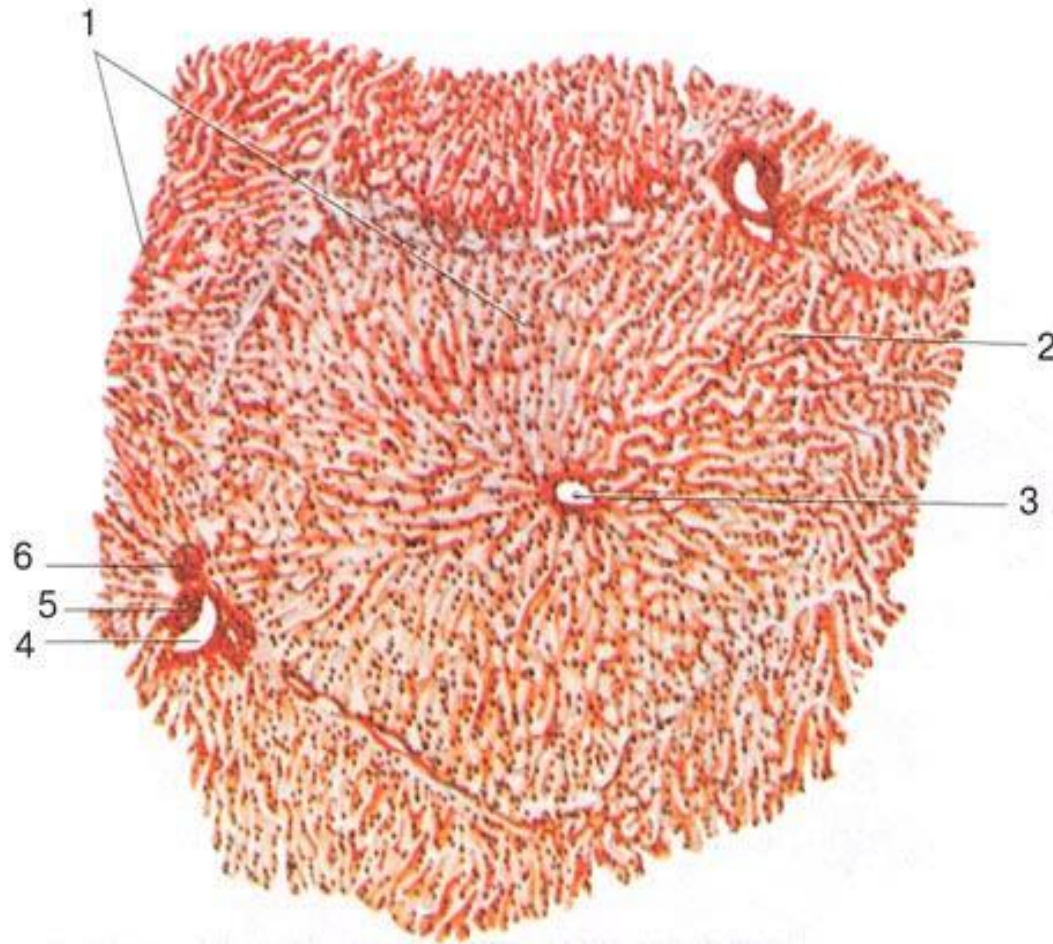


Хронический гепатит

Д.м.н., профессор Чибыева Л.Г.

Гистологическое строение дольки печени.



1. Дольки печени, *lobuli hepatis*.
2. Синусоид.
3. Центральная вена, *v. centralis*.
4. Междольковая портальная вена, *v. interlobularis*.
5. Междольковая артерия, *a. interlobularis*.
6. Междольковые протоки, *ductuli interlobulares*.

Хронический гепатит

- **Хронический гепатит – это воспалительное заболевание печени (некро-воспалительное), продолжающееся более 6 мес., но еще не трансформировавшееся в цирроз печени.**
- **ХГ чаще всего связан с вирусом гепатита В, С, и D, но сюда включаются и другие формы (аутоиммунный, лекарственный и др.)**

Классификация

- *В основном соответствует рекомендациям Международного конгресса гастроэнтерологов – Лос-Анджелос, 1994.*
- *По этиологии и патогенезу:*
 1. **Хронический вирусный гепатит В.**
 2. **Хронический вирусный гепатит Д (дельта).**
 3. **Хронический вирусный гепатит С.**
 4. **Неопределенный хронический вирусный гепатит (вирусы F, g, агент gV).**

5. Аутоиммунный гепатит:

- а) тип 1 (анти-SMA, анти-ANA - позитивный);**
- б) тип 2 (анти- α М1 - позитивный);**
- в) тип 3 (анти S α A позитив).**

6. Лекарственно-индуцированный ХГ.

7. Криптогенный (неустановленной этиологии) ХГ.

Примечание

- 1. Анти-ANA-антиядерные аутоантитела.
Анти-SMA-аутоантитела к гладкомышечным
элементам печени (анти-F-активные) и др.;
Анти- α КМ 1-аутоантитела к микросомам печени и
почек;
Анти-S α A аутоантитела к солюбилизированному
печеночному антигену.**

● **По клинико-биохимическим и гистологическим критериям.**

1. Степень активности (определяется тяжестью некро-воспалительного процесса в печени):

А) минимальная;

Б) слабовыраженная;

В) умеренно-выраженная;

Г) выраженная (информативны и биохимические показатели и прежде всего уровень трансаминаз).

При вирусных гепатитах необходимо установить фазу вирусной инфекции:

А) фаза репликация (HBeAg+ при ХВГ);

Б) фаза интеграции (HBsAg при ХВГ).

Активность некрОВОспалительного процесса:

«мягкая» форма ХГ - АЛАТ <3 норм;

умеренная - АЛАТ 3-10 норм;

тяжелая - АЛАТ >10 норм.

2. Стадия ХГ (определяется распространённостью фиброза):

0 – фиброз отсутствует;

1 стадия – слабовыраженный перипортальный фиброз;

2 стадия – умеренный фиброз с портопортальными септами;

3 стадия – выраженный фиброз с портально-центрными септами;

4 стадия – цирроз печени (степень тяжести и стадия цирроза определяется выраженностью портальной гипертензии и печеночноклеточной недостаточностью).

Международная классификация болезней (МКБ-10)

1. Хронический активный гепатит (люпоидный гепатит). Не классифицированный в других рубриках. (Шифр К 73.2)
2. Хронический вирусный гепатит. (В 18)
3. Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом (вирусом) (В 18.0) или хронический вирусный гепатит В без дельта-агента (вируса). (В 18.1)
4. Хронический вирусный гепатит С. (В 18.2)

Клинические проявления

- Ведущие клинические синдромы:
 1. Синдром правого подреберья.
 2. Синдром желтухи.
 3. Гепатолиенальный синдром.
 4. Диспептический синдром.
 5. Геморрагический синдром.
 6. Синдром печеночно-клеточной недостаточности.
 7. Астенический синдром.

- В период обострения у 1/3 больных проявляются повторными эпизодами желтухи
- Астеновегетативный синдром в виде слабости, выраженной утомляемости, снижение работоспособности, раздражительности, нервозности, ипохондрии, депрессии, характерное похудание
- Боли в правом подреберье, тяжести, дискомфорта.

- **Диспепсические жалобы: тошнота, иногда рвота, вздутие живота и др.**
- **Синдром «малой печеночной недостаточности» проявляется бессонницей ночью и сонливостью днем, кровоточивостью, преходящей желтухой и транзиторным асцитом, кожный зуд связанный холестазом, при высокой активности ХГВ «печеночные знаки» - печеночные ладони, телеангиэктазии («сосудистые звездочки»).**
- **При пальпации печень увеличена, умеренно плотная, край слегка заострен, болезненный. Редко спленомегалия.**

Хронический гепатит В

- Течение разнообразное, может наблюдаться спонтанная элиминация вирусных маркеров с длительной клинической ремиссией, а с другой – тяжелые, непрерывно рецидивирующие формы. (период репликации и интеграции вируса)
- При активном течении ХГВ может закончиться ЦП.

Хронический гепатит С

- Острая форма гепатита С часто переходит в хроническую. Развивается исподволь без каких либо клинических признаков перенесенного острого гепатита.
- Клиника ХГС стертая, нечетко выраженная, может начаться анорексией, слабостью, недомоганием, диспепсическим синдромом (тошнота), отмечается гепатомегалия.
- Границы между обострениями и ремиссиями чаще всего размыты.
- АЛТ слабовыраженной активностью (1,5-3 раза), при выраженной активности (5-7 раз выше нормы)

- Вирус гепатита С называют «ласковой убийцей», клиника малосимптомная иногда диагностируется в стадии цирроза печени и может быстро прогрессировать в терминальной стадии цирроза.
- Достаточно часто трансформируется в цирроз - рак печени (гепатома)

Хронический гепатит Д

- Является исходом острого гепатита Д, протекающий преимущественно в виде суперинфекции у больных ХВГ-В.
- Течение обычно тяжелое с выраженными симптомами печеночно-клеточной недостаточности: выраженная слабость, сонливость днем и бессонница ночью, кровоточивость, падение массы тела, желтуха, кожный зуд, печень увеличена, могут быть системные поражения
- Быстрое прогрессирование с формированием цирроза печени

Аутоиммунный гепатит

- Характеризуется наличием высоких титров циркулирующих тканевых антител, гипергаммаглобулинемией и отсутствием других причин вызывающих ХГ.
- Заболевание развивается у молодых девушек и женщин в возрасте от 12 до 25 лет, реже в период менопаузы.

Аутоиммунный гепатит является системным заболеванием сопровождается поражением кожи, серозных оболочек и ряда внутренних органов (сердце, толстая кишка, почки, слизистые оболочки, эндокринные железы).

Клинические проявления аутоиммунного гепатита

Весьма многообразны:

Медленно прогрессирующая, резко выраженная желтуха, лихорадка, фебрильная температура, артралгии крупных суставов, миалгии, геморрагические высыпания

Объективно:

- Печеночные знаки
- Гепатомегалия
- Спленомегалия и асцит встречаются редко

Диагностика

Обязательные исследования:

1. **Общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов и тромбоцитов.**
2. **Группа крови.**
3. **Копрограмма.**
4. **Анализ кала на скрытую кровь.**
5. **Синдром воспаления (СОЭ, Le, СРБ, фибриноген, общий белок и белковые фракции, осадочные реакции).**
6. **Синдром цитолиза (АЛАТ, АСАТ, γ -ГТП, щелочная фосфотаза, холестерин, билирубин).**

Клиническая трактовка лабораторных показателей при заболеваниях печени

Лабораторные показатели	Уровень в крови	Клиническая интерпретация
Билирубин общий с преобладанием неконъюгированного	Повышен	<ol style="list-style-type: none"> 1) Гемолиз эритроцитов (+повышение ретикулоцитов, ЛДГ) 2) Синдром Жильбера 3) Печеночно – клеточная дисфункция (конкурентная неконъюгированная гипербилирубинемия)
Билирубин общий, с преобладанием конъюгированного	Повышен	<ol style="list-style-type: none"> 1) Некрозы гепатоцитов (+ повышение уровня АЛТ И АСТ) – высокая активность! 2) Холестаз (+ повышение уровня ЩФ, ГГТП)
АлАТ, АсАТ	Повышен	Некрозы гепатоцитов. Отражает степень активности процесса (низкая активность- до 2 норм, умеренная – от 2 до 5 и высокая – свыше 5 норм
АлАТ, АсАТ	N	Отсутствие некрозов или низкая активность процесса

лабораторных показателей при заболеваниях печени

Лабораторные показатели	Уровень в крови	Клиническая интерпретация
Щелочная фосфатаза (ЩФ), γ-глутамилтранспептидаза (ГГТП)	Повышен Повышен	1) Холестаз на уровне печеночной дольки (ЩФ менее 2 норм) 2) Холестаз на уровне печеночных и внепеченочных желчных протоков (ЩФ более 2 норм + кожный зуд)
ЩФ ГГТП	Повышен N	Холестаз отсутствует
ГГТП	Повышен	Токсические поражения печени Гепатоцеллюлярный холестаз
Альбумины, протромбиновый индекс	Снижен	Гепатоцеллюлярная недостаточность (резкое уменьшение количества печеночных клеток за счет некроза или развития ЦП)
Гаммаглобулины	Повышен	Иммунные механизмы - до полутора норм Аутоиммунные нарушения- свыше полутора норм
Сывороточное железо, ферритин	Повышен	Некрозы гепатоцитов (гемохроматоз, вторичное накопление железа в печени)

Специальные исследования:

1. Серологические исследования:

Синдром иммунного воспаления: ЦИК, IgA, M, G, T, Ts, В-лимфоциты, комплемент, иммунологический метод определения реакции антиген-антитело (HBsAg, HBcAG, HBeAg, pre-S антиген, IgM, g, анти HBs, анти HBcIgM).

- 2. Молекулярнобиологический метод, позволяющий выявить ДНК-ВГ непосредственно, либо с помощью определения вирусспецифического фермента ДНК-полимеразом (т.н. цепная полимеразная реакция, при проведении которой удастся «искусственно» размножить небольшие ДНК-ВГ в одном миллилитре).**

Инструментальные исследования:

1. Пункционная биопсия печени.
2. УЗИ-исследование печени, поджелудочной железы, селезенки, желчного пузыря, почек.
3. ФЭГДС.
4. Непрямая эластография печени - определение плотности, степень фиброза печеночной ткани.
5. доплеровское исследование сосудов печени
6. колоноскопия или ректороманоскопия по показаниям
7. магнитно-резонансная томография или компьютерная томография по показаниям

Дополнительные исследования (по показаниям):

- 1. Определение в крови калия, натрия, меди, мочевой кислоты, ферритина, церулоплазмина, альфа-фетопротеина (гепатома), антигладкомышечные, антимитохондриальные и антинуклеарные антитела (при подозрении аутоиммунного гепатита или первичного билиарного цирроза печени), коагулограмма.**
- 2. Консультация специалистов (невролога, окулиста, хирурга, уролога, гинеколога и др.)**

Варианты клинического диагноза:

1. **Хронический вирусный гепатит В. Мягкая форма. I стадия.**
2. **Хронический вирусный гепатит С. Выраженная активность. II стадия.**
3. **Неопределенный ХВН (F, G, агент “GB”). Тяжелое течение. II стадия.**
4. **Аутоиммунный гепатит. Тяжелая форма, III стадия. Синдром гепатоцеллюлярной недостаточности.**

Лечение

1. **Диета** с исключением жаренных, копченых, маринованных блюд. Достаточное количество легкоусвояемых углеводов (300-500 г.), имульгированных жиров (20-40 г.), белков (100-120), поливитаминные препараты.
2. **Противопоказаны** физические, психоэмоциональные перегрузки, перегревание, переохлаждение, вакцинация. Исключение гепатотоксических препаратов.

3. Базисная терапия:

внутривенно капельно гемодез 200-300 мл в течение 3 дней, внутрь лактулозу 30-60-120 мл в сутки в 2-3 приема. Суточная доза препарата и продолжительность его приема (1 месяц и более) определяются состоянием пациента.

Для усиления дезинтоксикации в тяжелых случаях болезни внутривенно вводят 5% раствор глюкозы (800 – 1200 мл/сут. + инсулин), гепастерил А (1500 – 1000 мл/сут.), 5% раствор Альбумина и плазму (250 – 500 мл/сут.).

- **Лечение кишечного дисбактериоза.**
- **Ферментативные препараты не содержащие желчи (Панкреатин, Креон, Мезим-форте, Трифермент и др.).**
- **Курс лечения комплексом витаминов.**
- **Гепатопротекторы (Эссенциале, Адеметионин (гептрал), Легалон, Гепабене, Силимарин, Ребамипид и др.).**
- **Лечение сопутствующих заболеваний (чаще всего болезней органов пищеварения).**

3. Хронический вирусный гепатит В.

- 1) **Немодифицированные и модифицированные интерфероны.** (Пегилированный, модифицированный, интерферон – это молекула интерферона, связанная с полиэтиленгликолем (ПЭГ). Присоединение ПЭГ к молекуле интерферона позволяет интерферону медленнее абсорбироваться организмом, что продлевает его действие. Тогда как обычный интерферон требует приема трех доз в неделю, пегилированный интерферон можно использовать всего один раз в неделю.) **α -2a или α -2b интерферон подкожно 5000000 МЕ** ежедневно (чаще используется в Европе) или **10 млн ЕД 3 раза** в неделю (чаще применяется в США) **в течение 4-6 месяцев** или **пегилированные интерферон α -2a 180 мкг/в неделю** или **α -2b 1,5 мкг/кг/в неделю** в течение года.
- 2) **Базисная терапия.**

3) Включение в терапию цитостатиков, глюкокортикоидов, специфических иммунокорректоров 1 определяется стадией заболевания. В сочетанной медикаментозной и немедикаментозной терапии (репликативная, интеграционная), данными гистологического исследования, ферментативной активностью процесса и др.

- 4) При отсутствии эффекта, после перерыва возможно продолжить лечение интерфероном в вышеуказанных дозах после предварительного лечения преднизолоном в течение 4 недель.**

- Больным, инфицированным мутантным HBV ϵ – штаммом, α – интерферон вводится по 5-10 млн. МЕ 3 раза в неделю в течение 12 мес.**

Для повышения эффективности лечения в последние годы врачи применяют одновременно 2 и даже 3 противовирусных препарата.

Комбинированное лечение остается на сегодняшний день наиболее перспективным при хроническом гепатите В. В настоящее время проводятся клинические исследования сочетания ламивудина с пегилированной формой альфа-интерферона.

При наличии противопоказаний к интерферонотерапии, при низкой активности ХВГ по лабораторным данным и высокой вирусной нагрузке используют нуклеозидные или нуклеотидные аналоги: Ламивудин 100 мг/сутки, Адефовир 10мг/сутки, Энтекавир 0,5 мг/сут, Телбивудин 600мг/сут. Лечение проводится 3-5 лет.

● Хронический вирусный гепатит С.

1. **Внутримышечно альфа-интерферон (интрон-А, вэллферон, роферон и др. аналоги) по 3000000 МЕ 3 раза в неделю в течение 2 месяцев и далее в зависимости от эффективности терапии: при нормализации или снижении уровня аминотрансфераз продолжать введение интерферона в первоначальной или более высокой дозе еще в течение 6 месяцев; при отсутствии положительной динамики введение альфа-интерферона прекратить!**

Возможно комбинированное использование альфа-интерферона (по 3000000 МЕ 3 раза в неделю) и эссенциале (по 6 капсул в день) в течение 6 месяцев. При получении эффекта – прием эссенциале по 6 капсул в день в течение последующих 6 месяцев или гептрал в/м или в/в по 400-800 мг (5-10 мл) в день 1-3 нед. Далее per os по 800-1600 мг/сут между приемами пищи (глотать не разжевывая) 2-4 нед.

- 2. В случае наличия в сыворотке крови анти-НСV и РНК-НСV, в возрасте до 5 лет – базисная терапия (гемодез, лактулоза) 7-10 дней.**

Аутоиммунный гепатит.

- 1. Преднизолон 30 мг в сутки в течение 1 месяца, далее ежемесячную дозу уменьшают на 5 мг до уровня поддерживающей дозы (10 мг/сут), которая остается на несколько лет.**
- 2. Азотиаприн – первоначально 50 мг/сут, поддерживающая доза 25 мг в сутки в течение нескольких лет.**
- 3. Симптоматическая терапия – в основном это полиферментные препараты поджелудочной железы (креон или панцитрат по 1 капсуле перед едой 3 раза в день в течение 2 недель ежеквартально). Другие варианты лечения определяются течением болезни.**

- **Хронический вирусный гепатит дельта (Д).**
При наличии в сыворотке крови HBsAg и РНК-HVD:
 1. Внутримышечно альфа-интерферон (интрон-А, вэллферон, роферон и др. аналоги) по 5000000 МЕ 3 раза в неделю, при отсутствии эффекта доза увеличивается до 10000000 МЕ 3 раза в неделю до 12 месяцев.
 2. Базисная терапия на 7-10 дней.

Критерии эффективности лечения

- **Обеспечение ремиссии**
 - Первичная ремиссия** – нормализация АСАТ и АЛАТ в ходе лечения, подтвержденная повторными исследованиями ферментов, данными биопсии печени через 1 месяц.
 - Стабильная ремиссия** – нормальный уровень АСАТ и АЛАТ в течение 6 месяцев после лечения.

3. **Длительная ремиссия** – нормальный уровень АСАТ и АЛАТ в течение 2 лет после лечения.
4. **Отсутствие ремиссии** – положительная динамика АСАТ и АЛАТ отсутствие в ходе 3 месячного лечения.
5. **Рецидив заболевания** – повторное повышение уровня АСАТ и АЛАТ после достижения клинической и лабораторной ремиссии.

- **Средняя продолжительность лечения в стационаре – 3-4 недели.**

Диспансеризация

1. Кратность вызовов больного при доброкачественном течении ХГ 1-2 раза в год, при активном ХГ с умеренной активностью 3-4 раза в год, при активном ХГ с умеренной активностью 3-4 раза в год.

Объем исследований: анализ крови, мочи, билирубин, холестерин, осадочные реакции, органоспецифические ферменты.

Лечебные мероприятия: базисная терапия, гепатопротекторы.

При хроническом аутоиммунном гепатите больные наблюдаются терапевтом, гастроэнтерологом.

Лечение длительное, при необходимости используются кортикостероиды, цитостатики в поддерживающих дозах.

2. **Критерии эффективности диспансеризации:** уменьшение числа обследований, положительные морфологические изменения (при возможности выполнение пункционной биопсии печени), снижение сроков временной нетрудоспособности, обусловленной основным заболеванием.

3. **Санаторно-курортное лечение.** Возможно только при доброкачественном течении заболевания в стадии ремиссии. Больных можно направлять в Ессентуки, Железноводск, Боржоми, Карловы Вары, Трускавец, Моршин, Ундоры в санатории и санатории-профилактории местной зоны.



Благодарю за внимание