

Созылмалы гепатит

Ол бауырдың шығу тегі сан алуан боп келген, ұзақтығы 6 айдан асқан диффузды қабынуы. Ол мыналармен сипаталады:

- гепатитоциттердің дистрофиясы мен некрозы
- гистиолимфоциттарлық, лейкоцитомacroфагалды инфильтрациясы;
- жұлдызша ретикулоэндотелиоциттердің гиперплазиясы;
- порталды трактының қабыну инфильтраты мен фиброзға байланысты кеңеюі;
- бауыр архитектурасының сақталуы;

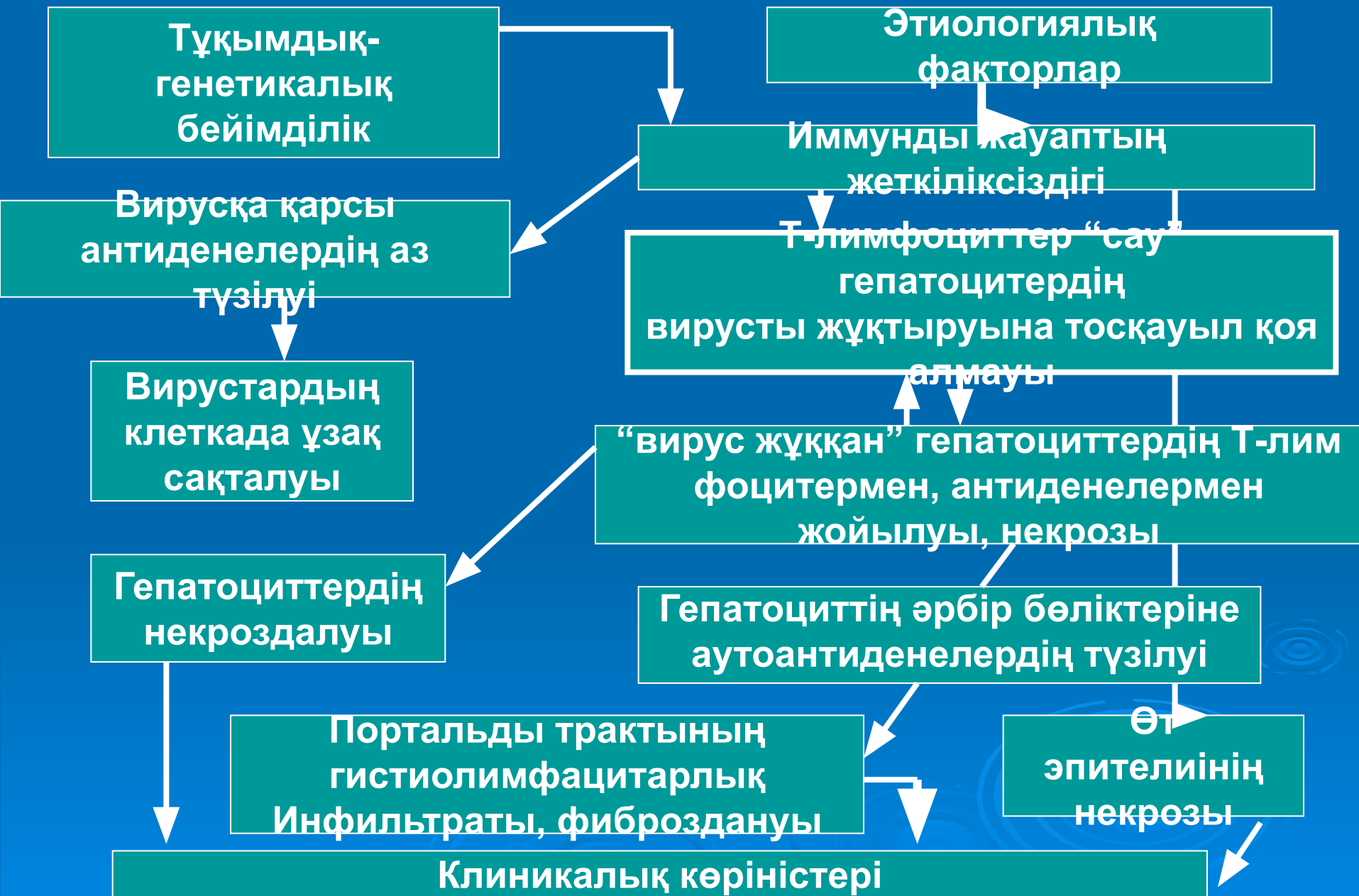
Созылмалы гепатиттің этиологиясы

Қазіргі кезде созылмалы гепатиттер глинико-морфологиялық синдром деп қаралып, оның негізінде 2 басты фактор жатқызылған этиологиялық және клинико-морфологиялық синдромдар:

- гепатотропты вирустар В,С,D,G,F, нақтыланбаған вирустар,
- жедел вирустық гепатиттің созылмалы ағымға өтуі;
- гепатропты, гепатотоксикалық, идиосинкразиялық әсері бар дәрілерден туындаған СГ;

- шығу тегінде аутоиммундық механизм жатқан аутоиммундық гепатиттер. Гепатиттің бұл түрінің негізінде иммундық жүйенің, HLA, және лейкоцитарлы макрофагалдық фагоцитар жүйенің өзара әрекеттесу механизмінің туа және жүре пайда болған кемістігі жатыр. Нәтижесінде Т супрессорлардың қызметінің кемістігі, гепатоциттердің компоненттеріне аутоантиденелердің түзілуінің артуы және HLA-B-8, DR-3 табылуы жатыр;
- алкоголь және оның аралық уытты заттарының (ацетальдегид) бауыр тінін патологиялық әсері;
- ауыр металл тұздары мен бензол және оның гомологтарының, хлорлы көмірсутегілік заттардың бауырға уыттық әсері

Созылмалы гепатиттің патогенезі



СГ жіктелуі (Лос-Анделес, 1999)

□ Этиологиясы және патогенезі бойынша

А. Вирусты гепатит

1. Созылмалы гепатит В
2. Созылмалы гепатит С
3. Созылмалы гепатит D
4. Созылмалы гепатит, шығу тегі

анықталмаған вирустармен туындаған вирусты гепатиттерде вирустық маркерлер анықталса, оның 2 фазасын ажыратады: репликация және интеграция фазасы.

В. Аутоиммунды гепатит

- а) 1 тип (анти-SMA, анти-ANA-позитивті)
- б) 2 тип (анти-LKM1-позитивті)
- в) 3 тип (анти-SLA позитивті)

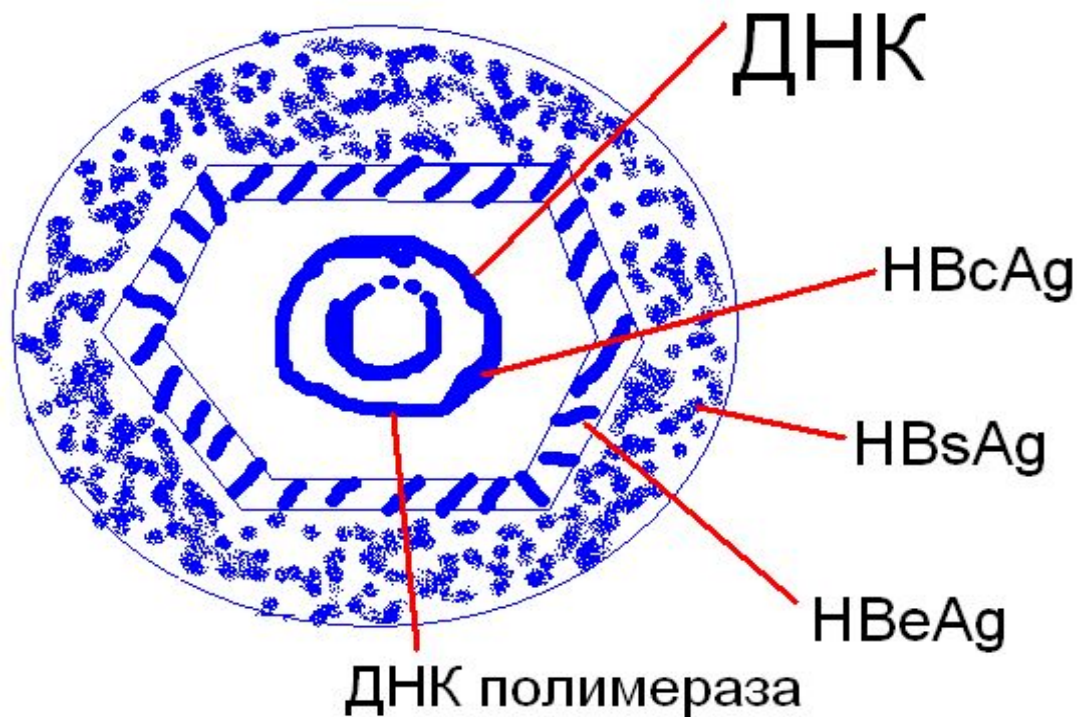
С. Созылмалы дәрілік гепатит

Д. Криптогенді СГ

Клиника биохимиялық және гистологиялық көріністеріне қарап СГ бөлінеді

1. Белсенділігіне қарай (некроздық қабыну процесінің ауырлық дәрежесі):
 - а) минималды немесе әлсіз;
 - б) орташа дәрежелі
 - в) ауыр дәрежелі
2. СГ сатыларына қарай (фиброздың таралу дәрежесіне қарай):
 - 0 фиброз дамымаған
 - 1 әлсіз перипортальды фиброз
 - 2 шамалы білінген паотопортальды септалық фиброз
 - 3 күшті білінген портоцентральды септалы фиброз
 - 4 бауыр циррозы (бауыр циррозының ауырлығы және сатылары портальды гипертензияның және бауыр клеткалық жетіспеушіліктің біліну дәрежесімен сипаталады)

Гепатит В вирусінің құрылымы



Вирустардың ену көзі

парэнтеральды

энтеральды

- вирустардың бауыр тінінде жиналуы;
- вирустың гепатоцитке енуі;
- олардың белсенді түрде өсіп-өнуі;
- гепатоцит мембранасы мен клетка ішіндегі органеллаларында күрделі зат алмасу процессінің бұзылуы;
- электролиттік баланстың бұзылуы ($\text{Na}+\text{H}_2\text{O}$ клеткаға енуі);
- гепатоциттердің ісінуі, рН өзгеруі;
- фосфорлы тотығудың бұзылуы;
- ацидоз бен гипоксияның дамуы;
- энергияның аз түзілуі;
- гепатоциттердің семіп жойылуы;
- лизосомдық мембрананың зақымдалуы;
- протеолиз ферментінің босап шығуы;
- гепатоциттер некрозы

Гепатоциттерде дамыған қайтымды және қайтымсыз құрылымдық функционалдық өзгерістер цитоплазматикалық торшада, митохондрийде жүріп отырады

Цитолиздің дамуы екі сатыдан тұрады:

- биохимиялық
- морфологиялық

I –сатысында клеткадағы ферменттер бұзылысы дамып қанда индикаторлы ферменттердің көбеюімен сипатталады (АЛТ, АСТ, ЛДГ, γ -ГДГ, альдолаза).

II – сатысында гепатоциттердің дистрофиясы, некробиоз дамиды.

Цитолиздің дамуын тежеу, тоқтату иммунды жауап арқылы іске асады. Ол вирустың өсіп-өнуін (репликация) тоқтатып, оның антигендеріне қарсы антиденелерді көп түзеді, алғашында НVВ IgM, кейін НVВ IgG пайда болады.

СГ В-дағы аумақты ауыр цитолиз клеткалық иммунитетке тікелей байланысты –HBV енуі.

1) - Т-лимфоциттердің жетіліп мамандануы бұзылады (Тх, Тс, Тк)

- вирустық АГ танып, өсуін тежеу

- ішінде вирусы бар гепатоциттердің ыдырауы (некроз)

2) Аутоиммундық механизм

- вирустың спецификалық белоктарының гепатоциттің құрылымдық элементтерімен араласуы, сіңісуі;

- вирус бөлшектері сіңген гепатоциттердің компоненттерінің пайда болуы;

- Т-лимфоциттердің оларды "бөтен зат" ретінде тануы;

- вирус антигендері мен өз гепатоциттерінің өзгерген элементтеріне қарсы клеткалық және гуморалдық иммундық жауаптың дамуы

3) әлсіз, қалыпты, шексіз иммундық жауаптың генетикалық фенотипінің болуы

4) гепатит В-да бауырішілік холестааздың дамуы, гепатоциттің секрециялық қызметінің бұзылуына байланысты, ол цитолизбен қабатаса жүреді.

Созылмалы гепатоциттердің клиникасы

СГ клиникасы сан алуан және ол мыналарға байланысты:

- этиологиясына;
- белсенділік дәрежесіне;
- созылмалы сатысына өтуіне;
- бауырдың қызметінің бұзылу

дәрежесіне, сондықтан мына клиникалық синдромдармен білінеді:

- ауру сезімі;
- Цитолиздік;
- Бауыр-жасушалық жетіспеушілік;
- Иммунды қабыну;
- холестатикалық
- Астеникалық;
- диспепсиялық

Ауру синдромы сипатталады:

- үлкейген бауыр капсуланы керіп, ауырлық сезімін дамытады;
- ірі қан тамырларының, өт жолдарының және фиброзды капсуланың маңында некроз ошақтарының орналасуына байланысты. Ол сарғаюмен, қызбамен ↑ және АЛТ, АСТ ферменттерінің қанда көтерілуімен сипатталады.

Цитолиз және бауыр-жасушалық

жеткіліксіздік синдромының негізінде гепатоциттердің дистрофиясы мен еруі салдарынан, жасушалық

мембрананың өткізгіштігі және гепатоциттердің қызметі бұзылып, мынадай клиникалық көріністер береді:

- дене t ;

- арықтау;

- сарғаю;

- эстрогендер және вазоактивті заттардың бауырда қайта өңделуінің бұзылыстарынан олардың мөлшері қанда жоғарлайды да: телеангиоэктазия, бауырлық алақан, “ағарған тырнақтар”, жылтыраған бауырлық тіл белгілерімен көрінеді.

Лабораториялық белгілері: АЛТ, АСТ, ЛДГ4,5, СДГ, альдолаза, фруктоза-1-фосфатаза, билирубин, В12, Fe жоғарлауы байқалады.

Бауырдың синтездік қызметінің бұзылуы:

- ▣ альбумин, ХС, холинэстераза ;
- ▣ протромбин, қан ұюдың II, V, VII, VIII факторларының ;
- ▣ улы заттардың залалсызданбауы нәтижесінде эндогендік улану синдромының белгілері байқалады:
 - бауырлық энцефалопатия;
 - бауырлық иіс;
 - кома

Иммундық қабыну синдромы

Клиникалық көріністері:

- t ↑ қызба, артралгия
- Терілік, өкпелік, бауырлық, ішектік васкулиттер;
- Лимфоаденопатия;
- Спленомегалия;

лабораториялық көрсеткіштерде:

- γ -глобулин, α_2 -глобулиндердің жоғарылауы;
- Ig G, M, A жоғарылауы;
- Гиперпротеинемия;
- тимолды сынамааның жоғарылап, сулема сынамасының төмендеуі;
- Митохондрийге, тегіс ет талшықтарына, ДНК-ға қарсы АД түзіліп LE-волчанкалық жасушалар түзіледі;
- Комплемент титрлерінің төмендеуі.

Холестатикалық синдром

Бауыр ішілік холестазабен және өт компоненттерінің тінде, қанда концентрациясының жоғарылауымен сипатталады. Клиникалық белгілері:

- Терінің қышынуы;
- Сарғаю;
- Терінің қоңыр пигментациясы;
- Ксантелазма, ксантомалардың пайда болуы.

лабораторлық көрсеткіштерде:

- Экскреторлы ферменттердің: СФ, ГГТП, 5-нуклеотидазаның жоғарылауы байқалады;
- ХС, бетта ЛП, ФЛ, өт қышқылдарының жоғарылауы;

Астеникалық синдром

Бауыр қызметінің бұзылу дәрежесін және улануды сипаттап, мына белгілермен білінеді:

- Әлсіздік;
- Шаршағыштық;
- Апатия;
- Көңіл-күйінің төмендеуі.

Диспепсиялық синдромының негізінде

Өттің түзілуінің төмендеп, организмнің улануына байланысты дамиды да, мына белгілерімен білінеді:

- Ашу диспепсиясы;
- Шіру диспепсиясы;
- Дисмоторлық асқазандық диспепсиясы:
 - жүрек айну, құсу;
 - анорексия;
 - тәбеттің төмендеуі.

Белсенділігі жоғары созылмалы вирусты гепатит В

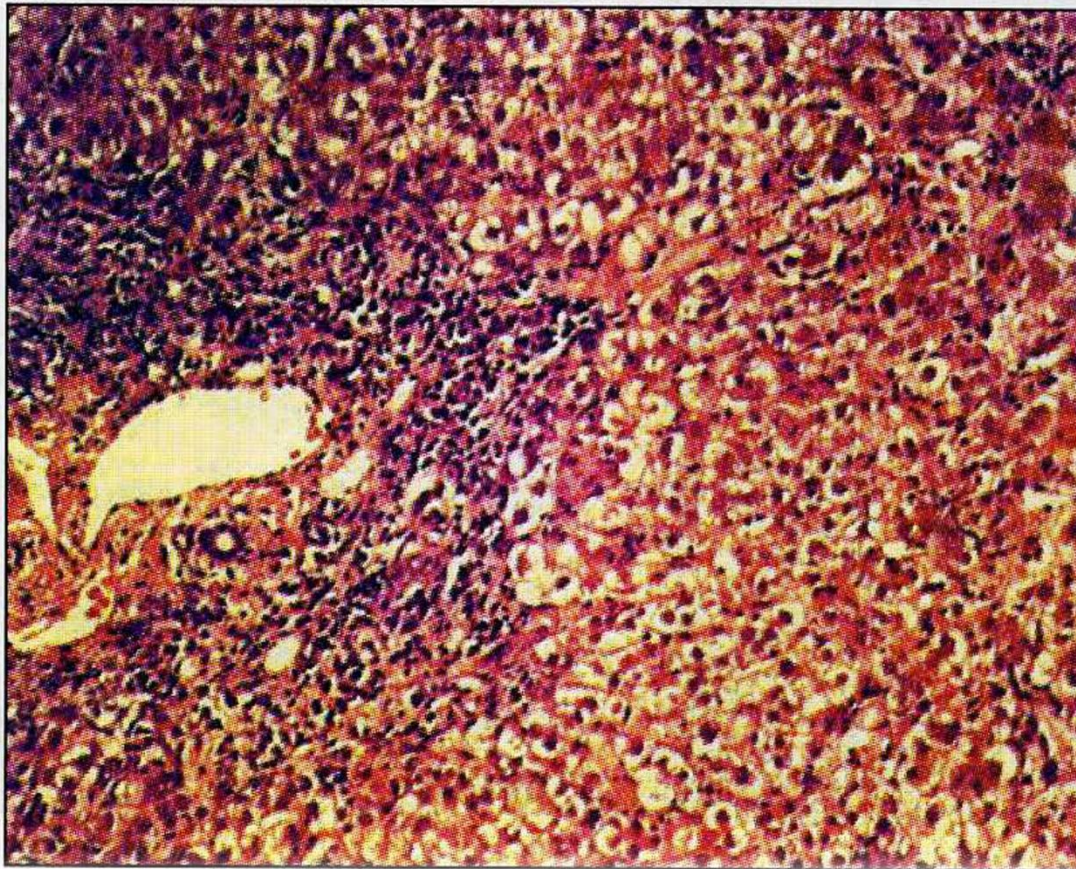


Рис. IX.
Хронический вирусный
гепатит В с выраженной
активностью

Орсеин бояуының көмегімен анықталған HBsAg

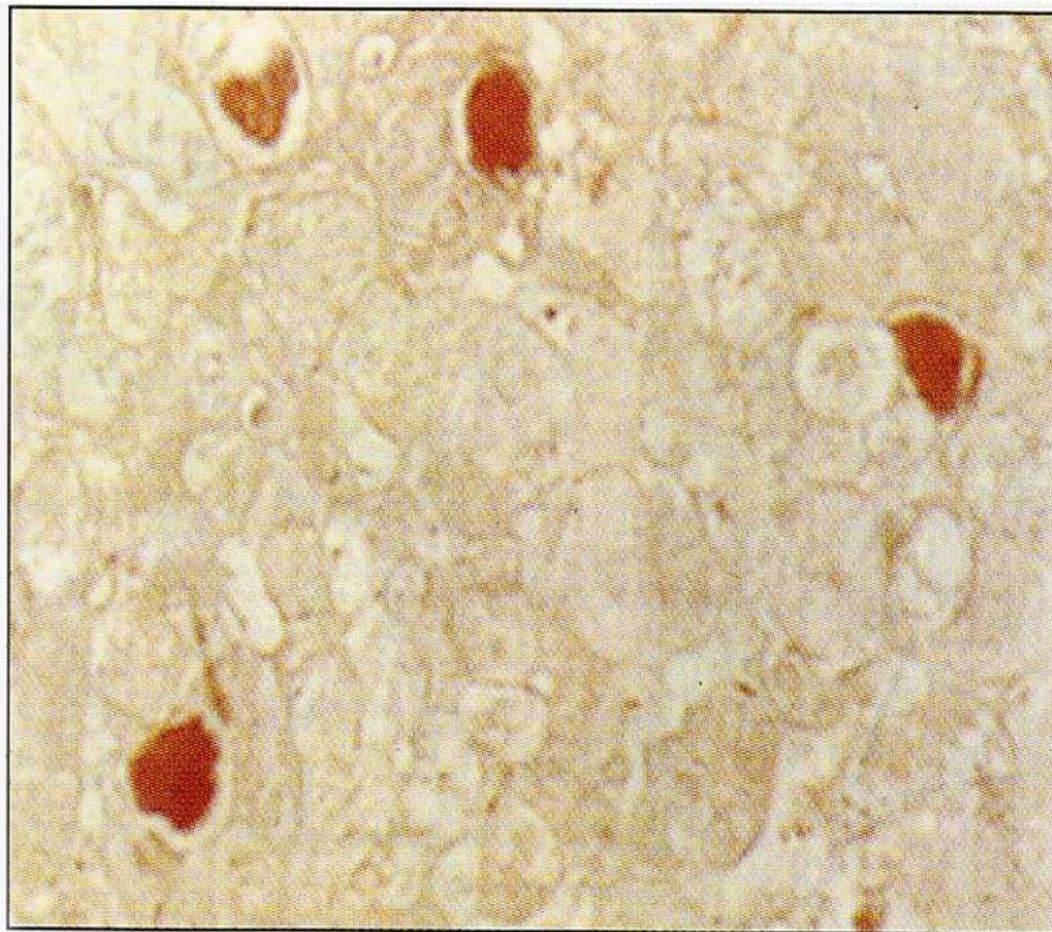


Рис. X.
Выявление HBsAg
с помощью окраски
орсеином

HBsAg-ның ИММУНОГИСТОХИМИЯЛЫҚ ИДЕНТИФИКАЦИЯЧЫ

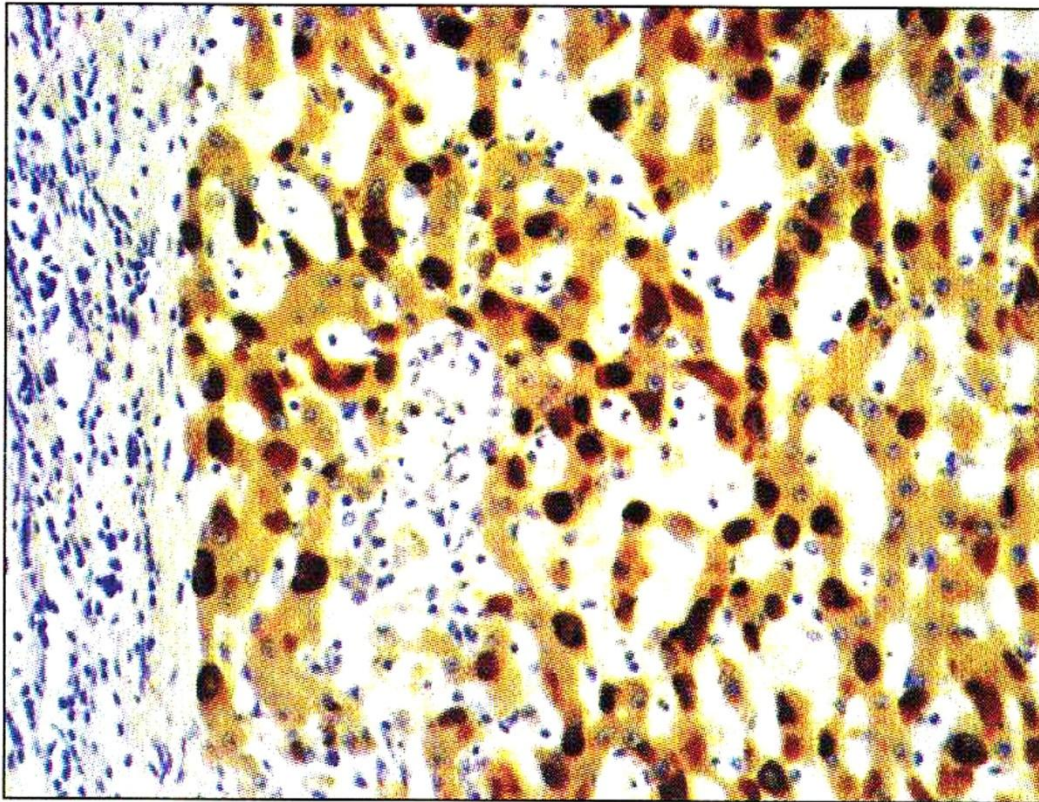


Рис. XI.
Иммуногистохимическая
идентификация HBsAg

Белсенділігі жоғары созылмалы вирусты гепатит С

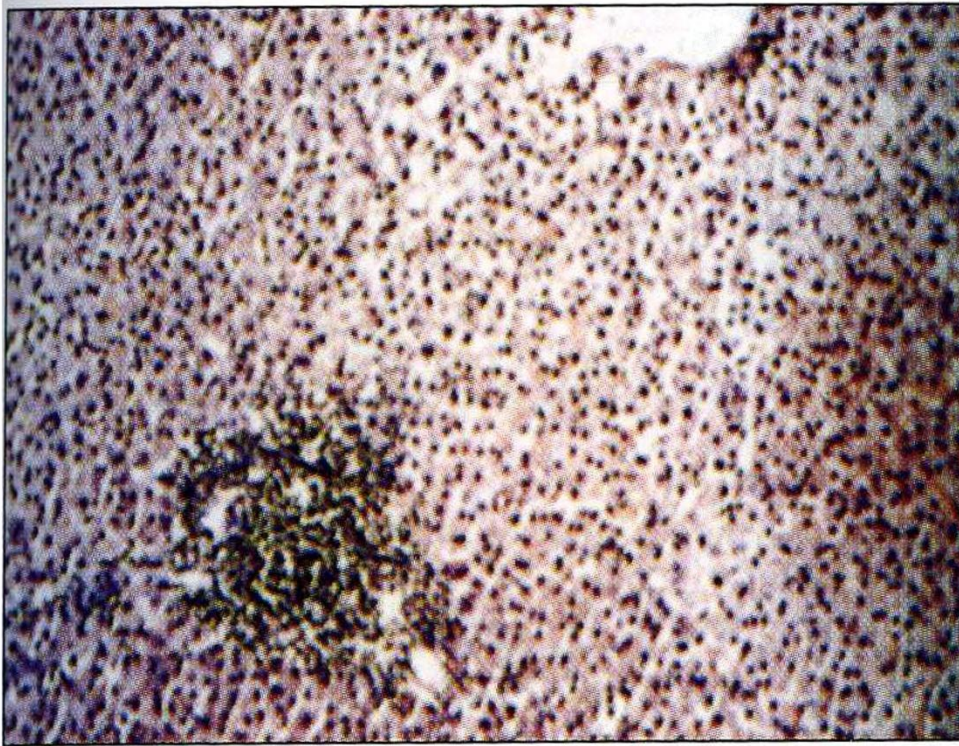


Рис. XIII.
Хронический вирусный
гепатит С с выраженной
активностью

Созылмалы вирусты гепатит С (лимфоидты инфильтрация және ацидофильді денешіктер)

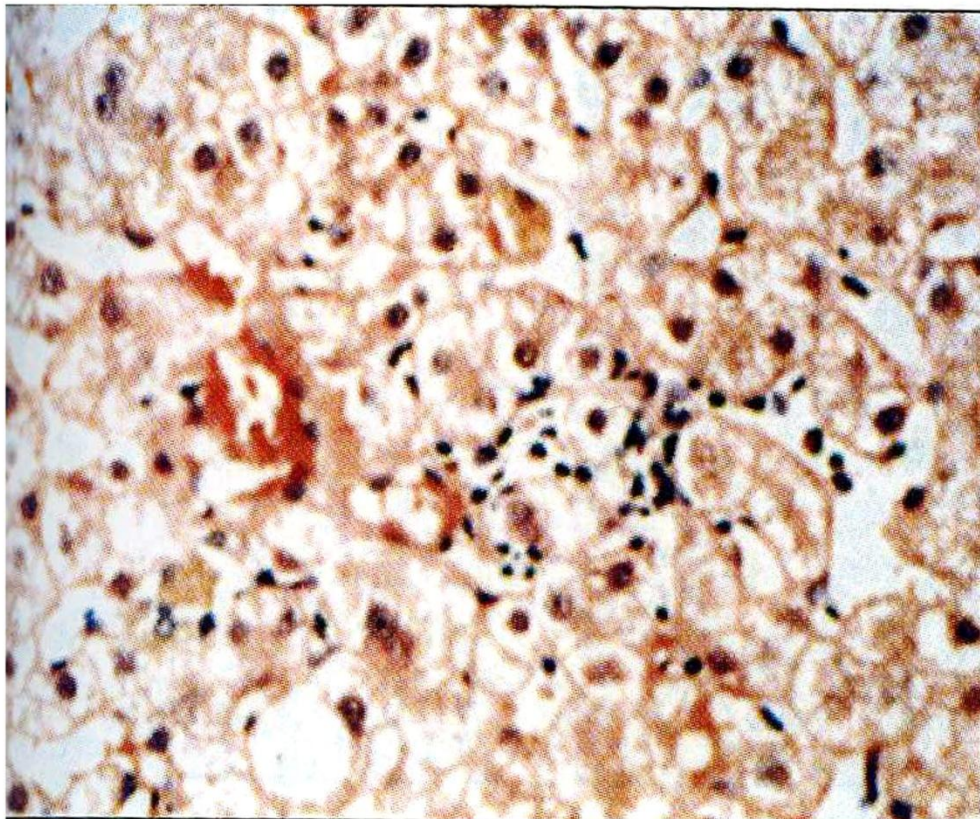


Рис. XII.

Хронический вирусный
гепатит С (лимфоидная
инфильтрация
и ацидофильные тельца)

Бауырдың дәрімен зақымдануы.

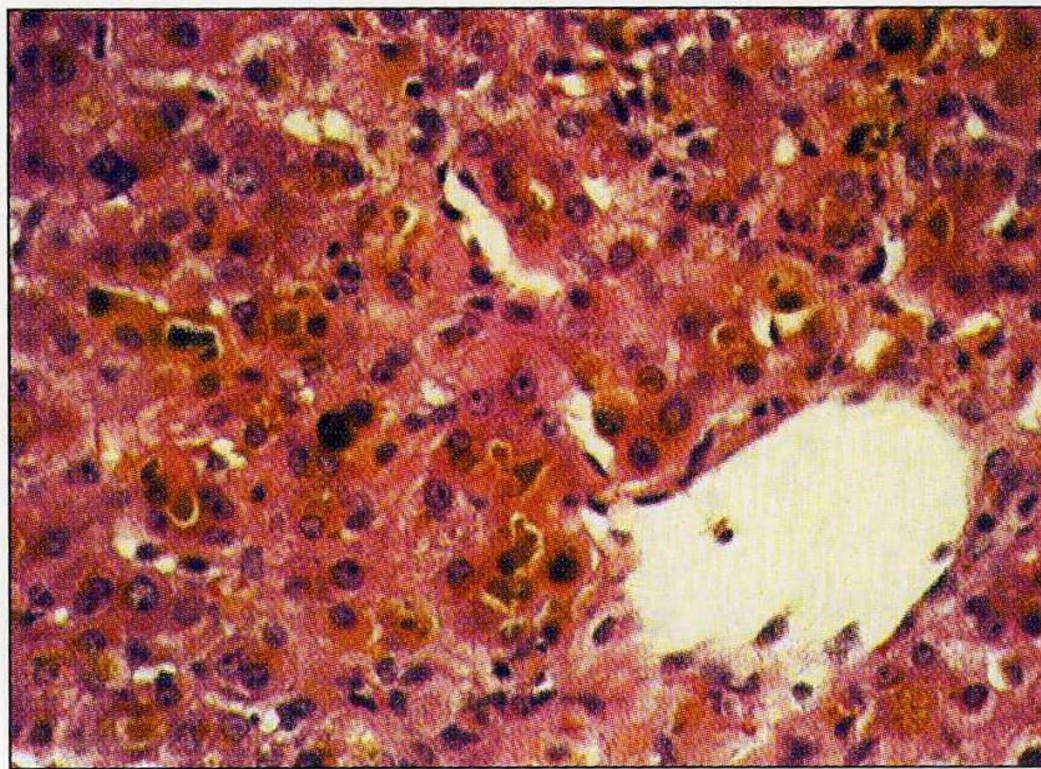


Рис. XV.
Лекарственное поражение
печени, проявляющееся
холестазом

СГ “В” клиникалық көрінісі вирустың репликациясының деңгейіне байланысты болады. Репликацияның жоғарғы дәрежесі (20-30%) мынадай айқын клиникалық белгілермен білінеді:

- Астеникалық синдром;
- Диспепсиялық синдром;
- Кіші бауыр жетіспеушілігімен жүретін цитоллиз;
- Иммунды қабыну синдромы;

Анамнезінде қауіп-қатер факторларын анықтау маңызды:

- Жедел вирусты гепатит В мен ауырғандығы жөнінде мәлімет;
- Қан құюлар(соңғы 6 айда);
- Жиі инъекциялар, егулер;
- Операциялар;

Физикалды:

- Гепатомегалия, бауыр тығыздалған, үшкірленген;
- Аздап спленомагалия

Лабораторлы:

- Жалпы қан анализі-аса өзгеріссіз;
- АЛТ, АСТ ферменттердің көтерілу дәрежесі вирустық репликация деңгейіне сәйкес келеді.
- Гамма глобулиндердің жоғарылауы.
- Гипербилирубинемия деңгейі цитолиздің ауырлық дәрежесіне сай келеді.

СГ В-ның маркері клиникалық жағдайда
HBsAg болып табылады.

Репликация фазасында: Қанда HBeAg,
HBV-ДНК, ДНК-полимераза пайда
болады;

Интеграция фазасында: Анти-
HBe, HBsAg, HbeAg - СГ “В”-ның
белсенді фазасында пайда болады;

Биопсия: HBsAg бұлыңғыр шыны тәрізді
гепатоциттердің анықталуы;

HBsAg құм сағат пішінді гепатоциттердің
анықталуы

СГ ағымында мына 3 фазаны ажыратады:

- I-иммундық төзімділік фазасында, вирустардың активті түрде көбейіп, антигендерді өндіруімен сипатталады:
 - HBcAg гепатоциттердің көп үлесінде анықталады
 - HBsAg, HBeAg қан сарысуында анықталады;
 - вирусияның жоғары деңгейі (HBV-ДНК);
 - морфологиясында белсенді емес гепатиттің белгілері байқалады.

- II иммундық элиминациялау фазасы.
Құрамында HBeAg бар гепатоциттердің еруі жатыр, ол мынадай белгілерімен білінеді :
 - АЛТ, АСТ, ЛДГ
 - бауырда белсенді қабыну инфильтраты мен фиброз ошақтары анықталынады;
 - қан сарысуынан HBeAg-нің элиминациясы;

Вирусты гепатоциттердің лизисінің әсерінің болмауы эндогенді интерферон деңгейінің төмендеуіне байланысты.

Жалғасы

□ III Интеграция фазасы

- виремия төмендейді немесе толығымен жойылады;
- HBeAb антиденесі анықталады;
- Вирустың ДНКсы гепатоциттердің геномына енеді, австралиялық антиген түзеді.

СГ “В” клиникасы қоздырғыштың репликативті белсенділігіне байланысты:

- Репликация сатысында – HBeAg, HBV-ДНК, HBsAg (>100мг/мл), анти- HBeAb IgM;
- Интеграция сатысында - HBsAg, HBeAb IgG, HBeAb;
- *Репликация сатысында:* шаршағыштық, әлсіздік, бас ауру, ұйқы бұзылыстары, қышыма, диспепсия, ауру сезімі, артралгия, температураның жоғарлауы, гепатомегалия, кейде спленомегалия
- *Интеграция сатысында:* қатерсіз, симптомсыз, лабораторлы анализдері қалыпты.

Антивирустық емді бастар алдында науқастар мына тексерістерден өтуі керек

Тексеру сатылары	Тексеру көлемі
1.Скрининг	1.1.Трансаминазалар, ГГТП,билирубин, үшглицеридтер, протромбин, темір 1.2.HBsAg, анти-HBcore, анти-HCV 1.3.Бауыр, ұйқы безі, көкбауыр УДЗ-сы
2.Вирус маркерлері табылған (қосымша тексерістер жүргізу)	2.1.HBV: ДНК HBV, анти-HDV 2.2.HCV:РНК HCV
3.Репликация фазасының маркерлері табылған (вирус репликациясының түрлерін нақтылау)	3.1.HBV:виремия деңгейі (сандық көрсеткіші), HBeAg,РНК HDV 3.2.HCV:виремия деңгейі(сандық көрсеткіші), вирус генотипі

Антивирусты емге көрсеткіштерді анықтауда вирустың сандық дәрежесінің ерекшеліктері

<i>Вирустың сандық дәрежесі (копий/мл)</i>	<i>Вирустың сандық дәрежесін бағалау</i>	Вирус репликациясының сипаты
10^3 және одан аз (HBV-0,0035 пкг/мл)	Өте төмеңгі дәрежеде	Белсенді емес
10^{4-5}	Төмеңгі дәрежеде	Жиі белсенді емес
10^6	Дәрежесі орташа	белсенді
10^7	Дәрежесі жоғары	Өте белсенді ²²

- Вирусқа қарсы емді вирустың сандық дәрежесі $10/4,5,6,7$ дәрежелерінде жүргізеді



Вирустық гепатиттердің емі.

- Белсендігі әлсіз созылмалы гепатитті емдеудің қажеті жоқ, тек қана этиологиялық фактордың әсерін тоқтату керек.
- Антивирустық емге көрсеткіш болып табылады: HBeAg, HBV-ДНК, HCV-РНК.
- Жақсы нәтиже алынады гиперферментемияның жоғары дәрежесі бар науқастарда, ал вирусемия деңгейі төмен болуы мүмкін.
- Вирусқа қарсы ем альфа интерферон препараттарымен жүргізіледі:
 - Вельферон;
 - Рекомбинантты роферон А, интрон А, Реаферон

Емінің

- Егер аурудың белсенділігі әлсіз болса, гормондарды, сонан соң интерферондарды тағайындайды;
- Комбинирленген терапия құрамына: альфа интерферон+ламивудин(ВГВ), рибавирин (ВГС) енеді;
- Холестаза синдромы дамығанда емге урсосан, урсофальк дәрілерін береді(300-600 мг/тәулігіне) қашан холестаза синдромы кеткенінше;
- Холестаза синдромы қышынумен қабаттаса келсе, антигистаминді дәрілерді, холестираминді тәулігіне 12-16 мг нан береді;

Рибавириннің фармакологиялық әсері:

- Иммуномодуляторлық әсер;
- Вирустың РНК-полимеразасын гепатоциттерде тежеу;
- Вирустың РНК-сының көбеюіне араласу вирусты жұқтырған гепатоциттерде, иммундық клеткаларда мутацияны дамытып, жасушаішілік нуклеотидтердің азаюына әкеледі

- Интерферон-альфа 5 МЕ күн сайын тері астына, не болмаса 10 МЕ аптасына 3 рет 4-6 ай бойы
- пег-ИФН альфа-2-а аптасына 1 рет
- ламивудин 100мг тәулігіне 12 ай бойы немесе 3 МЕ аптасына 3 рет 12 ай бойы;
- СВГ С альфа-ИФН+рибавирин (600-1200 мг/тәулігіне) + ремантадин
- САИГ глюкокортикостероидтар (преднизолон) 30-40 мг тәулігіне, біртіндеп төмендетіп 10-15 мг/т ұстамалы дозасын береді.

Вирусқа қарсы емдегі
гипертрансаминаземияның бағалау
көрсеткіштері

HBV инфекциясында	HCV инфекциясында
Трансаминазаның белсенділігінің қалыпты деңгейден екі есе артуы	Трансаминазаның белсенділігінің қалыпты деңгейден 1,5 еседен артуы

Вирусқа қарсы емдеудегі көрсеткіште бауыр
фиброзының сатыларын METAVIR жүйесі бойынша
сәйкестендіру

Фиброздың біліну дәрежесі	Оның сатылары	ВҚЕ-нің қосымша көрсеткіштері
Фиброздың болмауы	F0	Ем жүргізілмейді
Жеңіл дәрежесі	F1	Ем жүргізуге болады
Орташа дәрежесі	F2	Емге жүргізуге болады
Ауыр дәрежесі	F3	Қарсы көрсеткіші болмаса ем жүргізу қажет
Септальды фиброз немесе цирроз	F4	Бауыр циррозының Чайльд-Пью бойынша А классында ем жүргізіледі. HBV циррозының В классында, сирегірек С классында ламивудинді, адефовирді қолданамыз

Созылмалы вирустық гепатит В-ның

классикалық емдеу әдісі

- **Интерферон** 5 млн ед. Аптасына 3 рет(НВеАg+түрінде), емдеу ұзақтығы 6-12 ай
- НВеАg(-) түрінде интерферон 5 млн ед. 6-7 рет аптасына береді, я болмаса 10 млн. ед. Аптасына 3 рет,2-4 ай бойы,әрі қарай 5 млн ед. аптасына 3 рет 12 ай бойы
- **Пэгинтерферон** альфа-2а 180 мкг аптасына 1 рет 12 ай бойы НВеАg(+ /-) түрлерінде тағайындайды.
- **Ламивудин** күніне 10 мг береді. Бұл дәрмекті вирустың мутанттық штамдары (YMDD) пайда болғанда адефовирмен ауыстырады.
- **Адефовир** күніне 10 мг береді.
- **Тимозин а1(задаксин)** оны антивирустық комплекстік емде қолданады. (ИНФ +нуклеозид) тимозин көбіне НВеАg (-) вариантында тағайындалады, ол антивирустық емнің әсерін күшейтеді.
- **Анти-НВ гипериммуноглобулин.** Көбінде бауырды трансплантациялаудың алдында не соңында тағайындайды.