

**ГБОУ ВПО Российский Национальный Исследовательский
Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова**

*Кафедра факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова
(зав. кафедрой – д.м.н., проф. Шостак Н.А.)*

Заболевания печени: хронические гепатиты

*к.м.н., доцент Клименко Алеся Александровна
ассистент Кондрашов Артем Александрович*

**г. Москва
2015 г.**

ФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

Белковый обмен

Углеводный обмен

Липидный обмен

Обмен билирубина

**Детоксикационная и
клиренсная функции**

Обмен порфиринов

**Обмен гормонов и
катехоламинов**

Классификация болезней печени

1. ПАРЕНХИМАТОЗНЫЕ

- Гепатит (острый, хронический): вирусный, лекарственный, токсический
- Цирроз: алкогольный, постнекротический, билиарный, при гемохроматозе,
- Инфильтративные поражения печени: гликогенозы, липидозы и жировая дистрофия печени
- Объемные образования: печеночноклеточный рак, метастазы, абсцесс (гнойный, амебный), кисты (поликистоз печени, эхинококкоз)
- Функциональные нарушения, сопровождающиеся желтухой (наследственные или приобретенные): синдром Жильбера, Криглера—Найяра, Дубина—Джонсона и синдром Ротора

2. ГЕПАТОБИЛИАРНЫЕ

- Внепеченочная обструкция желчного протока (камнем, стриктурой, опухолью)
- Холангит (септический, первичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, лекарственный, токсический)

3. СОСУДИСТЫЕ

1. Застойная печень и сердечный цирроз печени
2. Тромбоз печеночных вен / воротной вены
 - Пилефлебит
 - Артериовенозные свищи

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ (ХГ)

группа заболеваний печени, вызываемых *различными причинами*, характеризующихся различной степенью выраженности печеночно-клеточного некроза и воспаления и протекающее без улучшения более 6 месяцев

МОРФОЛОГИЧЕСКИ:

диффузное воспалительно-дистрофическое поражение печени при сохранении долькового строения печени

КЛАССИФИКАЦИЯ ХГ

(международный конгресс гастроэнтерологов,
Лос-Анджелес, 1994 г.)

ПО ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗУ

1. Хронический вирусный гепатит В
 2. Хронический вирусный гепатит С
 3. Хронический вирусный гепатит D (дельта)
 4. Хронический вирусный гепатит неопределенный (вирусы F, G и др.)
 5. Аутоиммунный гепатит
 6. Лекарственно индуцированный
 7. Криптогенный (неустановленной этиологии)
 8. Недостаточность альфа1-антитрипсина
-
9. ***Болезнь Вестфаля-Коновалова-Вильсона***
 10. ***Первичный склерозирующий холангит***
 11. ***Первичный билиарный цирроз***

Клинические синдромы и симптомы, характерные для ХГ

- **Астеновегетативный синдром**
- **Диспептический синдром**
- **Боль в правом подреберье** (ноющие, тянущие боли и чувство тяжести в правом подреберье, не связанные с приемом пищи, но усиливающиеся при физической нагрузке и неудобном положении тела)
- **Синдром желтухи**
- **Холестаз**
- **Повышение температуры тела до субфебрильных цифр**
- **Снижение массы тела**
- **Гепатомегалия**
- **Геморрагический синдром**

Астеновегетативный синдром

- слабость
- утомляемость
- снижение работоспособности
- нарушение сна
- раздражительность
- подавленное настроение
- головные боли

Диспептический синдром

- снижение аппетита, анорексия
- сухость и горечь во рту
- вздутие живота
- неустойчивый стул
- тошнота, реже рвота
- отрыжка
- плохая переносимость жирной пищи и алкоголя

СИНДРОМ ХОЛЕСТАЗА

При нарушении поступления желчи в кишечник

Ахоличный стул, билирубинурия, отсутствие уробилиногена в моче, стеаторея, синдром мальабсорбции

При обратном всасывании желчи в кровь

Желтуха, зуд кожи, гиперхолестеринемия, ксантомы

Проявления накопления желчи в гепатоцитах и желчных протоках

Анатомические

Усиление пигментации кожи, воспаление, пролиферация каналикул

Функциональные

Нарушение экскреции билирубина, ЩФ, желчных кислот, холестерина

Повреждение клеток печени

Незначительное повышение активности трансаминаз



Сосудистые звездочки



Пальмарная эритема

**Обусловлены артериовенозными
анастомозами**

Лабораторные синдромы при ХГ (1)

ЦИТОЛИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ:

- ↑ активности АЛТ (7-40 Ед/л)
- ↑ АСТ (7-40 Ед/л)
- ↑ ГГТП (15-106 Ед/л у муж. и до 10-66 Ед/л у жен.)
- ↑ глутаматдегидрогеназы (ГДГ)
- ↑ ЛДГ (100-340 Ед/л)

Лабораторные синдромы при ХГ (2)

МЕЗЕНХИМАЛЬНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ

СИНДРОМ:

- гипергаммаглобулинемия (0-7 г/л или 14-21,5% от общего количества белка)
- повышение показателей тимоловой пробы (0-7 ед. по Маклагану или 3-30 ед. по Венсану)
- ↑ СОЭ
- ↑ СРБ
- ↑ серомукоида

Лабораторные синдромы при ХГ (3)

ХОЛЕСТАТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ:

- ↑ уровня прямого билирубина (0-3,4 ммоль/л)
- ↑ ЩФ (38-126 усл. ед.)
- ↑ ГГТП (м: 20-76 усл. ед.; ж: 12-54 усл. ед.),
- ↑ лейцинаминопептидазы
- ↑ 5-нуклеотидазы (2-17 ед.)
- ↑ содержания холестерина (<5,18 ммоль/л; 5,18-6,19 – умеренно повышенный)
- ↑ желчных кислот (натошак – 6-7 ммоль/л)

Лабораторные синдромы при ХГ (4)

ГЕПАТОДЕПРЕССИВНЫЙ СИНДРОМ

(или СИНДРОМ ПЕЧЕНОЧНО-КЛЕТОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ):

- гипербилирубинемия за счет прямой фракции
- ↓ альбуминов (35-50 г/л)
- ↓ протромбина (ПТИ 80-120 %; МНО 0,85-1,15)
- ↓ трансферрина
- ↓ проконвертина (фактор VII) – витамин К-зависимый (80-120%)
- ↓ проакцелерина (фактор V) – витамин К-независимый (80-120%)

Минимальный перечень серологических исследований у больных с ХГ

1. Минимальный набор: HB_sAg, anti-HBcore, anti-HCV
2. В случае обнаружения HB_sAg целесообразно исследовать anti-HBcore IgM, ДНК HBV; в случаях обнаружения anti-HCV следует исследовать РНК HCV
3. У лиц с «изолированными» anti-HBcore целесообразно исследование ДНК HBV и РНК HCV

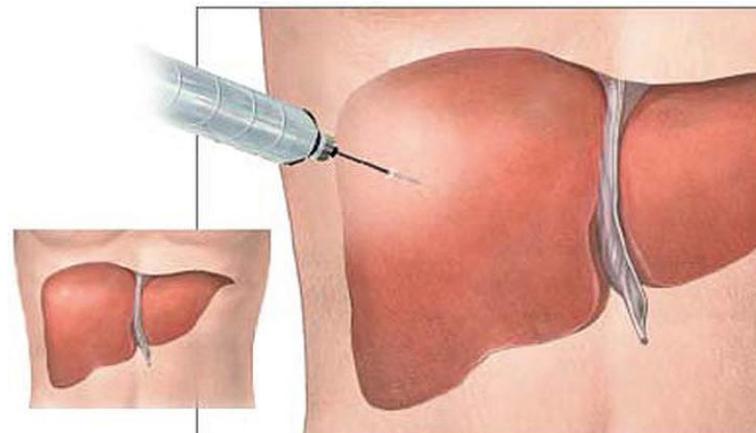
Инструментальные методы диагностики

- ❖ УЗИ печени и билиарной системы
- ❖ МРТ и магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ)
- ❖ Рентгенологические методы исследования
- ❖ Ангиографические исследования (целиако-, спленопорто- и венокавография)
- ❖ Компьютерная томография печени
- ❖ ПЭТ
- ❖ Радионуклеидное сканирование (сцинтиграфия)
- ❖ ***ПУНКЦИОННАЯ ЧРЕСКОЖНАЯ БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ (ПБП) – ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ДИАГНОСТИКИ (!)***
- ❖ Лапароскопические методы исследования
- ❖ Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография

В настоящее время **пункционная биопсия** остается одним из основных методов диагностики заболеваний печени, поскольку может **ответить на вопрос**, какой патологический процесс имеется в печени, а также, более или менее точно описать выраженность этого процесса:

❑ **ОЦЕНКА НЕКРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ (ИНДЕКС ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ, ИГА)**

❑ **СТАДИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ С ПОМОЩЬЮ ПОЛУКОЛИЧЕСТВЕННЫХ ШКАЛ**



Основные критерии ИГА ХГ

(Desmet V. et al., 1994)

КРИТЕРИИ	ЦИФРОВОЙ ИНДЕКС
Перипортальные некрозы с наличием мостовидных некрозов или без них	0-10
Интралобулярная дегенерация и фокальный некроз	0-4
Портальное воспаление	0-4
Фиброз	0-4

- **1-3 балла** – *ХГ с минимальной активностью*
- **4-8 баллов** – *слабо выраженный ХГ*
- **9-12 баллов** – *умерено выраженный ХГ*
- **13-18 баллов** – *тяжелый ХГ*



Хронические вирусные гепатиты

- Течение ХВГ может быть бессимптомным, а может быть указанием на перенесенный острый вирусный гепатит

В патогенезе важны 2 фактора:

- Вирусная репликация
- Иммунный ответ больного



Хронический вирусный гепатит В (ХГВ)

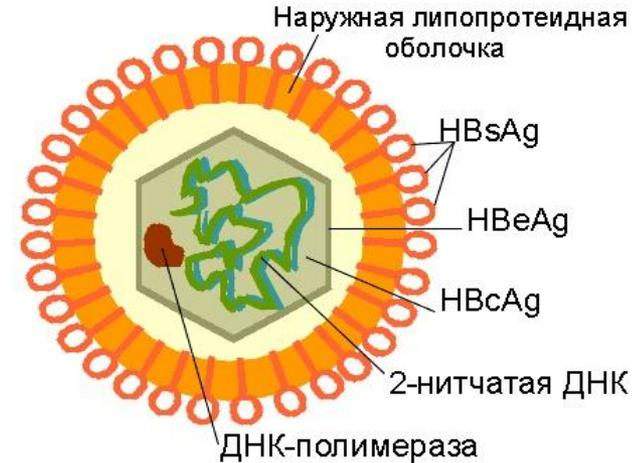
Эпидемиология ХГВ

- ✓ 1/3 населения всего мира имеют признаки наличия HBV-инфекции
- ✓ около 400 млн человек страдает хроническим гепатитом В
- ✓ более 1 млн человек ежегодно умирает от HBV-инфекции (9 место среди причин смерти в мире)
- ✓ заболеваемость ХГВ в России увеличилась в 1,4 раза (12,6 случаев на 100 тыс. человек в 2012 г.), а распространенность ХГВ в России – 43,5 на 100 тыс. населения
- ✓ ежегодный риск развития цирроза печени при ХГВ составляет 5-9%, а гепатоцеллюлярной карциномы – 0,3-0,6%

ЭТИОЛОГИЯ

Вирус гепатита В

- ❑ ДНК-содержащий вирус из *семейства гепаднавирусов рода Orthohepadnavirus*
- ❑ имеет сферическую форму, диаметр 40-48 нм

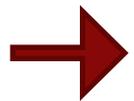


- ❑ ДНК HBV включает 4 гена:

- ✓ **S-ген** (кодирует синтез поверхностного антигена оболочки – HB_sAg)
 - ✓ **C-ген** (кодирует синтез основного белка нуклеокапсида – HB_cAg , а также HB_eAg)
 - ✓ **P-ген** (кодирует информацию о ДНК-полимеразе)
 - ✓ **X-ген** (несет информацию о X-белке)
- ❑ Выделяют 8 генотипов (A-H): **в России превалирует генотип D, реже A**

ПАТОГЕНЕЗ – репликативная фаза

- 1) После адсорбции вируса на поверхности гепатоцита происходит разрушение его наружной оболочки, и нуклеокапсид проникает внутрь клетки, а затем в ядро
- 2) Вирусная ДНК-полимераза реплицирует ДНК HBV, а все вирусные субкомпоненты кодируются в большом количестве
- 3) Вновь синтезированные нуклеокапсиды: часть поступает в ядро гепатоцитов, часть собирается в полноценный вирион (с HB_sAg) и поступает в кровь



Способствует длительной персистенции вируса в организме и обуславливает сложность иммуноопосредованной элиминации вируса (5-10% хронизации)

ПАТОГЕНЕЗ – фаза интеграции

Взаимодействие HBV с клеткой может приводить к

ИНТЕГРАЦИИ сегментов ДНК HBV в геном гепатоцита.

Клеточная ДНК с интегрированной в нее вирусной ДНК может

существовать *пожизненно*, при этом с интегрированной ДНК

может считываться информация о HB_sAg

Вирусно-иммунологическая концепция патогенез ВГВ

Экспрессия антигенов HBV на
клеточной оболочке ГЕПАТОЦИТОВ

Активация
цитотоксических Т-лимфоцитов

Пролиферация и образование клонов антиген-
специфических киллерных клеток

Преобладание CD4⁺-Т1-хелперов
и CD8⁺-цитотоксических
Т-лимфоцитов

Элиминация вируса из
организма

Преобладание CD4⁺-Т2-
лимфоцитов (гуморальный
ответ)

Разрушение инфицированных
гепатоцитов, но нет элиминации вируса-
персистенция вируса в организме –
ХРОНИЗАЦИЯ ИНФЕКЦИИ

Для ВГВ характерно **циклическое течение**
Инкубационный период – **45-180 дней**

ОСТРЫЙ ГЕПАТИТ В (периоды):

- **преджелтушный** (1-5 нед.) – астеновегетативный и диспепсический синдромы, артралгии (20-30%), уртикарная сыпь, ↑ t° тела, кожный зуд, гепатомегалия, цитолитический синдром
- **желтушный** (2-6 нед.) – ухудшение состояния (нарастает слабость, анорексия, сухость и горечь во рту), НО исчезают артралгии и нормализуется t° тела, усиление кожного зуда, желтуха (зеленоватый или серо-зеленый оттенок кожи)
- **ИСХОДЫ:**
 - ✓ выздоровление (у 90% больных в течение 1-6 мес.)
 - ✓ формирование ХГВ (10%)
 - ✓ летальный исход (1%)

Фаза хронической HBV-инфекции	Активность АЛТ	Гистология печени. Индекс активности – А, стадия фиброза – F по METAVIR	Уровень ДНК HBV, копий/мл	HB _E Ag	HB _S Ag
Иммунно-толерантная фаза	Норма	Минимальная активность, минимальный фиброз (A 0-1, F 0-1)	Очень высокий (>>104)	+	+
HB _E Ag-положительный ХГВ	Повышена	Степень активности выше минимальной с различной степенью выраженности фиброза (A 2 и/или F 2-3)	Высокий (>104)	+	+
HB _E Ag-негативный ХГВ	Повышена постоянно или носит волнообразный характер	Степень активности выше минимальной с различной степенью выраженности фиброза (A 2 и/или F 2-3)	От минимально определяемой до высокого и очень высокого	-	+
Реактивация хронической HBV-инфекции	Повышена	Степень активности выше минимальной с различной степенью выраженности фиброза (A 2 и/или F 2-3)	От минимально определяемой до высокого и очень высокого	Иногда в сочетании с анти-HB _C IgM	+
Неактивное носительство HB _S Ag	Норма	Минимальная активность или ее отсутствие, минимальный фиброз	Низкий (≤ 103) или неопределяемый	-	+

Показания к лечению базируются на анализе комбинации 3 показателей (EASL Clinical Practice Guidelines, 2012)

- уровня вирусной нагрузки
- сывороточной активности АЛТ
- гистологически (морфологически) установленной степени активности и стадии гепатита



Противовирусная терапия рекомендуется при наличии следующих условий

- уровня ДНК HBV в крови ≥ 2000 МЕ/мл (10 000 копий/мл)
- и/или активность АЛТ выше ВГН
- по результатам пункционной биопсии печени (шкала METAVIR) диагностирована умеренная/высокая активность гепатита и/или умеренно/значительно выраженный фиброз (A 2 и/или F 2 и выше)

Основные классы препаратов для лечения ХГВ

1. Интерфероны- α (ИНФ- α):

- ▣ ИНФ- α короткого действия (*Интрон, Роферон, Альфаферон, Реаферон, Интераль*): по 5 000 000 Ед ежедневно или 10 000 000 Ед через день в течение 16 нед. (подкожно или в/м)
- ▣ пегилированные ИНФ: ПЭГ-ИНФ- α 2а (*Пегасис*) 180 мкг/нед., ПЭГ-ИНФ- α 2b (*ПегИнтрон*) – в дозе 1,5 мкг/кг/нед. в течение 48 нед.

2. Нуклеозидные аналоги:

- ▣ *ламивудин* (Зеффикс)* 100 мг/сут., *энтекавир* (Бараклюд)* 0,5 мг/сут., *телбивудин* (Себиво)* 600 мг/сут. – не менее 12 месяцев, желательно до достижения HB_E -сероконверсии

* препараты, зарегистрированные в
России



Хронический вирусный гепатит С (ХГС)

ЭТИОЛОГИЯ

Вирус гепатита С

❑ РНК-содержащий вирус из *семейства Flaviviridae* рода *Hepacivirus*

❑ имеет сферическую форму, диаметр 50 нм

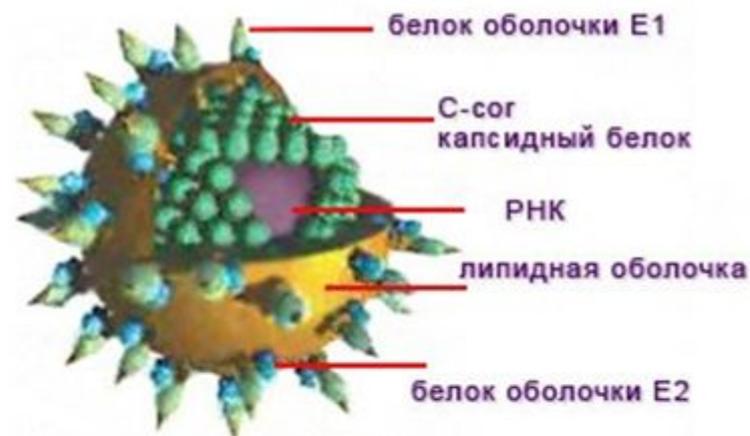
❑ геном – однонитевая линейная молекула РНК

❑ Выделяют 6 генотипов и свыше 100 субтипов HCV: **в России преимущественно распространены 1b и 3a генотипы**

❑ высокая мутационная способность

❑ у 50-80% лиц, перенесших острую форму болезни, происходит формирование хронического гепатита

❑ Механизмы заражения: *естественный* (вертикальный, контактный) и *искусственный* (артифициальный)



ПАТОГЕНЕЗ

- 1) После прикрепления вируса к клетке его оболочка сливается с клеточной мембраной и HCV проникает в гепатоцит путем **эндоцитоза**.
- 2) В цитоплазме гепатоцита происходит «раздевание» вириона и высвобождение вирусной плюс-РНК вируса гепатита С в цитозоль.
- 3) Плюс-РНК HCV выступает как матричная РНК, с которой транслируются белки вируса – синтезируется полипротеин, из которого под действием протеаз клетки и вируса образуется 10 белков HCV
- 4) Сборка новых вирусных частиц
- 5) Секреция из гепатоцита через аппарат Гольджи путем **экзоцитоза**

Инкубационный период – **2-26 недель (!)**

ОСТРЫЙ ГЕПАТИТ С (периоды):

- **преджелтушный** (до 2 нед.) – у 20% больных может отсутствовать; астеновегетативный синдром, реже – артралгии и кожный зуд.
- **желтушный** – в 50-80% случаев отсутствует; протекает легче, чем при других парентеральных гепатитах
- **ИСХОДЫ:**
 - ✓ выздоровление (20-50%)
 - ✓ формирование хронического ВГС (50-80%)
 - ✓ летальный исход (~1-2% - при фульминантном течении)

HSV-ассоциированные заболевания/состояния

ВЗАИМОСВЯЗЬ (обусловлена тем, что вирус может реплицироваться и в клетках периферической крови, особенно В-лимфоцитах)

Высокая	Средняя	Низкая
<ul style="list-style-type: none">• Смешанная криоглобулинемия	<ul style="list-style-type: none">• Артрит• Сиалоденит	<ul style="list-style-type: none">• Синдром Шегрена• Поли/дерматомиозит• Узловатая эритема
<ul style="list-style-type: none">• Гепатоцеллюлярный рак	<ul style="list-style-type: none">• В-клеточная неходжкинская лимфома• Сахарный диабет 2 типа• Гломерулонефрит• Аутоиммунный тиреоидит• Поздняя кожная порфирия	<ul style="list-style-type: none">• Рак щитовидной железы

Пункционную биопсию печени проводят при хронической HCV- инфекции

- ❖ Больным при отсутствии противовирусной терапии вне зависимости от генотипа вируса HCV для получения информации о стадии фиброза и прогнозе заболевания
- ❖ Пациентам с генотипом 1 HCV для решения вопроса о проведении противовирусной терапии
- ❖ При согласии больного на процедуру

ПБП необязательна:

- ❖ Больным с генотипом 2 и 3 HCV, т.к. 80% из них эффективно лечатся стандартной противовирусной терапией
- ❖ Больным с генотипом 1 при стойкой мотивации к лечению

Основные классы препаратов для лечения ХГС

1. Интерфероны- α (ИНФ- α) (противовирусное, иммуномодулирующее действие):
 - ▢ ИНФ- α короткого действия: ИНФ- α 2а, ИНФ- α 2b
 - ▢ пегилированные ИНФ (ПЭГ-ИНФ- α): ПЭГ-ИНФ- α 2а (*Пегасис*), ПЭГ-ИНФ- α 2b (*ПегИнтрон*)
2. Нуклеозидные аналоги (тормозят синтез вирусных РНК/ДНК): *рибавирин 15 мг/кг/сут*

ГЕНОТИПЫ 1 И 4–6

- ПЭГ-ИНФ- α 2а в дозе 180 мкг/нед *или* ПЭГ-ИНФ- α 2а в дозе 1,5 мкг/кг/нед **в комбинации с**
- рибавирином 15 мг/ кг/сут
- **Продолжительность терапии: *не менее 48 недель***

ГЕНОТИПЫ 2 И 3

- ПЭГ-ИНФ- α 2а в дозе 180 мкг/нед *или* ПЭГ-ИНФ- α 2а в дозе 1,5 мкг/кг/нед **в комбинации с**
- рибавирином 800 мг/сут (при ИМТ<25 кг/м²) и 15 мг/кг/ сут (при ИМТ>25 кг/м²)
- **Продолжительность терапии: *не менее 24 недель***

Пациентам, у которых имеются факторы, снижающие прогнозируемую эффективность терапии, рибавирин назначается в дозе 15 мг/кг/сут

Варианты вирусологического ответа при терапии ХГС

Варианты вирусологического ответа	Характеристика вирусологического ответа
Быстрый вирусологический ответ (БВО)	Через 4 нед лечения РНК HCV отсутствует (авиремия)
РАННИЙ ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ (РВО)	
Полный	РНК HCV выявляется через 4 нед лечения, но через 12 нед лечения РНК HCV отсутствует (авиремия)
Частичный	Через 12 нед лечения РНК HCV выявляется, однако уровень снижен на 2 \log_{10} и $>$ сравнению с исходным
ОТСУТСТВИЕ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА	
Полное	Через 12 нед лечения уровень РНК HCV снижен менее чем 2 \log_{10} и $>$ сравнению с исходным

Нежелательные явления при проведении ПВТ у больных с ХГС

I. Нежелательные явления, связанные преимущественно с применением ИФН-α:

- гриппоподобный синдром (лихорадка, головная боль, миалгия)
- астенический синдром
- снижение массы тела
- депрессивные расстройства
- нарушение функции щитовидной железы

II. Нежелательные явления, связанные преимущественно с применением рибавирина:

- гемолитическая анемия
- тошнота, диарея
- кожная сыпь, кожный зуд
- бессонница
- одышка, кашель
- тератогенный и эмбриотоксический эффект



Аутоиммунный гепатит (АИГ)

АИГ - хроническое рецидивирующее некрвоспалительное заболевание печени, с наличием типичных антител, повышением иммуноглобулинов (IgG) и хорошим ответом на иммуносупрессивную терапию

Эпидемиология АИГ

- ежегодная заболеваемость АИГ в Европе – 0,8-1,9 случаев на 100 тыс. населения
- распространенность АИГ – от 2,2 до 11,6-17 на 100 тыс. населения
- в основном развивается в детском и молодом возрасте, реже у лиц старшего возраста
- женщины : мужчины = 4 : 1

Клиническая картина АИГ

- **НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЖАЛОБЫ в начале заболевания** на усталость и утомляемость (до 60%), мышечные и суставные боли, лихорадку, боли в животе, сыпь на коже

- **НАЛИЧИЕ АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ:**
 - тиреоидит (10-23%)
 - сахарный диабет (СД) 1 типа (7-9%)
 - язвенный колит (2-8%)
 - ревматоидный артрит (2-5%)
 - целиакия (1-2%)
 - системная красная волчанка (1-2%)



Развернутая стадия АИГ

- Лихорадка до фебрильных цифр
- Прогрессирующая желтуха, синдром холестаза, цитолиза
- Артралгии, миалгии
- Рецидивирующая пурпура
- Системные проявления: плеврит, миокардит, перикардит, спленомегалия и др.

Лабораторные изменения при АИГ

1. Цитолитический синдром
2. Мезенхимально-воспалительный синдром
3. Наличие аутоантител:
 - ✧ антинуклеарные антитела – ANA
 - ✧ антитела к гладкой мускулатуре – SMA
 - ✧ антитела к микросомам печени и почек – ALKM-1
 - ✧ антитела к цитозолю печени – LC-1
 - ✧ антитела к растворимому антигену печени и/или поджелудочной железы – SLA/LP
 - ✧ перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела – рANCA (*прогностически важны при рецидивах, определяют тяжесть заболевания*)

На основании серологических маркеров

АИГ-1 (наиболее частый тип – 80%) – ANA и SMA: **выделено**

- ✓ пик заболевания в возрасте 16-30 лет
- ✓ чаще болеют женщины
- ✓ имеет аллели восприимчивости HLA DR3, DR4
- ✓ более тяжелое течение, ассоциации с другими аутоиммунных заболеваний (15% -34%): синовит, целиакия и язвенный колит
- ✓ хороший ответ на иммуносупрессивную терапию

АИГ-2 (встречается реже) – ALKM-1 и LC-1:

- ✓ чаще болеют дети
- ✓ более агрессивные клинические проявления
- ✓ часто сочетается с СД 1 типа, аутоиммунным тиреоидитом
- ✓ плохой ответ на иммуносупрессивную терапию

Упрощенный диагностический

(Международная группа по изучению АИГ, 2008)

		Баллы
Аутоантитела	<i>ANA или SMA или ALKM > 1:40</i>	1
	<i>ANA или SMF или ALKM > 1:80</i>	2
	<i>положительный SLA/LP</i>	
IgG (или γ -глобулины)	<i>> верхней границы нормы</i>	1
	<i>> в 1,10 выше верхней границы нормы</i>	2
Биопсия печени* (морфологическая картина)	<i>схожая с АИГ</i>	1
	<i>типичная гистологическая картина АИГ</i>	2
Отсутствие вирусного гепатита	<i>да</i>	2
	<i>нет</i>	0

При количестве баллов ≥ 6 – вероятный АИГ; ≥ 7 – достоверный АИГ

***Типичная:** (1) пограничный гепатит с лимфоцитарной/лимфоплазмочитарной инфильтрацией портальных трактов и распространением на дольки; (2) внутриклеточная миграция лейкоцитов; (3) формирование «розеток» в клетках печени.

Схожая: хронический гепатит с лимфотической инфильтрации без

1. **ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ПОКАЗАНА:**

- ❖ при 10-кратном повышении АСТ/АЛТ
- ❖ 5-кратном повышении АСТ + 2-кратное повышение γ -глобулинов

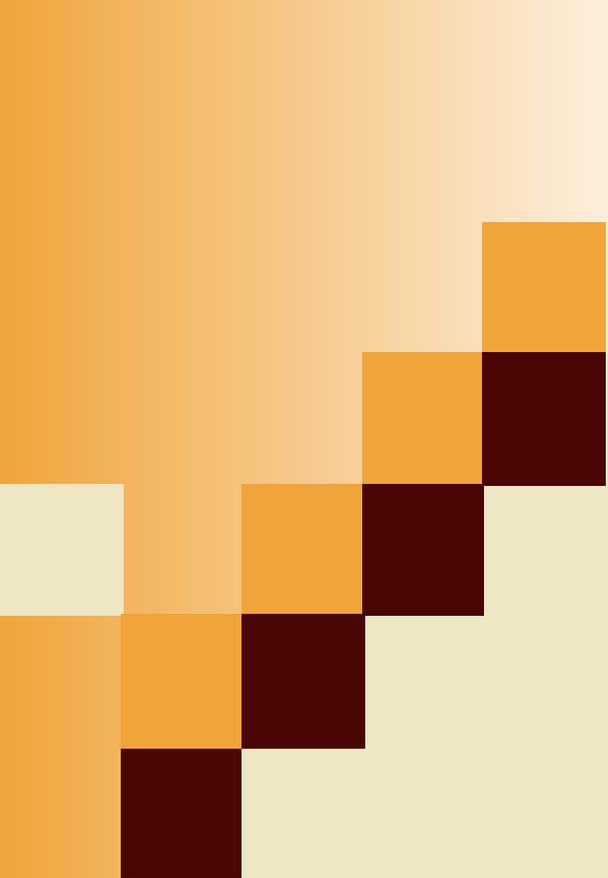
2. **ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ НЕ ПОКАЗАНА:**

- ❖ бессимптомное течение с нормальным уровнем АСТ и γ -глобулинов
- ❖ неактивный цирроз печени при условии динамического контроля каждые 3-6 мес.
- ❖ наличие тяжелых сопутствующих заболеваний: вертеброгенная компрессия, неконтролируемая артериальная гипертензия, лабильный СД 1 типа, тяжелая цитопения (лейкоциты $\leq 2,5 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитов $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$)

Режим иммуносупрессивной терапии АИГ

	Монотерапия	Комбинированная терапия	
	<i>только</i> ПРЕДНИЗОЛОН*, мг/сут	ПРЕДНИЗОЛО Н*, мг/сут	АЗАТИОПРИН, мг/кг/сут
Неделя 1	60	30	1-2
Неделя 2	40	20	1-2
Неделя 3	30	15	1-2
Неделя 4	30	15	1-2
Поддерживающая доза	20 и ниже	10	1-2
Причины выбора	Цитопения, беременность, злокачественные опухоли, тиопуриновый метилтранс- феразный дефицит	Постменопауза, остеопороз, лабильный сахарный диабет, ожирение, акне, эмоциональная лабильность, артериальная гипертензия	

* Метилпреднизолон может быть использован вместо преднизолона в соответствующих дозах



Алкогольный гепатит

Алкогольная болезнь печени (АБП)

объединяет различные нарушения структуры и функциональной способности печени, вызванные **длительным и систематическим употреблением алкогольных напитков**

АБП проявляется **ТРЕМЯ ОСНОВНЫМИ ФОРМАМИ** –
СТЕАТОЗОМ,
ГЕПАТИТОМ (*острый гепатит, хронический стеатогепатит*) и
ЦИРРОЗОМ,
которые являются *фазами заболевания*

Влияние алкоголя на печень реализуется с помощью нескольких механизмов (1):

- 1. ПОВРЕЖДЕНИЕ МЕМБРАН КЛЕТОК ПЕЧЕНИ**, протекающее со снижением содержания в них фосфатидилхолина, нарушения структур митохондрий, уменьшение обеспечения кислородом и снижение производства энергии □ *усиление синтеза триглицеридов и эстерификации жирных кислот*
- 2. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ** (оксидативный стресс) □ *подавление синтеза S-аденозил-L-метионина (адеметионин)*
- 3. НАРУШЕНИЕ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ:** *повышение уровня IgA, отложение IgA по ходу синусоидов печени, образование циркулирующих антиядерных и антигладкомышечных антител, наличие антител к мембране печеночных клеток, специфическому печеночному протеину*

Влияние алкоголя на печень реализуется с помощью нескольких механизмов (2):

4. **Цитокин-индуцированное воспаление** (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8), **активизация процессов фиброгенеза**, повышение коллагеногенеза, стимуляция канцерогенеза
5. **Эндотоксемия:** *этанол-индуцированный избыточный бактериальный рост в кишечнике, повышение проницаемости кишечной стенки и усиление транспорта бактериальных эндотоксинов через нее, которые дополнительно активируют клеток Купфера*
6. **Нарушение питания**

Факторы риска развития АБП

- ❖ **Доза и длительность употребления алкоголя:**
ежедневное употребление более 30 г абсолютного этанола на протяжении 10-12 лет
- ❖ **Генетическая предрасположенность**
- ❖ **Пол** (*у женщин развивается при употреблении меньших дозах алкоголя, за более короткий период и протекает более тяжело*)
- ❖ **Дефицит питания**
- ❖ **Ожирение**
- ❖ **Инфицированность вирусом гепатита В или С**

Хронический стеатогепатит

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ:

- ***facies alcogolica***: одутловатое, отечное, багрово-синюшное или гиперемированное, амимичное лицо инъекция сосудов склер и конъюнктивы, просвечивающиеся капилляры кожи лица («симптом банкноты»), увеличение околоушной железы
- ***поражение сердечно-сосудистой системы***: гипертензия, нарушения сердечного ритма, особенно часто фибрилляция предсердий в выходные дни (*holiday heart*), кардиомегалия и сердечной недостаточности
- ***полинейропатия*** с сенсомоторными нарушениями
- ***нарушение психики*** (нарушение настроения, ритма сна и бодрствования, расстройство памяти)
- ***тремор век, языка, рук***
- ***контрактура Дюпюитрена, гинекомастия, пальмарная эритема, сосудистые звездочки***

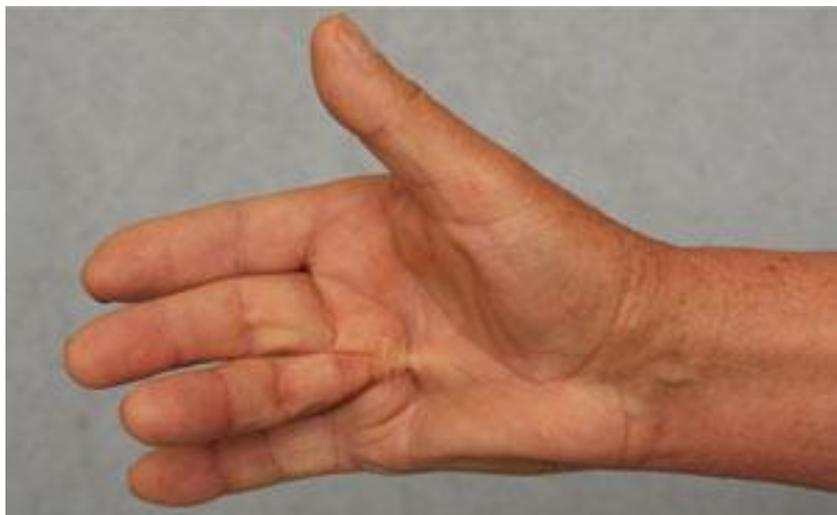
Хронический стеатогепатит

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ:

- \uparrow АСТ $>$ \uparrow АЛТ (не более чем в 5-10 раз)
- \uparrow ГГТП (более чем в 10 раз)
- \uparrow триглицеридов
- макроцитарная анемия

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ:

- **крупнокапельная жировая дистрофия** гепатоцитов, их **баллонная дегенерация** и **инфильтрация** полиморфно-ядерными лейкоцитами **перипортальной зоны** с некрвоспалительными изменениями (ступенчатые некрозы – активность, более редко)



***Контрактура
Дюпюитрена***



Гинекомастия

Лечение хронического алкогольного гепатита (стеатогепатита)

I. Немедикаментозное лечение

- **исключение приема алкоголя (!)**
- полноценная достаточно калорийная/богатая белками диета (не менее 2000 ккал/сут. с содержанием белка 1 г на 1 кг массы тела и достаточным содержанием витаминов группы В и фолиевой кислоты)

II. Медикаментозные методы -

мембраностабилизирующие препараты

- **эссенциальные фосфолипиды** (**Эссенциале Н** по 2 капсулы 2-3 р/д в течение 3 мес.; **Фосфоглив 100 мг** - по 1-2 капсулы 3 р/д в течение 1-2 мес.)
- **S-аденозил-L-метионин** (**Гептрал** 400-800 мг в/в или в/м 10-14 дней, затем по 400-800 мг (1-2 табл.) 2 р/д – в течение 2 мес.)
- **урсодезоксихолевая кислота** (**Урсофальк 250 мг** – по 2-5 капсулы в сутки (10 мг на 1 кг массы тела) в течение 3-6 мес.)

ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗОВ

Хронический HB_E-позитивный вирусный гепатит В, фаза репликации (ДНК ПЦР+, D тип), тяжелой степени активности (ИГА – 16 баллов), с умеренным фиброзом (F 2).

Хронический вирусный гепатит С, фаза репликации (РНК HCV+, 3a генотип), умеренно выраженная активность (ИГА – 10 баллов), слабый фиброз (F 1).

Аутоиммунный гепатит 1 типа (ANA+, SMA+), высокой степени активности (ИГА – 15 баллов) с внепеченочными проявлениями (язвенный колит, гемолитическая анемия).

Алкогольный стеатогепатит средней степени