

Хронические гепатиты

Лекция

Хронический гепатит –
воспалительное заболевание
печени, продолжающееся без
улучшения не менее 6 месяцев и
морфологически характеризующееся
гепатоцеллюлярным некрозом и
воспалением без нарушения
дольковой структуры печени

Современная классификация болезней печени

1. Вирусные заболевания

- - острый вирусный гепатит
- - хронический гепатит
- - цирроз печени

2. Алкогольные заболевания печени

- жировой гепатоз
- алкогольный гепатит: острый и хронический
- алкогольный цирроз печени

3. Медикаментозные поражения печени

4. Аутоиммунные заболевания печени

5. Изменения печени при нарушениях обмена (гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова)

6. Опухоли печени

7. Изменения печени при заболеваниях других органов (болезни сердца, легких, сахарный диабет)

Классификация хронических гепатитов

Лос-Анжелес 1994

I. Аутоиммунный гепатит

I Подтип – наиболее часто встречающаяся форма АИГ характеризуется гипергаммаглобулинемией, наличием антител к гладкой мускулатуре, антинуклеарных антител, наличием антигенов HLA локусов A, B₈, DR₃, DR₄. Характеризуется хроническим течением без острой фазы, полиорганностью поражения (геморрагический васкулит, лимфаденопатия, тиреоидит Хошимото, саркоидоподобные гранулемы в легких, диффузный гломерулонефрит, суставной синдром, спленомегалия, аутоиммунный гемолиз, увеличение СОЭ.

II Подтип чаще встречается в детском возрасте, характеризуется поражением щитовидной железы, развитием сахарного диабета аутоиммунного гастрита. Выявляются антитела к цитохрому P-450, печеночно-почечные микросомальные антитела (А, L, К, М). Характерна быстрая трансформация в ЦП,

II. Хронический гепатит вирусной этиологии.

1. Вирус В

2. Вирус С

3. Вирус В с коинфекцией D или С

III. Неопределенный тип

Вирусные маркеры не выявляются, но анамнестически не исключается возможность инфицирования вирусом гепатита (гемотрансфузии и др.)

IV. Криптогенный гепатит

V. Лекарственный гепатит

Причины лекарственных гепатитов

- Туберкулостатики
- Цитостатики (6-меркаптопурин, метотрексат)
- Психотропные препараты (амитриптилин, финлепсин, хлорпромазин, аминазин, реланиум)
- Оральные контрацептивы
- Сердечно-сосудистые препараты (допегит, кордарон (амиодарон), тромбоас)
 - Антиаритмики: гр. дилтиазема (коринфар)
 - Финилин, вазилип
 - Гиполипидемические препараты (статины?)
- Жаропонижающие (ацетаминофен (парацетамол), индометацин)
- Антибиотики (левомицетин, тетрациклин, бициллин)

Наиболее частыми причинами хронических гепатитов являются поражения печени, вызываемые вирусами гепатита В (HBV) и С (HCV)

Со времен открытия вируса В (HBS Ag) прошло более 50 лет, и на сегодня заболеваемость данным вирусом имеет тенденцию к снижению в связи с проведением вакцинации (Энджерикс-В, Хаврикс: против вируса гепатита А и В), в то же время отмечается рост заболеваемости гепатитом С (170-200 млн. в мире – 3% всего населения).

Частота вновь выявленных случаев HCV-инфекции в разных странах составляет 1-5 случаев на 100 тыс. населения, а в странах бывшего соцлагеря статистика более печальная – 80-120 случаев на 100 тыс. населения.

Частота хронизации гепатита при заражении вирусом В составляет 10%, а при заражении вирусом С – 80-85%.

Цирроз печени развивается в 25-30% случаев при заражении данными типами вирусов.

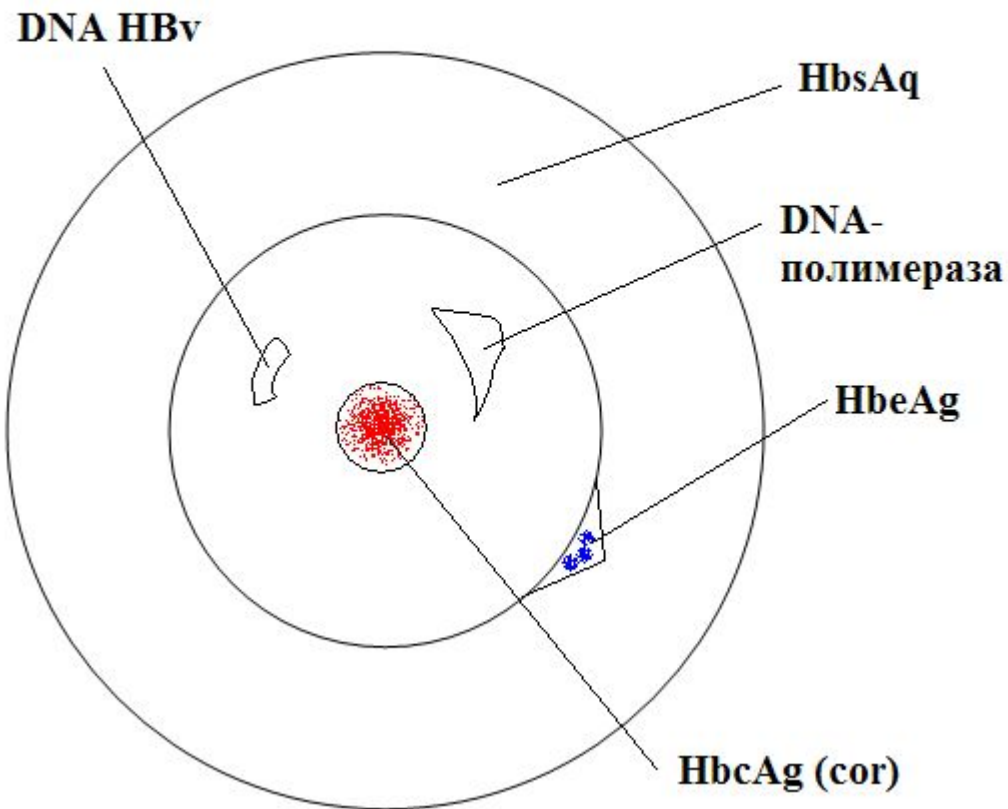
Частота рака печени значительно выше при заражении гепатитом С, в 30-35 раз чаще, чем у неинфицированного человека.

Пути попадания вирусов гепатитов В и С

- Переливание крови, донорство
- Парентеральное введение наркотиков
- Татуировки и пирсинг
- Пользование одной бритвой
- Заражение при оперативных вмешательствах и инъекциях

ВИРУС ГЕПАТИТА В НАИБОЛЕЕ ЧАСТО
ПОПАДАЕТ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ (30-40%),
вертикальным путем во время беременности и
особенно родов, бытовым путем.

Структура вируса гепатита В



Маркеры фазы репликации вируса гепатита В

HbsAg+

HbeAg+

antiHbcAg IgM+

DNA HBV+ (реакция ПЦР) + количественная DNA

качественная

Маркеры фазы интеграции вируса гепатита В

HbsAg+

AntiHbeAg+

AntiHbc IgG+

DNA HBV- (ПЦР-)

В настоящее время хронический гепатит
В подразделяется на следующие фазы:

1. Фаза иммунной толерантности.

Регистрируется у молодых, инфицированных в детстве людей до 20-30 летнего возраста. Характеризуется отсутствием иммунного реагирования на вирус: АЛТ и АСТ в норме, гистологической активности – нет, но очень высокая вирусемия (10^8 и более)

2. Иммуноактивная фаза. Характеризуется клинико-лабораторной картиной гепатита различной степени гистологической активности:

- повышение АЛТ и АСТ;
- высокий уровень вирусемии (10^6 - 10^{10});
- на фоне сохраняющегося HbeAg и отсутствие antiHbe.

В основе этой стадии лежит лизис гепатоцитов, инфицированных ВГВ. Длительность этой фазы от нескольких лет до десятилетий. Риск развития ЦП.

DS: Хронический HbeAg позитивный гепатит В

3. Стадия сероконверсии.

Характеризуется исчезновением HbeAg и появлением в крови антител к HbeAg. Сероконверсия может быть спонтанной, либо может быть обусловлена лечением.

Сероконверсия сопровождается:

- снижением уровня ДНК HBV до минимальных значений, либо до неопределяемого уровня;*
- Нормализацией АЛТ и АСТ, значительным гистологическим улучшением*

Спонтанная сероконверсия происходит с частотой от 5 до 20% в год, преимущественно у молодых людей до 30 лет. В этом случае заболевание переходит в фазу не активного носительства вируса гепатита В (у 25-50% пациентов в возрасте до 45 лет)

Ds: Неактивное носительство вируса гепатита В

После сероконверсии у 10-30% инфицированных ВГВ сохраняется вирусемия 10^3-10^6 , повышенная активность АЛТ и АСТ, уровень ДНК > 2000 МЕ/мл. Т.о. диагноз – хронический активный НВеАг негативный гепатит В (степень активности)

Степени виремии HBV

- **Очень низкая** (менее 10^3 коп/мл)
- **Умеренная** (10^3 - 10^4 коп/мл)
- **Высокая** (10^5 - 10^8 коп/мл)
- **Очень высокая** (более 10^8 коп/мл)

Генотипирование вируса В

Различают 8 основных генотипов:

A B C D E F G H

Генотип D, подвергаясь мутации в пресорезоне, сохраняет репликативную активность, тогда как остальные генотипы после мутации теряют свою способность к размножению.

Морфологические признаки HBV-инф:

- 1). Матовостекловидные гепатоциты (HBs Ag)
- 2). Песочные ядра – клетки печени с HBs Ag

Вирус гепатита С был открыт в 1989г. Он относится к РНК-содержащим вирусам (сродни вирусу клещевого энцефалита). Особенностью данного вируса является неуклонная, т.е. постоянная тенденция к размножению (репликации), что диктует необходимость своевременной терапии данного гепатита.

Клинически гепатит С нередко протекает латентно и диагностика заболевания как правило случайна при трудоустройстве больных, у лиц, планирующих детей и т.д. Базируется на определении Anti HCV антител.

Вирусологическая диагностика гепатита С

anti HCV IgM, IgG

anti Core, E₁ и E₂

anti HCV – S белки, NS_{2, 3, 4, 5} белки

RNA HCV качественная (ПЦР)

RNA HCV количественная в МЕ HCV/мл или в коп
HCV/мл

В мире выявляется 6 генотипов HCV, но в
России их только 3: 1a, 1b, 2, 3a

**Высокая виремия, если RNA HCV > 600МЕ/мл
или 2×10^6 коп/мл**

Патогенез

Воспалительный процесс при вирусном поражении печени развивается на 3х уровнях:

1. Гепатоциты
2. Макрофаги печени – купферовские клетки
3. Клетки эндотелия синусоидов
 - Выделение медиаторов воспаления – провоспалительных цитокинов TNF- α , -ИЛ-6, -8.
 - Активация ПОЛ
 - Образование активных форм кислорода
 - Нарушение митохондриального дыхания клеток
 - Нарушение синтеза цитохрома P-450
 - Индукция апоптоза гепатоцитов
 - Высвобождение эндотелина-1 в синусоидах (ишемический некроз гепатоцитов)

Внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов

1. Лимфоаденопатия
2. Поражение суставов
3. Поражение почек: 3 формы
 - хронический гломерулонефрит
 - тубулоинтерстициальный нефрит
 - васкулит при узелковом периартериите
4. Криоглобулинемия – сывороточные иммуноглобулины, обладающие аномальной способностью к обратимой приципитации при низкой температуре

Лабораторная диагностика хронического

I. Синдром цитолиза:

гепатита

- 1). Повышение АЛТ (32-40 ед.), АСТ (до 40 ед.)
- 2). Повышение гаммаглутамилтранспептидазы – ГГТП (норма 50 ед.)
- 3). Повышение альдолазы, сорбитдегидрогеназы, орнитинкарбамилтрансферазы

II. Синдром печеночно – клеточной недостаточности:

- 1). Снижение уровня альбуминов <35 г/л (55-60%)
- 2). Снижение α_1 -глобулинов (в 90% синтезируется в печени); снижение α_1 -антитрипсина.
- 3). Уменьшение синтеза протромбина, фибриногена, проакцелерина, проконвертина и холинэстеразы.

III. Синдром активности иммунного воспаления

- 1). Повышение лейкоцитов, СОЭ
- 2). Повышение уровня гаммаглобулинов (16-18%)
- 3). Повышение уровня иммуноглобулинов: N Ig G 13-15 г/л

A 2,16 г/л

M 1,26 г/л

- 4). Повышение ЦИК, Т и В-лимфоцитов

IV. Синдром холестаза

- 1). Повышение активности ГГТП, ЩФ, холестерина, β -липопротеидов, прямого билирубина

Оценка гистологической активности хронического гепатита по Кноделю. НАI по Knodell

Морфологические признаки	Баллы
Воспалительная инфильтрация портальных трактов слабая (в 1/3 трактов)	1
Инфильтрация умеренная (в 1/3 – 2/3 трактов)	3
Выраженная инфильтрация (>2/3 портальных трактов)	4
Некроз лобулярный	1 - 4
Некроз ступенчатый	1 - 4
Некроз мостовидный	5 - 6
Некроз мультилобулярный	8 - 10

Оценка гистологической активности хронического гепатита по Кноделю.

НАИ по Knodell

Степень активности	Баллы
Хронический гепатит минимальной степени активности	1 - 3
Хронический гепатит слабо выраженной активности	4 - 8
Хронический гепатит умеренной активности	9 - 12
Хронический гепатит тяжёлой степени активности	13 - 15

При лечении хронического гепатита необходимо соблюдение диеты, исключение тяжелого физического труда, приема алкоголя и инсоляции.

Лечение аутоиммунного гепатита

60мг преднизалона/сутки	– 1 ^я неделя
40мг преднизалона/сутки	– 2 ^я неделя
30мг преднизалона/сутки	– 3 ^я и 4 ^я недели
20-15мг преднизалона/сутки	– 0.5 -1 год

Возможна комбинация преднизалона с азатиаприном

Преднизалон

30мг/сутки	- 1 ^я неделя
20мг/сутки	- 2 ^я неделя
15мг/сутки	- 3 ^я и 4 ^я
10мг/сутки	–

Азатиаприн

0.5 - 1.0 мг/кг	- 1, 2, 3 и 4 недели
50 мг/сутки	- поддерж. дозир.
Буденофальк	– 1 таблетка 3 раза в день 0.5-1 год.

Ингибиторы цитокинов

Микофенолата мофетил (0.5 -1 таблетка) 2.0 г/с Селлсепт - Курс до 1 года

Селективно угнетает пролиферацию Т и В лимфоцитов, выраженное Иммуносупрессивное действие

Лечение хронического гепатита С

Интерфероны делятся на препараты человеческого лейкоцитарного ИФ и генно-инженерные (рекомбинантные)

К человеческим лейкоцитарным ИФ относятся:

α -ИФ, выделяемый β -лимфоцитами и моноцитами,
 β -ИФ (фибробласты),
 γ -ИФ (Т-лимфоциты).

Альфаферон

Рекомбинантные

α -2a – реаферон, роферон-А

α -2b – интрон-А, реальдирон, альтевир

Пегилированные интерфероны

Peg-interferon α -2a – Пегасис

Peg-interferon α -2b – Пег-интрон

Обладают пролонгированным действием в течение 168 часов

Механизм действия препаратов интерферона (ИФ)

1. Блокада репликации вируса за счет снижения синтеза вирусспецифических белков (нарушение процесса сборки вируса)
2. Иммуномодулирующий эффект – активирует выработку Т-лимф. киллеров, выравнивает дисбаланс между $T_{хелп.}/T_{супр.}$
3. Повышает синтез эндогенного интерферона
4. Стимулируют выработку макрофагов, угнетающих комплекс (вирус-НЛА антиген) на клеточной мембране, что приводит к уничтожению зараженных гепатоцитов (причина цитолитического криза)
5. Противоопухолевый эффект

Побочные эффекты ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ

1. Гриппо-подобный синдром (flu-like): повышение температуры до 38°-39°, головная боль, миалгии. Так как температура повышается после 5-6 часов после инъекции, то её нужно вводить после 17-18 часов вечера.
2. Лейкопения – (гранулоцитопения), тромбопения
3. Диспептический синдром – тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита.
4. Аллергический синдром – сыпь, зуд
5. Алоpecia
6. Депрессивный синдром

ПЕГИЛИРОВАНИЕ

Пегилирование – присоединение к молекуле интерферона молекулы полиэтиленгликоля (12 или 40 КДа)

В результате изменяются фармакокинетические и клинические свойства интерферона, что проявляется в увеличении периода его полужизни и пролонгировании активного эффекта до 168 часов

Противопоказания к назначению ИФ

- Тяжелые психические заболевания
- Нейтропения и тромбоцитопения
- Декомпенсированный ЦП
- Судорожный синдром
- Заболевания сердца с недостаточностью кровообращения

- Относительным противопоказанием является аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 2го типа при отсутствии кетоацидоза в анамнезе.

В терапии ХГС одновременно с интерферонами назначаются синтетические аналоги нуклеозидов – рибавирин (ребетол, рибапег, арвирон, копегус) – аналоги ядерных субстанций вируса.

Препарат: - подавляет синтез нуклеиновых кислот вируса, ингибирует вирусную РНК; уменьшает уровень воспалительных цитокинов;

Назначается в зав-ти от М тела:

<65кг-800мг/с 65-85кг-1000мг/с >85кг-1200мг/с

Побочный эффект Riba – гемолитическая анемия

Критериями эффективности лечения гепатита С являются следующие показатели:

1. Быстрый вирусологический ответ (отрицательная RНК HCV через 4 недели от начала лечения)
2. Ранний вирусологический ответ (отрицательная RНК HCV через 12 недель от начала лечения)
3. Авиремия в конце курса лечения (отрицательная RНК HCV через 24 недели от начала лечения при генотипе 2 и 3; 48 недель при генотипе 1)
4. Устойчивый вирусологический ответ (отрицательная RНК HCV через 24 недели после окончания лечения)

Учитывая стоимость пегилированных интерферонов пациенты не могут в большинстве случаев покупать данные препараты.

Наша практика основывается на лечении интерфероном короткого действия Альтевиром (Фармстандарт). Эффективность данного препарата при генотипе 1 составила 68%, при генотипе 2 – 100% и при генотипе 3 – 90%.

Препарат назначался по 3млн ЕД через день подкожно (за 5 часов до сна в связи с возможной гриппоподобной реакцией на первые 3-5 инъекций препарата). В течение 24 недель при 2 и 3 генотипах вируса С и 48 недель при 1а или 1в генотипе.

Стоимость препарата на месяц составляет 3.000 рублей (Пегасис на 1 месяц 45-50.000 рублей)

В целях повышения эффективности противовирусной терапии при 1 генотипе HCV за рубежом проведены работы по созданию препаратов, подавляющих белки-мишени, участвующие в механизмах репликации вируса. Ключевыми среди них являются протеаза NS_{3/4A} и полимераза NS_{5B}. Наибольший успех – разработка и применение ингибиторов протеазы NS_{3/4A}: телапревир (Инсиво), боцепревир (Виктрелис).

Повышают число больных с СВО, но не могут применяться в качестве монотерапии в связи с развитием резистентности к штаммам HCV. Назначаются в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином на 8-12 недель (далее – двойная терапия). Эффективны у больных с 1 генотипом HCV, ранее не ответивших на двойную терапию.

2 группа:

Нуклеозидные ингибиторы:

Софосбувир (400мг, 1 таб./сут.) 1,2,3 генотипы
(Мерицитабин)

Их можно комбинировать с Рибавирином для
2 и 3 генотипа; с интерфероном – для 1 ген.

3 группа:

Ингибиторы белка NS_{5A}:

Нарушается формирование новых комплексов
репликации.

Даклатасвир (1р. в сут.)

На сегодня начинает внедряться
методология лечения гепатита С без
интерферона:

Получен положительный результат при 1
генотипе:

Софосбувир + ингибитор NS_{5A} (даклатасвир)
с Riba и без него = 100% УВО

Препарат ВИКЕЙРА-ПАК эффективен не
только при 1 генотипе, но даже и при
циррозе печени!

Лечение гепатита В

Интерферонотерапия:

Роферон-А, реалдирон, альфаферон, альтевир по 3 млн ед п/к через день, 48 недель;

Пегилированная интерферонотерапия:

1. Пегасис по 180 мкг п/к 1 раз в 7 дней, 48 недель.
2. ПегИнтрон из расчета 1,5 мкг на 1 кг массы тела, 1 раз в неделю п/к.
3. Альгерон из расчета 1,5 мкг на 1 кг массы тела, 1 раз в неделю п/к.

В терапии хронического вирусного гепатита В возможно лечение синтетическими аналогами нуклеозидов (уменьшают синтез вирусной DNA)

- 1). Ламивудин (зеффикс) 0,1г утром 1 раз в день, 48 недель и более. (помогает держать вирус “в узде”)**
- 2). Энтекавир (бараклюд) – нуклеозидный аналог гуанозина, обладающий мощной и селективной активностью в отношении ДНК-полимеразы вируса гепатита В. Показан при HbeAg+ и HbeAg- типах вируса. В табл. по 1мг и 0,5мг 1 раз в день, 48 недель.**
- 3). Телбивудин (себиво) – нуклеозидный аналог тимидина. Препарат стартовой терапии при высокой виремии. Эффективен при HbeAg+ и HbeAg- типах вируса.**
- 4). Тенофовир – синтетический аналог нуклеозидов последнего поколения, имеющий самую высокую противовирусную активность и благоприятный профиль безопасности. По 1 таблетке в день в течение 5-7 лет.**

Фосфоглив

Содержит 2 активных компонента:

- 1). Эссенциальные фосфолипиды
- 2). Глицирризиновую кислоту – активный гликозид корня солодки голой
 - Глиц. к-та индуцирует синтез γ -интерферона
 - ингибирует проникновение вируса в клетку за счет блокирования рецепторных участков мембраны
 - в отличие от α -интерферона фосфоглив ингибирует раннюю стадию цикла репликации вируса
 - повышает активность естественных киллеров
 - обладает антиоксидантным и антиаллергическим действием
 - эссенциальные фосфолипиды восстанавливают поврежденные мембраны гепатоцитов (действуя как мембранный клей)

Способ применения и дозы

При хронических гепатитах

в/в струйно по 2,5-5,0 г 2 раза в неделю. В другие дни по 2 капсулы 3 раза в день перед едой. Курс 6-12 месяцев.

1. В капсуле фосфолипид 65мг, глицират 35мг.
2. В капсуле форте фосфолипид 300мг, глицират 65мг
3. В ампуле фосфолипид 500мг, глицират 200мг.

В качестве симптоматической терапии при ХГС
применяются препараты урсодезоксихолевой кислоты
(урсофальк, урдокса, урсосан)

Препараты обладают:

- Антицитокиновым эффектом, уменьшает выработку TNF- α
- Антиоксидантным эффектом, являясь превосходным «мусорщиком» свободных радикалов
- Подавляет активность звездчатых клеток печени, что замедляет развитие фиброза
- Уменьшает апоптоз печеночных клеток

Назначается из расчета 10-15 мг/кг

в течение 3-6 месяцев и более.

**Урсопрепараты наиболее показаны при
непереносимости пациентами интерферонов.**

К прямым противовирусным препаратам относится силибинин (алкалоид расторопши), который является основой препарата **ЛЕГАЛОН** (стандартизированный силимарин). Содержание силибинина в легалоне – 85%. Препарат помимо антиоксидантного действия стимулирует синтез белка в гепатоцитах, оказывает противовоспалительный и антифибротический эффекты. При внутривенном введении препарат снижает уровень РНК HCV вплоть до авиремии. Внутривенно назначается по 20 мг на кг в сутки в течение 15 дней у больных, не ответивших на терапию интерфероном и рибавирином. В России на сегодняшний день силибинин имеется по 70/140 мг в таблетках, парентеральной формы нет.

Спасибо за внимание!