

Лекция №1

Хронические гепатиты: определение, классификация, клиника

**Лектор: Алдашева Ж.А.
доцент**

Функции печени — осуществляются гепатоцитами

- Метаболизм — глюкоза, липиды и белки
- Синтез белков — все белки плазмы за исключением иммуноглобулинов (антитела, синтез в В-лимфоцитах)
- Детоксикация — удаление инактивированных гормонов, продуктов метаболизма препаратов
- Продукция и секреция желчи — важность для пищеварения и выведения препаратов
- Депо железа, жирорастворимых витаминов (А, D, Е, и К), а также витамина В12

~ 500 различных функций

Метаболизм — глюкоза, липиды и белки

- I. Продукты переваривания углеводов, белков, жиров, минералы, витамины – проходят через печень и метаболизируются
- II. Глюкоза, неиспользованная в тканях – сохраняется в гепатоцитах. Часть аминокислот и жиров превращается в углеводы. Депо гликогена, который используется как запас глюкозы.
- III. Синтез глобулинов, альбуминов, дезаминирование, переаминирование (реакции превращения аминокислот) – в этом процесса принимает участие фермент – **аланинаминотрансфераза - АЛТ**
- IV. Синтез холестерина (основа клеточных мембран, стероидных гормонов); синтез липопротеидов – транспортных липидов.

При повреждении гепатоцита АЛТ высвобождается в кровь

Норма: Женщины - 12,0 - 36,0 Ед/л

Мужчины - 12,0 - 48,0 Ед/л



**АЛТ – признак текущего поражения
печени**

Синтез белков

- I. Синтез альбумина – наиболее выражен, выполняет различные функции
- II. Основная – поддержание онкотического давления в плазме
- III. Если синтез альбуминов снижается – при заболеваниях печени:

↓ Онкотическое давление

↓ Жидкость покидает плазму и накапливается в тканях, межклеточном пространстве

↓ **Отеки**

- IV. Синтез глобулинов – комплемент (30 различных протеинов) и свертывающие факторы

Детоксикация

- I. Печень сталкивается со всеми веществами, которые абсорбируются в ЖКТ
- II. Барьер на пути потенциально токсичных веществ к другим органам и тканям
- III. Один из методов обезвреживания – конъюгация
- IV. Важная роль Купферовских клеток (макрофаги) в процессе детоксикации – удаление микроорганизмов (фагоцитоз)
- V. Основные субстраты – алкоголь и лекарственные препараты (превращает их в водорастворимые вещества, которые легко выводятся)
- VI. В процессе превращения аминокислот образуются соли аммония, нейротоксичные вещества, которые в печени превращаются в мочевины и выводятся. При патологии печени:
 - соли аммония накапливаются в крови



печеночная энцефалопатия

Продукция и секреция желчи

- I. В гепатоцитах ежедневно продуцируется 500-600 мл желчи
- II. Желчь секретируется в желчные капилляры и между приемами пищи – накапливается в желчном пузыре; после еды - выделяется в 12-п кишку
- III. Состав желчи: вода, различные ионы, холестерол, липиды, желчные кислоты или соли, желчные пигменты (билирубин)
- IV. Билирубин – продукт распада гемоглобина, транспортируется в комплексе с альбумином в печень, где подвергается **конъюгации** с помощью ферментов
- V. Билирубин обеспечивает желтую окраску желчи
- VI. **Желтуха** – обусловлена накоплением билирубина, характеризуется темным цветом мочи, желтой окраской кожи и склер

- **Пищеварение**

эмульгирует жиры в кишечнике, превращает их в жирные кислоты, облегчает всасывание

- **Выделение**

желчеобразование- это основной способ выведения холестерина, билирубина и некоторых препаратов

Хронический гепатит

диффузный воспалительный процесс в печени, продолжающийся без улучшения не менее 6 месяцев, имеющий стационарное, рецидивирующее или прогрессирующее течение, но без нарушения дольковой структуры печени и без признаков портальной гипертензии

Европейский (Рим, 1988)

Всемирный (Лос-Анджелес 1994)

**гастроэнтерологические
конгрессы)**

Актуальность

- Широкое распространение вирусных гепатитов
- Частая хронизация процесса
- Увеличение лекарственного поражения печени
- Возрастание употребления алкоголя населением многих стран мира
- Высокая смертность от последствий вирусных гепатитов

Частота формирования ХЗП при инфицировании **HBV**, **HCV**, **HDV**

ОГВ 5-10 %	ХГВ 1-30 %	ЦП 3-20 %	ГЦК
→	→	→	→
ОГС 50-85 %	ХГС 30-80 %	ЦП 15-36 %	ГЦК
→	→	→	→
ОГД 20-85 %	ХГД 10-30 %	ЦП 15-22 %	ГЦК
→	→	→	→

Классификация хронического вирусного гепатита (Лос-Анджелес, 1994)

по этиологии:

- Вирусный (В,С,Д)
- аутоиммунный;
- лекарственный;
- криптогенный;

по активности:

- неактивный;
- умеренной степень активности;
- выраженная степень активности;

ПО ВЫРАЖЕННОСТИ ФИБРОЗИРОВАНИЯ

- слабо выраженный (портальный);
- умеренно выраженный (перипортальный фиброз);
- выраженный (перигепатоцеллюлярный фиброз);

Вирусные гепатиты

Вирусы – наиболее частая причина гепатита

Вирус	A	B	C	D	E
Семейство	пикорнавирус	гепадновирус	флавивирус	дельтавирус	кальцивирус
Геном	РНК	ДНК	РНК	РНК	РНК
Средний период инкубации	30 дней	60-120 дней	50 дней	Варьирует	40 дней
Способ передачи	В основном фекально-оральный	Половой Через кровь (вертикальный)	В основном через кровь, а также половой	Половой Через кровь	фекально-оральный
Течение заболевания	Острое	Острое или хроническое	Острое или хроническое	Острое или хроническое	Острое

Пути передачи

Парентеральный (кровь, продукты крови, инъекции, акупунктура и т.д.)

Половой путь, в том числе
гомосексуальный

Вертикальный путь (от матери к плоду)

Источники вирусных гепатитов

Доноры и реципиенты крови, гемопрепаратов, органов, спермы

Наркоманы с внутривенным введением наркотиков

Медицинские работники — хирурги, стоматологи, представители лабораторных служб, станций переливания крови

Больные и персонал отделений гемодиализа, реанимации, гематологических отделений, онкологических и туберкулезных стационаров

Больные хроническими заболеваниями печени неустановленной этиологии

Гомосексуалисты

Лица, ведущие беспорядочную половую жизнь

Дети рожденные от инфицированных матерей

ВИЧ/СПИД — инфицированные лица

Лица переехавшие из гиперэпидемичных регионов (переселенцы, беженцы)

Риск заражения вирусами при уколе инфицированной медицинской иглой

Для HBV - 30%

Для HCV - 3%

Для HIV - 0,3%

Кроме того, риск инфицирования также зависит от диаметра иглы, количества инфицированного материала в игле и глубины укола

Риск перинатального заражения Н В В

При наличии у матери Н В е А г в сыворотке крови риск инфицирования новорожденного составляет около 90%

В отсутствие Н В е А г у матери — около 50%

При наличии у матери одновременно В И Ч -инфекции риск заражения новорожденного увеличивается

Определение

Хронический гепатит В

- хроническое воспаление в ткани печени, связанное с персистенцией HBV –инфекцией

Виды:

HBs Ag+ (позитивный)

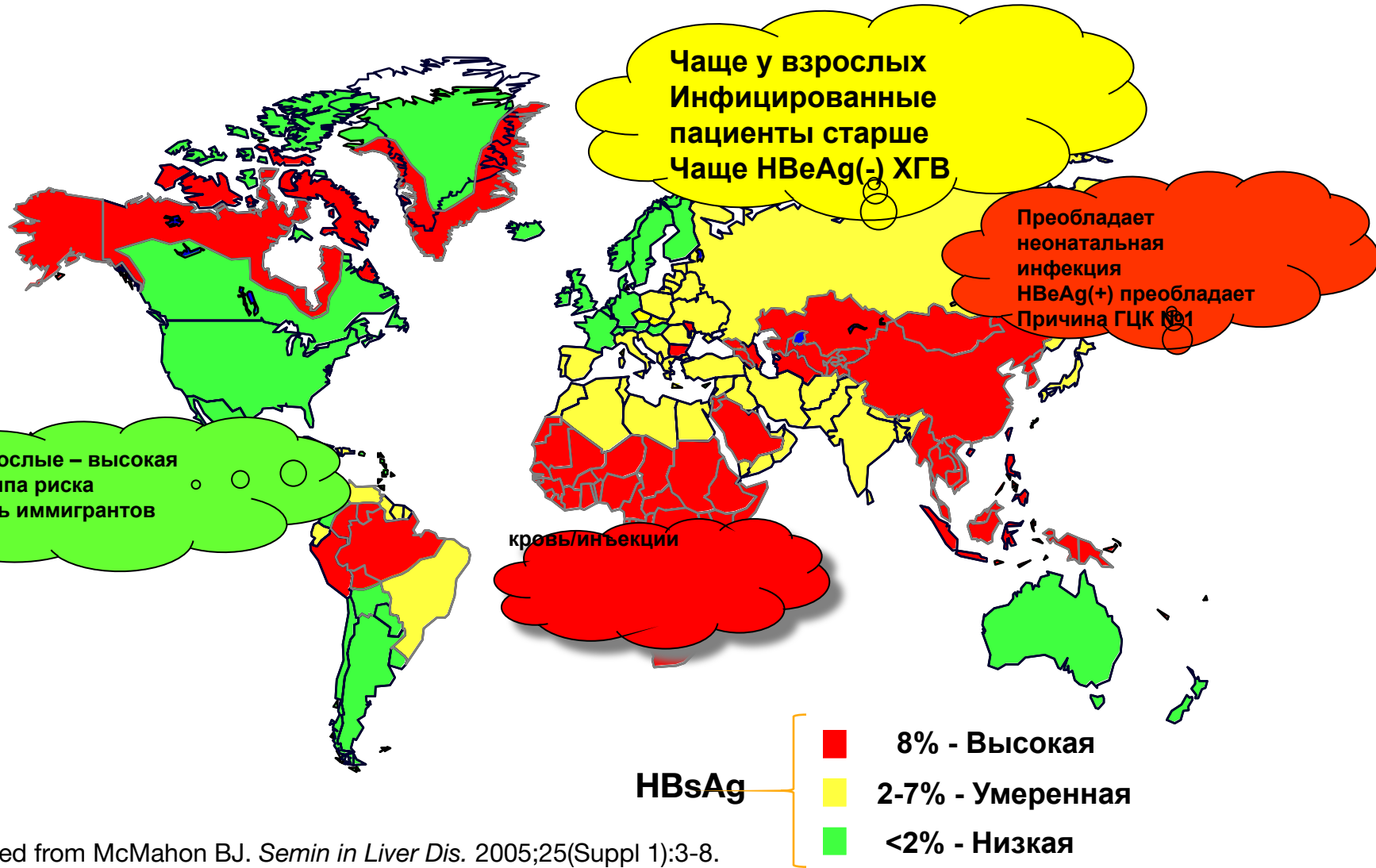
HBs Ag- (негативный)

Эпидемиология **HBV**-инфекции

400 млн хронически инфицированных в мире
более 75% инфицированных живет в Азиатско-Тихоокеанском регионе

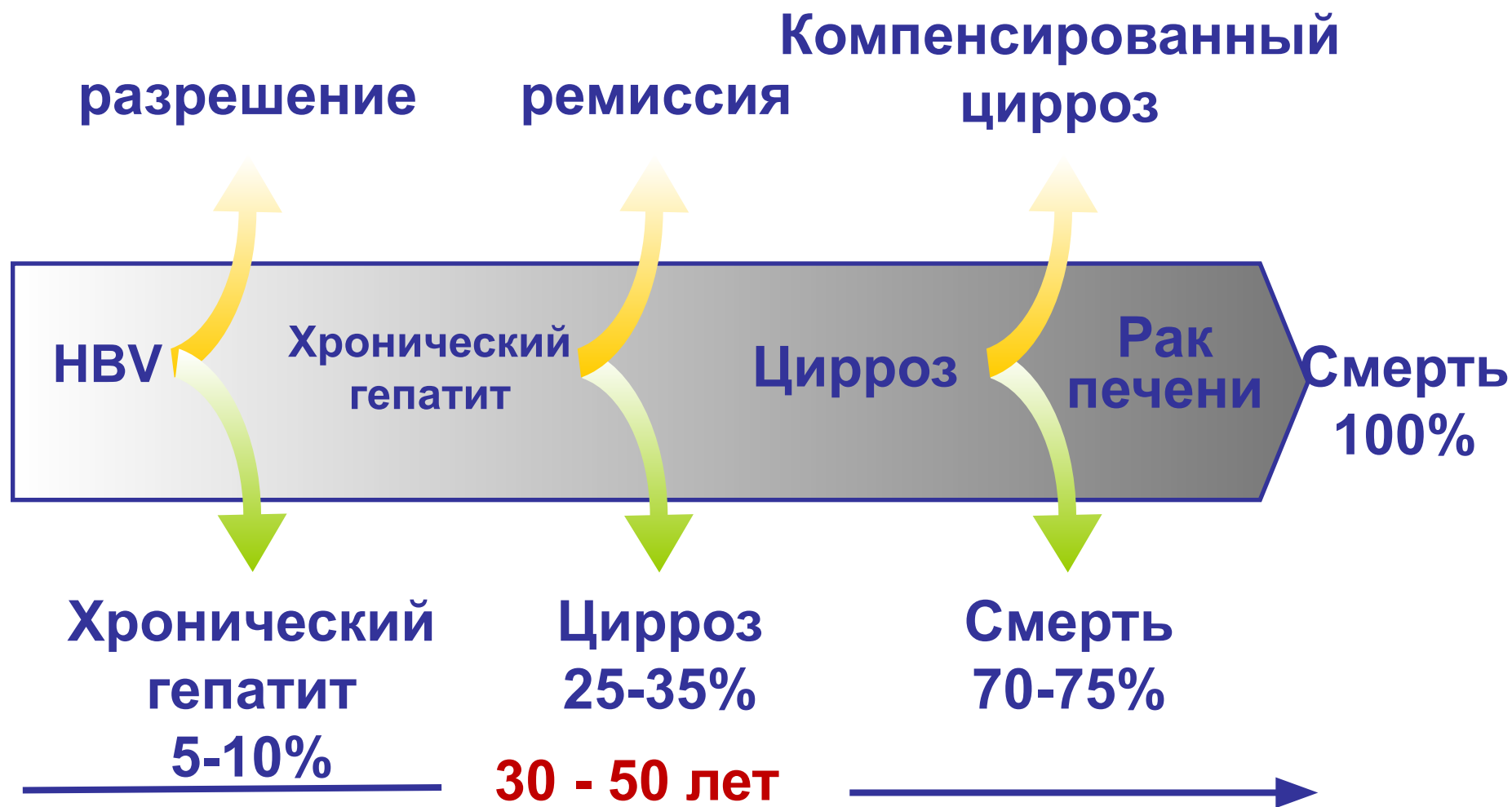
От заболеваний печени, вызванных HBV, в мире ежегодно умирает от 1 до 2 миллионов человек
Среди всех причин смерти HBV занимает 9 место в мире

Распространенность **HBV** инфекции в мире



Adapted from McMahon BJ. *Semin in Liver Dis.* 2005;25(Suppl 1):3-8.

Естественное течение хронического гепатита В



Частота формирования цирроза при хроническом гепатите В

Хронический гепатит низкой или умеренной
активности (АЛТ/АСТ – 2-5N)

в течении 15-20 лет у 30%

Хронический гепатит высокой активности
(АЛТ/АСТ > 5-10N, мостовидные некрозы)

в течение 5-10 лет у 50%

Ohlen J. et al. // Leber Magen Darm.-1995.-Vol.25,N5.-p.205-210.

Факторы, влияющие на прогноз хронической **HBV**-инфекции

Суперинфицирование вирусом гепатита дельта (HDV)

Коинфекция с вирусом гепатита С (HCV)

Коинфекция вирусом иммунодефицита человека (HIV)

Злоупотребление алкоголем

Длительная иммуносупрессия (лечение стероидами, цитостатиками)

Генотипы H V V

на основании вариабельности S-гена

A, B, C, D, E, F и G

Генотипы B и C преобладают в Азии

генотип A - в Северной Америке и Западной Европе

Генотип D — в Средиземномое и Юге Европе, а также в России

генотип E в Африке

генотип F в Центральной и Южной Америке

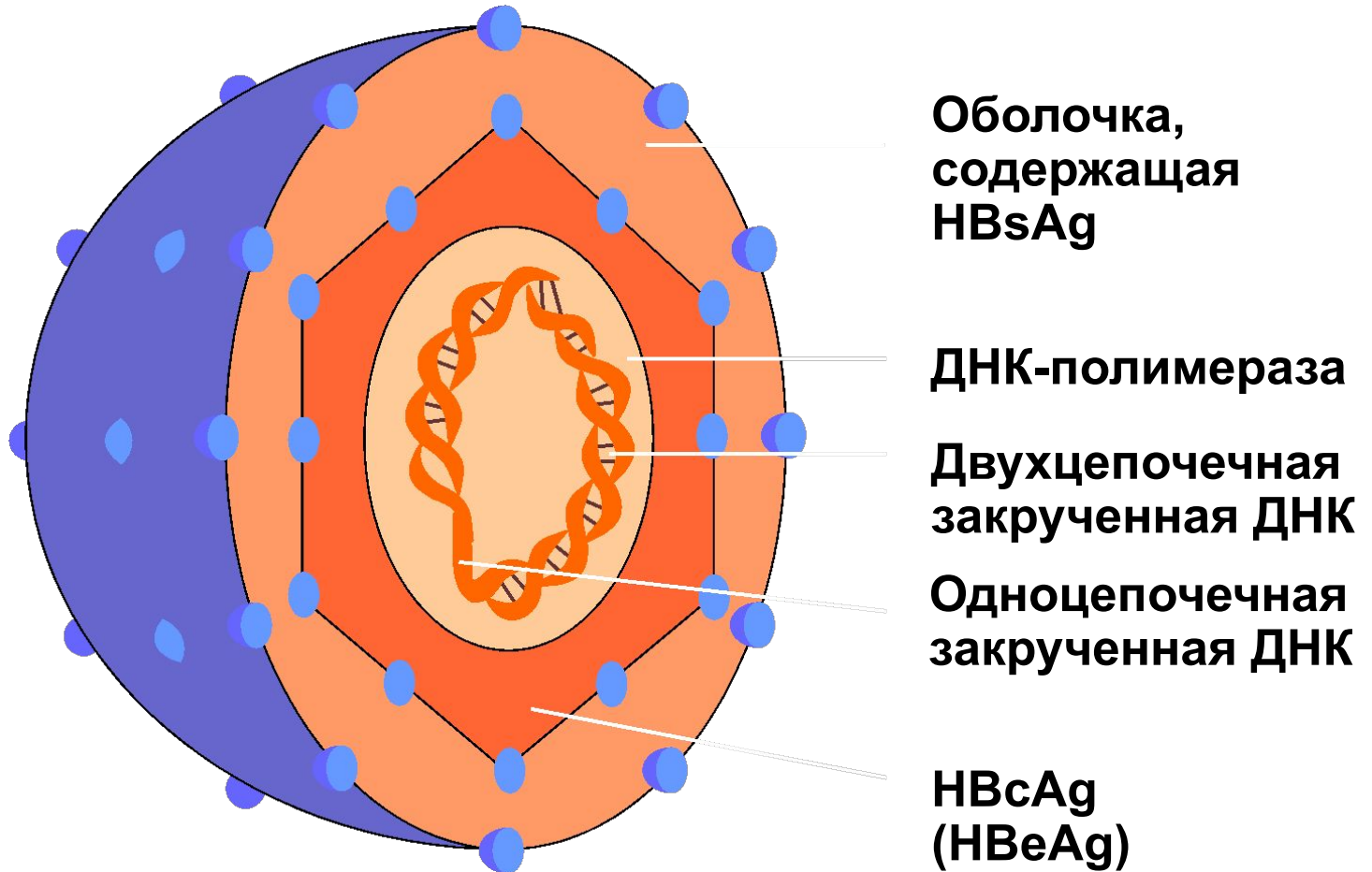
КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕНОТИПОВ HBV

	Генотип С	Генотип В
Более высокий уровень АЛТ	+	
Высокая частота мутаций в core-зоне	+	
Устойчивый ответ	15%	41%

- **Генотип С HBV характеризуется высокой частотой мутаций в core-зоне и низким уровнем ответа на ИФН**
- **Молодой возраст и инфицирование генотипом В вируса гепатита В являются более благоприятными факторами при ПВТ**

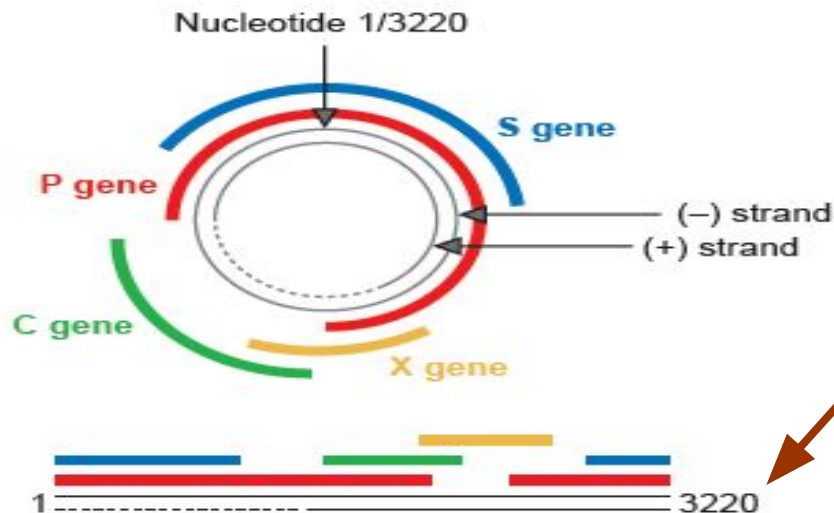
J.H. Kao et al. J Hepatol 2000, 36(6): 998-1002

Строение **HBV**



Геном **HBV** или ДНК

- ДНК подразделяется на 4 региона (гены) : S,C,P,X
 - S – или поверхностный, ген кодирует HBsAg (3 протеина)
 - C – регион, кодирующий HBcAg и HBeAg
 - P – регион, кодирующий полимеразу. Полимераза – крупнейший ген (80%), играет ключевую роль в репликации вируса (построение ДНК)
 - X – кодирует белок, который может усилить репликацию HBV
- Код определяет высокоспецифичную последовательность нуклеотидов
- **ДНК содержит генетический код – инструкция для синтеза протеинов**



ДНК HBV содержит ~ 3200 пар нуклеотидов

Генетическая изменчивость HBV



Мутации в геноме HBV



Основные механизмы инфицирования

Парентеральный

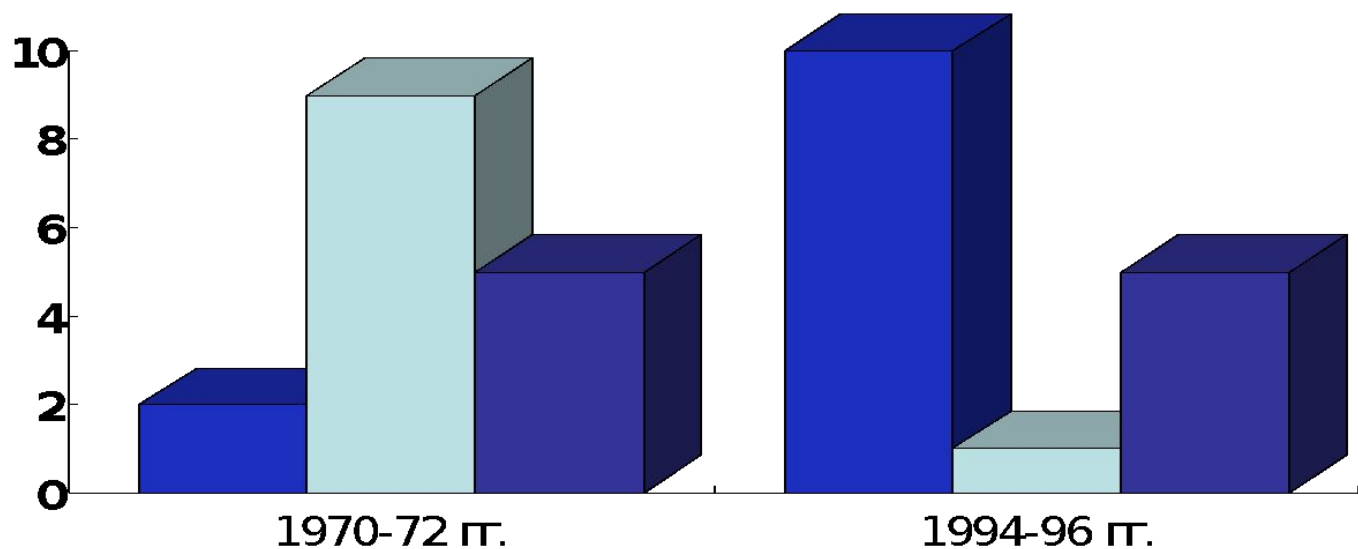
- переливание крови и ее продуктов
- инъекционная наркомания
- медицинские манипуляции
- немедицинские манипуляции

Перинатальный

Половой

Контактно-бытовой

Пути передачи **HBV**



■ Наркомания

■ Кровь и её продукты

■ Профессиональные, бытовые, сексуальные факторы

Хронический гепатит В

- Хронический гепатит В (ХГВ) развивается менее, чем у 5% взрослых, заболевших острым гепатитом
- При развитии острого гепатита В в возрасте 1 года – 90% хронизация процесса (чаще - вертикальная трансмиссия от матери)
- Вирус гепатита В (HBV) –присутствует в слюне, в крови, в секретах половых органов, грудном молоке, в слезной жидкости, в моче
 - Показано, что существует определенный риск инфицирования HBV при бытовых контактах
- HBV высокоустойчив в окружающей среде

Клиническая картина при патологии печени

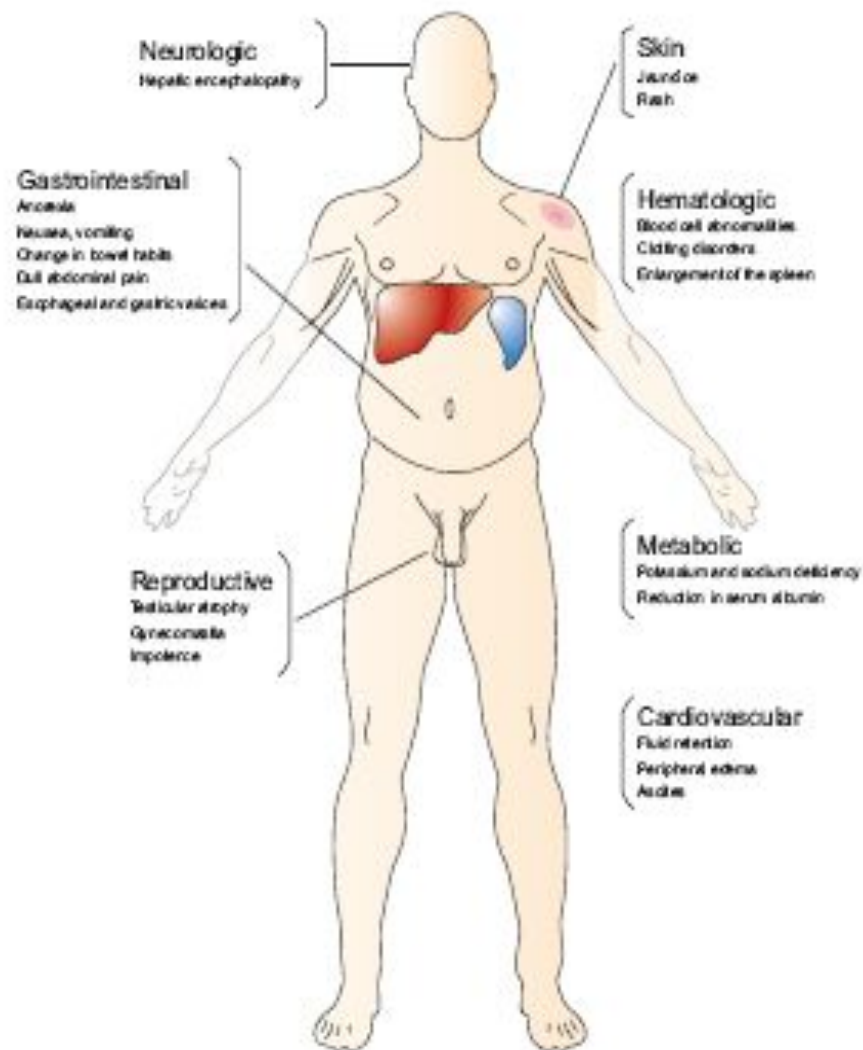
Неспецифические

(слабость, утомляемость, снижение аппетита, анорексия) – 60% больных

Специфические

- желтуха
- портальная гипертензия
- асцит
- печеночная энцефалопатия

Как правило, хронический гепатит В без цирроза печени не сопровождается клиническими проявлениями



Неврологические

Печеночная энцефалопатия

Кожа

Желтуха

Высыпания

ЖКТ

Анорексия

Тошнота, рвота

Изменения стула

Тупая боль в животе

Варикозное расширение вен
пищевода и желудка

Система крови

Нарушения со стороны
клеток крови

Нарушения свертывания

Увеличение селезенки

Репродуктивная

система

Атрофия яичек

Гинекомастия (мужчины)

Эректильная дисфункция

Метаболизм

Дефицит калия и натрия

Уменьшение альбумина натрия

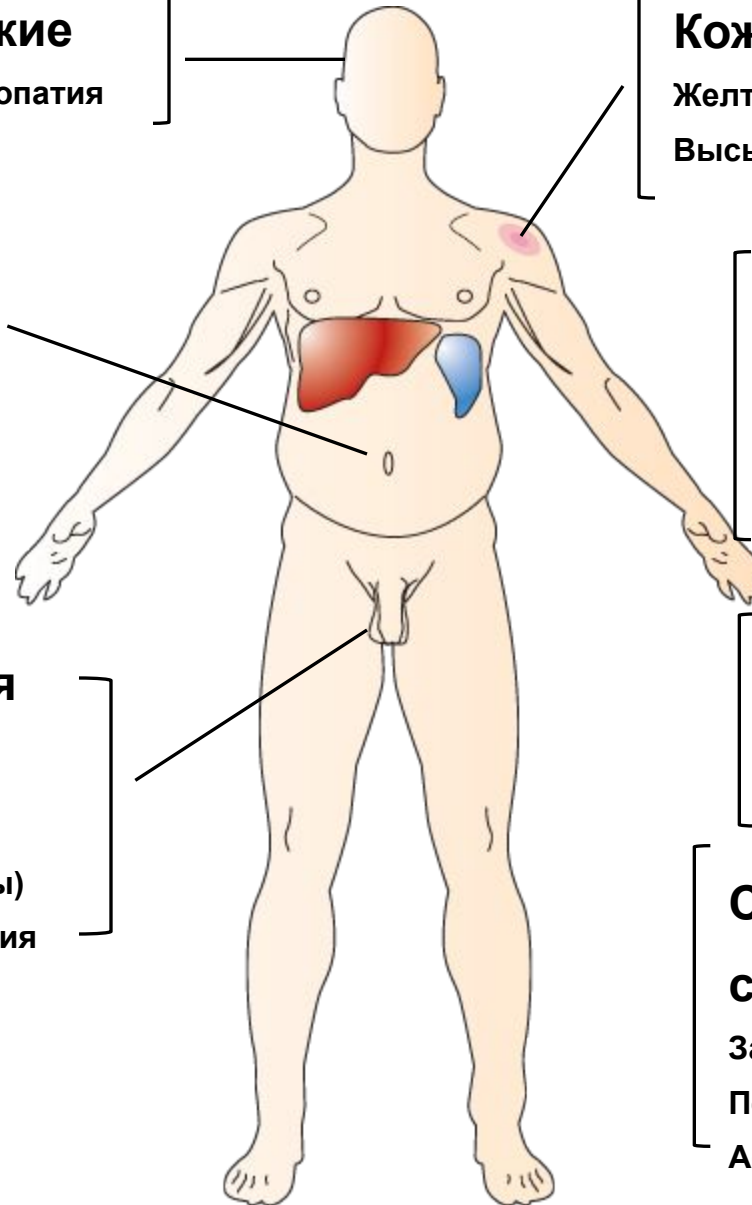
Сердечно-сосудистая

система

Задержка жидкости

Периферические отеки

Асцит



Внепеченочные проявления хронической **HBV** инфекции

Эндокринные

Аутоиммунный тиреоидит

Гипертиреоз

Гипотиреоз

Сахарный диабет

Экзокринные

Синдром Шегрена

Острый и хронический панкреатит

Хронический гастрит

Внепеченочные проявления хронической **HBV** инфекции

Гематологические

Иммунные цитопении

Аутоиммунная гемолитическая анемия

Парциальная клеточная аплазия

Моноклональная иммуноглобулинопатия

Лимфосаркома

Смешанная криоглобулинемия

Кожные

Папулярный акродерматит детей

Пурпура типа Шенлейна-Геноха

Витилиго

Крапивница

Язвенно-некротический васкулит

Внепеченочные проявления хронической **HBV** инфекции

Нейромышечные
и суставные

Полиммиозит, дерматомиозит

Артриты, артралгии

Ревматоидный артрит

Синдром Гийена-Барре;
полинейропатия

Узелковый полиартериит (до 54%)

Почечные

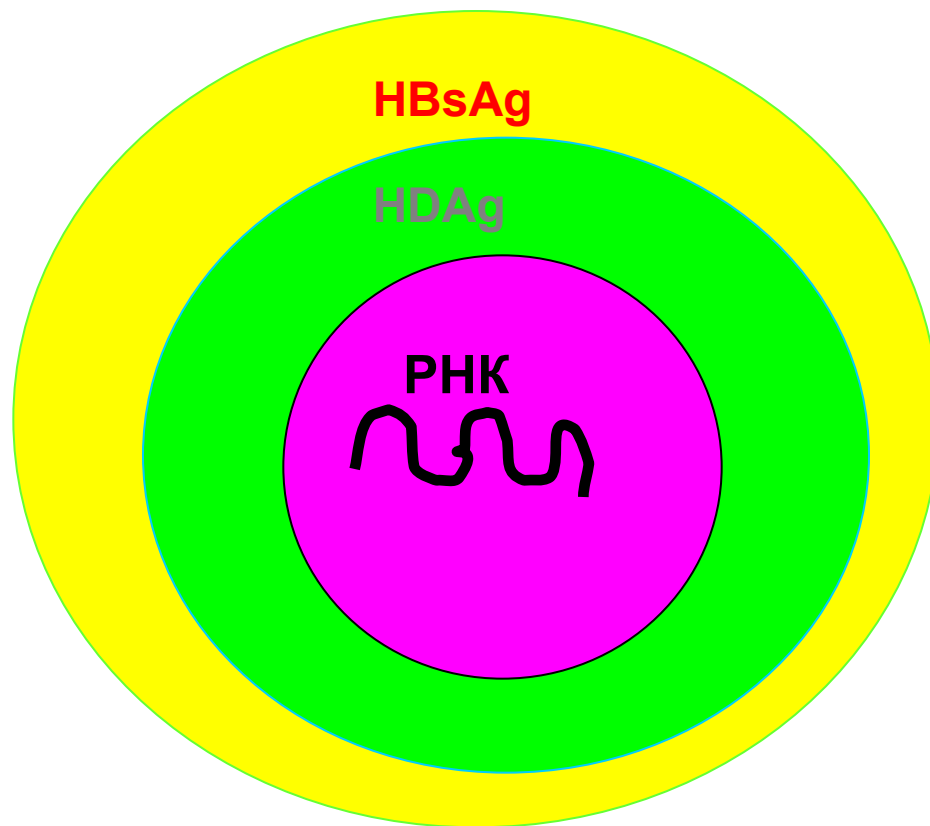
Гломерулонефрит (до 14%)

Интерстициальный нефрит

ПАТОГЕНЕЗ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ПОРАЖЕНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ HBV ИНФЕКЦИЕЙ

- Внепеченочная репликация HBV и возможное прямое действие вируса на ткани
- Локальное образование иммунных комплексов под влиянием вирусных антигенов
- Формирование аутоантител, реагирующих с тканевыми антигенами
- Отложение циркулирующих иммунных комплексов в органах и тканях
- Неэффективность иммунного ответа на вирус - отсутствие лизиса инфицированных гепатоцитов цитотоксическими Т-лимфоцитами
- Иммунопатологические реакции в ответ на вирусы (лимфомакрофагальные инфильтраты, гранулематоз, васкулиты)

Структура гепатита **D**



Особенности течения хронического гепатита **D**

- **Высокая активность печеночного процесса**
- **Быстро прогрессирующее течение с исходом в цирроз**
- **Большая частота аутоиммунных нарушений**
- **Резистентность к противовирусной терапии**

Вирус гепатита С

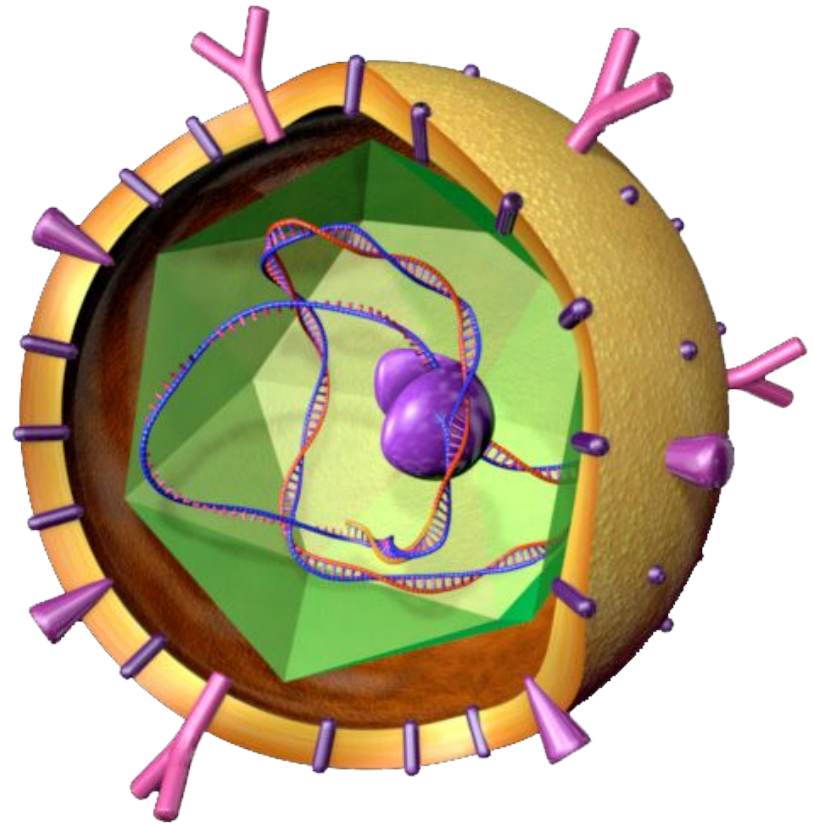
Семейство флавивирусов

РНК-содержащий

Период полужизни 2,7 часов

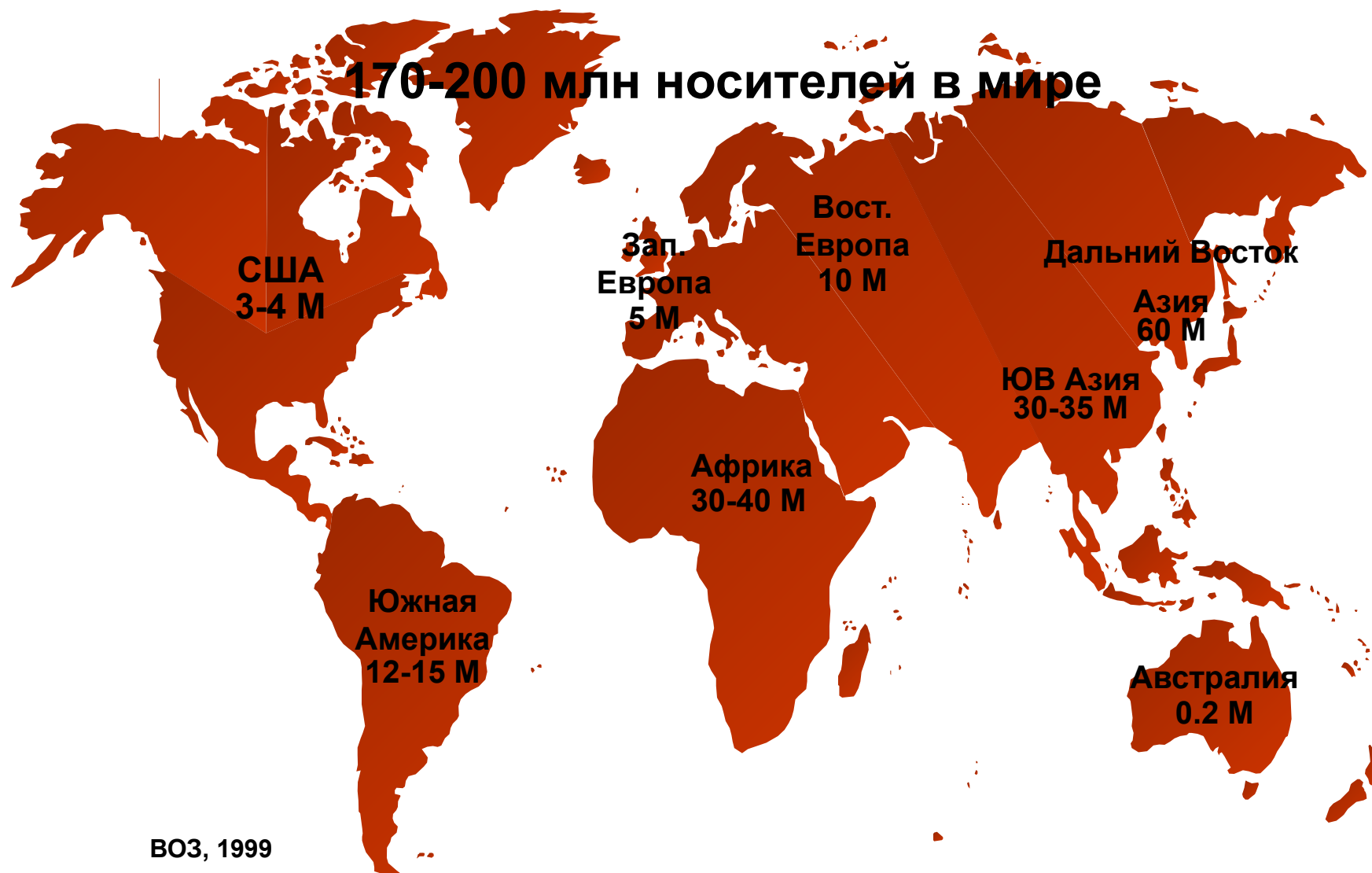
В сутки 10 триллионов новых
вирусов

Основные генотипы: 1а, 1в, 2, 3,
4, 5, 6



США: 75 % - 1 генотип, Россия: 56 % - 1 генотип, Африка: - 4 генотип, Юго-Восточная Азия: - 6 генотип, Казахстан: ? (предварительно 1 генотип -50 %)

Гепатит С: проблема здравоохранения



HSV – инфекция ГЦК

Ежегодно по всему миру регистрируется 315.000 новых случаев ГЦК

Ежегодно 312.000 смертельных исходов от ГЦК

ГЦК составляет 4,1 % от всех злокачественных новообразований

Влияние HCV-инфекции на здоровье общества

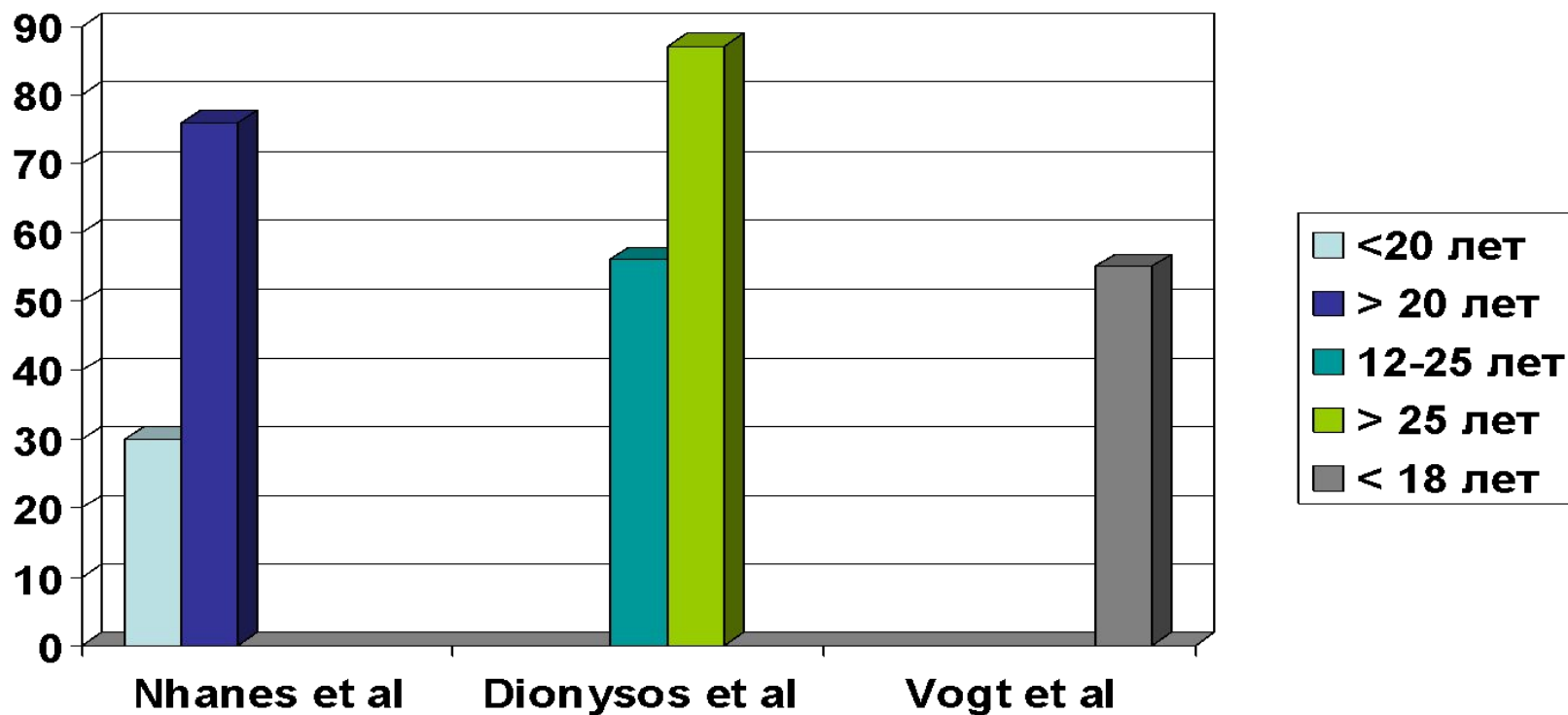
Вирус гепатита С - причина:

- 20% случаев острого гепатита
- 80% случаев хронического гепатита
- 40% случаев терминального цирроза печени
- 60% случаев гепатоцеллюлярной карциномы
- 30% случаев трансплантации печени

EASL Consensus Conference on Hepatitis C, Paris, 26-28 Feb, 1999

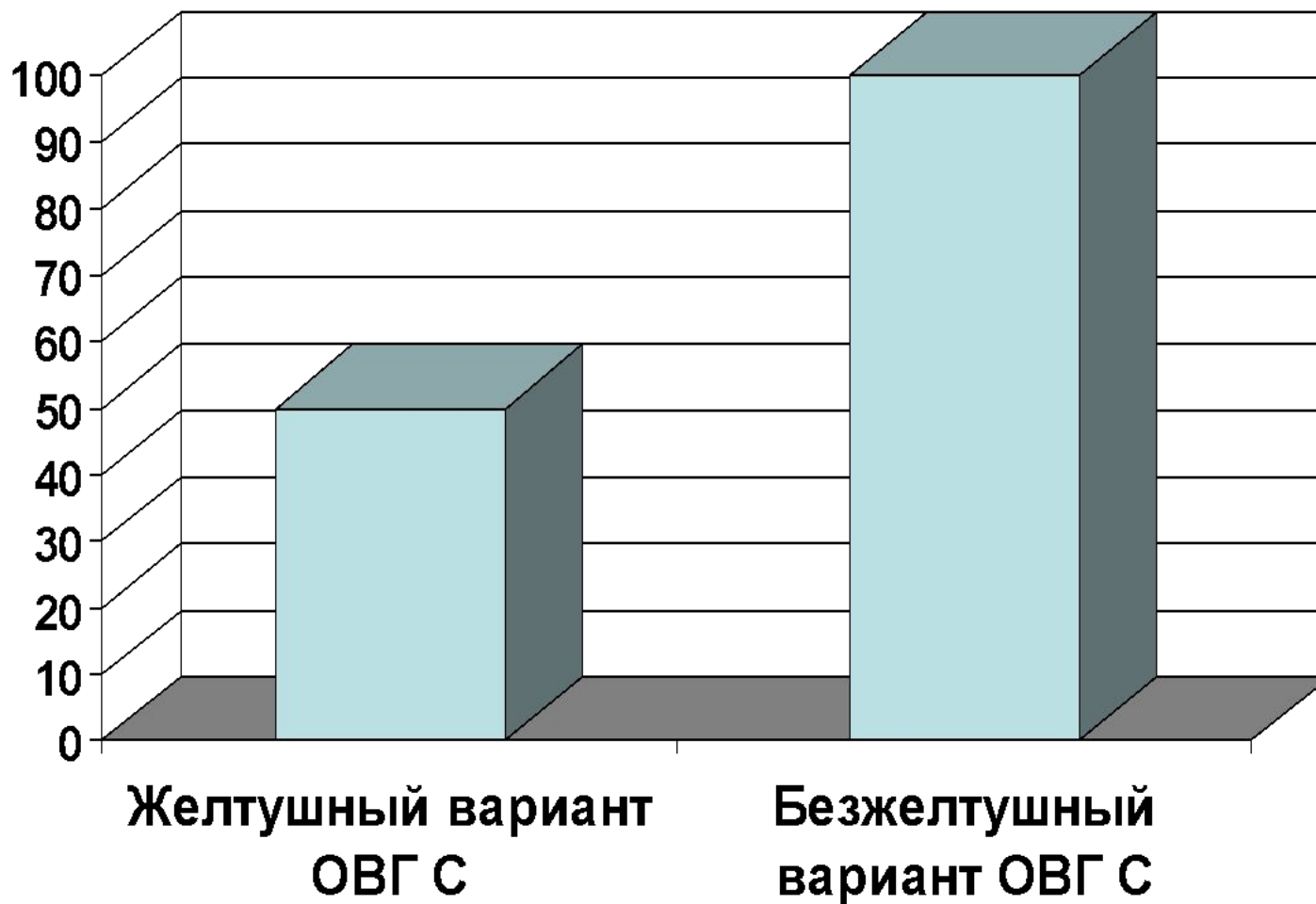
Эпидемиология инфекции **HCV**

Хронизация ОВГ С в зависимости от возраста

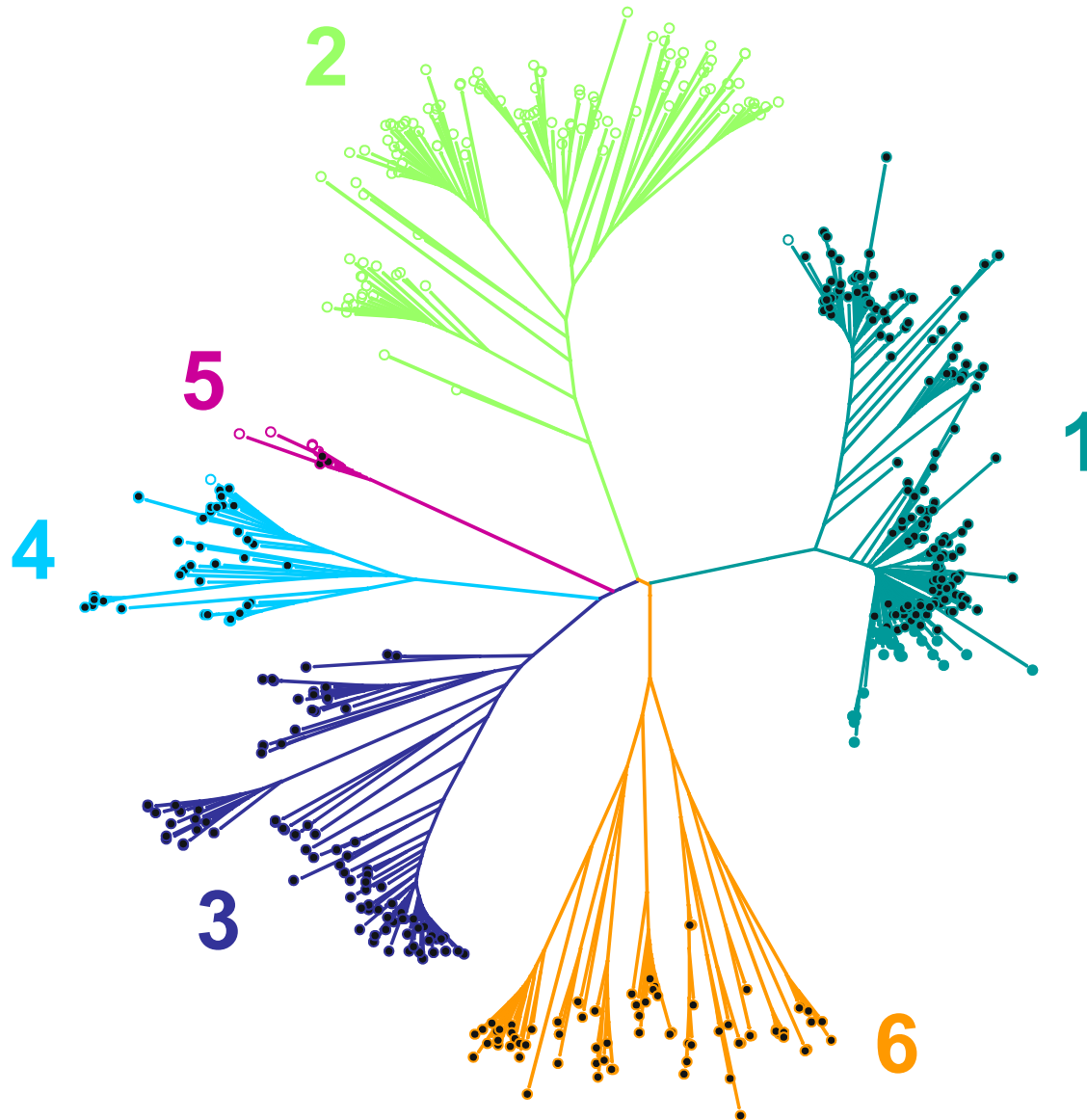


Эпидемиология инфекции **НСV**

Хронизация ОВГ С в зависимости от варианта острой формы



Генотипы и субтипы **HCV**



Механизмы длительной персистенции HCV

- **Высокая изменчивость вируса (образование квазиразновидностей), позволяющая избегать иммунного надзора**
- **Высокая специфичность вируснейтрализующих антител, не способных нейтрализовать вновь появляющиеся квазиразновидности**
- **Недостаточная стимуляция иммунного ответа в связи с низким уровнем виремии**
- **Формирование иммунного ответа вирусинфицированными лимфоцитами с нарушенной иммунологической функцией**
- **Генетические факторы (HLA-система) - неэффективность презентации HCV-белков и HLA I класса на поверхности гепатоцитов**