное физиотерапевтическое лечение, тяжелая физическая нагрузка. Следует избегать переохлаждения, перегревания. Необходимо полностью исключить употребление алкоголя.

Режим физической нагрузки определяется степенью клинико-биохимической и гистологической активности. Постельный режим показан при выраженном цитолитическом и иммуновоспалительном синдроме.

В России при хроническом гепатите принято назначать диету № 5, суточный рацион которой содержит белков 100 г, жиров - 80 г, углеводов - 450-600г, что составляет 3000-3500 ккал. Исключают жирные сорта мяса, острые блюда, соленые, копченые и жареные продукты.

Лечение хронического гепатита В

Лечение хронического гепатита В включает использование противовирусных интерферонов и аналогов нуклеотидов. Интерферон-альфа-2 применяют либо ежедневно по 5 МЕ в виде подкожных инъекций, либо по

10 МЕ в виде подкожных инъекций 3 раза в неделю. Курс лечения составляет 4-6 мес.

Применяют также пэгинтерферон альфа-2а- препарат интерферона пролонгированного действия, инъекции проводят 1 раз в неделю.

Из противовирусных лекарственных средств используют ламивудин по 100 мг в сутки не менее 12 мес.

К прогностическим факторам хорошего ответа на терапию интерфероном относят высокую активность АЛТ, низкую вирусемию, высокий индекс гистологической активности, женский пол, небольшую длительность болезни (менее 5 лет), отсутствие суперинфекции HCV, HDV, ВИЧ. Хороший ответ на терапию при этом (исчезновение HBeAg и HBV-ДНК, уменьшение воспаления и гепатоцеллюлярного некроза) приближается к 50%.

Лечение интерфероном сопровождается значительным количеством побочных эффектов. Это гриппоподобный синдром, миалгии, головная боль, уменьшение массы тела, миелосупрессия, диарея, алопеция, тревожность, депрессия.

Лечение хронического гепатита С

В настоящее время мировым стандартом в лечении HCV-инфекции является комбинированная терапия интерфероном с рибавирином. Важно отметить, что противовирусный эффект рибавирина при HCV-инфекции реализуется только в присутствии интерферона. Комбинированную терапию хронической HCV-инфекции, вызванной HCV генотипа I, проводят при низком уровне вирусемии в течение 24 нед, при высоком уровне - 48 нед. При хронической HCV-инфекции, вызванной HCV генотипов II или III, лечение продолжают 24 нед (более продолжительные курсы необходимы только при циррозе печени). Дозы препаратов зависят от генотипа и массы тела больного.

Возможно включение в терапию третьего противовирусного препарата - римантадина. Рибавирин назначают по 600-1200 мг/сут на тот же срок.

Цель противовирусной терапии хронического вирусного гепатита:

- элиминация или прекращение репликации вируса;
- купирование или уменьшение степени активности воспаления;
- предупреждение прогрессирования гепатита с развитием отдаленных его последствий, включая цирроз печени и печеночно-клеточный рак.

Даже если не происходит полной элиминации вируса, проведение курса приводит к улучшению морфологических проявлений.

Противопоказания к назначению интерферона-альфа-2: печеночно-клеточная недостаточность, лейкопения, тромбоцитопения, психическая патология.

Эффект лечения проявляется в нормализации АЛТ, исчезновении РНК-НСV из крови и снижении активности процесса в печени, однако результаты лечения все же нельзя назвать удовлетворительными.

Лечение хронического аутоиммунного гепатита

Медикаментозная терапия глюкокортикоидами продлевает жизнь при этом тяжелом заболевании. Лечение требует длительного курса глюкокортикоидов. Обычная начальная доза преднизолона 30-40 мг/сут, длительность назначения данной дозы определяется динамикой лабораторных показателей и клинических симптомов. При достижении эффекта дозу очень медленно снижают до 10-15 мг, такое количество препарата необходимо принимать не менее 2-3 лет после наступления ремиссии.

При недостаточной эффективности преднизолона, рецидивировании гепатита на фоне уменьшения дозы, а также при развитии осложнений глюкокортикоидной терапии проводят комбинированное лечение преднизолоном и азатиоприном. К преднизолону в суточной дозе 30 мг добавляют азатиоприн в дозе 50 мг, длительность приема азатиоприна составляет от нескольких месяцев до 1-2 лет (в комбинации с преднизолоном). Монотерапию азатиоприном в настоящее время не используют. Начинать и отменять иммуносупрессивную терапию следует только в условиях стационара. Длительная иммуносупрессивная терапия способствует наступлению ремиссии у большинства больных с хроническим аутоиммунным гепатитом.

Лечение хронического алкогольного гепатита

При хроническом алкогольном гепатите проводят лечение так называемыми гепатопротекторами (средствами, влияющими на обменные процессы в гепатоците, уменьшающими ПОЛ и стабилизирующими биологические мембраны). Используют эссенциальные фосфолипиды - эссенциале форте Н* по 8 капсул в день в течение 2-3 мес или растительные флавоноиды - силимар*, хофитол* по 9 таблеток в сутки в течение 2 мес. Применяют также тиоктовую кислоту (липоевую кислоту*, липамид*) по 0,025-0,05 г 3 раза в день в течение 1 мес.

При холестатическом синдроме помимо препаратов, воздействующих на обмен печеночных клеток, и средств, оказывающих иммунодепрессивное и противовоспалительное действие (при активности процесса), назначают вещества, непосредственно устраняющие синдром внутрипеченочного холестаза. Это препараты урсодезоксихолевой кислоты - урсофальк*, принимают его по 250-500 мг на ночь.

Рецензия на НИР

студента 4 курса педиатрического факультета __4__ группы

Плахотина Анастасия Валерьевна

**(по результатам прохождения производственной клинической практики
помощник врача стационара, научно-исследовательской работа)**

Представленная научно-исследовательская работа полностью соответствует предъявляемым требованиям и выданному заданию.

Исследуемая проблема имеет высокую актуальность, а также большую теоретическую и практическую значимость.

Содержание работы отражает хорошее умение и навыки поиска информации, обобщения и анализа полученного материала, формулирования выводов студентом. Работа структурна, все части логически связаны между собой и соответствуют теме НИР.

В целом работа выполнена на высоком уровне и заслуживает оценки «отлично» (5).



(подпись)