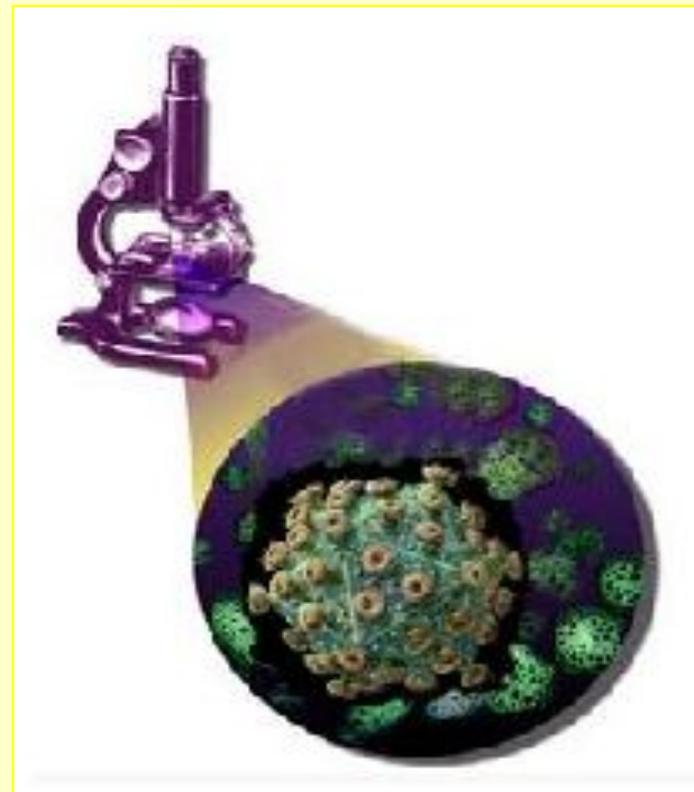


Лекция № 4

Тема: Вирусные
гепатиты



Лектор: проф., д. м. н., *Каримов*
Искандер Загитович

- **Вирусные гепатиты** (англ. viral hepatitis) – это большая группа инфекционных заболеваний с преимущественным поражением печени, имеющие сходную клиническую картину, но различающиеся по этиологии, патогенезу, эпидемиологии, тяжести течения и прогнозу.
- **В древности** печень считалиместилищем души, источник крови, а желтуха всегда вызывала, страх, беспокойство и ненависть.
- **Гиппократ** описал связь желтухи и асцита, предложил парацентез. Считал плохим сочетанием желтуху с плотной печенью.
- **Авиценна** предложил дифференцировать различные виды желтух.

В настоящее время известно 9 возбудителей, с которыми связывают острое поражение печени – вирусные гепатит (ВГ). Они относятся к разным таксономическим группам.

- 1)Hepatitis A virus (HAV)**
- 2)Hepatitis E virus (HEV)**
- 3)Hepatitis B virus (HBV)**
- 4)Hepatitis C virus (HCV)**
- 5)Hepatitis D virus (HDV)**
- 6)Hepatitis F virus (HFV)**
- 7)Hepatitis G virus (HGV)**
- 8)Hepatitis TT virus (TTV)**
- 9)Hepatitis SEN virus (SENV)**



В стадии изучения

По механизму заражения все вирусные гепатиты делятся на 2 группы:

1-ая группа: с пероральным заражением – А, Е;

2-ая группа : с парентеральным, половым путем, анте -, пери- или постнатально, а также гемоперкутанн – В, С, D, F, G, ТТ, SEN.

- 1) Хрониогенный потенциал – В, С, D; вирусоносительство.**
- 2) Наибольший хрониогенный потенциал +ГЦК – ВГС (до 85%).**

Особенности	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Групповая принадлеж.	Пикорна-вирус (энтеровирус 72)	Гепадна-вирус	Флави-вирус	Рибозин (дефектный вирус)	Калици-вирус
Серологические варианты	Относительно однороден, существуют различные штаммы	несколько субтипов		2 формы: малая (с большой патогенностью) и большая	неоднороден
		(а,у и др.)	(не менее 6)		
Нуклеиновая кислота	РНК	ДНК	РНК	РНК	РНК
Устойчивость при кипячении	погибает ч/з 5 мин.	> 45 мин + автоклавирование	> 45 мин	3-5 мин	3-5 мин
Место репликации вируса	в протоплазме	в ядре	в протоплазме	в ядре	в протоплазме
Размер вируса (нм)	20-30	40-45	50-80	35-37	23-30
Связь с онкозабол.	-	+	+	+	-

□ Гепатотропность возбудителей ВГ объясняет:

- ✓ сходность клинических проявлений;
- ✓ общность методов диагностики, патогенетической терапии, систем реабилитации и диспансерного наблюдения реконвалесцентов;
- ✓ общность патогенетических процессов в печени в виде цитолитического, холестатического и иммуновоспалительного синдромов.

□ Острые ВГ могут завершиться:

- полным выздоровлением (практически у всех с ВГА и ВГЕ);
- выздоровлением с постгепатитными синдромами;
- хроническим течением;
- крайне тяжелой (фульминантное течение) формой с острой печеночной недостаточностью (характерно для ВГВ и ВГD), нередко заканчиваются летальным исходом.

- Постгепатитные синдромы:** 1) астеновегетативный, 2) гепатомегалия, 3) функциональная гипербилирубинемия, 4) дискинезия или воспаление ЖВП.

Основные клинико-патогенетические синдромы ВГ:

- 1) интоксикации (экзогенная и эндогенная),
- 2) цитолиза,
- 3) холестаза,
- 4) печеночно-клеточной недостаточности,
- 5) воспаления,
- 6) аутоиммунный компонент (преимущественно при ВГВ).

1.1. Экзогенная интоксикация обусловлена вирусемией и проявляется клинич. синдромами в преджелтушный период:

- а) **гриппоподобным** – лихорадка, головная и мышечные боли, но без катара и гиперсекреции слизистых ВДП;
- б) **артралгическим** – боль в костях или суставах (при аутоиммунном компоненте) без ограничения их функции, иногда с явлениями реактивного артрита;
- в) **диспептическим** – тошнота, рвота, анорексия, извращение вкуса;
- г) **астено-вегетативным** – слабость, гипотония, тахикардия, депрессия;
- д) **смешанным** (самым частым) – сочетание 2–3 синдромов одновременно !!!

1.2 Эндогенная интоксикация (продуктами метаболизма, фенолы и пр.) – в результате нарушения дезинтоксикационной функции печени, по мере утяжеления нарастают нарушения ЦНС, диспепсия и др..

2. Синдром цитолиза – признаки повреждения гепатоцитов.

Повышение активности индикаторных ферментов:

- **АлАТ** (аланиновая аминотрансфераза);
- **АсАТ** (аспарагиновая аминотрансфераза);
- **ЛДГ** (лактатдегидрогеназа и ее изоферменты).

Повышение специфических печеночных ферментов:

- фруктозо-1-фосфатальдолаза;
- сорбит-дегидрогеназа;
- орнитин-карбамилтрансфераза;
- другие альдолазы.

Повышение органеллоспецифических (в митохондриях) ферментов:

- глутаматдегидрогеназа;
- сукцинатдегидрогеназа;
- гипербилирубинемия;
- увеличение концентрации в крови витамина В 12.

3. Синдром холестаза – увеличение в крови экскреторных ферментов:

- щелочная фосфатаза,
- лейцинаминопептидаза,
- 5 – нуклеотидаза,
- гамма-глутамилтранспептидаза,
- холестерин,
- фосфолипиды,
- желчные кислоты.



4. Синдром печеночно-клеточной недостаточности:

- снижение активности холинэстеразы,
- снижение протромбина,
- уменьшение белка (особенно альбумина),
- снижение 2,5,7 факторов свертывания крови,
- снижение холестерина крови,
- увеличение в крови неконъюгированного билирубина.

5. Синдром воспаления (мезенхимально-воспалительный):

- увеличение в плазме Ig G, M, A;
- изменение белково-осадочных проб;
- увеличение тимоловой пробы;
- появление в крови АТ к ДНК, гладкомышечным волокнам, митохондриям и микросомам;
- изменение лейкопении на нейтрофильный лейкоцитоз;
- увеличение белков острой фазы.

Выраженность этих синдромов индивидуальна и зависит как от вида вируса, так и от защитных реакций организма.

6. Аутоиммунный компонент (преимущественно при ВГВ) –

увеличение в крови ЦИК, возможно появление экзантемы.

□ **Острая циклическая форма – (манифестное)**, при:
✓ **достаточной чужеродности вируса и**
✓ **выраженном интерфероновом ответе организма.**

□ **Носительство или хронический гепатит –** при:
✓ **низкой патогенности и антигенной чужеродности**
вируса,
✓ **неэффективности клеточного и гуморального**
иммунитета,
✓ **дефективности ИФН-ой системы организма.**

□ **Молниеносные формы –** при:
✓ **достаточной чужеродности вируса,**
✓ **низком ИФН-ом ответе на фоне**
✓ **генетически детерминированной гиперергической**
реакции организма.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ.

– при всех гепатитах изменения в печени, практически, одинаковые, но характеризуются полиморфизмом изменений в зависимости от стадии процесса.

В период разгара болезни обнаруживают следующие варианты дистрофических изменений:

- 1) Зернистая дистрофия** – самый частый тип: клетки увеличены, округлые, цитоплазма разреженная.
- 2) Гидропическая дистрофия** (колликвационный некроз) – клетки отечные, цитоплазма прозрачная, ядра плохо окрашиваются, иногда – кариолизис; при выраженном отеке – клетки шарообразные (баллонная дистрофия), выглядят пустыми, напоминают клетки растений, гликоген в клетках отсутствует.
- 3) Коагуляционная дистрофия** – гепатоциты значительно уменьшаются, цитоплазма уплотняется, интенсивно окрашиваются, у части клеток ядра незаметны; округлые образования с малыми органеллами (тельца Каунсильмена) – клетки измененные в результате коагуляционного некроза.

При холестатических формах:

- отложение пигмента в гепатоцитах;
- расширение желчных протоков в центральных отделах и портальных трактах;

При фулминантном гепатите:

- Множественные очаги колликвационного и коагуляционного некроза;
- расширенные синусоиды;
- кровоизлияния;
- если начинается регенерация – узлы регенерации (2-3 ядерные гепатоциты), а на месте некроза – участки соединительной ткани.

При хронических гепатитах:

- фиброз;
- лимфогистиоцитарная инфильтрация;
- баллонная или жировая дистрофия.

При прижизненной пункционной биопсии или аутопсии, обнаруживается:

- 1.Расширение портальных трактов и воспалительные инфильтраты в них (состоят из лимфоцитов, макрофагов, плазматических клеток, эозинофилов и нейтрофилов).
2. Повреждение внутренней пограничной пластины;
- 3.Пролиферация эпителия желчных протоков, приводящая к стазу желчи;
- 4.Жировая дистрофия гепатоцитов и их деструкция, иногда столь значительная, остается только ретикулярный каркас печени;
5. Одновременно – регенерация в виде митозов, как отдельных клеток, так и целых групп;
6. Отмечается и появление очагов фиброза.

В процесс вовлекаются и другие органы:

- в слизистой оболочке кишечника – дистрофические или воспалительные изменения;**
- поражение почек, суставов и кожи обусловлены иммунологическими процессами, индуцированными ЦИК.**
- иногда отмечаются гипопластические изменения в костном мозге, приводящие к апластической анемии.**

Морфологически после клинического выздоровления нормализация более 3-х мес. – гистологически соответствуют ХГ.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

1. По этиологии

Классификация ВГ по МКБ-10

В 15	Острый ВГА	
	В 15.0	ВГА с печеночной комой
	В 15.9	ВГА без печеночной комы
В 16	Острый ВГВ	
	В 16.0	Острый ВГВ с дельта-агентом (коинфекция) и печеночной комой
	В 16.1	Острый ВГВ с дельта-агентом (коинфекция) без печеночной комы
	В 16.2	Острый ВГВ без дельта-агента с печеночной комой
В 16.9	Острый ВГВ без дельта-агента и без печеночной комы	
В 17	Другие острые ВГ	
	В 17.0	Острая дельта-суперинфекция у вирусоносителя ВГВ
	В 17.1	Острый ВГС
	В 17.2	Острый ВГЕ
	В 17.8	Другие уточненные острые ВГ (G, F, TTV, SEN)
В 17.9	Острый ВГ неуточненный	
В 18	Хронический ВГ	
	В 18.0	Хронический ВГВ с дельта-агентом
	В 18.1	Хронический ВГВ без дельта-агента
	В 18.2	Хронический ВГС
	В 18.8	Другой хронический ВГ
В 18.9	Хронический ВГ неуточненный	
В 19	ВГ неуточненный	

2. По длительности течения:

- острый – до 3-х месяцев;
- затяжной – до 6-ти месяцев;
- хронический – > 6-ти месяцев.

3. По выраженности клинических проявлений:

- бессимптомные (вирусоносительство и субклинические формы);
- манифестные (желтушные и безжелтушные).

4. По течению:

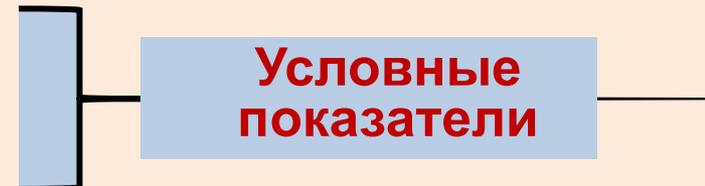
- циклическое;
- ациклическое (с обострениями и рецидивами).

5. По преобладающему синдрому:

- цитолитический;
- холестатический (30%);
- холестатическая форма (1%).

6. По степени тяжести и гипербилирубинемии:

- легкие (до 80 – 100 мкмоль/л);
- среднетяжелые (до 160 – 200 мкмоль/л);
- тяжелые (более 160 – 200 мкмоль/л);
- фульминантные (ранние и поздние).



ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ А (VHA)

Мелкий безоболочечный вирус S. Picornaviridae, R.Hepatovirus известен только 1 серовар, размером 27-30 нм (открыт в 1973 г), однонитчатая **RNA (+)** - **прямое цитотоксическое действие.**

Хорошо сохраняется во внешней среде:

- при 20 гр.С - 1 месяц
- при 4 гр.С - несколько лет
- **pH желудка от 3 до 10 не влияет на вирус !!!**
- при pH ниже 3 - выживает до 4 часов
- 60 гр.С - выдерживает 12 часов
- при 100 гр.С - погибает мгновенно
- дезрастворы инактивируют его за 15 минут
- устойчив к **жирорастворителям (спирт)**



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ - антропоноз.

Резервуар – больной человек с любой формой болезни.

Механизм передачи – фекально-оральный.

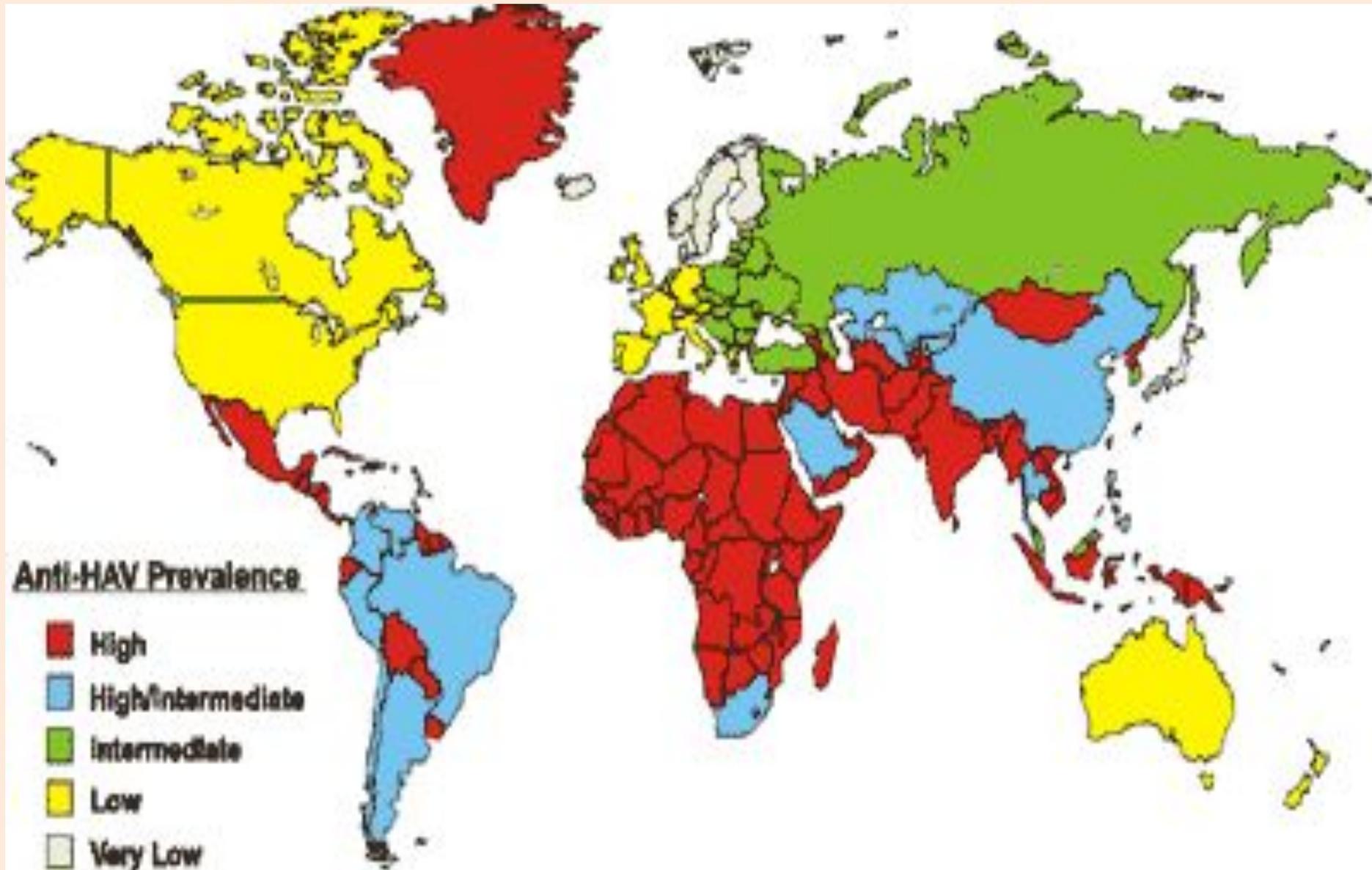
Факторы передачи: загрязненные предметы, пища и вода.

- возможен перкутанный (редко).
- аэрогенный (предполагается).

Восприимчивость всеобщая !! Чаще болеют дети после 1 года жизни. К 40 годам до 80–90% людей переносят гепатит А.

В их крови выявляется анти HAV Ig G.

Распространенность ВГА



КЛИНИКА ВГА

Инкубация: 15 – 50 дней (30 дней); **Продромальный период:** 1 – 2 недели.

Появление желтухи: у 70 – 80 % госпитальных больных.

Бессимптомные формы – 10 – 25% взрослых.

Осложнения:

- молниеносное течение: 0,04 – 0,4%; затяжное: 2 – 3 мес. - менее 10%

- рецидивы болезни: 6 – 10%; **Хронич теч.** – не описано !!! (0,5-2%)

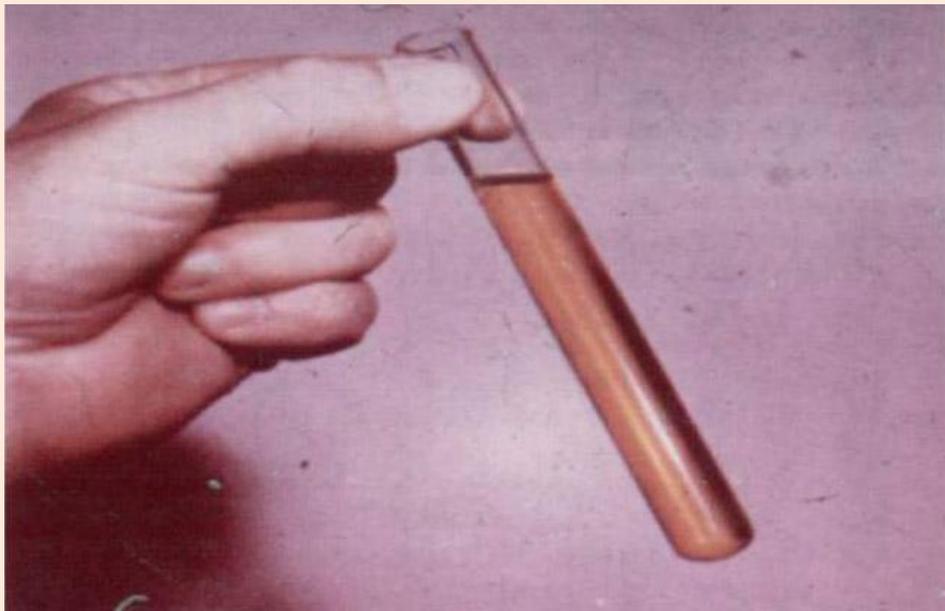
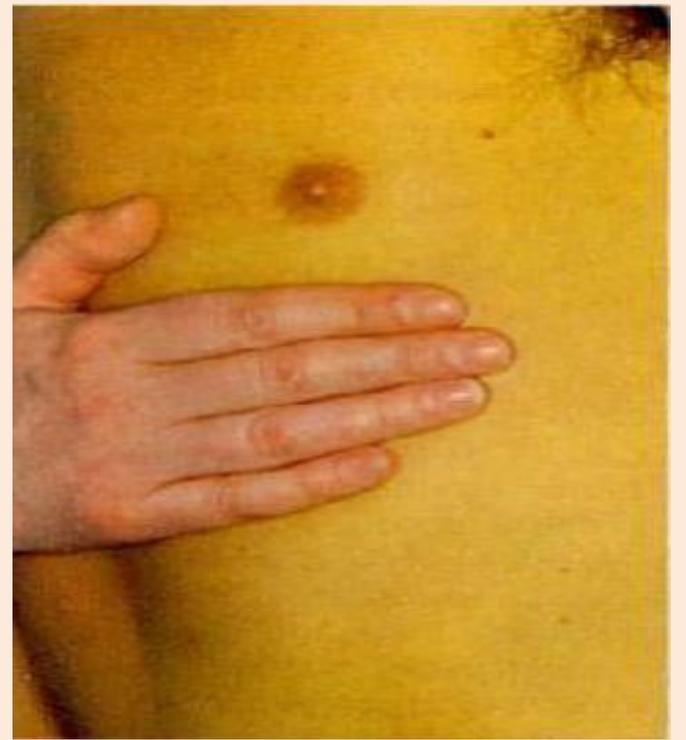
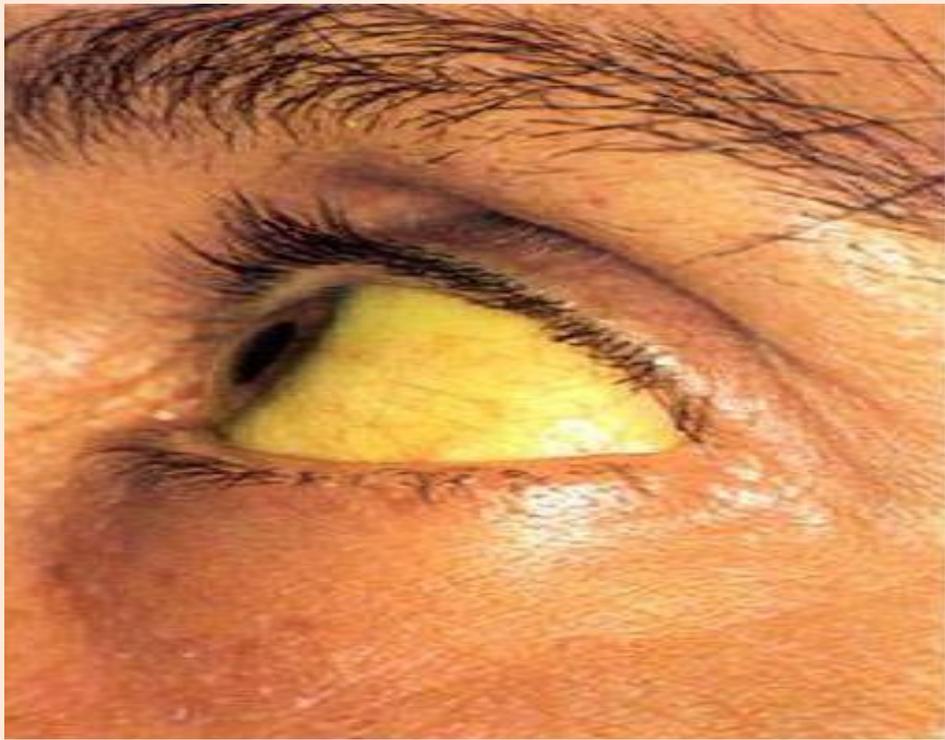
Летальность – 0,02 – 1,5% (увеличивается с возрастом).

ЧАСТОТА СИМПТОМОВ ВНА в %:

	дети	взрослые
- тошнота, рвота	65	26
- желтуха кожи и склер	65	88
- диарея	58	18
- темная моча	58	68
- обесцвеченный кал	58	58
- боль в эпигастрии	48	37
- слабость	48	63
- лихорадка, озноб	41	32
- анорексия	41	42
- боль в мышцах , суставах	6%	30
- головная боль	-	17
- фарингит	6	-







ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ Е (VHE)

Возбудитель – мелкие калицивирусы 27 – 34 нм, RNA, хорошо сохраняются при температуре (-) 20 гр.С, но при температуре выше 0 гр С быстро инактивируются. Очень чувствительны к дезинфектантам. Тератогенного действия не оказывает, с молоком матери не выделяется. Вирус проявляет тропность к почкам.

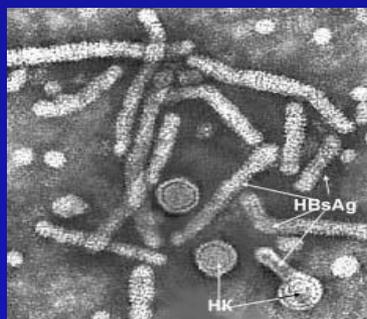
ОСОБЕННОСТИ ВГЕ:

- возраст чаще 15–40 лет (мужчины болеют в 2 раза чаще);
- чаще в виде водных вспышек взрывного характера;
- низкая семейная заболеваемость (**отличие от ВГА**).
- **сезонность** – чаще в период муссонных дождей;
- неравномерное распространение по территории;
- чаще в регионах со скудным водоснабжением;
- **механизм передачи** – фекально-оральный;
- **ведущий фактор** передачи – **питьевая вода**;
- высокая летальность среди беременных 3-го триместра (25%) и новорожденных (до 77%).

- **инкубационный период** от 2 до 8 недель (36 дней);
- **выраженный болевой синдром** в правом подреберье и эпигастрии у 70% больных;
- **в преджелтушном периоде часто артралгии и диарея;**
- **лихорадка – признак непостоянный;**
- **с появлением желтухи ухудшение** состояния с нарастанием интоксикации (**улучшение при ВНА!!!**) - сопровождается **микро- и макрогематурией;**
- характерно **двухфазовое** повышение цитолитических ферментов (на 6-12 и 14 – 26 дни болезни);
- **тимоловая проба в N** или слегка повыш. (**ВНА- повышается !!!**);
- может иметь затяжное течение, но хр. формы не зарегистрированы;
- **соотношение** желтушных и безжелтушных форм 1:5;
- **длительность желтушного** периода 1–2 недели;
- **летальность** не более 0,4%;
- **беременные** в 3-ем триместре погибают от ДВС-синдр. и ОПеч. Н.

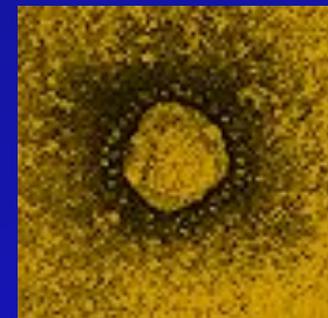
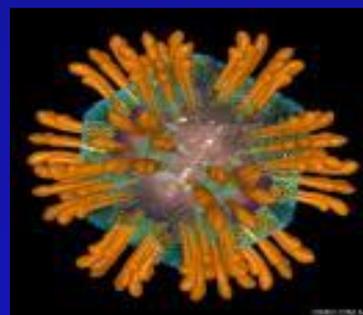
ВИРУСЫ ГЕПАТИТОВ С ПРАРЕНТЕРАЛЬНОЙ ПЕРЕДАЧЕЙ И ВИРУСЫ, ПРЕТЕНДУЮЩИЕ НА ЭТУ РОЛЬ

ДНК – содержащие вирусы

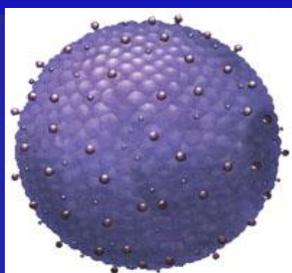


Вирус гепатита В

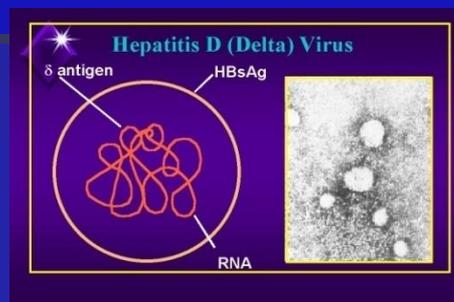
РНК – содержащие вирусы



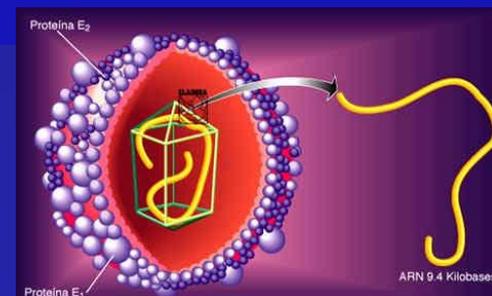
Вирус гепатита С



**Вирусы гепатитов
ТТ и SEN**



Вирус гепатита D



**Вирус
гепатита G**

География распространения генотипов ВГВ (А до Н)



ОСТРЫЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В (VHB)

S. Hepadnaviridae, R. Orthohepadnavirus - вирион размером 42 нм, покрыт липопротеиновой оболочкой толщиной 7 нм (HBs Ag). Нуклеокапсид (core) диаметром 28 нм, внутри содержит кольцевую двунитчатую ДНК.

Геном содержит S, C, X, P гены.

Образование основного белка и его подтипов кодируется генами **S** : пре S1, пре S2.

Белок пре S2 имеет специфические рецепторы к альбумину, который располагается на гепатоцитах.

Белок пре S1 отвечает за видовую специфичность вируса.

Ген C – кодирует **HBcAg (находится только в гепатоцитах)**, но его растворимая антигенная разновидность **HBe Ag** циркулирует в крови и имеет 3 серовара.

Ген X – активатор всех генов VHB, возможно индуцирует появление

ГЦК – титр анти-HBx высокий у этих больных !!!

Ген P – занимает 80% цепи ДНК. Он кодирует формирование ДНК–полимеразы, обратную транскриптазы, рибонуклеазы.

Поверхностный антиген **HBsAg** – размером от 22 до 700 нм имеет 4 основных подтипа (**ayw, ayr, adw, adr**).

Против всех антигенов вырабатываются АТ – **важнейшие маркеры этого гепатита.**
Цитопатического действия сам вирус - **НЕ ОКАЗЫВАЕТ !**

Очень устойчив во внешней среде, инактивируется:

- при ком. Темп. – через 6 мес.
- при 60 гр.С – через 10 часов.
- при 98 гр.С – через 20 минут.
- при 160 гр.С (сух. жар) – ч/з 1 час.
- в автоклаве – через 30 минут.
- в высушенной плазме – **через 25 ЛЕТ !!!**
- в холодильнике – через 6 месяцев.
- при рН 2,4 – через 2 часа.
- в дезрастворах (**обычной концентрации**) – через 2 - 7 дней !!!

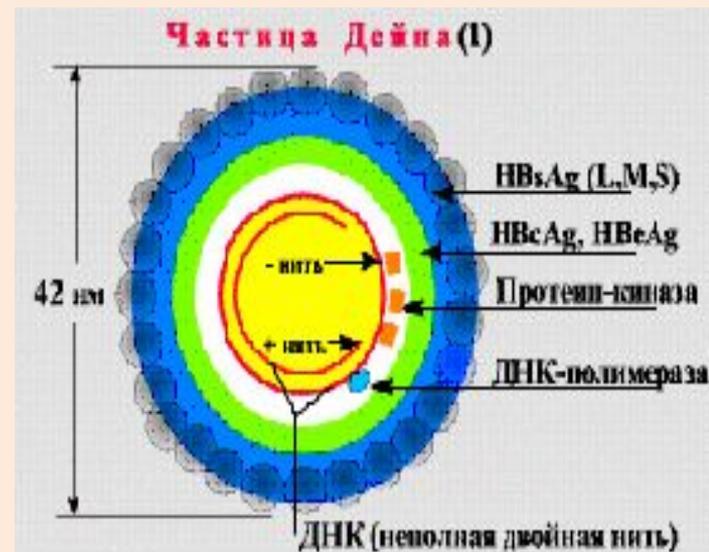
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ:

33% населения планеты перенесли VHB и 350 – 400 млн. из них остались носителями **HBsAg!!**

Источник – человек с острым, хроническим ВГВ или носительством.

Частота выявления маркеров VHB:

- среди медработников – 33,3%
- среди больных с вен.заболеваниям – 49,3%
- среди доноров крови – 14,5%
- **среди населения – 3,8%**



Механизм передачи – ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЙ.

1. Естественные пути передачи:

- половой - 51,9%
- перинатальный и постнатальный - 1–10–50%
- трансплацентарный - 6–10%
- гемоперкутаный (бытовые контакты) - 6–10%

2. Искусственные пути передачи: мед.манипуляции, в/в наркотики, татуаш, косметические процедуры.

Инфицирующая доза крови - 0,00004-0,000001 мл.

Риск пожизненного носительства:

При заражении новорожденных – 90%; 1-го года жизни – 50%; старше 1-го года 20%; у взрослых – 5 - 10%.

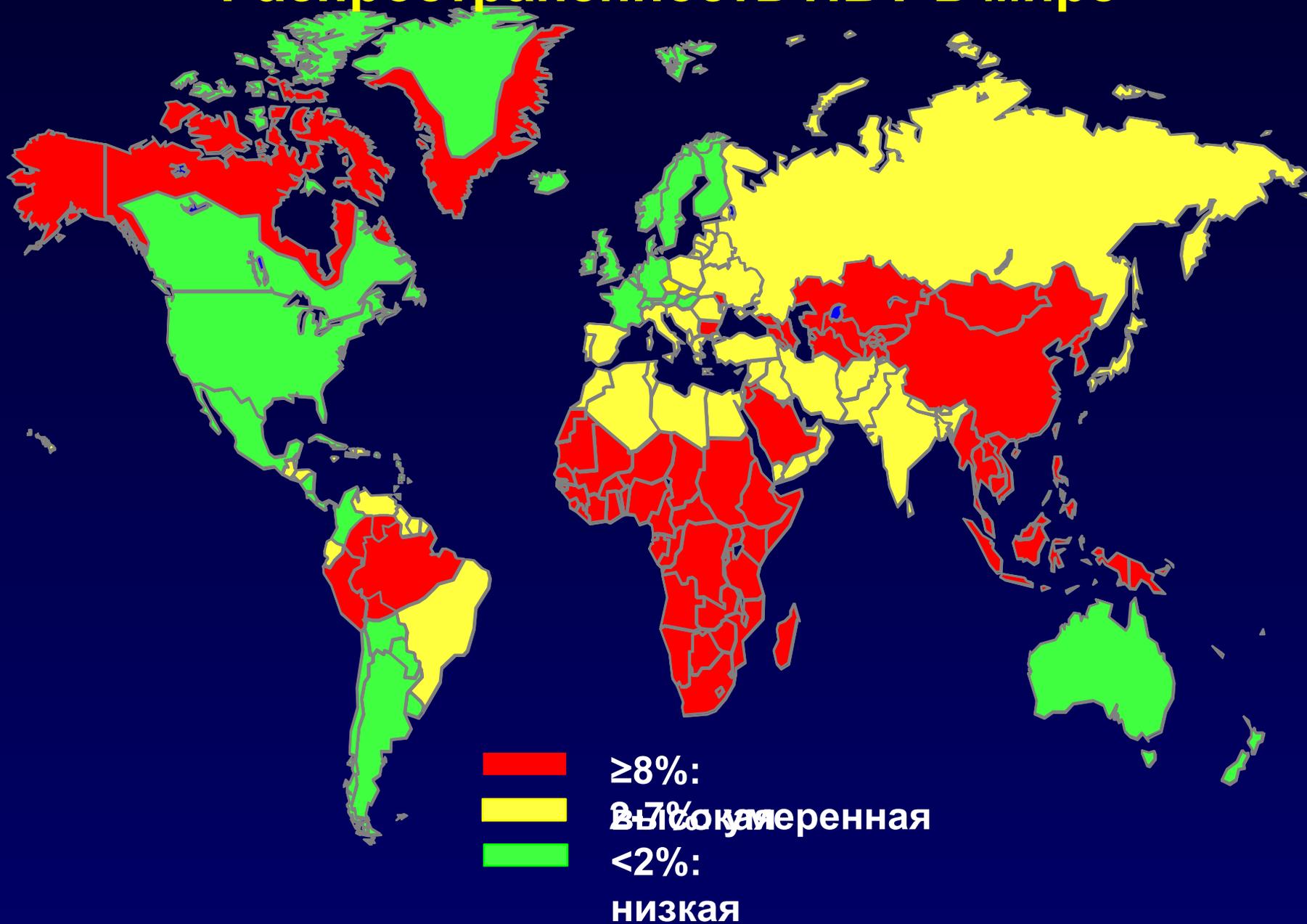
Риск после однократного укола инфицированной иглой - до 34%.

В 50% случаев источник инфекции не выявляется !

Группа высокого риска заражения VHB:

- медработники, контактирующие с кровью;
- реципиенты биологических тканей человека;
- больные с частыми парентеральными инфузиями;
- умственно отсталые и ухаживающий персонал;
- больные с хроническими заболеваниями печени;
- дети рожденные от матерей – носителей HBsAg;
- наркоманы и проститутки;
- гомосексуалисты и ВИЧ- инфицированные;
- жители гиперэндемичных по VHB районов земли.

Распространенность HBV в мире



Как передается вирус гепатита В, Д, С:

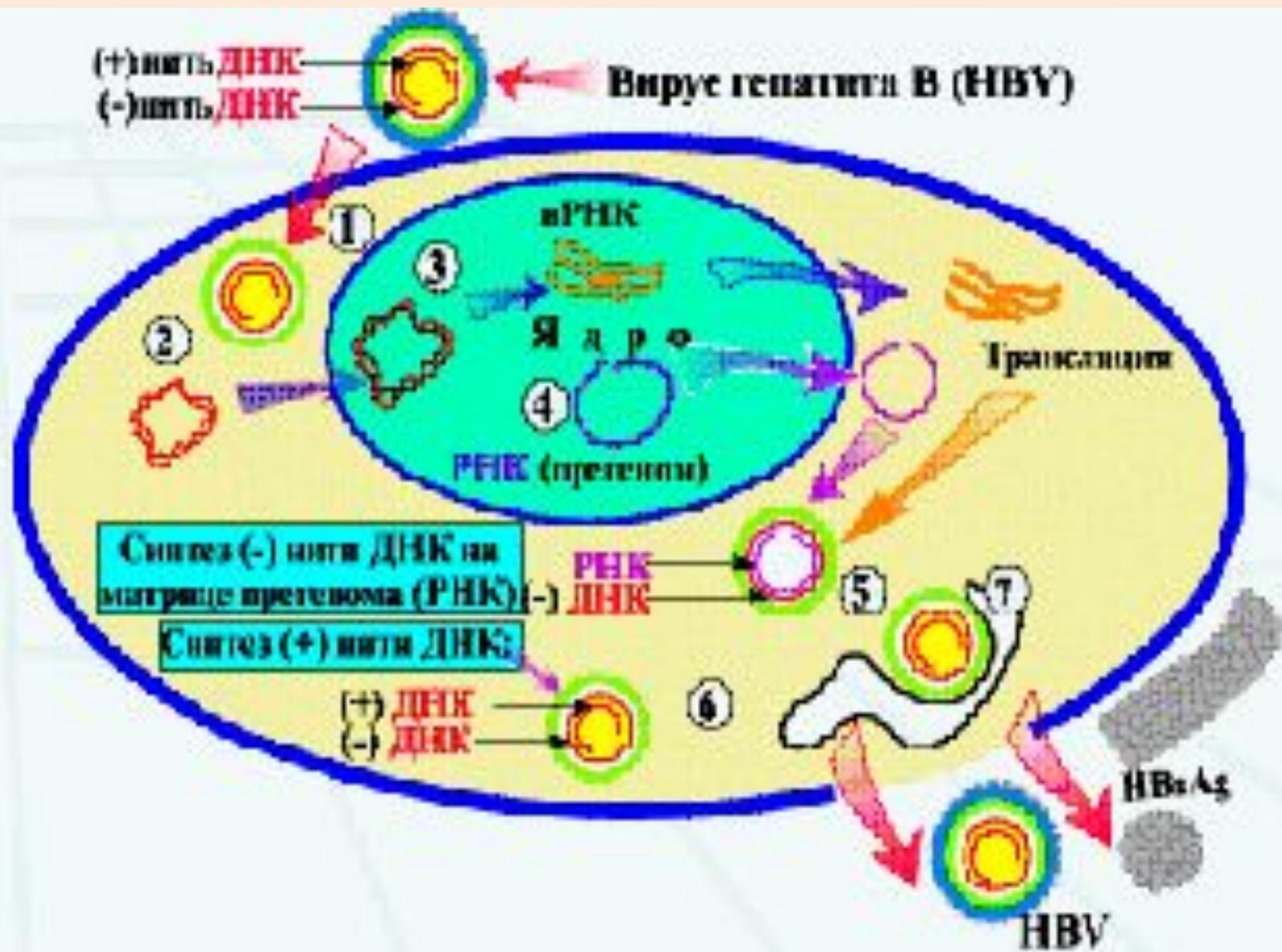


ПАТОГЕНЕЗ ВГВ.

- 1. Внедрение вируса (эндоцитоз) в гепатоцит при помощи белков pre-S2.**
- 2. «Раздевание» и начало репликации в ядрах гепатоцитов и синтез белков внешней оболочки в цитоплазме.**
- 3. Сборка вирусов с секрецией в кровь HBeAg, который подавляет клеточный иммунитет (снижение продукции ИФН) и гуморальный (подавление Ат-образования), что облегчает выход вирусов гепатоцитов.**
- 4. Репликация вируса возможна в клетках костного мозга, в моноцитах, лимфоидной ткани и селезенке (вирусное депо!).**
- 5. Иммунный ответ соответствует иммуннопатологической реакции.**
- 6. Иммунная система разрушает гепатоциты, содержащие HBcAg, повреждает клетки с белком pre-S2 и нейтральна к клеткам с HBsAg!!!**
- 7. Гуморальный иммунитет вырабатывает антитела в следующей последовательности:**
 - анти- HBc Ag IgM , затем IgG;**
 - анти-pol и анти-pre S1;**
 - анти-HBe Ag и анти-pre S2;**
 - анти-HBs Ag (появляются последними);**
 - анти-HBxAg (не у всех больных).**
- 8. Могут появляться ЦИКи, особенно при формировании хр. гепатита !!!**

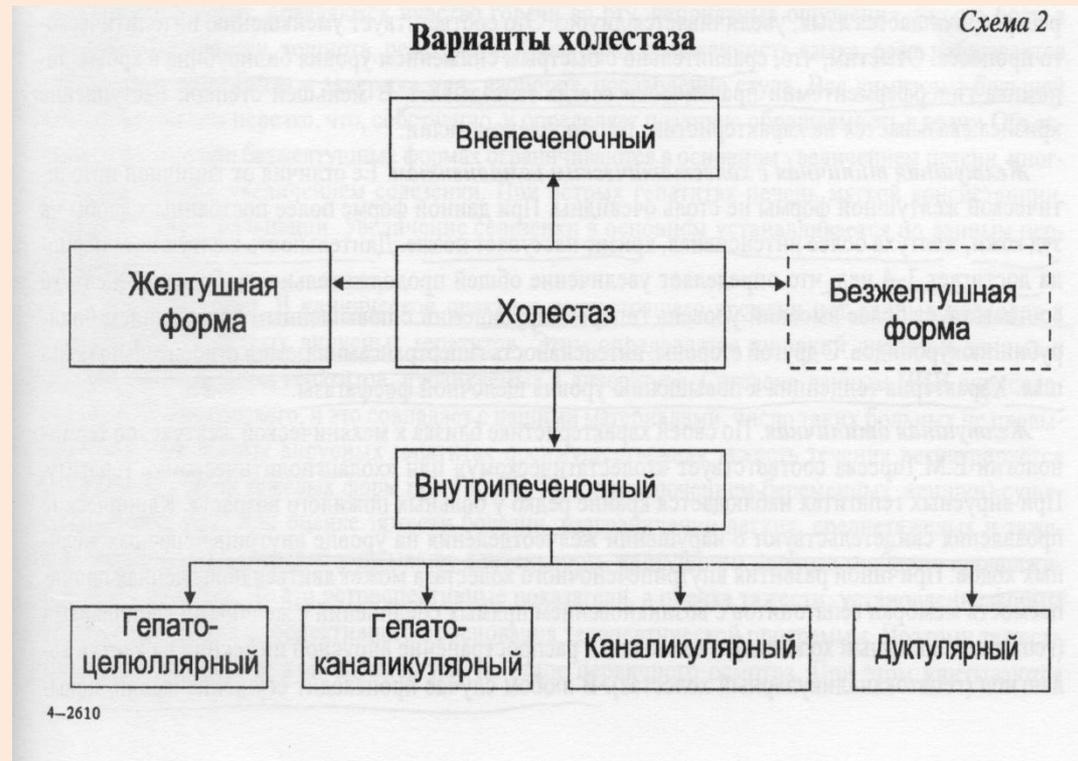
(+) нить ДНК
(-) нить ДНК

Вирус гепатита В (HBV)



КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ НВВ:

- Молодой и средний возраст больных.
- Положительный парентеральный анамнез.
- Острое или подострое начало (преджелтушный период от 1-2 до 8 нед.).
- Ухудшение состояния с появлением желтухи.
- Выраженные б/х показатели «печеночные пробы».
- Более тяжелое течение (желтушный период до 1-3 мес.).
- Хронизация в 15–25% случаев.



ПРЕКОМА 1 – фаза предвестников комы:

- **Астенизация** психики, чувство внутренней тревоги, тоски, обреченности или эйфории;
- **Адинамия**, заторможенность, замедление речи, снижение ориентации, забывчивость;
- Легко возникающее **беспокойство**, замешательство, беспричинное волнение, немотивированное поведение;
- **Инверсия сна**, тяжелые сновидения;
- **Вегетативные расстройства** (головокружения, обмороки, шум в ушах, икота, зевота, повышенная потливость, "мушки" перед глазами);
- **Неврологические нарушения**: расстройства координации движения, отклонения функциональных проб (изменение почерка), непостоянный, нерезкий хлопающий тремор рук и век;
- **Еще ориентированы** во времени и пространстве, дают адекватные, но замедленные ответы, узнают персонал, выполняют простые команды, но легко сбиваются при их усложнении;
- **ЭЭГ изменения отсутствуют** или ограничиваются некоторыми нарушениями альфа-ритма;
- **15 баллов по шкале Глазго** – сознание сохранено.

ПРЕКОМА 2 – фаза угрожающей комы.

- сознание сохранено, но большую часть времени больной **дремлет или спит**, а при пробуждении дезориентирован;
- реакция на словесные обращения **замедлена**, но целенаправлена, на болевые раздражения - быстрая;
- на фоне сонливости возможно психомоторное возбуждение, **напоминающее алкогольный психоз**: дезориентированы, кричат, иногда становятся агрессивными;
- часто возникают приступы **судорожных подергиваний**;
- **выражен хлопающий тремор**, снижены сухожильные и зрачковые рефлексы, дискоординация движений, учащение дыхания;
- нередко самопроизвольные дефекация и мочеиспускание;
- **резкие изменения ЭЭГ** с замедлением альфа-ритма с его дезорганизацией и появлением билатеральных синхронно медленных волн в виде вспышек (преимущественно 0-волны);
- **13 баллов по шкале Глазго** - сомноленция.

КОМА 1 – неглубокая кома.

- **Сознание угнетено**, реакция на окрик отсутствует, но на сильные раздражения (боль, холод, тепло) сохранена;
- Лицо маскообразное, широкие зрачки, отсутствие реакции на свет, симптом "плавающих" глазных яблок.
- Появляются патологические рефлексы Бабинского, Гордона, клонус мышц стоп;
- Конечности ригидны, приступообразные клонические судороги;
- Парез гладкой мускулатуры (метеоризм);
- на ЭЭГ - исчезновение основного ритма, 3-5 циклов в секунду (N=8-12), гиперсинхронные симметричные дельта-волны.
- 9-12 баллов по шкале Глазго – сопор.

КОМА 2 - глубокая кома.

- Сознание отсутствует, **арефлексия**, утрата реакций на любые раздражения;
- Неврологические нарушения, выявленные в ст. комы 1 усиливаются, появляется дыхание типа Куссмауля или Чейн-Стокса;
- на ЭЭГ - гиперсинхронные дельта-волны. - 8 и менее баллов по шкале Глазго - кома.

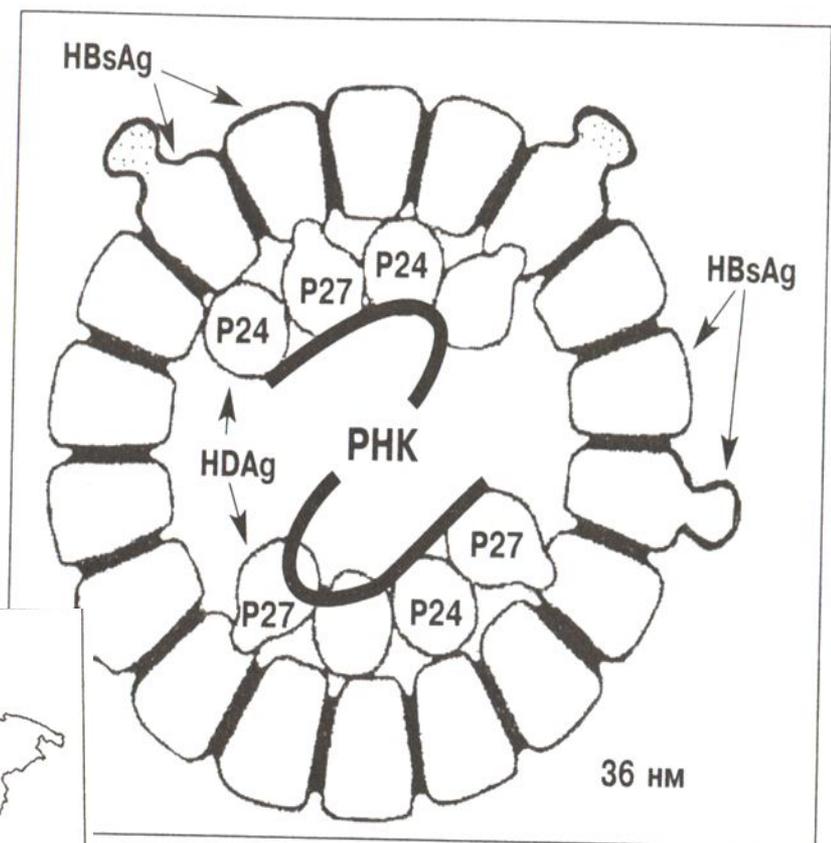
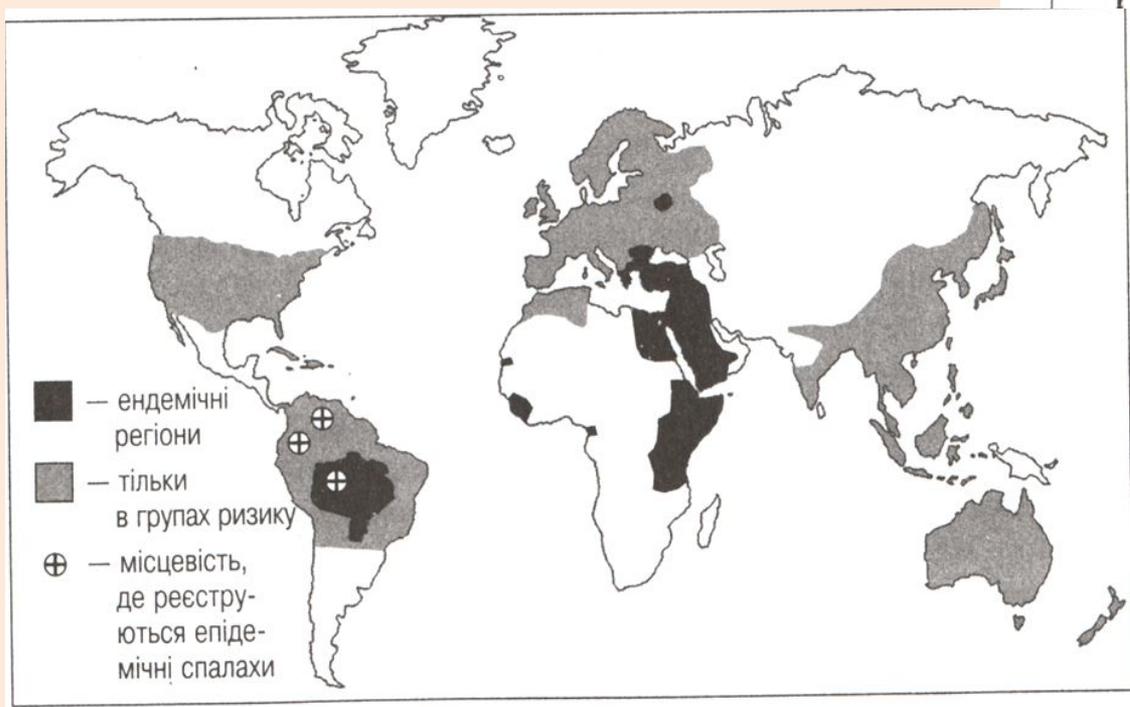


Рис. 2. Схематичне зображення HDV



ОСТРЫЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ Д

□ РНК-вирус, 28-39 нм с оболочкой состоящей из HBs Ag.

□ Устойчив к нагреванию, кислотам и протеазам, но разрушается щелочами и нуклеазами.

□ Моноинфекция VHD невозможна!!! Только ко-инфекция или суперинфекция.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ – среди носителей HBs Ag – выявляется в 3-9%, а среди больных с ХВГ – 10-30% случаев.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВГД (HDV)

□ Инкубационный период 80 дней (40 – 200 дней).

□ Ко-инфекция – чаще регистрируется фебрильная температура от 3 до 5 дней и длительная субфебрильная температура. Чаще боль в правом подреберье.

□ Характерно 2-х волновое течение с обострением на 15-32 д. болезни.

□ Суперинфекция у носителей HBsAg – выглядит как обострение ВГ.

□ Острое начало, короткий нач. период с артралгиями и аллергиями.

□ Ухудшение состояния больных с появлением желтухи.

□ Боль в прав. подреберье в начальном периоде, гепатоспленомегалия;

□ Тяжелое течение с формированием фульминантных форм.

□ Высокая и длительная гипербилирубинемия.

□ Тяжелое течение у 60% больных и более 70% - хронизация, протекающее тяжелее; переходит в цирроз у 60-70 % больных !!!

ОСТРЫЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С :

- Возбудитель – РНК (+), 35-50 нм., S. Togaviridae, R. Flavivirus, 6 генотипов.
- Чувствителен жирорастворителям, при 60 грС – 30 минут, кипячение - 2 мин.

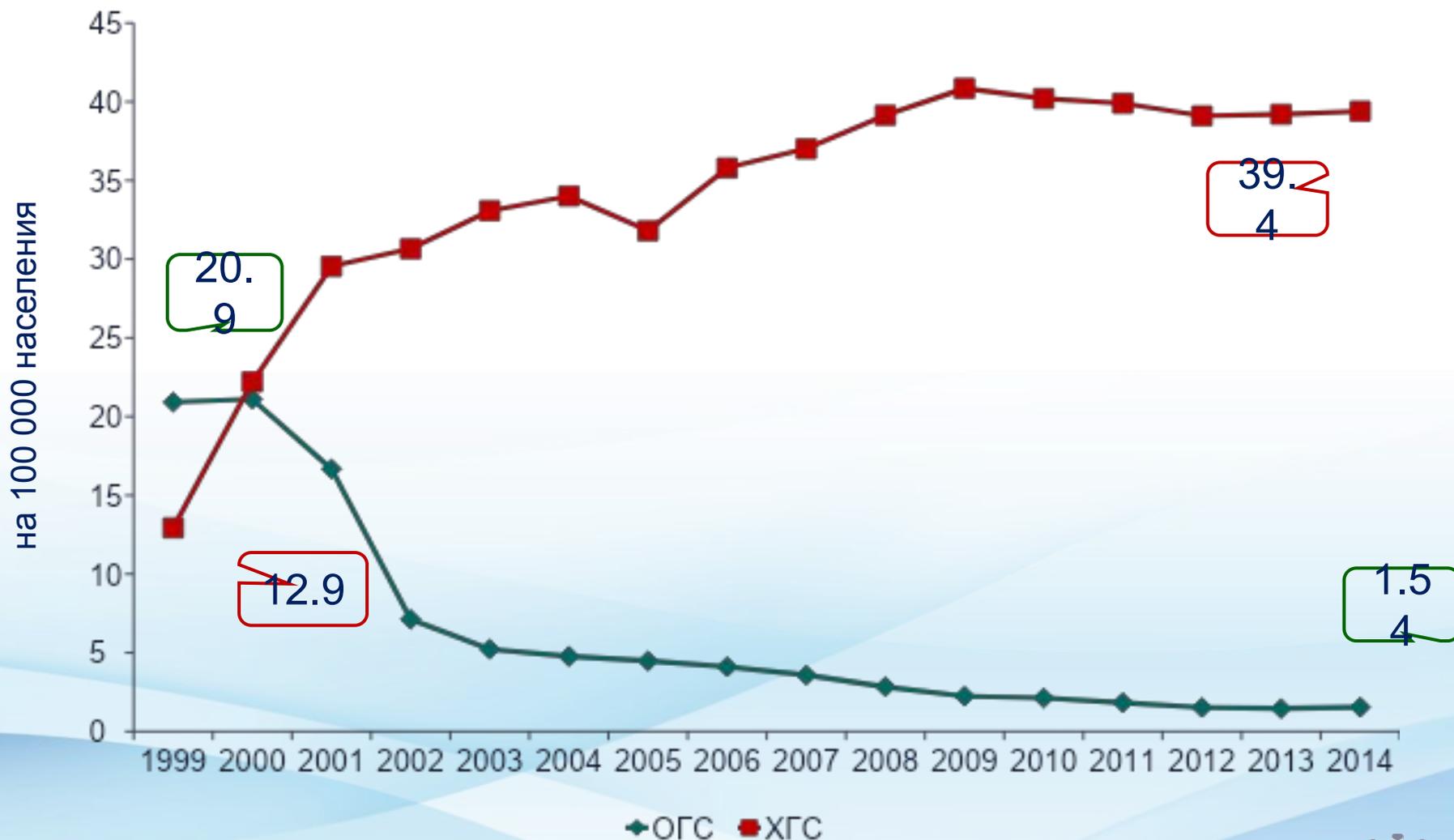
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.

- Аналогична VHB, но очень редко – вертикальным и половым путем.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВГС.

- Инкубация - 42 дня (14 – 60 дней); начало постепенное.
- Возраст больных – средний.
- Ведущие синдромы – диспепсический и астеновегетативный.
- С появлением желтухи состояние ухудшается, но менее значительно, чем при ВГВ.
- Умеренное увеличение билирубина и печени.
- В 50-80% случаев – хронизация с последующим вялым течением и развитием цирроза или ГЦК.
- Ат появляется поздно, через 5 лет от начала болезни и не подавляют репликацию.

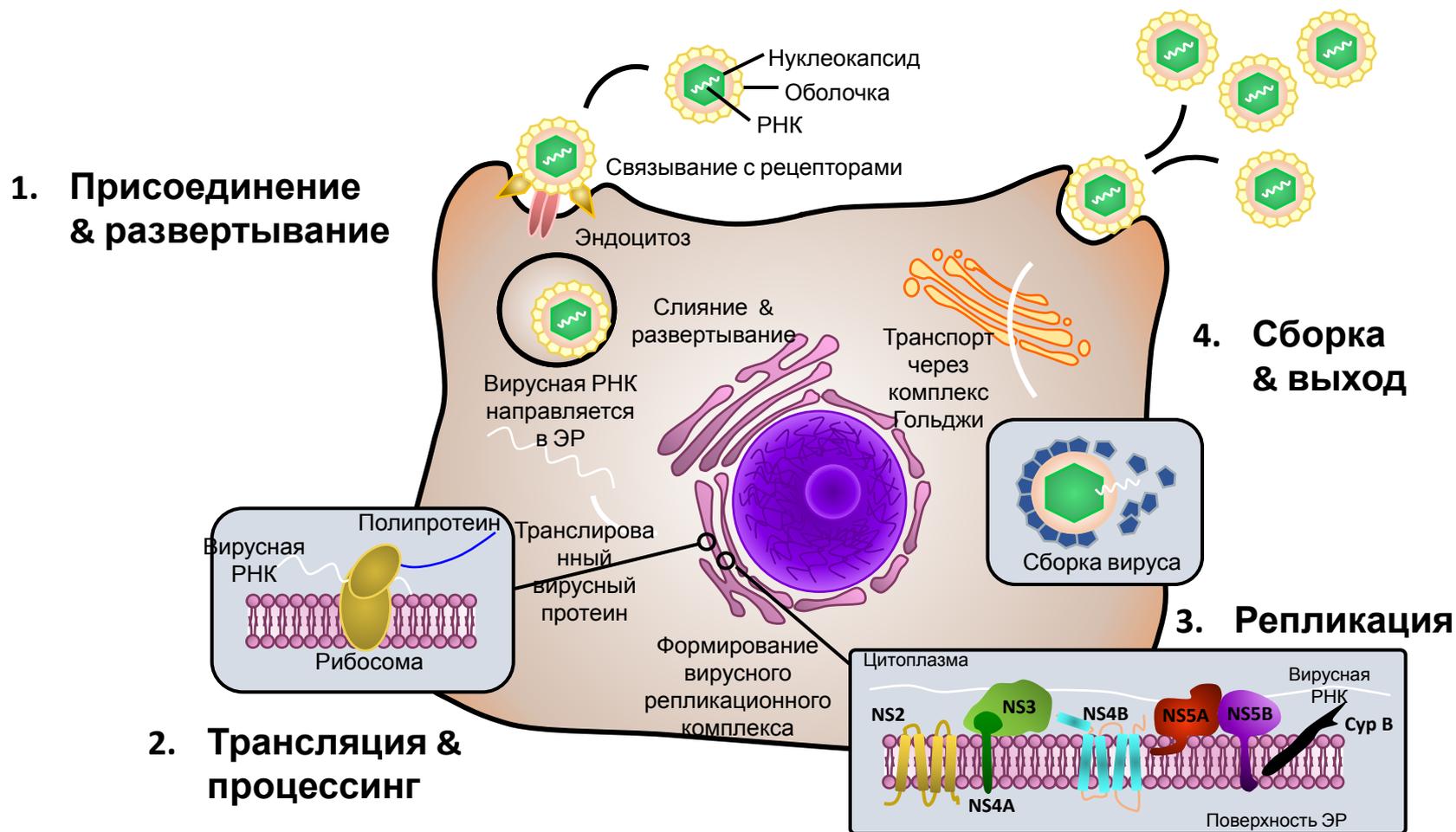
Заболеваемость острым и хроническим гепатитом С в России, 1999-2014



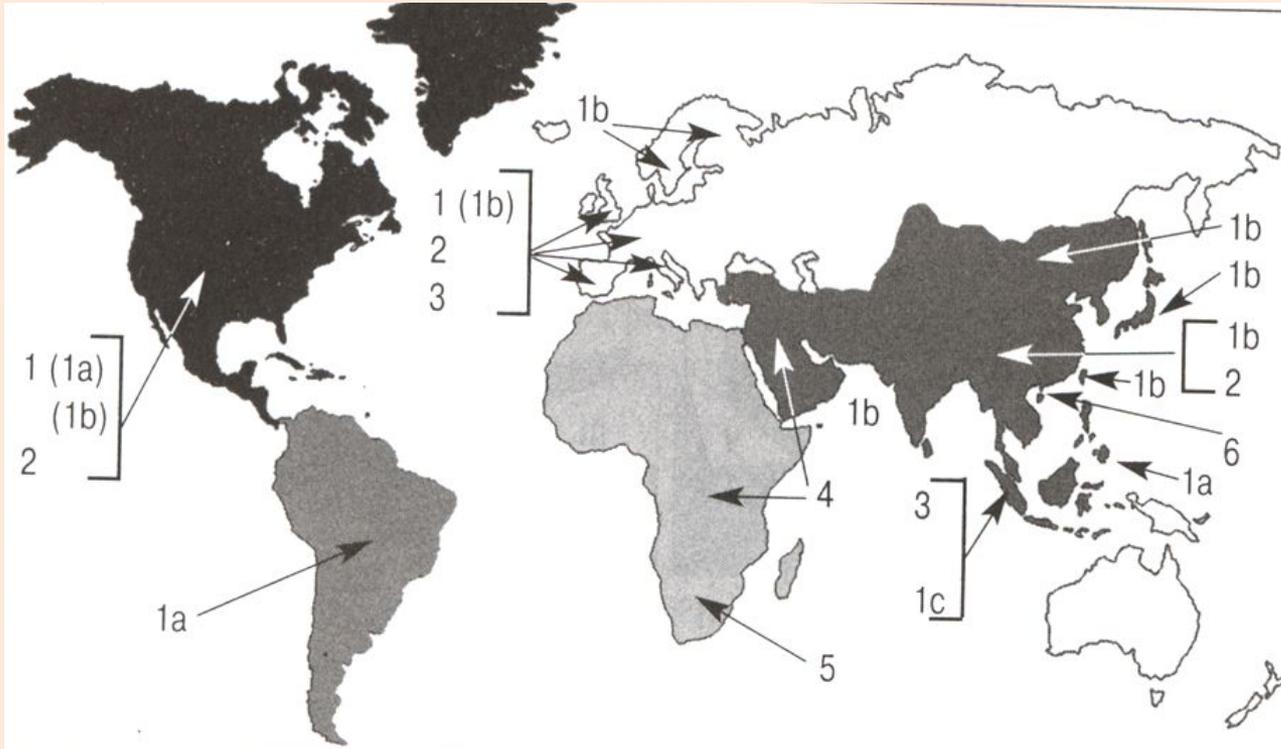
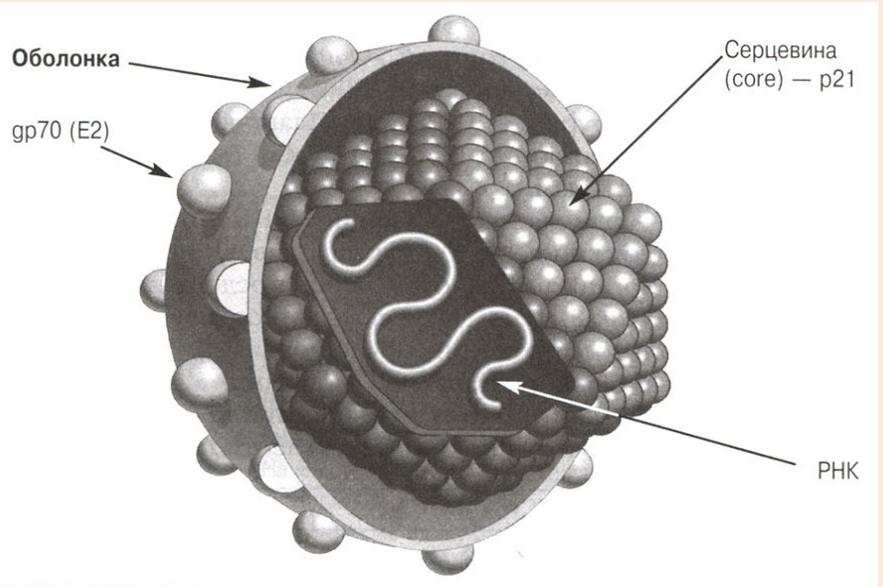
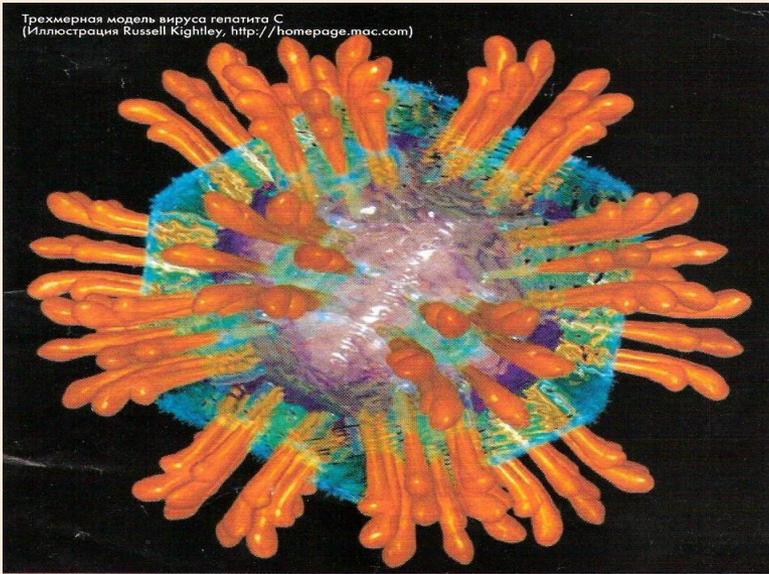
По данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора

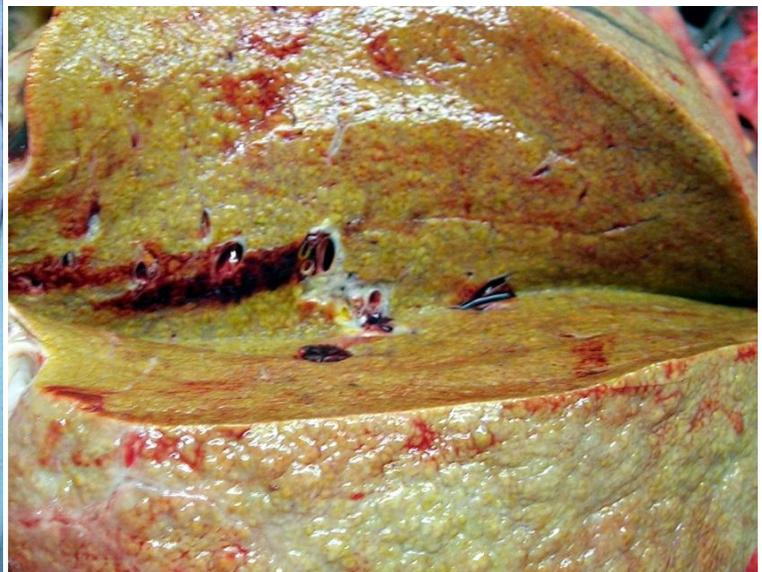


Жизненный цикл ВГС

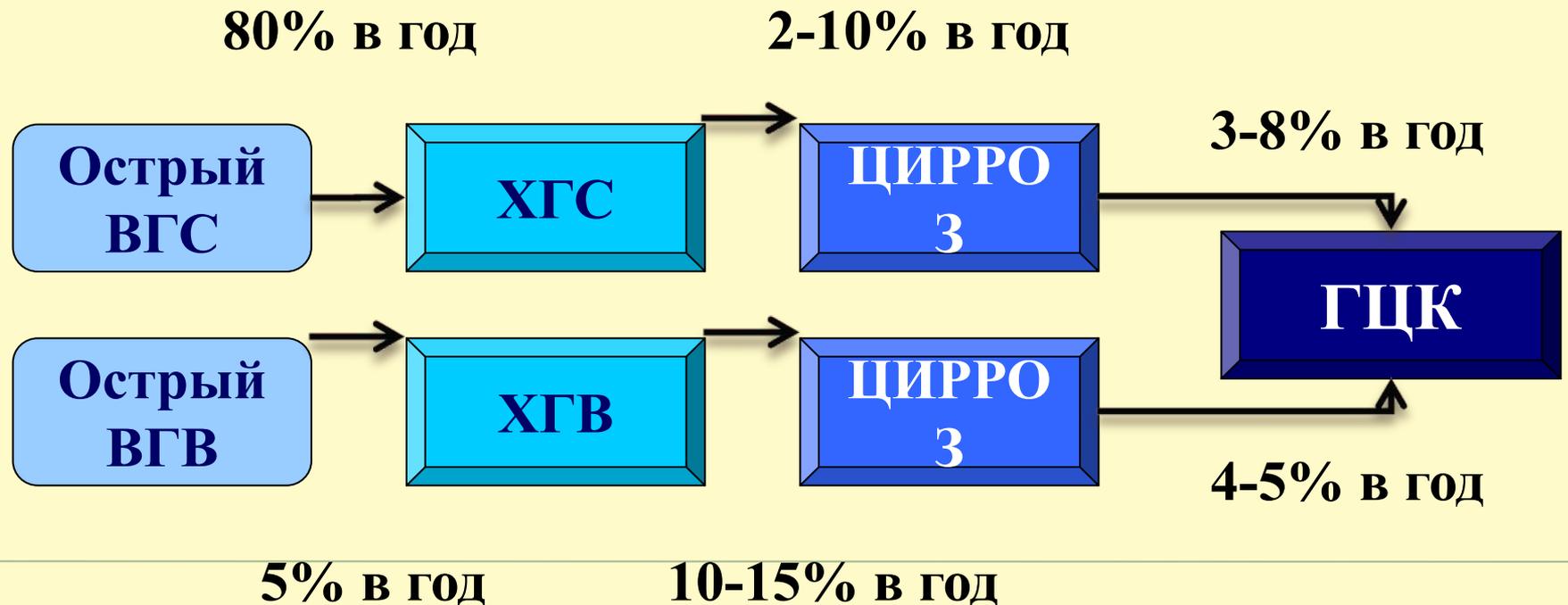


Трёхмерная модель вируса гепатита С
(Иллюстрация Russell Kightley, <http://homepage.mac.com>)



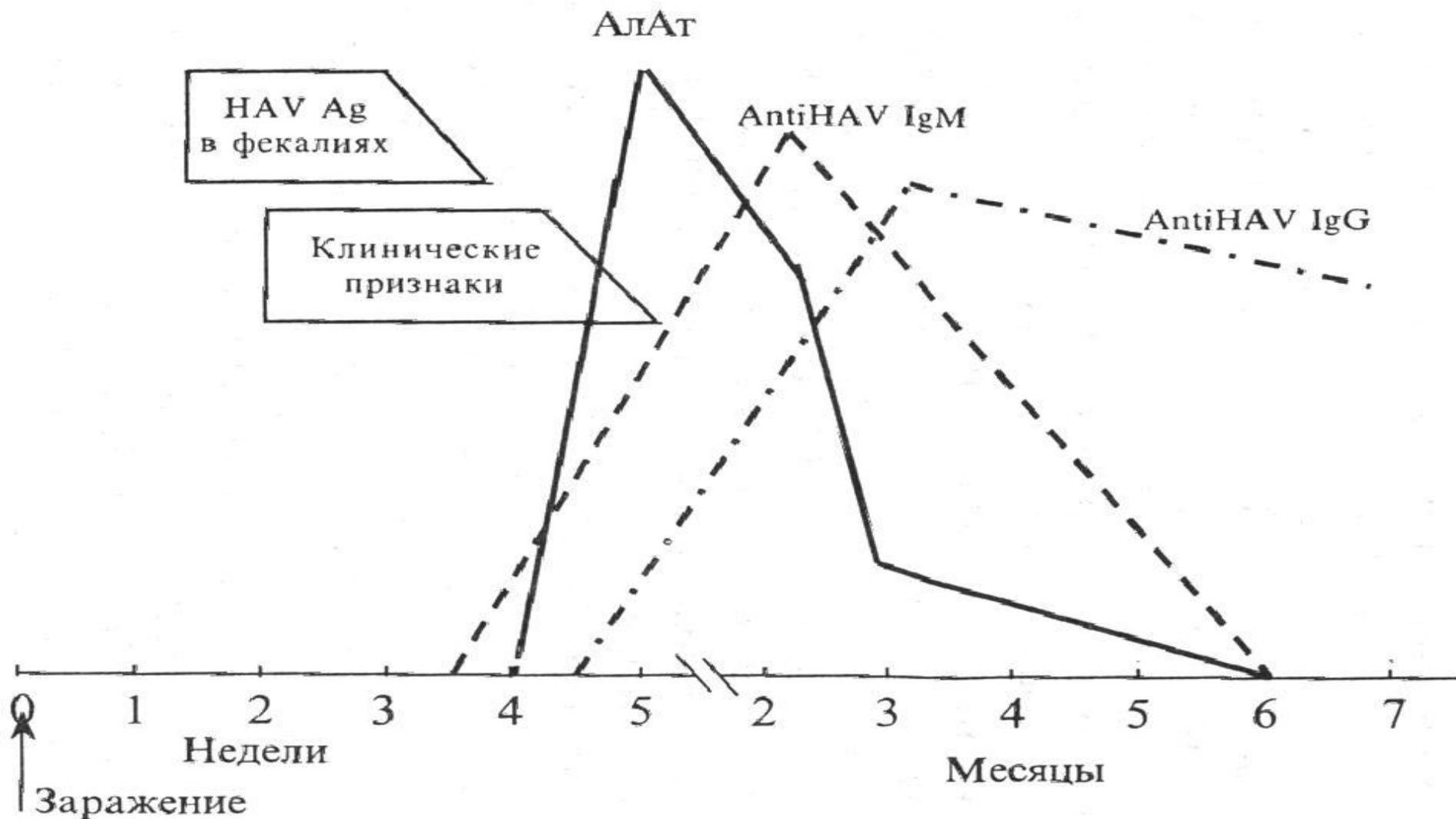


Клинико-патологическая прогрессия хронических вирусных гепатитов

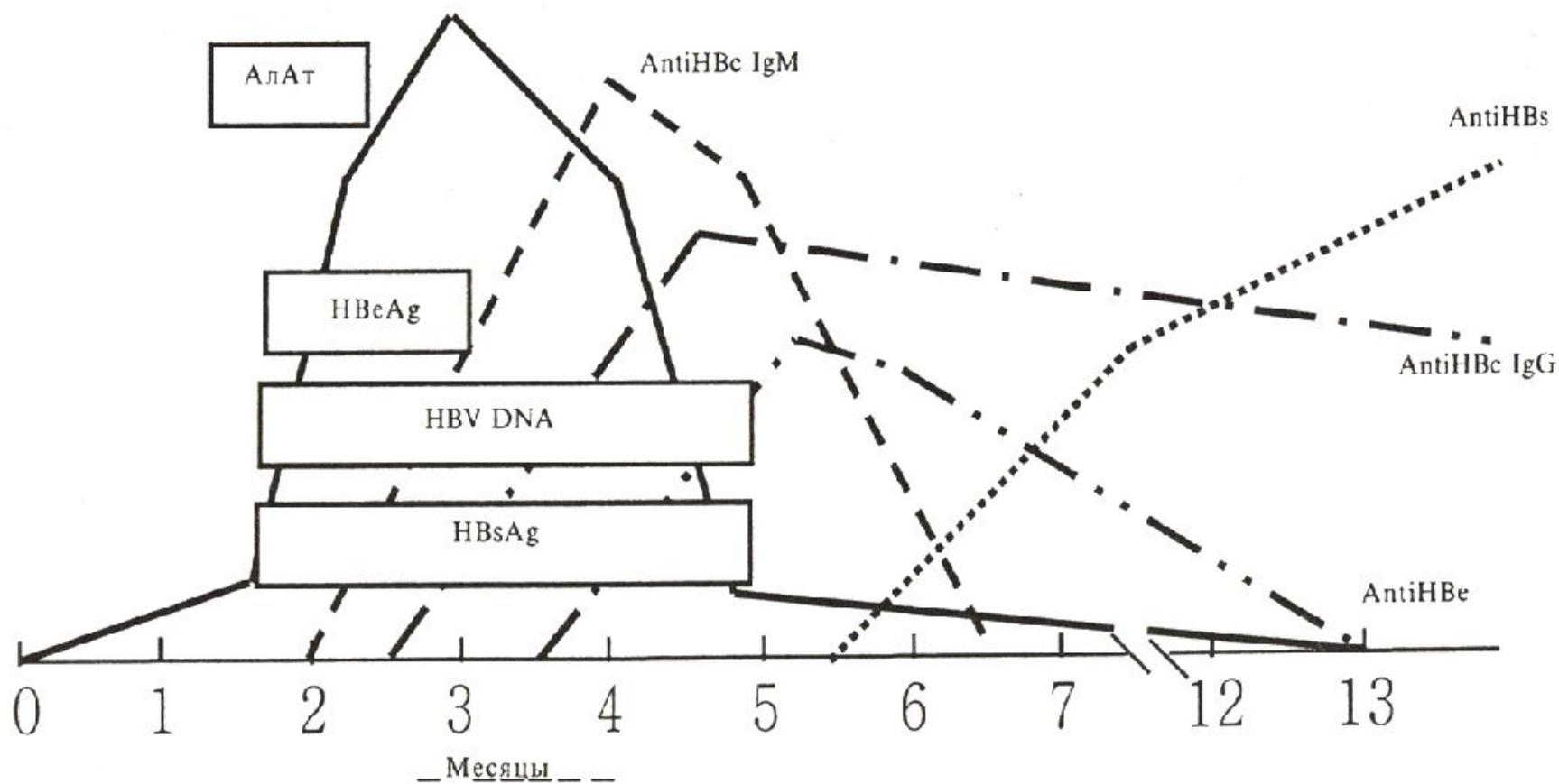


Признаки	ВГВ	ВГС	ВГД
ДНК/РНК	ДНК	РНК	РНК
Семейство	гепаднавирус	флавивирус	Дефектный, рибозим
Размер, нм	40-42	30-50	35-37
Серологич. варианты	> 4	> 6	1 серотип, 3 генотипа
Устойчивость при кипяч.	30-60 мин	20-30 мин	3-5 мин
Место репликации	В ядре, цитоплазме	Цитоплазма, лимфоциты	Ядро
Группа риска	Реципиенты, половые партнеры, наркоманы, медработники		Больные ВГВ, носи-тели HBsAg
Носительство	+	+	+
Хронизация	10-30 %	до 70-80 %	Суперинф. - 10-30 %
Течение (цикличность)	Чаще циклич.	Цикличное и волнообразное	Ко-инфекция – циклическое. Суперинфекция – волнообразное
Течение	Ср. тяж, тяж.	Легкое, ср. тяж.	Тяж., ср. тяж.
Связь с онкологич. заболеваниями	+	+	+/- ?

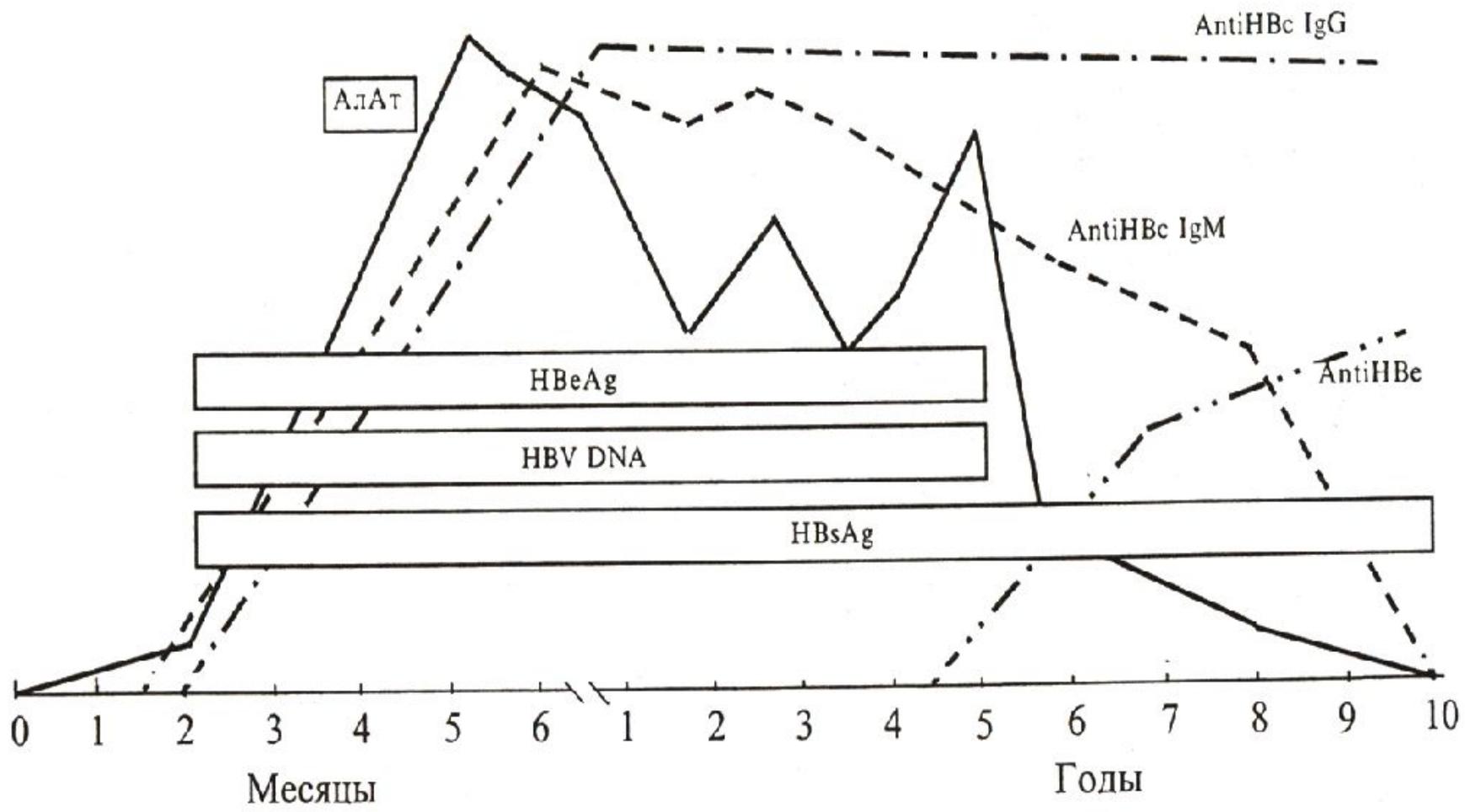
Диагноз подтверждается методом ИФА и ПЦР



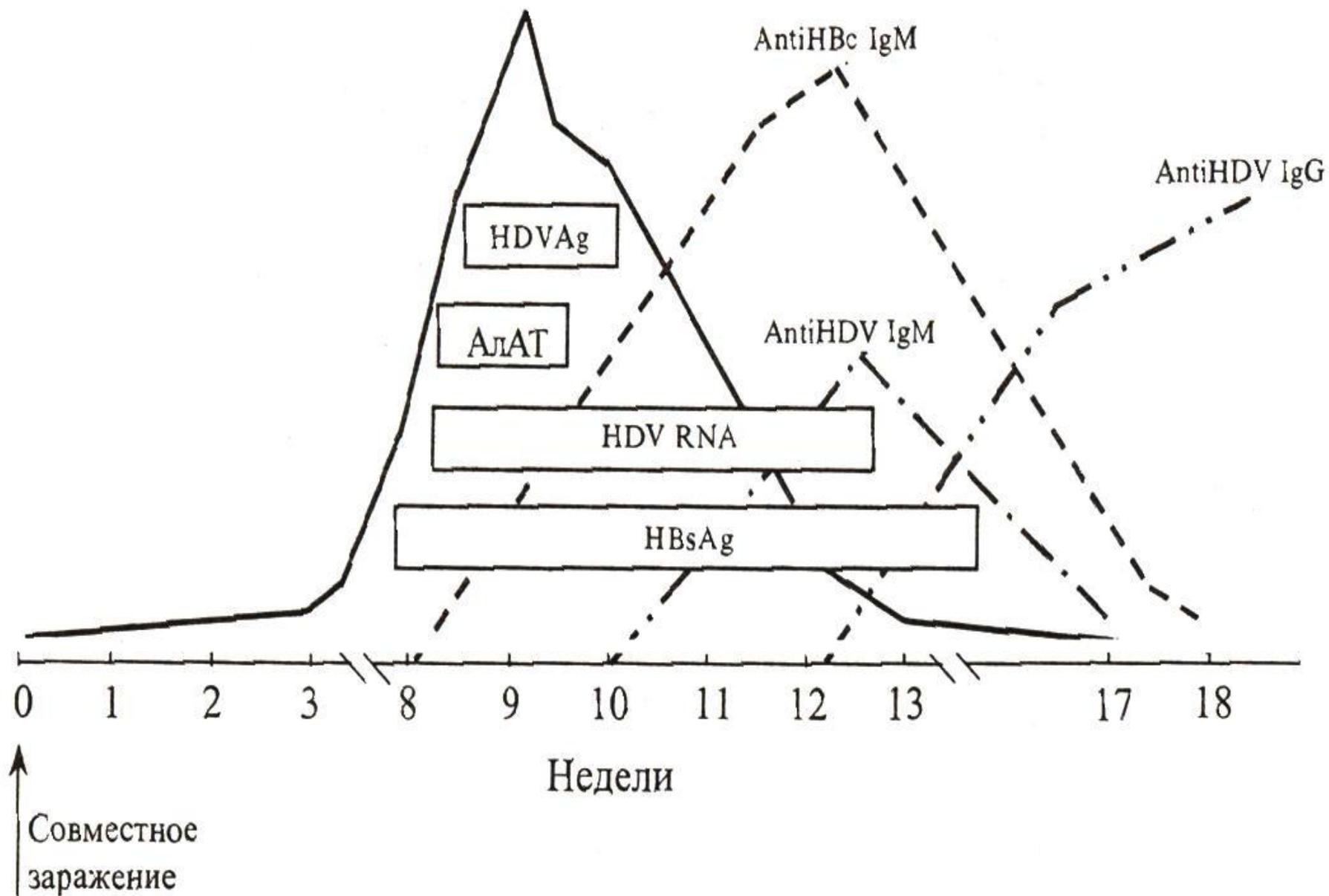
Маркеры ИФА острого вирусного гепатита А /4/



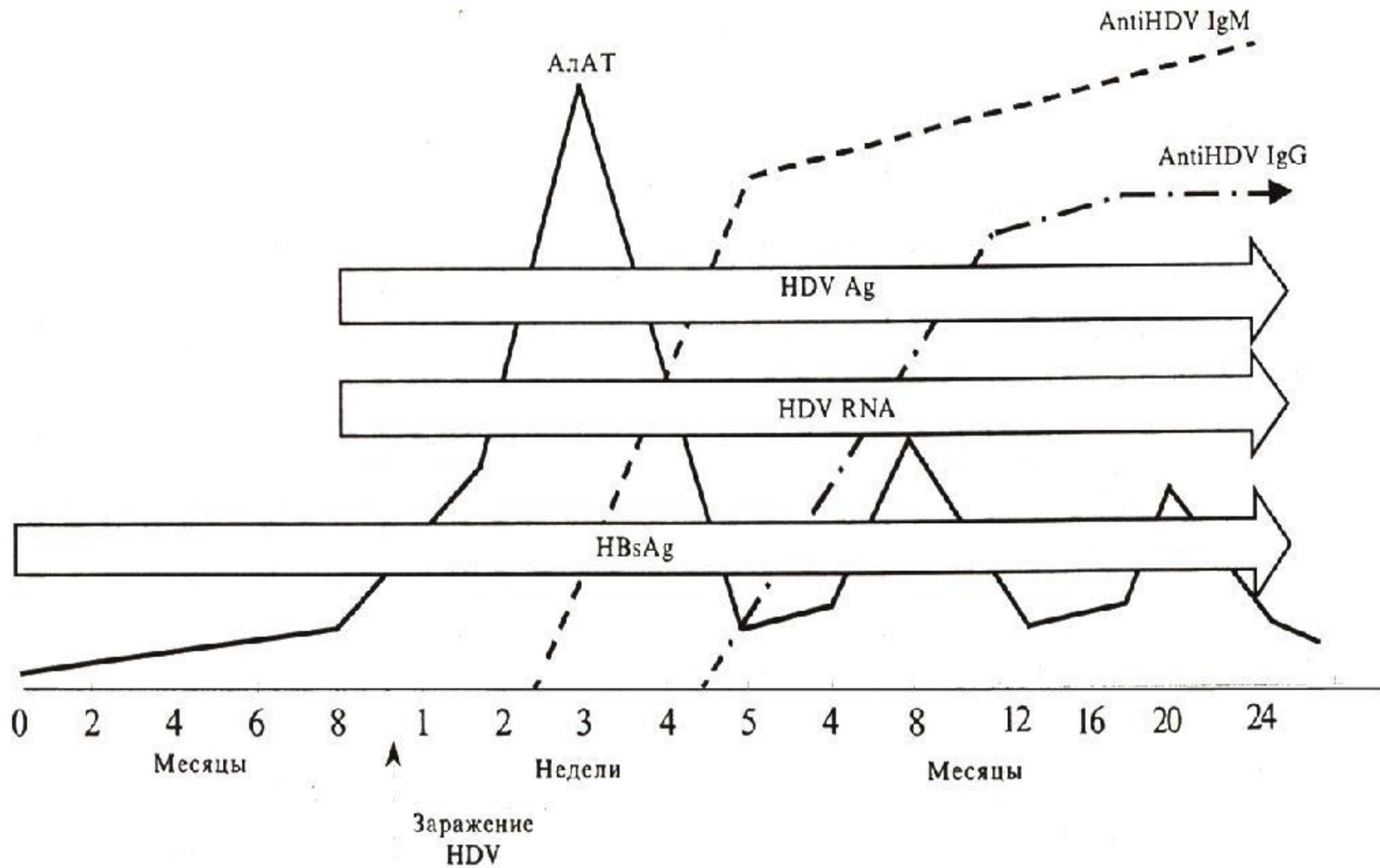
Маркеры ИФА острого вирусного гепатита В /4/



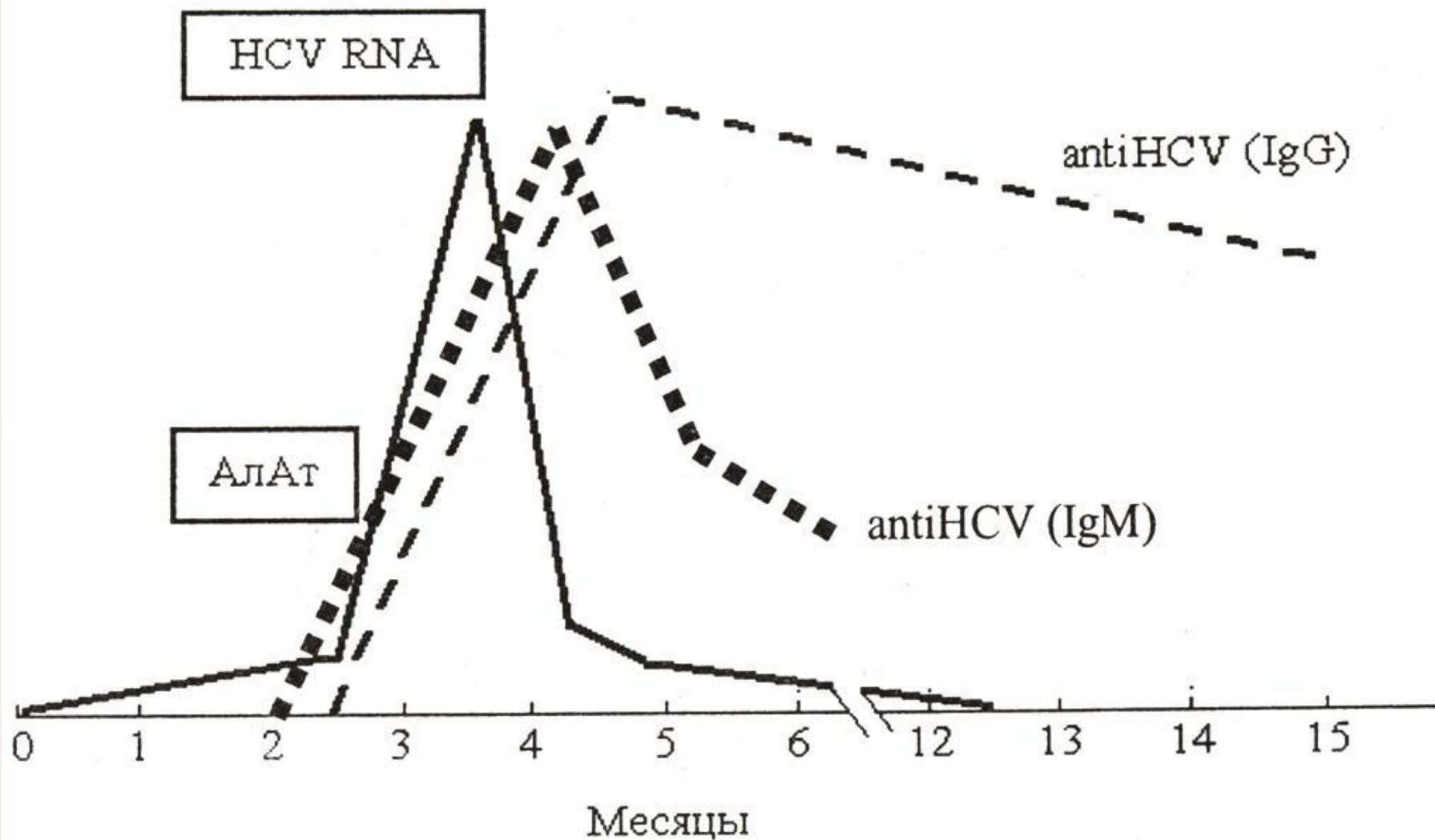
Маркеры ИФА хронического вирусного гепатита В /4/.



Маркеры ИФА коинфекции вирусов ГВ и ГД /4/



Маркеры ИФА суперинфекции вирусом ГД /4/



Маркеры ИФА острого вирусного гепатита С

ЛЕЧЕНИЕ

При всех формах – базисная терапия: постельный режим, диета N5, витаминотерапия.

%, А/В	Легк	С/тяж	Тяж
Растворы электролитов	100/71	100	100/76
Аскорбиновая кислота	50/100	50/100	100
Лактулоза	20	20	20
Энтеросорбенты	60	60	60/20
Циклоферон	67/0	67/0	67/0
Ремаксол (Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота)	10	10	10
Аминофиллин	20	20	20
Натрия тиосульфат	5	0/9	5
Глицирризиновая кислота + Фосфолипиды	10/25	10	10
Спазмолитики	50/75	50/100	50/75

Мезинхемально-воспалительный синдром

Цитолитический синдром

Вирусемия и иммунопатологические нарушения

Эндогенная интоксикация

Холестатический синдром

ЛЕЧЕНИЕ ОВГ (всех): патогенетическое

Принципы лечения острых ВГ:

- 1. Постельный режим.**
- 2. Диета (стол №5).**
- 3. Детоксикация (в/в и пероральная).**
- 4. Гепатопротекторы.**
- 5. Ингибиторы протеолитических ферментов.**
- 6. Спазмолитики.**
- 7. Антиоксиданты (Бетаин, альфа – токоферол и т. д.).**
- 8. Антигиппоксанты.**

НЕ назначают: желчегонные, ГКС, противовирусные.

Актуальные гепатопротекторы

УДХК является универсальным средством лечения многих заболеваний печени и желчевыводящих путей и входит в стандарты их терапии ¹

Паталогия печени	Эссенциальные фосфолипиды	Адеметионин	Силимарин	УДХК
Острые и хронические вирусные гепатиты	-	-	+	+
Лекарственное/токсическое поражение печени	+/-	+/-	+++	+
Алкогольная болезнь печени	+/-	+	+	+
НАСГ	+/-	-	+/-	+
Холестаз беременных	-	+	+/-	+++
Аутоиммунный гепатит и «синдромы перехлеста»	-	-	+/-	+++
Первичный билиарный цирроз	-	-	+/-	+++
Первичный склерозирующий холангит	-	-	-	+++
Поражение печени при муковисцидозе	-	-	-	+++



-- препарат не показан +/- -- препарат может применяться + -- препарат показан +++ -- препарат «первого выбора»

1. Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения //М.: Форте Принт, 2012. -36 С.
 2. Бацков С. С., Андреева И. С., Пронина Г. А., Пятибрат Е. Д. Возможности литолитической терапии холестеринового холецистолитиаза// Доктор.Ру №11 (94), 2014
 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Ливодекса.

Главное угнетающее действие на иммунную систему оказывают активные радикалы кислорода или оксиданты !!!

Эндогенная интоксикация !!!

ИМУНОФАН – пептидный регуляторный препарат патогенетической терапии – антиоксидантное, иммуномодулирующее, гепатопротективное, дезинтоксикационное.

Отсутствует побочное действие.



- 1) Одновременно повышает активность клеток-фагоцитов, усиливая их противовирусное действие и отменяет угнетающее действие на иммунную систему активных радикалов кислорода.**
- 2) Преимущество – эффективно применяется в комплексном лечении.**
- 3) Сокращает или устраняет иммунокомплексное воспаление, аутоиммунную агрессию и гиперпродукцию провоспалительных медиаторов (ФНО, ИЛ-1).**
- 4) По данным метаанализа иммунофан хорошо зарекомендовал себя в комплексной терапии: пневмонии, ГЛПС, микробной экземы, микозов, у часто болеющих детей, людей с высокой аллергической готовностью.**

Мезинхемально-воспалительный синдром

Цитолитический синдром

Вирусемия и иммунопатологические нарушения

Эндогенная интоксикация

Холестатический синдром

ИМУНОФАН:

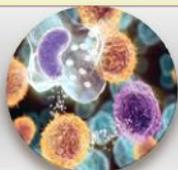
- **Антиоксидантное.**
- **Гепатопротективное.**
- **Иммуномодулирующее.**
- **Дезинтоксикационное.**
- **Сокращает или устраняет иммунокомплексное воспаление, аутоиммунную агрессию.**
- **Отсутствует побочное действие.**

Детоксикация

□ Связывание веществ белковой природы



Токсины эндогенного и экзогенного происхождения в ЖКТ



Эндо- и экзотоксины микробного происхождения



Антигены и аллергены, которые попадают в ЖКТ



Сорбция БАВ – нейропептиды, серотонин, гистамин, простагландины и др.



Способствует стабилизации выработки пищеварительных ферментов

□ Не допустить избыточного количества микроорганизмов



Бакагглютинация



Торможение адгезивных способностей патогенной микрофлоры



Снижение контаминации ЖКТ на протяжении 2-3 дней



Торможение процессов гниения и брожения в ЖКТ



Способствует восстановлению адекватного и индивидуального микробиоциноза ЖКТ

Связывание низкомолекулярных веществ



Азотосодержащих низкомолекулярных веществ (креатинин, мочеви́на, мочева́я кислота)



Нормальных метаболитов, которые накапливаются в излишнем количестве (билирубин, желчные кислоты, холестерин)



Олигопептиды средней и низкой молекулярной массы, продукты незавершенного метаболизма (альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты)



Индол, скатол, фенол, яды, ксенобиотики и др.

Общая цель дезинтоксикации



Снижение в крови уровня веществ молекул средней массы, торможение ПОЛ, ОМБ



Стабилизация и/или нормализация иммунобиологической реактивности



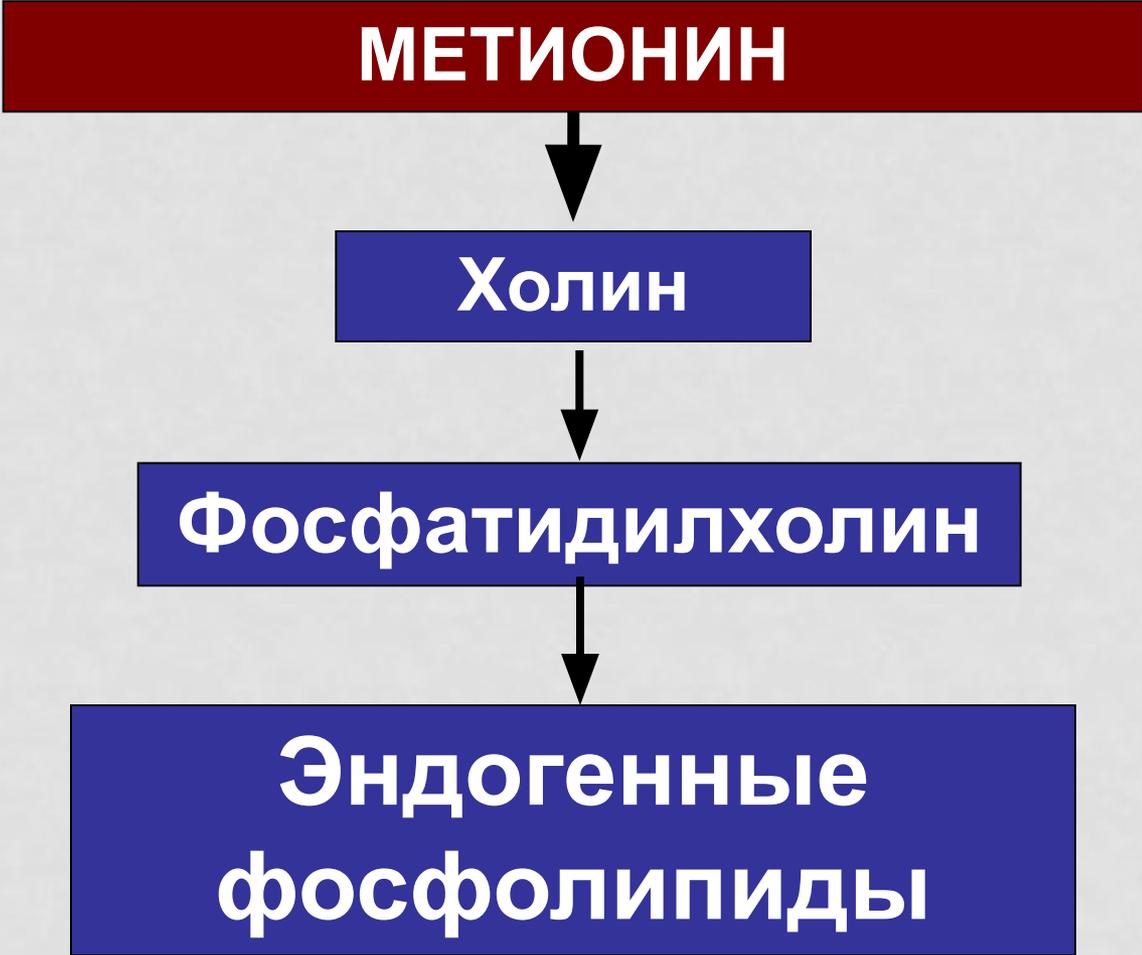
Снижение выраженности проявлений аллергии



Снижение метаболической нагрузки (интоксикации) на организм

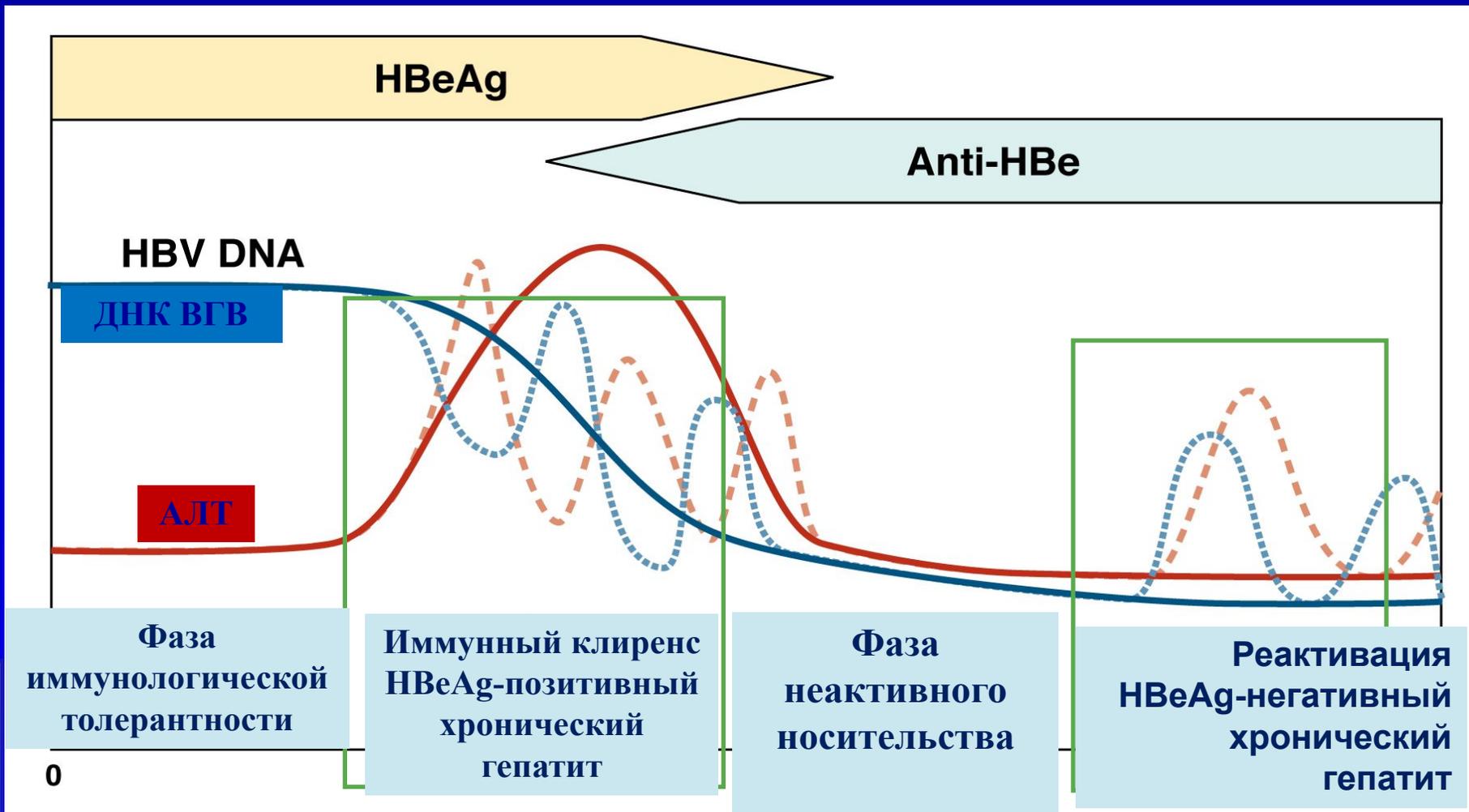


Снижение интенсивности воспалительных процессов



Фосфатидилхолин является основным структурным компонентом всех клеточных мембран. При нарушении метаболизма печени препарат обеспечивает поступление готовых к усвоению **фосфолипидов**, которые идеально сочетаются с **эндогенными фосфолипидами** и проникают в клетки печени, внедряясь в их мембраны.

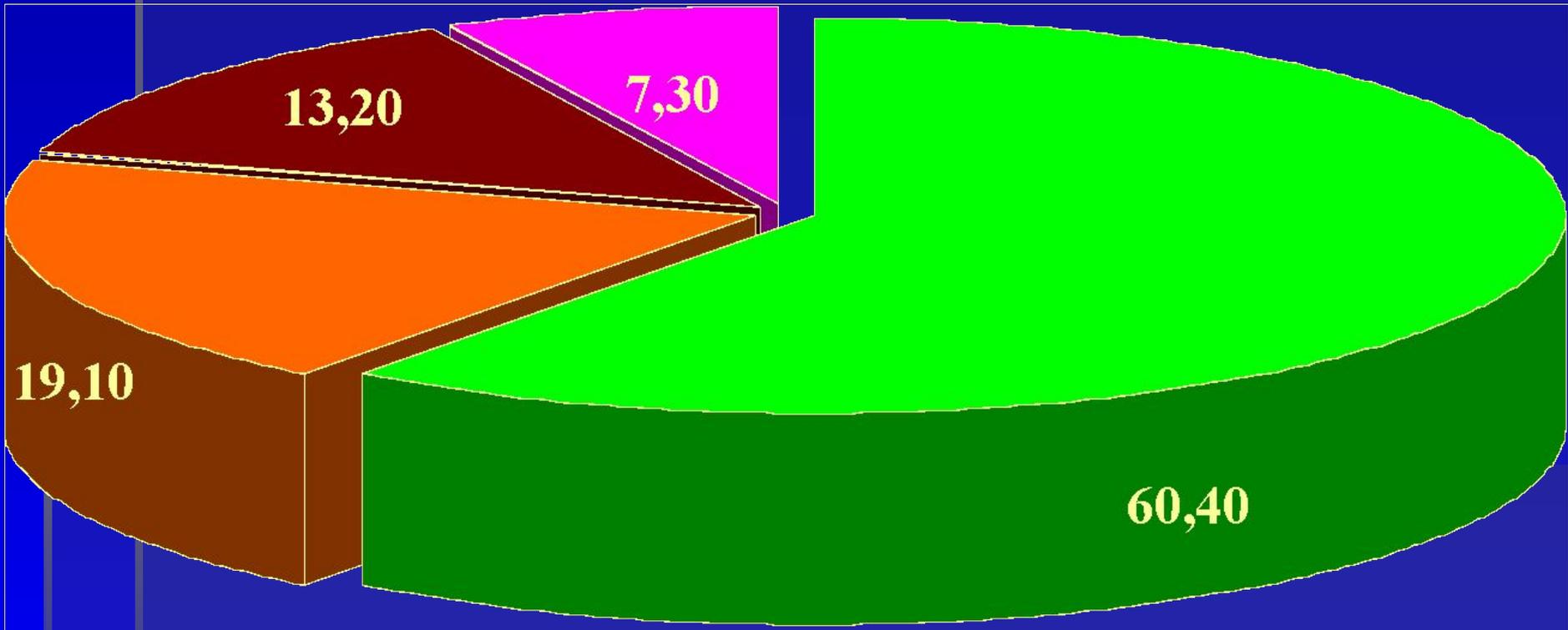
Естественное течение ХГВ



Длительность и клиническое проявление фаз индивидуальны для каждого пациента

Структура «носителей» HBsAg по данным морфологического обследования (n=803)

(Сологуб Т.В., 1990)



■ ХГ с умеренной активностью

■ ХГ с минимальной активностью

■ Морфологически здоровая печень

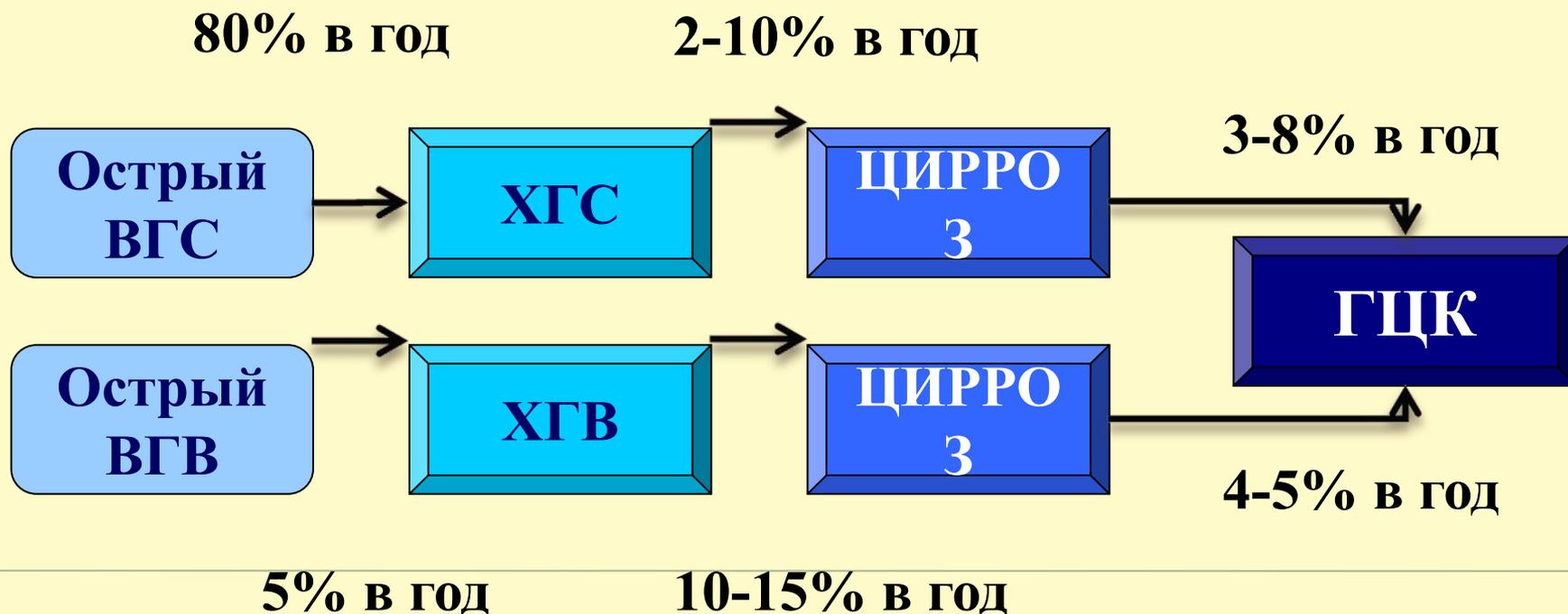
■ ХГ с выраженной активностью

Пути прогрессирования гепатита В



У 23% больных циррозом в течение 5 лет развивается декомпенсация

Клинико-патологическая прогрессия хронических вирусных гепатитов



Факторы прогрессирования HBV-инфекции

Факторы риска развития цирроза печени:

- Длительность инфекции
- Генотип С HBV
- Высокий уровень HBV ДНК
- Прием алкоголя
- Коинфекция HCV, HDV и ВИЧ

Факторы риска развития ГЦК:

- Мужской пол
- Случаи ГЦК в семье
- Длительность инфекции
- Возвращение от anti-HBe к HBeAg в анамнезе
- Наличие цирроза
- Генотип С HBV
- Коинфекция HCV

Кого лечить?



1. Иммунотолерантные пациенты до 30 лет с **HBsAg+, N ALT**, высокой ДНК без признаков поражения печени и без наследственности по раку печени – не нужна биопсия и лечение, только обследование 2-3 раза в год.
2. Иммунотолерантные пациенты старше 30 лет или с наследственностью по НСС – нужна биопсия и лечение.
3. Пациенты **HBsAg-, N ALT**, ДНК более 2000МЕ, но менее 20000МЕ без поражения печени – биопсия и лечение не нужно. Только наблюдение (АЛТ 4 раза в год, ПЦР 1-2 раза в год. Фиброскан. Через 3 года-носители.
4. Пациенты **HBsAg- и HBsAg+ , F2 и более**, ДНК более 2000МЕ – **НЕОБХОДИМО ЛЕЧЕНИЕ.**
5. Пациенты **ХГВ HBsAg+ и -**, АЛТ более 2N и ДНК более 20000МЕ – **лечение даже без биопсии.**

Специальные группы пациентов, которым должна быть назначена противовирусная терапия



Независимо от уровня HBV ДНК и АЛТ

- Пациенты с быстрым ухудшением функции печени
- Пациенты с компенсированным циррозом печени
- Пациенты с декомпенсированным ЦП, АН – энтекавир, тенофовир (ИФН противопоказан)
- Возвратная HBV-инфекция после трансплантации печени
- Носители HBV, получающие иммуносупрессивную или цитотоксическую химиотерапию
- Тяжелое течение острого гепатита В

Генетическая изменчивость HBV



Мутации в геноме HBV



Внепеченочные проявления хронической HBV инфекции

Нейромышечные
и суставные

Полимиозит, дерматомиозит

Артриты, артралгии

Ревматоидный артрит

Синдром Гийена-Барре;
полинейропатия

Узелковый полиартериит (до
54%)

Почечные

Гломерулонефрит (до 14%)

Интерстициальный нефрит

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

Значение внепеченочных поражений при HCV-инфекции (I)

Могут приобретать ведущее значение в клинической картине болезни и быть причиной позднего распознавания хронического вирусного гепатита



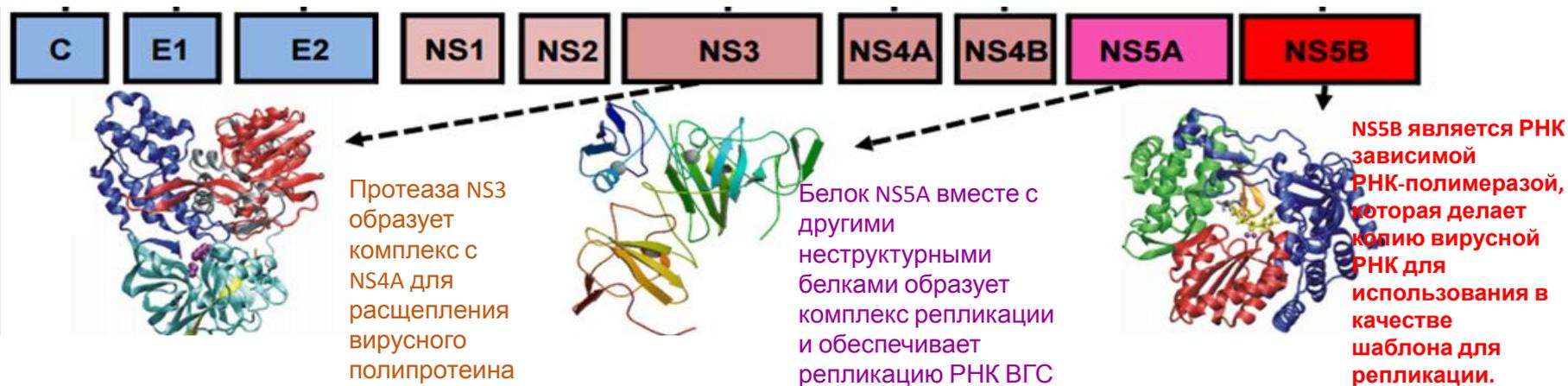
Значение внепеченочных поражений при HCV-инфекции (II)

Могут влиять на прогноз хронической HCV-инфекции

Внепеченочные поражения, которые могут явиться причиной смерти больных:

- Генерализованный васкулит
- Криоглобулинемический гломерулонефрит
- Узелковый полиартериит
- Миокардит

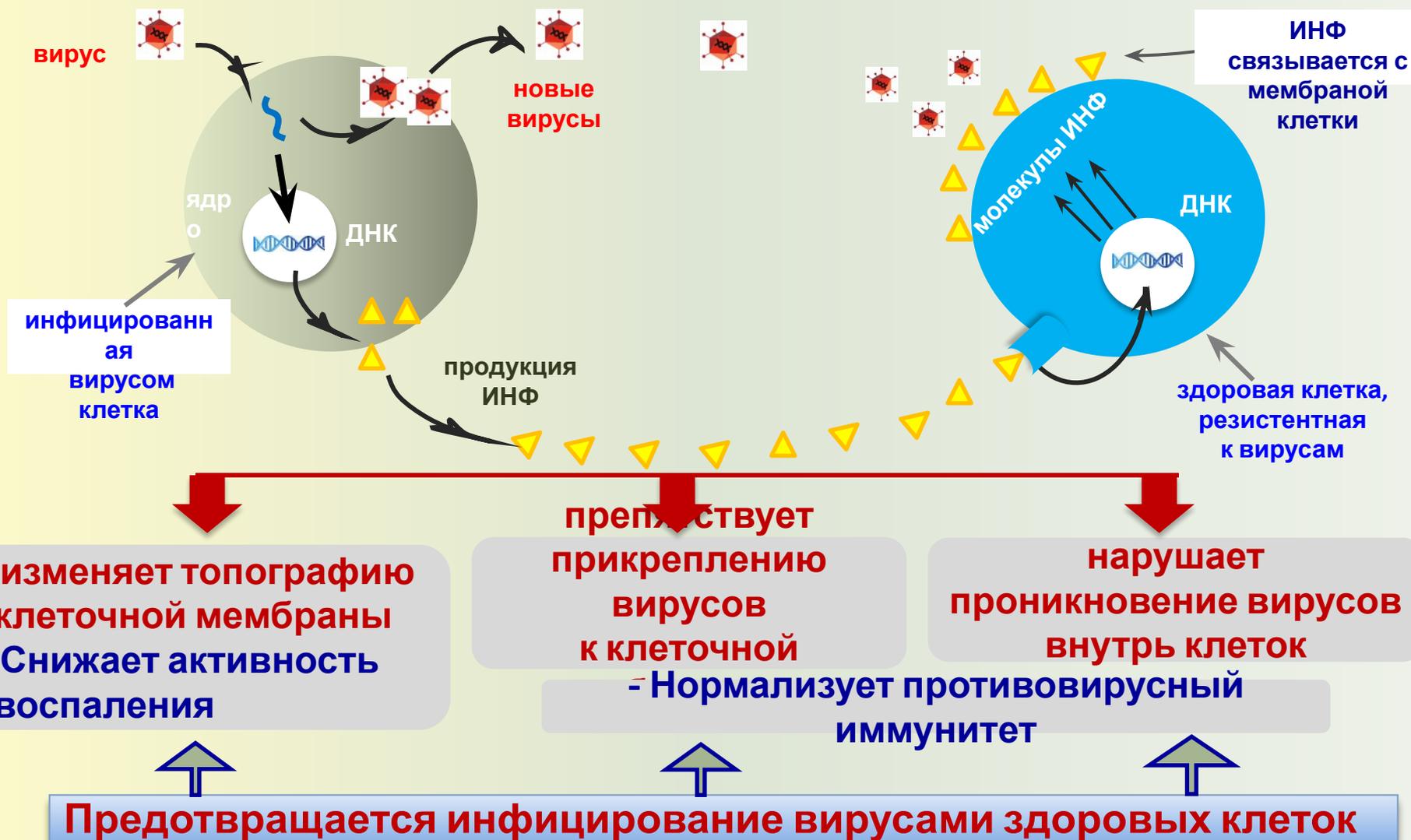
Расшифровка генома ВГС позволила определить новые мишени для противовирусной терапии и разработать препараты с прямым противовирусным действием (ПППД)



Ингибиторы NS3/4A-протеазы	Ингибиторы NS5A-белка	Ингибиторы NS5B-полимеразы	
		нуклеозидные	ненуклеозидные
Боцепревир Телапревир Симепревир Асунапревир Паритапревир Нарлапревир Гразопревир*	Даклатасвир Ледипасвир* Омбитасвир Элбасвир* Велпатасвир*	Софосбувир	Дасабувир Беклабувир*
* препараты, не зарегистрированные в РФ			

12 / 24 недели

Механизм действия ИФН: развитие «антивирусного состояния» на фоне применения иммунофана



Необходима эффективная комплексная патогенетическая терапия:

- Антиоксидантная
- Детоксикационная
- Иммуотропная

Имунофан – пептидный регуляторный препарат
(патент РФ № 2062096)

- **Вещество аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (имунофан) обладает детоксикационным, гепатопротективным действием и инактивирует свободнорадикальные и перекисные соединения, вызывает усиление реакций фагоцитоза.**
- **Хорошо зарекомендовал себя при туберкулезе и многих инфекционно-воспалительных заболеваниях.**
- **Целесообразен для использования у больных с метаболическим синдромом, у беременных (без ресурс-конфликта) и кормящих, где противовирусные средства ограничены.**

Позитивные эффекты применения имунофана:

- **Обладает широкой лекарственной совместимостью.**
- **Снижает активность воспалительного процесса,**
- **Стимулирует противовирусный иммунитет.**
- **Нормализует показатели Т-клеточного иммунитета.**

С улучшением диагностики и увеличением числа больных ХВГС и ХВГВ будет расти и количество «сложных» пациентов, у которых отмечается:

- **Ко-НIV-НСV-НBV-инфекция и другие сочетания.**
- **Инфицированные генотипом 1 с циррозом.**
- **Инсулинорезистентность.**
- **Стеатоз печени.**
- **Высокая вирусная нагрузка.**
- **«Нон-респонденты» или с рецидивом - реактивацией инфекции.**
- **Пациенты с холестазом и/или повышенным содержанием железа в печени.**
- **Сложная соматическая патология и увеличение возраста.**



«Самое существенное в инфекционной болезни – не во внешней причине его (возбудителе), а в самой реакции организма на эту причину».

«В этой реакции осуществляется биологическое приспособление организма к внешней среде».

«Полнота приспособления и есть полнота здоровья».

И.В. Давыдовский