



Хронические гепатиты

Хронические гепатиты - это тяжелое воспаление печени.
Различают несколько форм этого заболевания:

- - острый
- - хронический
- - Аутоиммунный гепатит
- - Лекарственный гепатит
- - Вирусный гепатит
- - вирусный гепатит А
- - вирусный гепатит В, С, Д

Хронический гепатит

Хронический гепатит — это воспаление печени, которое длится более 6 месяцев.

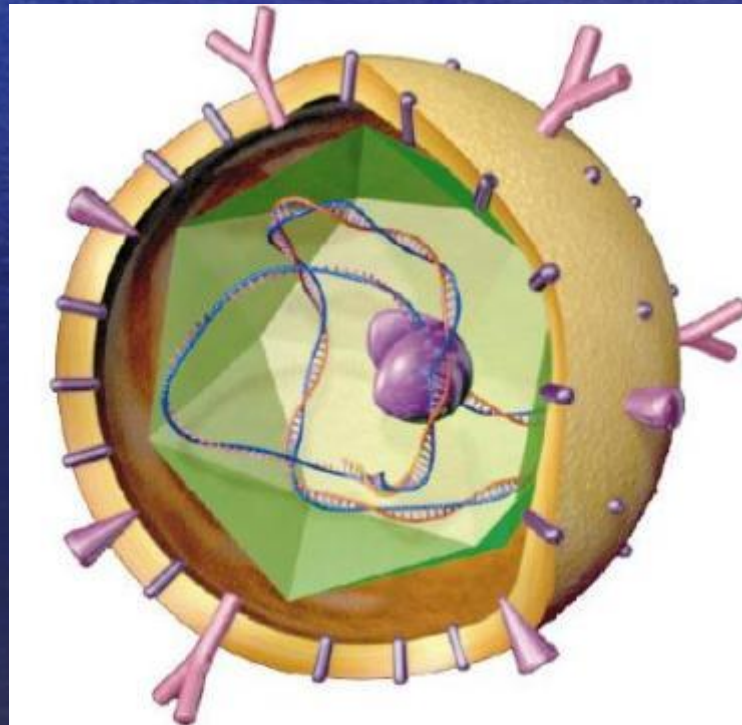
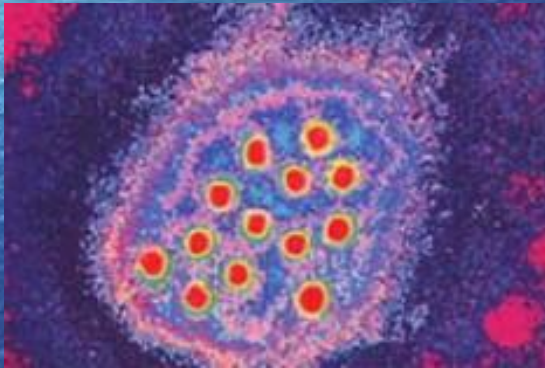
Этот временной предел нуждается в корректировке в каждом отдельном случае, особенно если заболевание имеет аутоиммунную этиологию. Диагноз «хронический гепатит» требует гистологического подтверждения и, подобно циррозу, является стадией развития заболеваний печени различной этиологии.

Формы вирусных гепатитов

- Гепатит В
- Гепатит С
- Гепатит D
- Гепатит Е
- Гепатит G

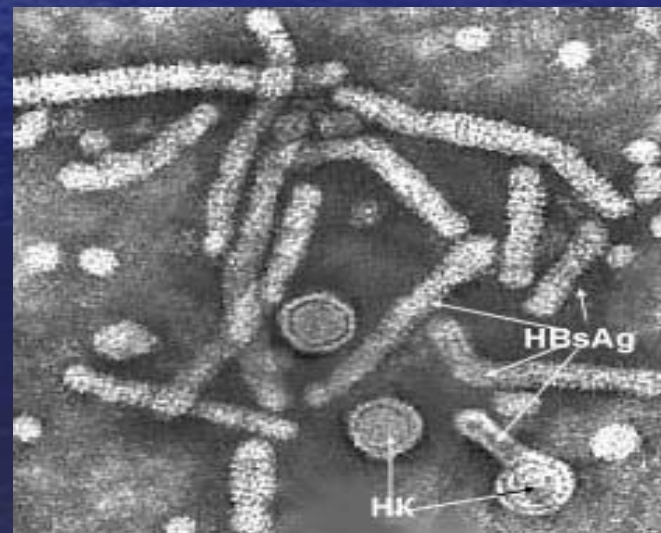
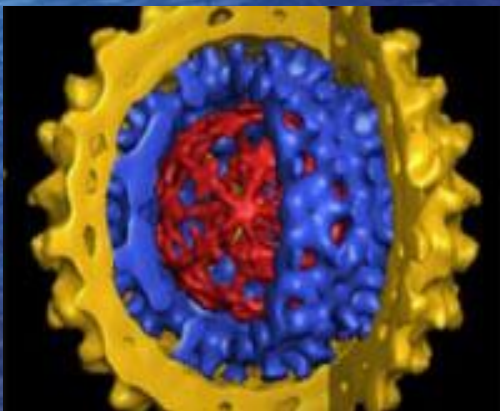


Вирус гепатита А (острый) передается фекально-орально - водным и пищевым путем. Вирус попадает в организм человека с загрязненными продуктами питания, водой, предметами обихода.



Гепатит В провоцирует как острые, так и хронические формы гепатита.

Источниками инфекции служат больные с острыми и хроническими формами гепатита, а так же вирусоносители. Передача вируса осуществляется через кровь, естественными и искусственными путями.



Семейство *Hepadnaviridae*. Вирус гепатита В

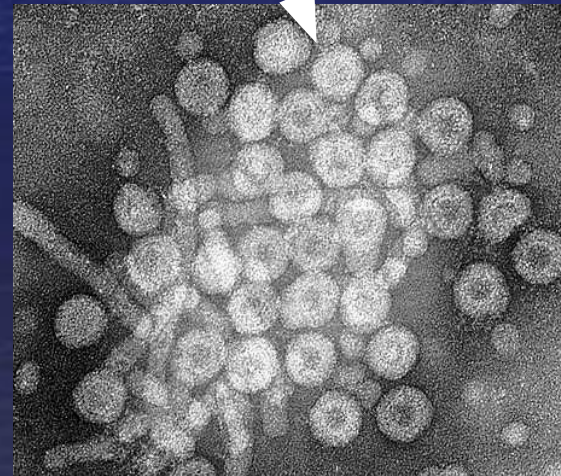
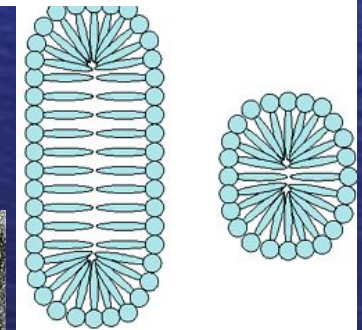
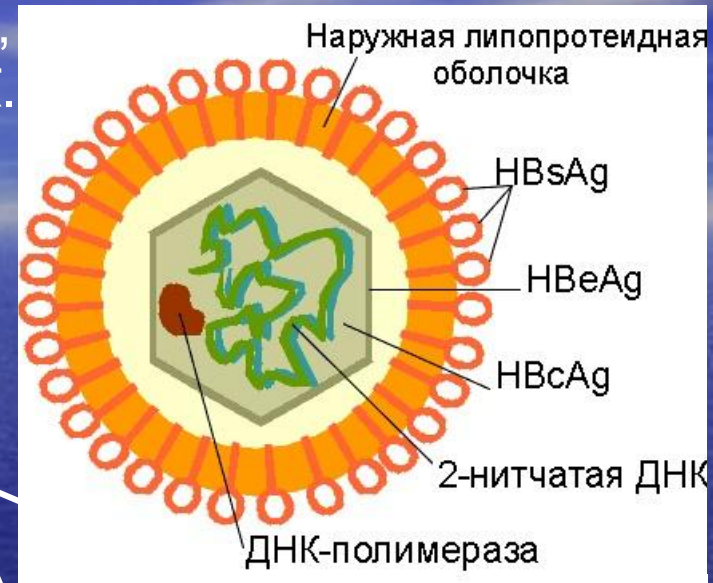
Вирион сферической формы, сложный, 42-45 нм, в центре 2 нитчатая циркулярно-замкнутая ДНК. –нить полная, +нить дефектна на 15-60% по длине.

Капсид кубической симметрии.

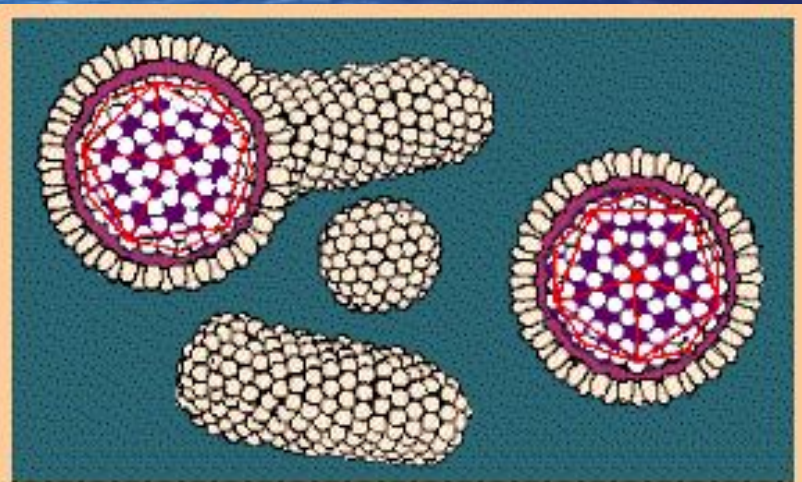
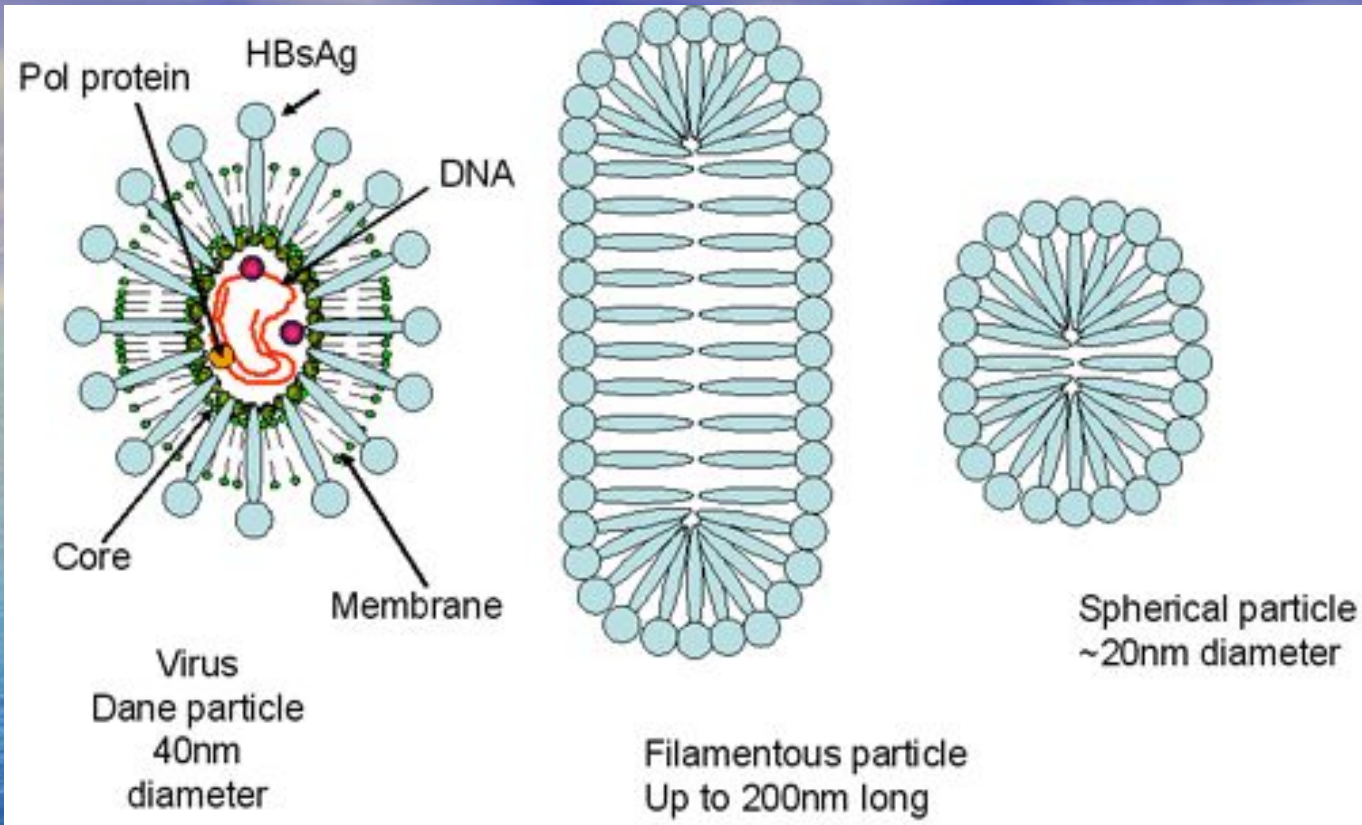
АГ- HB_s , синтезируется в большом количестве, часть циркулирует в крови в виде полых образований $d = 22$ нм, а длина 22 – 700 нм.

АГ- HB_c , находится в составе вириона в ядрах гепатоцитов и в кровь не поступает, но при прохождении через мембрану клетки от него отделяется HB_e , который и обнаруживается в крови.

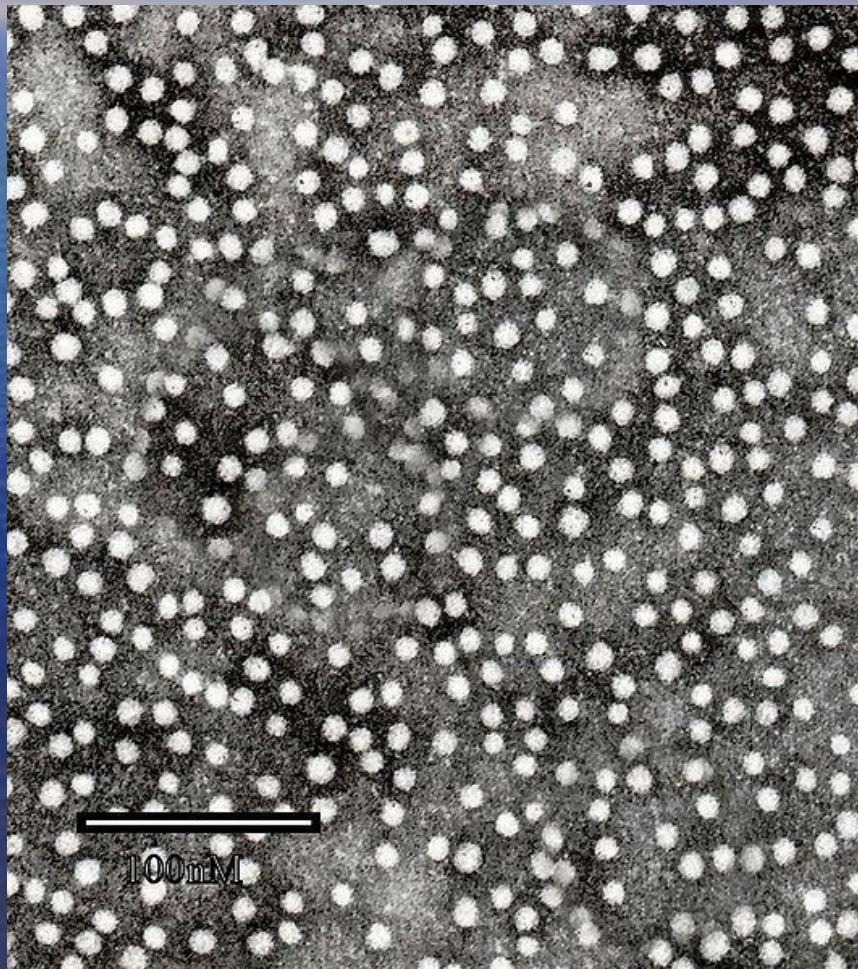
АГ- HB_x – трансактиватор вирусной транскрипции, участвует в вирусном канцерогенезе



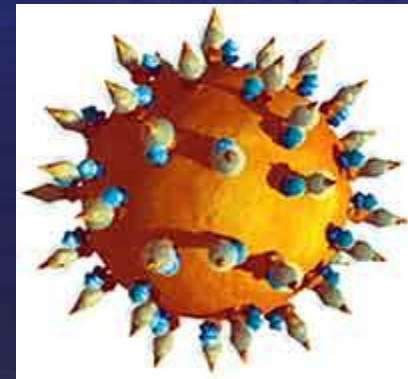
HBV



Электроннограмма НВs-антигена ВГВ

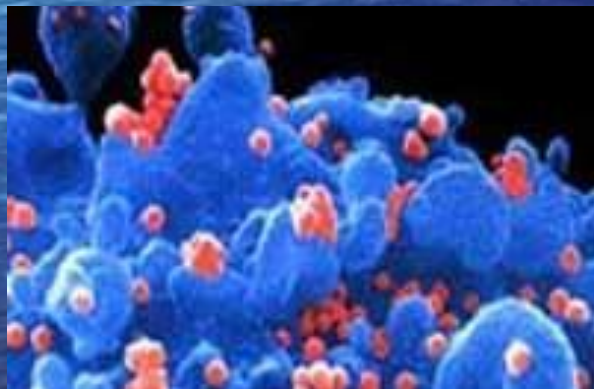


Гепатит С передается при контакте с кровью. Гепатит С может приводить к развитию хронического гепатита, завершающегося циррозом печени и раком печени.



Источником вируса D служит больной человек или вирусоноситель.

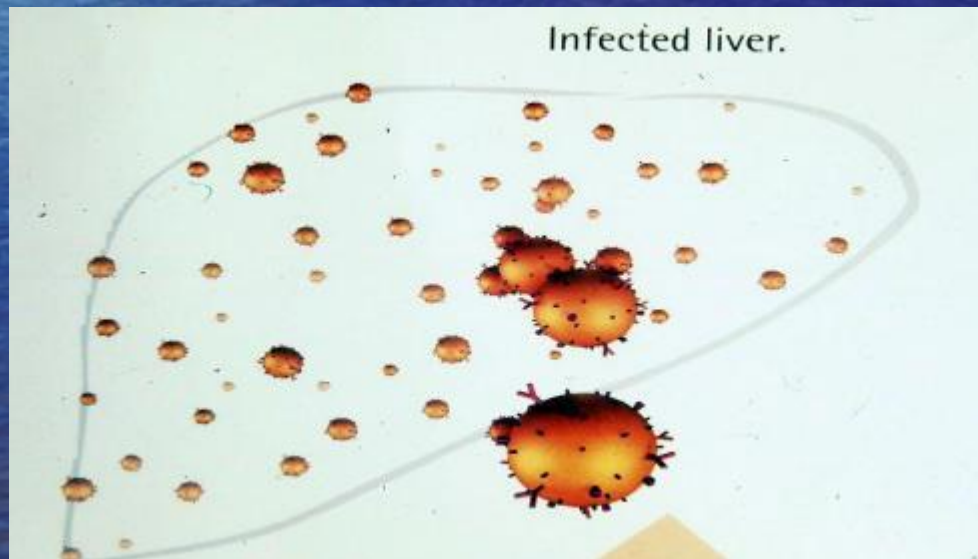
Заражение вирусом D происходит при попадании вируса непосредственно в кровь. Пути передачи схожи с таковыми при гепатитах В или С.



Гепатит Е провоцирует симптомы схожие с симптомами гепатита А, хотя иногда может принимать фульминантное развитие, в особенности у беременных женщин. Пути передачи те что и при гепатите А (то есть с загрязнёнными продуктами питания и водой).



Гепатит G был идентифицирован недавно. Возможны пути передачи с кровью и через половой контакт. Его первичное размножение в печени на данный момент не доказано.



Этиология хронических гепатитов

Этиология	Характерные особенности
<i>Вирусная</i>	
В	Тесты на HBsAg и HBeAg положительны, ПЦР для выявления вирусной ДНК выполняют в редких случаях. Положительная окраска орсеином биопсийных препаратов печени.
С	Выявление HCV-антител (методами ELISA или RIBA). При ПЦР выявляют вирусную РНК. Характерно обнаружение лимфоидных фолликулов в биопсийных препаратах.
В и D	Антитела к HDV-вирусу.
<i>Аутоиммунная</i>	Титр антигладкомышечных антител выше 1:80. Титр антинуклеарных антител выше 1:80. Повышен титр IgG. Преимущественно болеют женщины (8:1). Сочетается с тиреоидитом.
<i>Метаболическая</i>	
Гемохроматоз	Ферритин сыворотки крови > 1000 мкг/л или соотношение Fe/ОЖСС > 80%. Позитивен тест HLA-A3. Позитивна ПЦР. Позитивна окраска биопсийных препаратов по Perl.
Болезнь Wilson	Церулоплазмин сыворотки < 0,2 г/л. Повышена суточная экскреция меди с мочой (> 0,1 мг/24 ч). Повышено содержание меди в печени.
Дефицит α ₁ -антитрипсина	α ₁ -Антитрипсин сыворотки крови < 0,2 г/л. В биопсийных препаратах выявляются PAS-позитивные гранулы.

Этиология хронических гепатитов

<i>Алкогольная</i>	Данные анамнеза, повышение уровня у-ГТТ, СОК и IgA. Биопсия печени выявляет жировую инфильтрацию, увеличение размеров митохондрий, гиалиноз Mallory.
<i>Токсическая (лекарственная)</i>	Данные анамнеза (прием метотрексата, нитрофурантоина, метилдопы и т.д.) Разнообразные гистологические изменения при биопсии (особенно эозинофильная инфильтрация).
<i>Билиарная</i>	
Первичный билиарный цирроз	Титр антимитохондриальных антител > 1:250. Наличие специфического M2 антигена. Повышение уровня сывороточных IgM. Пролиферация желчных протоков, лимфоидные агрегаты и образование гранулем.
Первичный склерозирующий холангит	ЭРХПГ. Биопсия печени и сигмоидоскопия (в 80% случаев имеет место сочетание с язвенным колитом).
Аутоиммунный холангит	Холестатические функциональные печеночные тесты. Отсутствуют антимитохондриальные антитела типа Б. Гистологически - периканаликулярное воспаление.
<i>Криптогенная</i>	Если исключены все возможные причины (15-30%)

Аутоиммунный гепатит

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся перипортальным или более обширным воспалением и протекающее со значительной гипергаммаглобулинемией и появлением в сыворотке крови широкого спектра аутоантител, главной мишенью которых является гепатоцит.

Дифференциальная диагностика основных типов гепатитов

	Аутоиммунный 1 типа	Гепатит В	Гепатит С
Преобладающий пол	Женский	Мужской	Распределение по полу одинаковое
Преимущественный возраст	15-25 лет.	Старше 25 лет	Все возрастные группы
HBsAg в сыворотке	Отсутствует	Выявляется	Отсутствует
Сывороточные анти-НСV-антитела	Отсутствуют	Отсутствуют	Выявляются
Аутоиммунное заболевание	Часто	Редко	Иногда
Повышение уровня сывороточного γ-глобулина	Выраженное	Умеренное	Умеренное
Антитела к гладким мышцам и антинуклеарному фактору	Высокий титр (70%)	Низкий титр или отсутствуют	Низкий титр или отсутствуют
Риск первичного рака печени	Низкий	Высокий	Высокий
Ответ на лечение кортикостероидами	Хороший	Плохой	Плохой

Хронический гепатит В

Хроническому гепатиту не всегда предшествует распознаваемая острая форма гепатита В. Однако иногда непосредственно после острого эпизода наступает хронизация. В других случаях, несмотря на внезапное начало, сходное с острым заболеванием, хронический гепатит уже имеет место. Примерно у 10% взрослых больных, страдающих острым гепатитом В, HBsAg не исчезает из сыворотки крови в течение 12 нед, и они становятся хроническими носителями. Новорождённые, заболевшие гепатитом В, становятся хроническими носителями в 90% случаев.

Факторы, влияющие на прогрессирование гепатита В

- HBe-Ag-емия
- Уровень ДНК ВГВ
- Микст-инфекция
- ко-инфекция ВИЧ
- Старший и пожилой возраст
- Выраженность цитолиза
- Регулярное употребление алкоголя (> 60 г/день для мужчин и 40 г для женщин)
- Прием прочих потенциально гепатотоксических препаратов

Основные факторы, повреждающие печень

Вирусы гепатитов

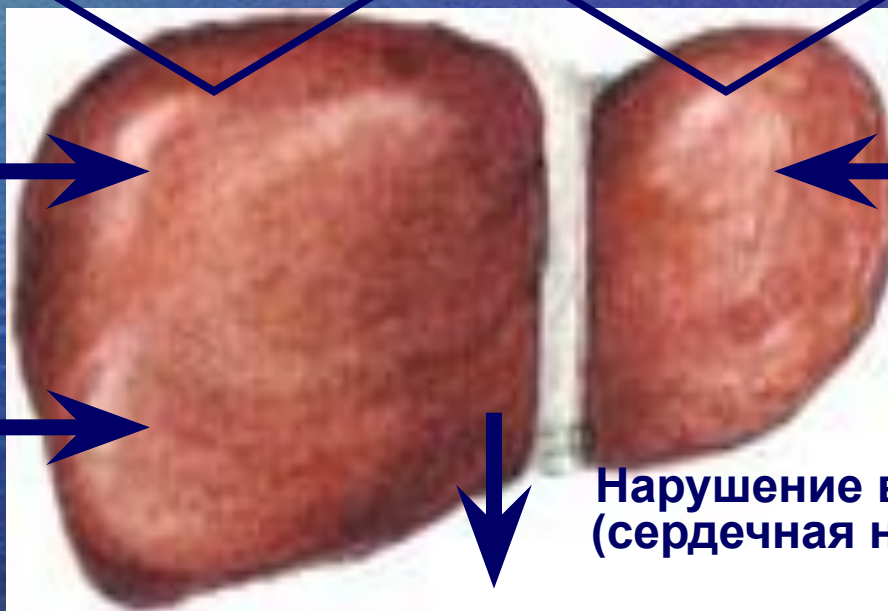
Алкоголь

Стеатогепатит
(ожирение,
диабет)

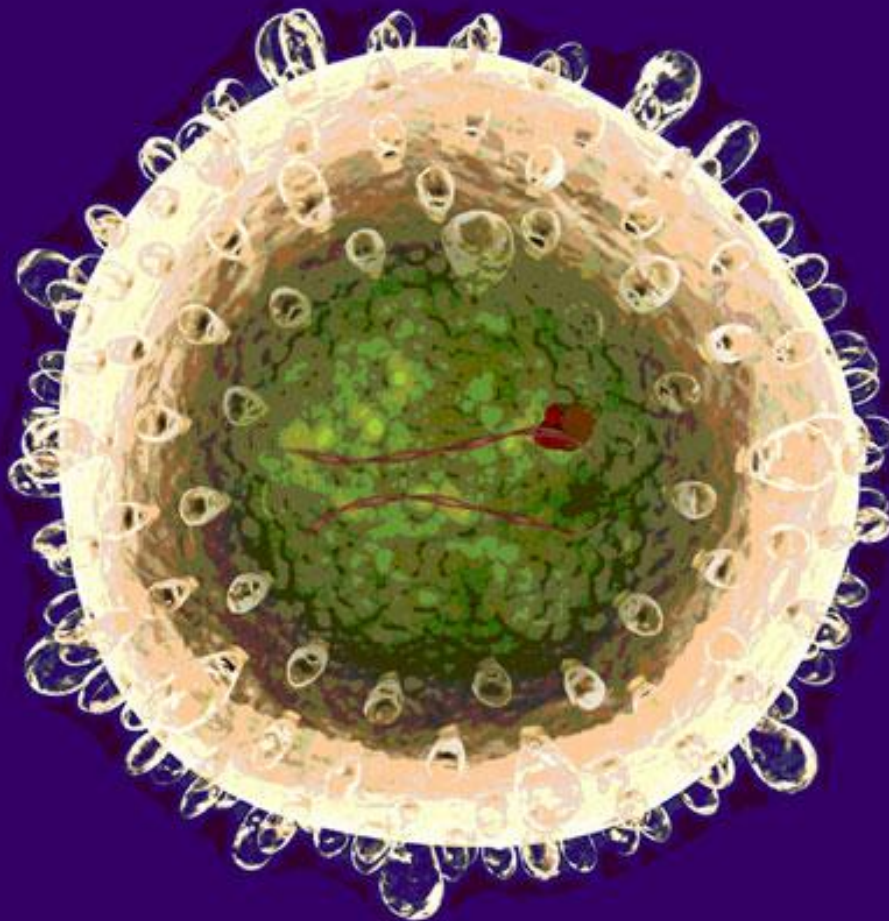
Лекарства
(химиотерапия)

Метастазы в
печень

Нарушение венозного оттока
(сердечная недостаточность)

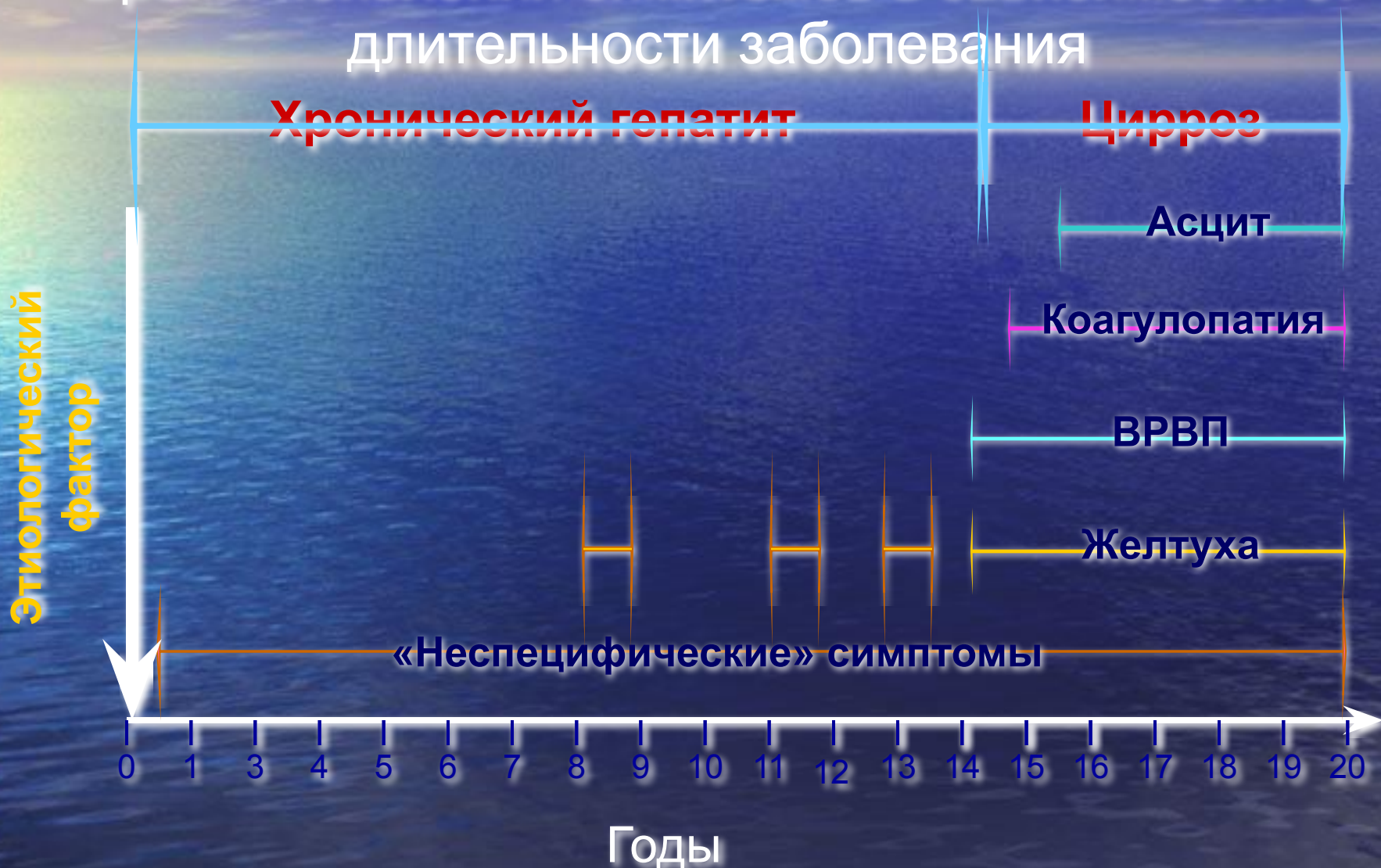


- Вирус гепатита В



Клинические проявления

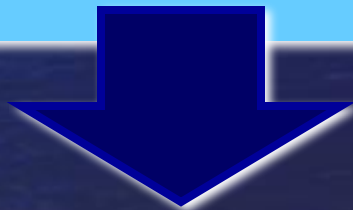
Время появления симптомов в зависимости от длительности заболевания



Ранние симптомы при заболеваниях печени

«Неспецифические» симптомы

1. Немотивированная слабость
2. Повышенная утомляемость
3. Раздражительность
4. Снижение настроения
5. Повышенный уровень тревожности
- ...



Признаки печеночной недостаточности



1. Желтушность кожи. На представленном снимке виден четкий контраст между нормальной кожей и желтушной кожей при остром гепатите.



2. Сыпь при вирусном гепатите. В представленном случае видна пятнистая сыпь на голени.



1. Моча при гепатите. Моча с примесью желчных пигментов имеет зеленоватый или боровато-желтый цвет. При взбалтывании на ее поверхности образуется стойкая пена. Моча приобретает оранжевый цвет



2. Желтушность склер. Билирубин обладает особым сродством к эластическим волокнам, поэтому структуры с высоким их содержанием (кожа, склеры, сосуды) легко приобретают желтушную окраску

ВГВ



При любом повреждении печени развивается ПЭ

как проявление печеночной недостаточности и портальной гипертензии

Повреждение печени

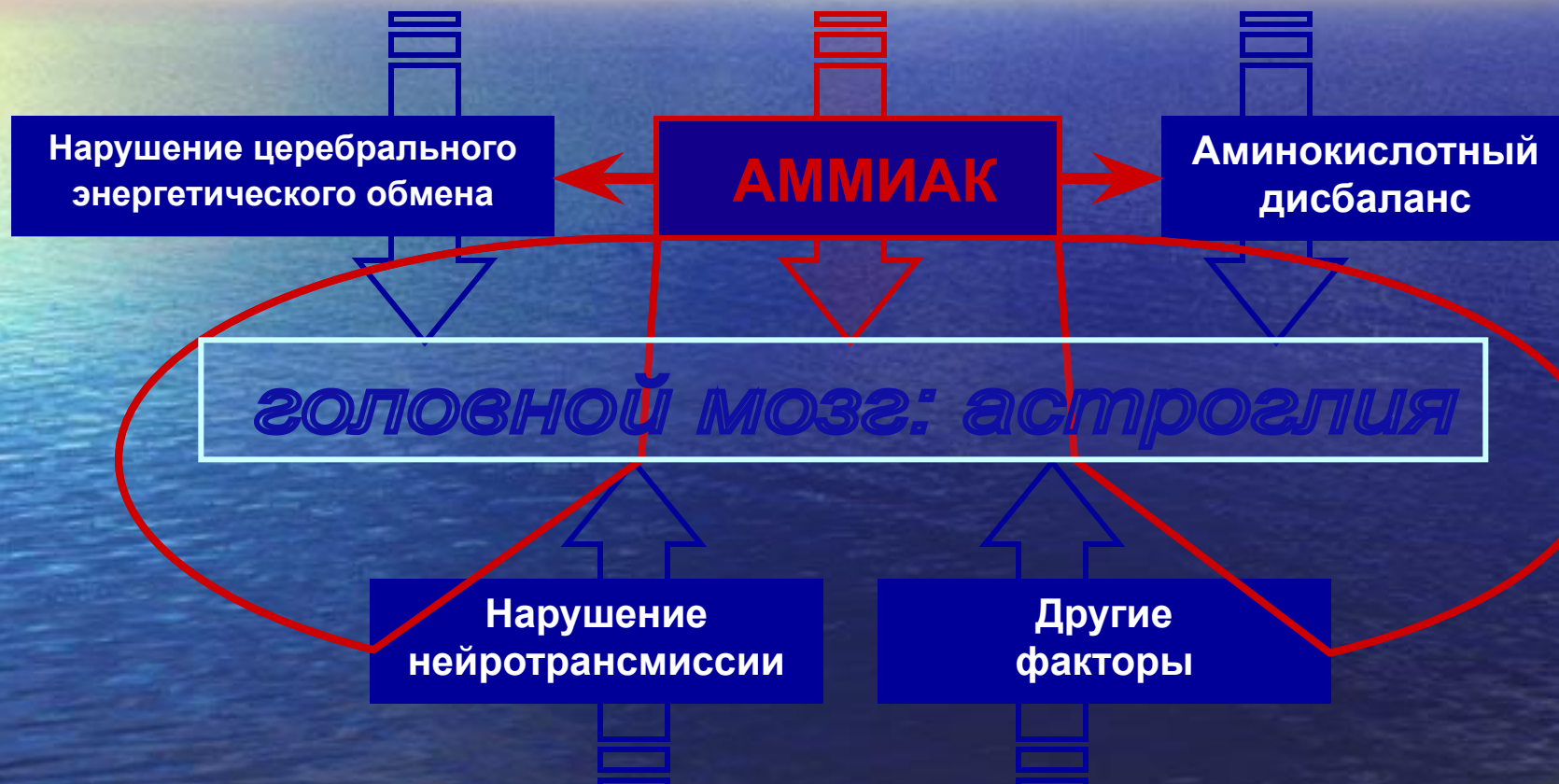


Степени тяжести ПЭ

Степень ПЭ	Сознание / интеллект	Поведение	Нейромышечные симптомы
Латентная	Без значимых клинических проявлений, но имеются отклонения в психометрических тестах		
I	Снижение концентрации и времени реакции, нарушения сна, сомноленция (нарушение vigильности)	Личностные изменения	Нарушение тонких двигательных функций
II	Заторможенность, сонливость (апатия)	Значительные изменения личности	Астериксис, смазанная речь
III	Дезориентация, сомноленция, ступор	Странности в	Гипо- и гиперрефлекси

Ключевой фактор в развитии ПЭ - аммиак

повреждение печени



повреждение печени

Центральный орган обмена аммиака - печень



Более 60% больных гепатитом С, получавших Пегасис и Копегус, выздоровливают

Открытие генома HCV

ИФН- α по 3 МЕ x 3 р/нед в течение
24 или 48 недель малоэффективен

УВО <20%

Комбинация ИФН и Рибавирина улучшает
результаты лечения

УВО ~40%

Пег-ИФН монотерапия 1 раз в нед.

УВО ~40%

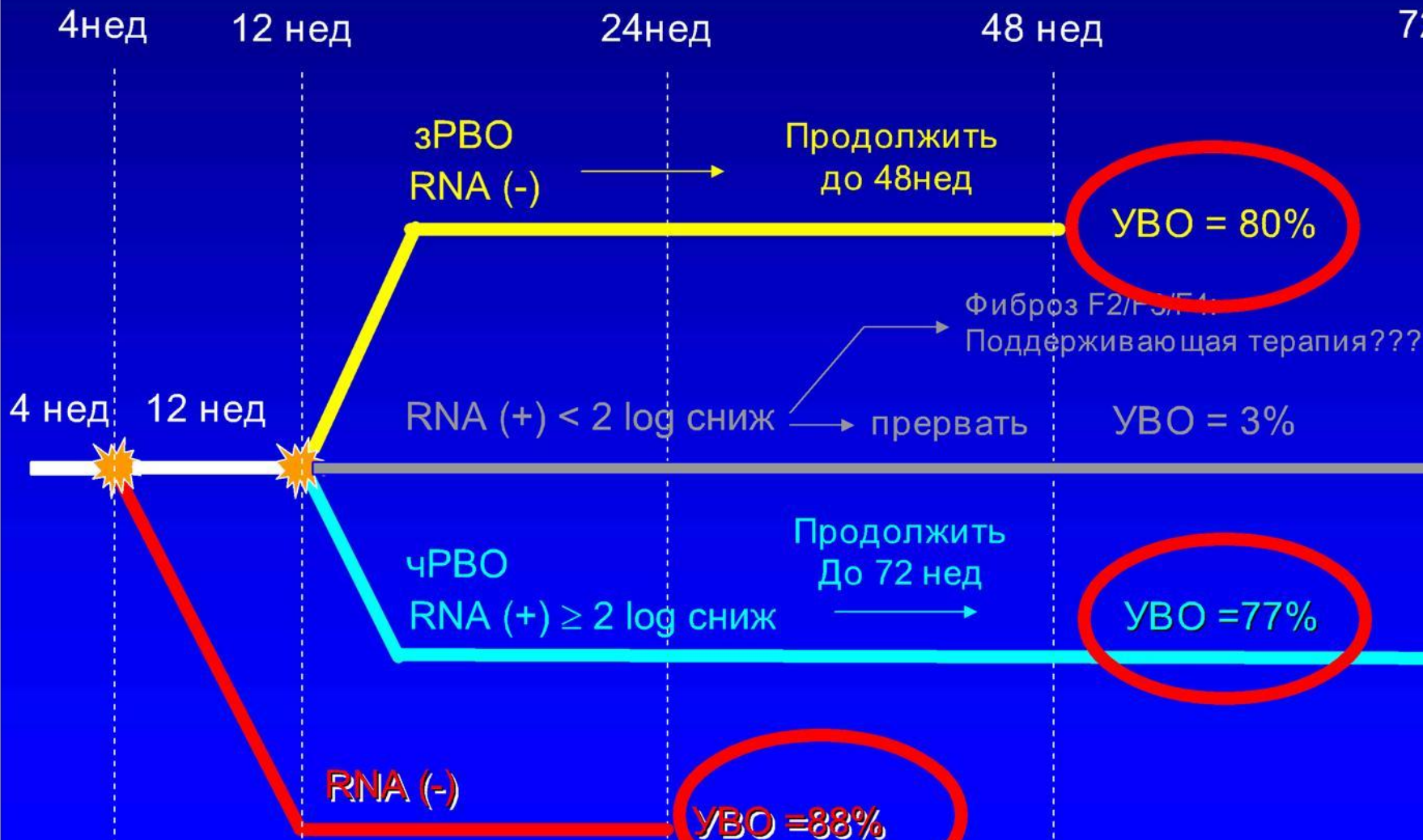
Комбинация Пег-ИФН и Рибавирина становится
«золотым стандартом»

УВО ~

Можно ли лечить лучше?



Теперь мы знаем как увеличить эффективность лечения больных с HCV, генотип 1, до 77-88%



Три важных шага на пути к успешному лечению Рибавирином больных с HCV-инфекцией, генотип 1

Рекомендуемая стартовая доза 1000–1200 мг/день

```
graph TD; A[Рекомендуемая стартовая доза 1000–1200 мг/день] --> B[Необходимо поддерживать оптимальную дозу в процессе лечения]; B --> C[При необходимости снижения дозы делать это ступенчато (по 200 мг) (Если доза снижается менее 60% от идеальной, шансы на выздоровление резко падают)];
```

Необходимо поддерживать оптимальную дозу в процессе лечения

При необходимости снижения дозы делать это ступенчато (по 200 мг)
(Если доза снижается менее 60% от идеальной, шансы на выздоровление резко падают)

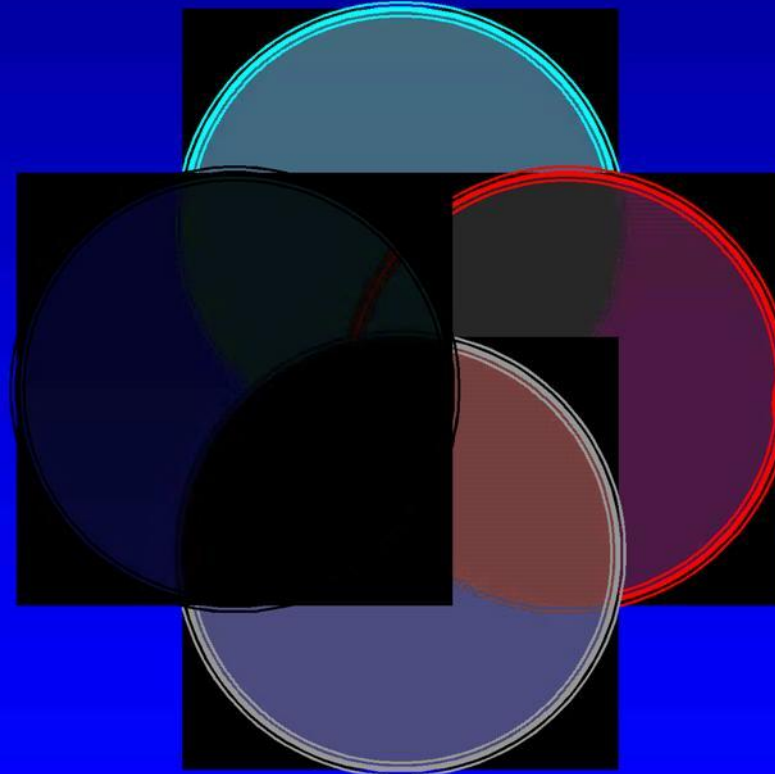
Новые классы лекарственных препаратов для лечения гепатита С

Новые ИФН

Аналоги
Рибавирина

Специфические
противовирусные

Иммуномодуляторы
и терапевтические



Мишени противовирусных препаратов

