

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

РЕФЕРАТ

ТЕМА: Хронические вирусные гепатиты В и Д

Выполнил: Каршиев Ш.

САМАРКАНД-2016

Хронические вирусные гепатиты В и Д

Инфекционные болезни являются самыми частыми и распространенными среди населения, они приводят к огромным экономическим затратам. В течение последних тридцати лет достигнут значительный прогресс в изучении этиологии, патогенеза, клиники и эпидемиологии вирусных гепатитов.

Говоря о гепатите, необходимо сказать о хронических вирусных гепатитах В и Д, так как до сих пор существует трудность ранней диагностики, пробелы в вопросах терапии и случаи, нередко заканчивающиеся летальными исходами.

Весьма настораживает значительное возрастание числа случаев ХВГ и особенно неблагоприятного хронического вирусного гепатита Д. Он характеризуется тяжестью протекания болезни и поражения организма пациента, возможностью развития цирроза печени и наносит большой социально-экономический ущерб в результате ранней инвалидности больных.

Гепатит наносит просто сокрушительный удар по печени человека. Скрининг больных гастроэнтерологического профиля позволяет выявить значительное количество больных с хроническими вирусными гепатитами В и Д. При хроническом гепатите — независимо от этиологии (ХГВ или ХГД) — нарушения в иммунном статусе характеризуются глубиной и стойкостью поражений. Эти изменения наиболее выражены в периоде обострения и зависят от глубины поражения печени и длительности заболевания. По мере нарастания глубины поражения печени от ХПГ к ХАГ и к циррозу печени нарастает вторичный Т-клеточный иммунодефицит по гипосупрессорному типу с функционально-морфологической недостаточностью макрофагов в пораженной НВ- и НД- вирусом печени. У больных ХАГВ и ХАГД наиболее эффективным является применение виферона с Т-активином и, в меньшей степени, изолированное применение одного из этих препаратов. Комплексное использование виферона и Т-активина позволяет добиваться длительных ремиссий за счет сочетанного противовирусного действия первого и иммуномодулирующего действия второго препаратов.

В 2002 году проведено комплексное изучение функционального состояния клеточного, гуморального иммунитета, факторов неспецифической резистентности у больных хроническими вирусными гепатитами В и Д. Хронический активный гепатит В проявляется признаками недостаточности Т-клеточного иммунитета и подавлением факторов неспецифической резистентности. Так, наблюдается:

1. Снижение содержания Т-хелперов до $26,9 \% \pm 1,7$.
1. Уменьшение Т-супрессоров до $13,7 \% \pm 1,17$.
1. Снижение иммунорегуляторного коэффициента до $1,93 \pm 0,23$.

Признаками хронического активного гепатита Д являются:

1. Снижение содержания Т-хелперов до $25,8 \% \pm 1,6$.
1. Уменьшение Т-супрессоров до $13,3 \% \pm 1,12$.
1. Снижение иммунорегуляторного коэффициента до $1,89 \pm 0,15$.

Если при хроническом персистирующем гепатите нарушения иммунологического статуса незначительны, то при хроническом активном гепатите возникает выраженный синдром иммунодефицита. Прямая корреляция глубины иммунологических нарушений и степень активности хронических гепатитов свидетельствуют о существовании между ними причинно-следственных связей. Установлена однонаправленность показателей функционального состояния иммунной

системы и факторов неспецифической резистентности у больных хроническими вирусными гепатитами В и Д. Установлено, что у больных сочетанными формами хронического вирусного гепатита В и Д в 42,3 % случаев наблюдаются иммунодефицитные состояния или функциональная неполноценность иммунной системы. Впервые выявлена терапевтическая эффективность виферона и Т-активина при хронических вирусных гепатитах В и Д, которая достоверно коррелирует с иммунокорректирующим действием препаратов. После проведенного лечения при ХАГВ регистрируется увеличение содержания в крови Т-хелперов до $31,0\% \pm 1,5$; супрессоров — до $16,3\% \pm 0,9$; повышение иммунорегуляторного коэффициента до $1,96 \pm 0,3$. При ХАГД регистрируется увеличение содержания в крови Т-хелперов до $30,1 \pm 1,6$; Т-супрессоров до $16,4\% \pm 1,0$; повышение иммунорегуляторного коэффициента до $1,96 \pm 0,3$. Комбинированное применение виферона и Т-активина более эффективно, а выраженность иммуномодулирующего эффекта Т-активина и противовирусного действия виферона прямо пропорциональна тяжести исходных нарушений.

Учеными удалось получить сравнение выраженности проявлений в периоде обострения при ХАГД и ХАГВ. Это позволило выявить некоторые различия. У больных первой группы значительно чаще ($85,2\%$, $p < 0,01$) выявляются симптомы интоксикации (при ХГВ $14,9\%$) и внепеченочные знаки (при ХГД $92,6\%$ и ХГВ $57,4\%$). Показатели тимоловой и сулемовой проб, а также содержание альбуминов и гамма-глобулинов существенно изменялись лишь при ХАГД. Катамнестическое наблюдение за 78 больными с ХГД проводилось в течение длительного времени (в среднем $31,4$ мес. $\pm 2,2$ мес.). Выраженность клинико-лабораторной симптоматики в динамике процесса оценивали с учетом клинической формы заболевания, а также характера проводимой терапии. В результате динамического наблюдения за больными ХГД получены освидетельствования о том, что при различных формах болезни независимо от типа терапии течение заболевания характеризуется длительным сохранением высокой активности процесса или имеет волнообразный характер с чередованием периодов ремиссии и обострения. У большинства больных в течение 5 – 6 лет наблюдения и более регистрируется стадия обострения процесса. У части больных, обычно после 3 – 4 лет наблюдения, отмечали возникновение ремиссий, которые, как правило, не были продолжительными и сменялись обострениями.

Установлено выраженное положительное лечебное действие препарата виферона. У больных, получающих лечение с морфологически подтвержденным диагнозом ХАГ и ХАГ с циррозом, имелись признаки обострения (отмечали у 75 – 80 % больных в течение первых 6 лет наблюдения). Один больной с морфологически подтвержденным ХАГЦ и признаками активной репликации HBV и HDV, имевший выраженный гепатолиенальный синдром, явления гиперспленизма и портальной гипертензии с асцитом, умер в возрасте 65 лет на 7-м году медицинского наблюдения в результате кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.

У больных с хронической HBV-инфекцией при ХПГВ и ХАГВ в зависимости от вида терапии течение заболевания имеет некоторые отличия. Стадия активного процесса на фоне базисной терапии длится, как правило, в течение нескольких лет (1 – 4 года после установления диагноза) и характеризуется чередованием периодов ремиссии и обострения или сохранением постоянной активности. Впоследствии у большинства больных отмечаются длительные ремиссии.

По данным проведенных исследований, стало очевидным, что под маской "хронического вирусного гепатита" скрываются неоднородные поражения печени, манифестация которых обусловлена инфекцией, вызванной вирусами HBV и/или HDV, или суперинфекцией, вызванной вирусами HAV, HDV или HCV при хроническом гепатите В. Достижения в изучении патогенеза вирусных гепатитов показали определяющее значение в течении и исходах ВГВ и ВГД состояния иммунного ответа. Изучение иммунологических нарушений особенно важно для оценки терапии хронических

вирусных гепатитов В и Д. Достижение стойкой ремиссии у больных ХГВ и ХГД невозможно без существенного улучшения показателей иммунной системы организма. К настоящему времени доказано, что лечение больных альфаинтерфероном приводит к уменьшению активности процесса примерно у половины больных. При этом имеется зависимость эффективности лечения от дозы препарата и длительности проводимого курса терапии. Однако до настоящего времени не установлены наиболее эффективные дозировки, оптимальные по продолжительности курсы лечения интерфероном

При исследованиях ХГВ и ХГД у больных постоянно обнаруживается дефицит Т-лимфоцитов как в фазе обострения процесса, так и в стадии ремиссии. У больных с различными формами ХГ в стадии обострения удерживается низкий и практически одинаковый уровень Т-лимфоцитов с колебаниями такого от 38% до 40% с соответственно низкими значениями абсолютных показателей. У больных ХПГВ и ХПГД установлено стойкое снижение уровня иммунокомпетентных клеток как в периоде обострения, так и в периоде ремиссии, но в меньшей степени. Это, по-видимому, отражает иммунодефицит Т-клеточного.

У больных ХАГВ выявлялось значительное снижение Етфр-РОК как в периоде обострения, так и в периоде ремиссии, идентифицируемых как Т-лимфоциты, обладающие преимущественно хелперной активностью. Наибольшее снижение Етфр-РОК, особенно абсолютного содержания этих иммуноцитов, отмечалось при обострении процесса. Хелперно-супрессорный коэффициент в периоде обострения был также снижен. Тенденция к нормализации коэффициента Етр-РОК/ЕтчРОК в период ремиссии свидетельствовала о стабилизации распределения иммунорегуляторных субпопуляций и отражала адекватную направленность указанных сдвигов.

Т-клеточный иммунодефицит у больных ХАГД в периоде обострения носил выраженную гипосупрессорную направленность. Это подтверждалось низким уровнем теофиллинчувствительных Е-РОК. Так, абсолютное содержание Етч-РОК снижалось в периоде обострения. В фазе ремиссии Т-супрессорный иммунодефицит нормализовался, что можно объяснить значительным количеством больных из этой группы, получивших противовирусную терапию. Следует заметить, что после прекращения противовирусного лечения средние показатели Е-РОК вновь проявили тенденцию к снижению.

Наибольшее снижение Етфр-РОК у больных ХАГД отмечалось при обострении процесса. В периоде ремиссии хелперный дефицит сохранялся. Нормализация коэффициента Етр-РОК/ЕтчРОК в этот период свидетельствовала о неполной стабилизации распределения иммунорегуляторных субпопуляций.

Таким образом, анализ состояния иммунорегуляторных субпопуляций показал, что иммунодефицит у больных ХГВ и ХГД носит гипосупрессорный характер. Определение уровня теофиллинрезистентных хелперов при ХГ выявило достоверное снижение их содержания в периоде обострения процесса с отчетливой тенденцией к повышению в период ремиссии. Появление специфических антител против антигенов HBV и HDV зависит от функционального состояния В-клеток и их количественного содержания как популяции иммунокомпетентных клеток. Содержание В-клеток у больных с ХГВ и ХГД (как в периоде обострения, так и в периоде ремиссии) не подвержено значительным изменениям и находится в пределах нормы. В фазе ремиссии у больных с ХГВ и ХГД отмечается достоверное снижение абсолютного содержания В-клеток по сравнению с таковыми у здоровых пациентов.

Уровень иммуноглобулинов класса G и уровень циркулирующих иммунных комплексов при всех формах изученных хронических вирусных гепатитов был значительно повышен. Следовательно, при

ХГВ и ХГД отмечается увеличение продукции этих иммуноглобулинов, причем тем больше, чем выше активность процесса. Иммуноглобулины класса А не имели существенных изменений, уровень IgM изменялся незначительно. По данным, которые были получены в результате проведенных исследований пациентов с ХГВ и ХГД, выявилось достоверное снижение показателей функционального состояния мононуклеарных фагоцитов, системы комплемента и интерфероногенеза. У больных ХАГВ и ХАГД отмечалась значительная депрессия макрофагального звена в тесте "кожного окна". В зоне воспаления постоянно выявлялся дефицит выхода макрофагов, составивший в периоде обострения 1/3 от такового в контрольной группе, а в периоде ремиссии отмечалось достоверное повышение, но не до нормы уровня макрофагов.

У больных, находящихся в группе сравнения, проходящих только базисную терапию, ремиссия хронического гепатита наблюдалась в 2 раза реже. Показатели клиники и биохимии свидетельствовали о продолжающемся обострении. На этом фоне низкими были величины клеточного иммунитета и депрессированы макрофаги. У всех больных интерфероном продолжали выявляться антитела к маркерам HBV и HDV.

По результатам проведенных исследований можно сделать выводы о том, что хронический вирусный гепатит В у взрослых характеризуется:

1. отсутствием жалоб;
1. умеренной гепатомегалией;
1. умеренной спленомегалией;
1. слабовыраженным цитолитическим синдромом.

Результаты, полученные на новейшем оборудовании, при комплексном исследовании позволяют установить признаки хронического персистирующего гепатита в 48,7% случаев и хронического активного гепатита в 51,3% случаев.

Подводя итоги, необходимо сказать о том, что при всех формах хронических вирусных гепатитов В и Д регистрируются однотипные нарушения в иммунном статусе. Они отличаются стойкостью и зависят от клинической стадии процесса, от глубины поражения печени и длительности заболевания. В период уменьшения активности процесса или в период стойкой ремиссии ХГВ и ХГД иммунологические сдвиги имеют позитивную обратную динамику, в редком случае достигая нормальных показателей, присущих здоровому человеку. Иммунологические сдвиги позволяют характеризовать ХГВ и ХГД как иммунопатологический процесс, при котором по мере нарастания глубины поражения печени от ХПГ к ХАГ и циррозу нарастает глубина иммунодефицита. Если при хроническом персистирующем гепатите нарушения иммунологического статуса незначительны, то при хроническом активном гепатите возникает выраженный синдром иммунодефицита. Прямая корреляция глубины иммунологических нарушений и степень активности хронических гепатитов свидетельствуют о существовании между ними причинно-следственных связей. Применение виферона и Т-активина в комплексной терапии хронических активных гепатитов В и Д характеризуется выраженным терапевтическим положительным эффектом, удлинением сроков ремиссий, которые прямо коррелируют с иммуномодулирующим действием препаратов. При ХАГВ регистрируется увеличение содержания в крови Т-хелперов до 31,0 % + 1,5; супрессоров до 16,3 % + 0,9; наблюдается повышение иммунорегуляторного коэффициента до 1,96 + 0,3. При ХАГД регистрируется увеличение содержания в крови:

- т-хелперов;
- т-супрессоров;
- иммунорегуляторного коэффициента.

Комбинированное применение виферона и Т-активина более эффективно, а выраженность

иммуномодулирующего эффекта Т-активина и виферона прямо пропорциональна тяжести исходных нарушений. При обследовании интерферонового статуса выявлялось снижение показателей альфа и гамма-интерферонов. Полученные данные свидетельствуют о неполноценности главных эффекторов гуморального звена фагоцитарной системы — комплемента и интерфероногенеза — у больных ХГВ и ХАГД. Выявленные нами недостаточность системы интерферона и функциональная неполноценность системы мононуклеарных фагоцитов послужила основанием для назначения виферона в качестве терапевтического средства больным ХГВ и ХГД. Под влиянием виферона наблюдались положительные изменения показателей клеточного и гуморального иммунитета. Дефицит общего количества Т-клеток и иммунорегуляторный дисбаланс, регистрируемый до начала лечения, значительно уменьшился по окончании терапии. Значительно улучшились также и показатели ЦИК: до и после проведенной терапии они были в 3 раза выше показателей нормы. Для выявления скрыто протекающих хронических гепатитов В, Д, С целесообразно определение серологических профилей этих инфекций. Для оценки выраженности иммунодефицитного состояния при хроническом гепатите необходимо определение информативного комплекса иммунологических показателей (Т-хелперы, Т-супрессоры, иммунорегуляторный коэффициент).

Библиографический список

1. Некоторые рекомендации об эпидемиологическом надзоре за вирусными гепатитами среди населения крупного города // в журнале “*Suc khoe*” - *Bentre* (Вьетнам) - п. 44 - 8/1997 - р.5 (на Вьетнамском языке).
1. Эпидемиологический контроль за вирусными гепатитами // в газете “*Dong Khoi*” - *Bentre* (Вьетнам), 1997 - п. 1448 - р. 5 (на Вьетнамском языке).
1. Система эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами среди населения города // методические рекомендации - Хошимин, 1997 (соавт. Т.В.Сологуб, В.В.Нечаев, Фан Чонг Лан).
1. WHO - “Control of hepatitis B”, 1992; WHO “Hepatitis B: Immunisation of new borne infants”, 1992; Takusei U et al., 1994; Lee S. S., 1996; “Мировой опыт профилактики гепатита В” - SmithKline Beecham- 1997.
1. Hoang T.N. и Nguyen T.V., 1991 г., *WER*, 1997.
1. Соринсон С.Н., Шувалова Е.П., Осипова ГИ . 1996 Медицина;
1. Lefkowitz J.H.; Maynard J.E., 1987.
1. Апросина З.Г, Серов В.В.; Логинов А.С.. Аруин Л.И., Галайко А.А.1990 Инфекционные заболевания;
1. Popper H., Hoofnagle J.H., 1987; Sherlock S., 1990.
1. Кошиль О.И., Лобзин Ю.В., Мукомолов СЛ., 1996; Чешик С.Г. и др., 1996; Шувалова Е.П., Рахманова А.Г. и др., 1995; Bradley D.W. 1990).
1. Нисевич Н.И. и др.,1995; Alexander G.J.M., 1990; Vyas G.N., Dienstag J.L., 1990.
1. Соринсон С.Н., 1995; Шувалова Е.П., Осипова ГИ . 1996; Lefkowitz J.H., 1987; Maynard J.E., 1987.
1. Апросина З.Г, Серов В.В., 1996; Логинов А.С.. Аруин Л.И., Галайко А.А.1990; Popper H., Hoofnagle J.H., 1987; Sherlock S., 1990.
1. Кошиль О.И., Лобзин Ю.В., Мукомолов СЛ., 1996; Чешик С.Г. и др., 1996; Шувалова Е.П., Рахманова А.Г. и др., 1995; Bradley D.W. 1990).
1. Нисевич Н.И. и др.,1995; Alexander G.J.M., 1990; Vyas G.N., Dienstag J.L., 1990.
1. Блохина Н.П., и др., 1995; Змызгова А.В., 1996; Яковенко Э.П., 1996.
1. Кокарева Л.Н., 1995; Лучшев В.И., 1996; Hoofnagle J.H., 1989.
1. Змызгова А.В., Максимов С.Л., Фомина Т.Н.,1996.