

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ

доц. Л.В. Михайловская

2019

■ **Функции печени**

- **Все превращения белков, липидов, углеводов, желчных пигментов, гормонов, порфиринов и т.п. осуществляются с помощью ферментных систем, которые являются катализаторами метаболических процессов (ускоряют их протекание в десятки раз).**
- **В печени откладывается гемопоэтический фактор (цианокобаламин), который по мере необходимости поступает в органы кроветворения (костный мозг и др.), обеспечивая нормобластический тип кроветворения.**
- **Печень выполняет барьерную функцию («страж организма»), превращая (путем биохимических реакций) токсические вещества, поступающие из кишечника в печень по v.portae, в безвредные (аммиак — в мочевины, индол — в индоксилсерную кислоту — индикан и т.п.).**

ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

- **Белковый обмен** : синтез альбумина, глобулинов, фибриногена, протромбина, проконвертина и др. (свертываемость крови)
- В печени проходят все этапы расщепления белков до образования мочевины из аммиака – **дезинтоксикационная функция печени**

Жировой обмен

- Печень играет ведущую роль в обмене липидов: нейтральных жирных кислот, холестерина, фосфолипидов, синтез триглицеридов, липопротеидов

ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

- **Углеводный обмен:** реакции промежуточного обмена углеводов-превращение галактозы в глюкозу, фруктозы в глюкозу, синтез и распад гликогена окисление глюкозы, образование глюкуроновой кислоты.

Хронический гепатит

Хронический гепатит — это
полиэтиологический диффузный
некровоспалительный процесс в
печени,
длящийся без улучшения
более 6 месяцев и еще не
эволюционировавший в цирроз
печени.

Классификация хронических гепатитов

(Лос-Анджелес, 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 гепатита F, G и др.).**
- 5. Аутоиммунный гепатит:**
 - тип 1 (анти-SMA, анти-ANA-позитивный);**
 - тип 2 (анти-LKM1-позитивный);**
 - тип 3 (анти-SLA-позитивный).**
- 6. Лекарственно-индуцированный хронический гепатит.**
- 7. Криптогенный хронический гепатит (неустановленной этиологии).**

По клиническим, биохимическим, гистологическим критериям

- **По активности процесса – определяется тяжестью некро-воспалительного процесса в печени**
- **а)минимальная активность б)умеренная в) выраженная**
- **Стадия хронического гепатита – определяетсявыраженностью фиброза и развитием цирроза**
- **0стадия – нет фиброза; 1 – умеренный перипортальный фиброз; 2- умеренный фиброз с перипортальными септами; выраженный фиброз с портоцентральными септами; 4 – цирроз печени**

Основные клинические синдромы и симптомы при хронических гепатитах

1. Болевой синдром (тупые, ноющие боли, ощущение тяжести в правом подреберье с иррадиацией в правую половину грудной клетки).
2. Диспепсический синдром (тошнота, редко – рвота, не приносящая облегчения, отрыжка горьким, горький вкус во рту, понижение аппетита, склонность к запорам).
3. Астенический (астено-вегетативный) синдром (общая слабость, быстрая утомляемость, пониженная работоспособность, апатия и т.п.).
4. Другие жалобы (**кожный зуд** и т.п.).
Геморрагический, суставной, лихорадочный синдромы

Объективные данные при хронических гепатитах



1. **Желтуха (icterus) или субиктеричность** (на склерах глаз, слизистой мягкого нёба).
Встречаются безжелтушные формы.

Объективные данные при хронических гепатитах

**Темно-желтого
(оливкового)
цвета моча**



Гипохолия кала;



**Кожные
геморрагии
(редко)**



Объективные данные при хронических гепатитах

Кожные «печеночные» знаки:



**телеангиэктазии
(«сосудистые
звездочки»);**

Объективные данные при хронических гепатитах

Кожные «печеночные» знаки



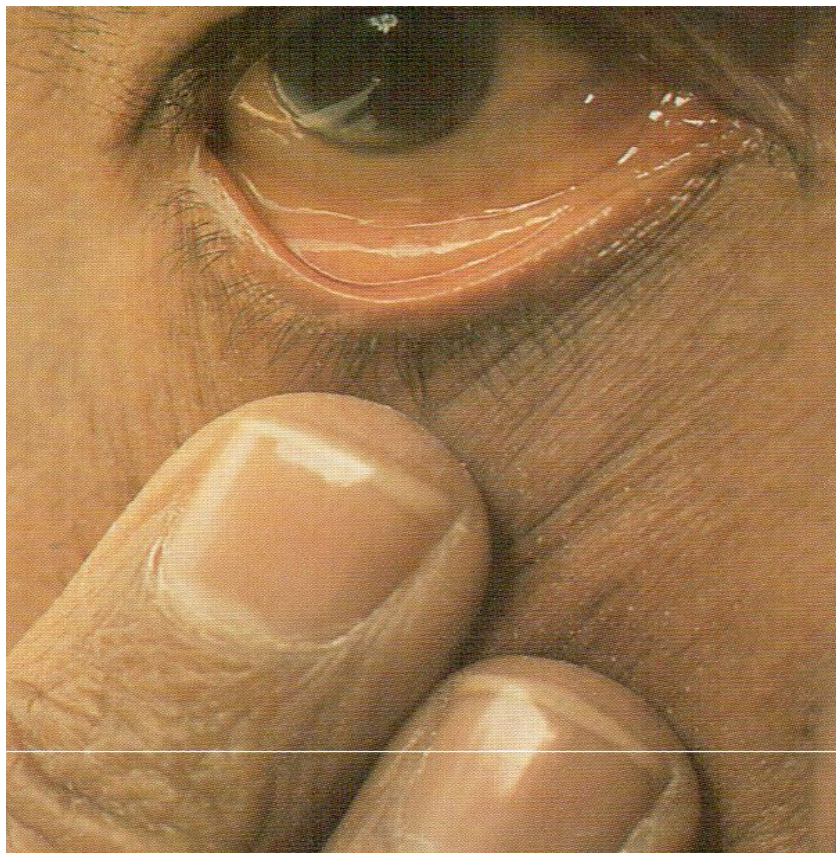
Ксантомы

и

Ксантелазмы

Объективные данные при хронических гепатитах

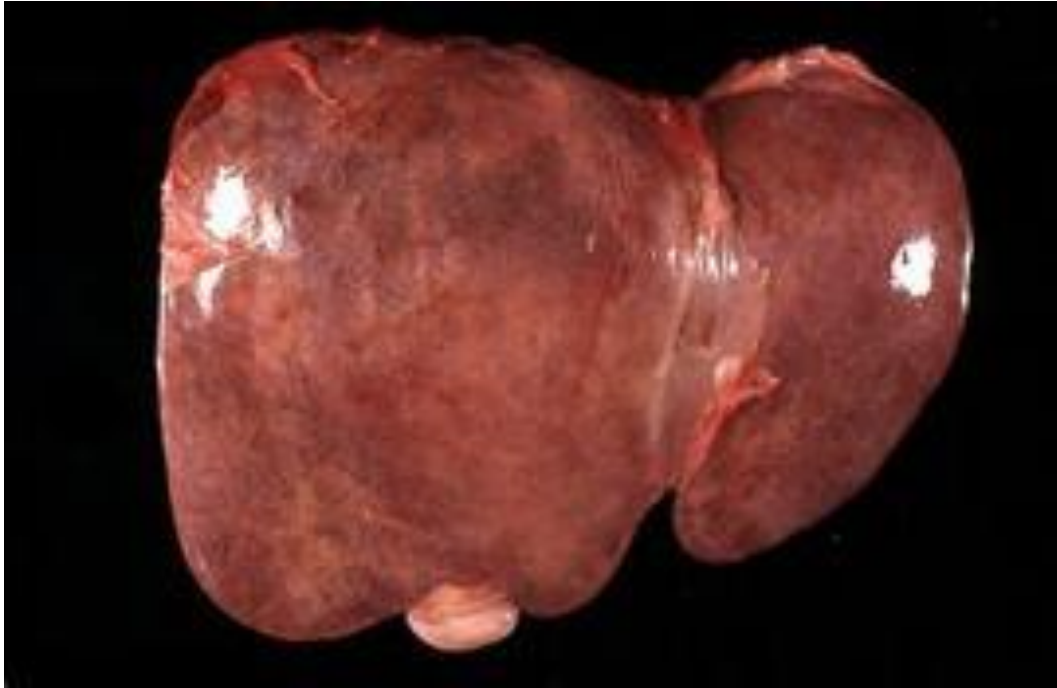
Кожные «печеночные» знаки



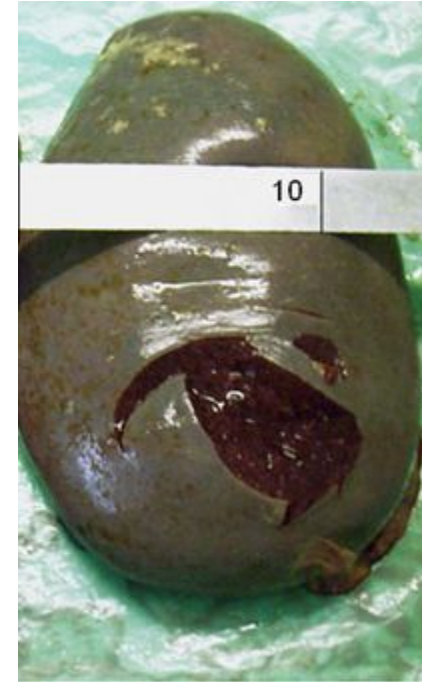
**Блеск ногтей и
иктеричность склер**

**Пальмарная и
плантарная эритема**

Объективные данные при хронических гепатитах



3. Гепатомегалия



4. Спленомегалия

Стандарт обследования больных с патологией печени

- **Общий анализ крови, мочи, кала**
- **Биохимический анализ крови (биохимические констелляции при заболеваниях печени)**
- **Вирусологическая диагностика (маркеры вирусных гепатитов)**
- **Серологическая диагностика (определ. антител)**
- **Онкомаркеры (АФП, РЭА)**

Инструментальная диагностика

- **УЗД органов пищеварения; кровоток (доплер)**
- **КТ, МРТ органов пищеварения**
- **Биопсия печени**
- **ФГДС ,рентгенологическое обследование жкт**
- **Методы определения степени фиброза печени**

Биохимические конstellации («созвездия») при диффузных заболеваниях печени (хронический гепатит, цирроз печени)

1. Синдром цитолиза:

- а) индикаторные ферменты: АлАТ (↑), АсАТ (↑), орнитин-карбамилтрансфераза (↑), ЛДГ-5 (↑), сорбитдегидрогеназа (↑);
- б) сывороточное железо (↑);
- в) связанный и свободный билирубин (↑);
- г) витамин В₁₂-цианокобаламин (↑).

2. Синдром холестаза:

- а) экскреторные ферменты: щелочная фосфатаза – ЩФ (↑); гамма-глутамилтранспептидаза – γ-ГТП (↑); 5-нуклеотидаза (↑);
- б) холестерин (↑), связанный билирубин (↑), желчные кислоты (↑)

Биохимические констелляции («созвездия») при диффузных заболеваниях печени (продолжение)

3. Синдром печеночноклеточной недостаточности (нарушения синтетической функции печени), или гепатодепрессивный синдром:

- а) инкреторные ферменты: холинэстераза (↓), церулоплазмин (↓);
- б) холестерин (↓);
- в) общий белок (↓); альбумины (↓);
- г) протромбин (↓); фибриноген (↓);

4. Иммуновоспалительный синдром: неспецифические показатели

- а) общий белок (↑);) гамма-глобулины (↑); иммуноглобулины G, A и M
- б) LE клетки, ложноположительная RW, ревматоидный фактор

Специфические показатели:

в) аутоантитела: антинуклеарные (ANA), антимитохондриальные (AMA), к гладкомышечным элементам печени (SMA), к микросомам печени и почек (LKM1), к растворимым печеночным антигенам (SLA), к печеночнопанкреатическим антигенам (LP).

Классификация хронических гепатитов (продолжение)

По клинико-биохимическим и гистологическим критериям (оценивают выраженность – активность-некровоспалительных процессов в печени)

1. Степень активности по уровню аминотрансфераз:

- а) «мягкие» формы (АлАТ < 3 норм); мин. акт**
- б) умеренные формы (АлАТ 3-10 норм); средн.**
- в) тяжелые формы (АлАТ > 10 норм); высокая**

Степень активности процесса

Индекс гистологической активности (ИГА)

процесса и диагноз хронического гепатита ПО

Knodell

ИГА (учитываются первые три компонента)	Диагноз	Диагноз в соответствии с принятой морфологической номенклатурой
1-3	Хронический гепатит с минимальной активностью процесса	Хронический лобулярный гепатит, ХПГ
4-8	Слабовыраженный хронический гепатит	Тяжелый хронический лобулярный гепатит, ХПГ, слабовыраженный ХАГ
9-12	Умеренный хронический гепатит	Умеренный ХАГ
13-18	Тяжелый хронический гепатит	Тяжелый ХАГ с мостовидными некрозами

Инструментальная диагностика хронических гепатитов

- 1. УЗИ (ультрасонография печени, селезенки, желчного пузыря, поджелудочной железы и почек, воротная вена, печеночный кровоток); диффузно увеличенная, гиперэхогенная печень с ровными контурами.**
- 2. Динамическая и статическая сцинтиграфия печени и селезенки (радионуклидный метод).**
- 3. Дополнительные инструментальные методы: компьютерная томография, магнитно-резонансная холангиопанкреатография, ЭРХПГ, биопсия печени.**
- 4. Определение степени фиброза печени**

Современные методы визуализации фиброза

- **УЗД, КТ, МРТ**
- **Кратковременная непрямая эластография (аппарат «Фиброскан»)**
- **Магнито-резонансная эластография**
- **Компьютерная программа «Фиброквант»**
- **ФиброМакс - программа «Фибротест»**
- **УЗ-фиброэластография**
- **Дискриминантная шкала Боначини**
- **Шкала NAFLD fibrosis score, OELF test**
- **Морфологическая оценка биоптата печени (система оценки METAVIR, Knodell, В.В. Серова – определение гистологической активности, степени фиброза)**



Классификация хронических гепатитов

Стадия хронического гепатита (биоптат)

индекс фиброза по Knodell (оценивают в баллах):

0 баллов – фиброз отсутствует;

1 балл – слабовыраженный перипортальный фиброз;

2 балла – умеренный фиброз с портопортальными септами;

3 балла – выраженный фиброз с портоцентральными септами;

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

Классификация хронических гепатитов

Оценка фиброза по шкале METAVIR:

F0-фиброз отсутствует

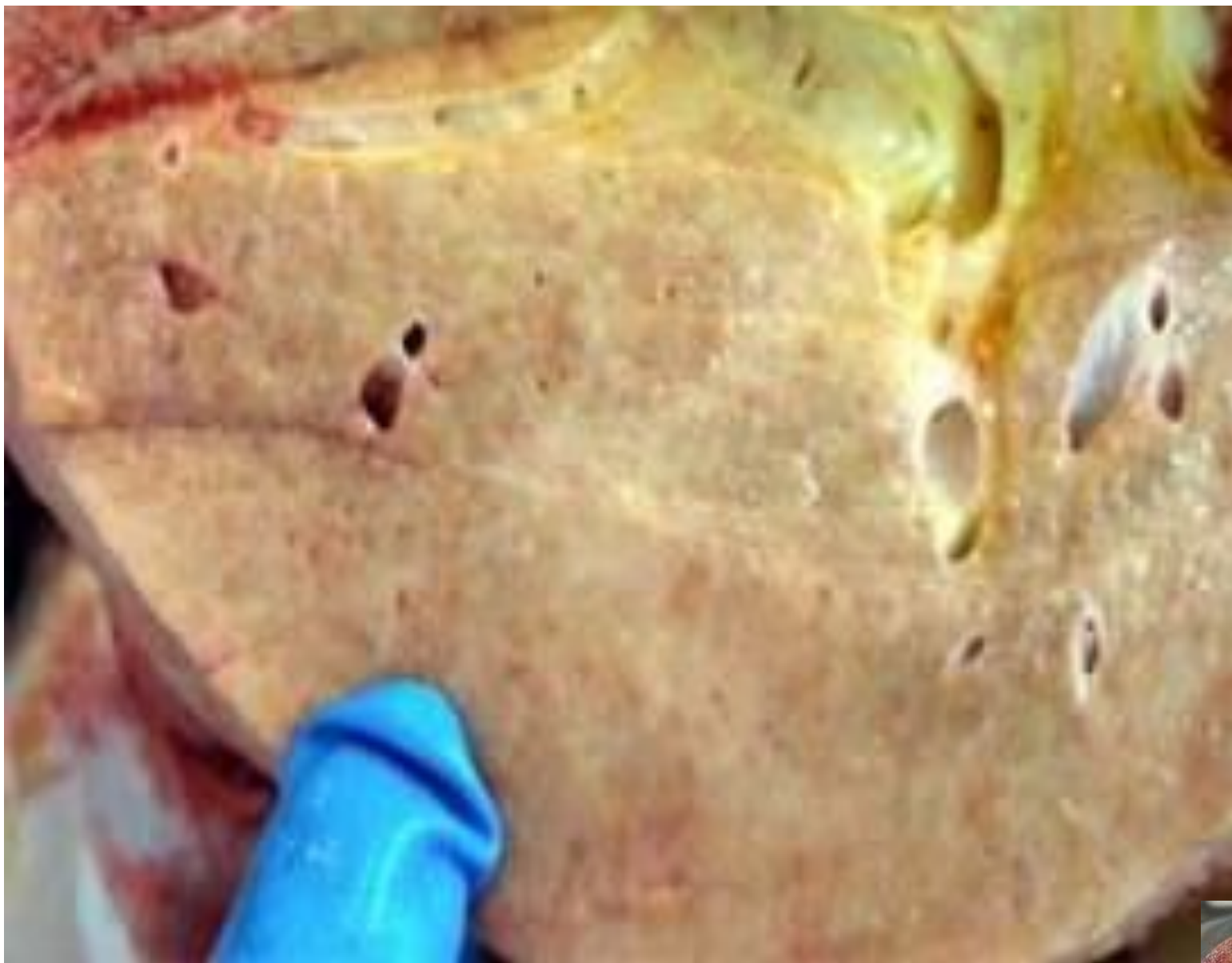
F1-слабовыраженный фиброз

F2-умеренный фиброз

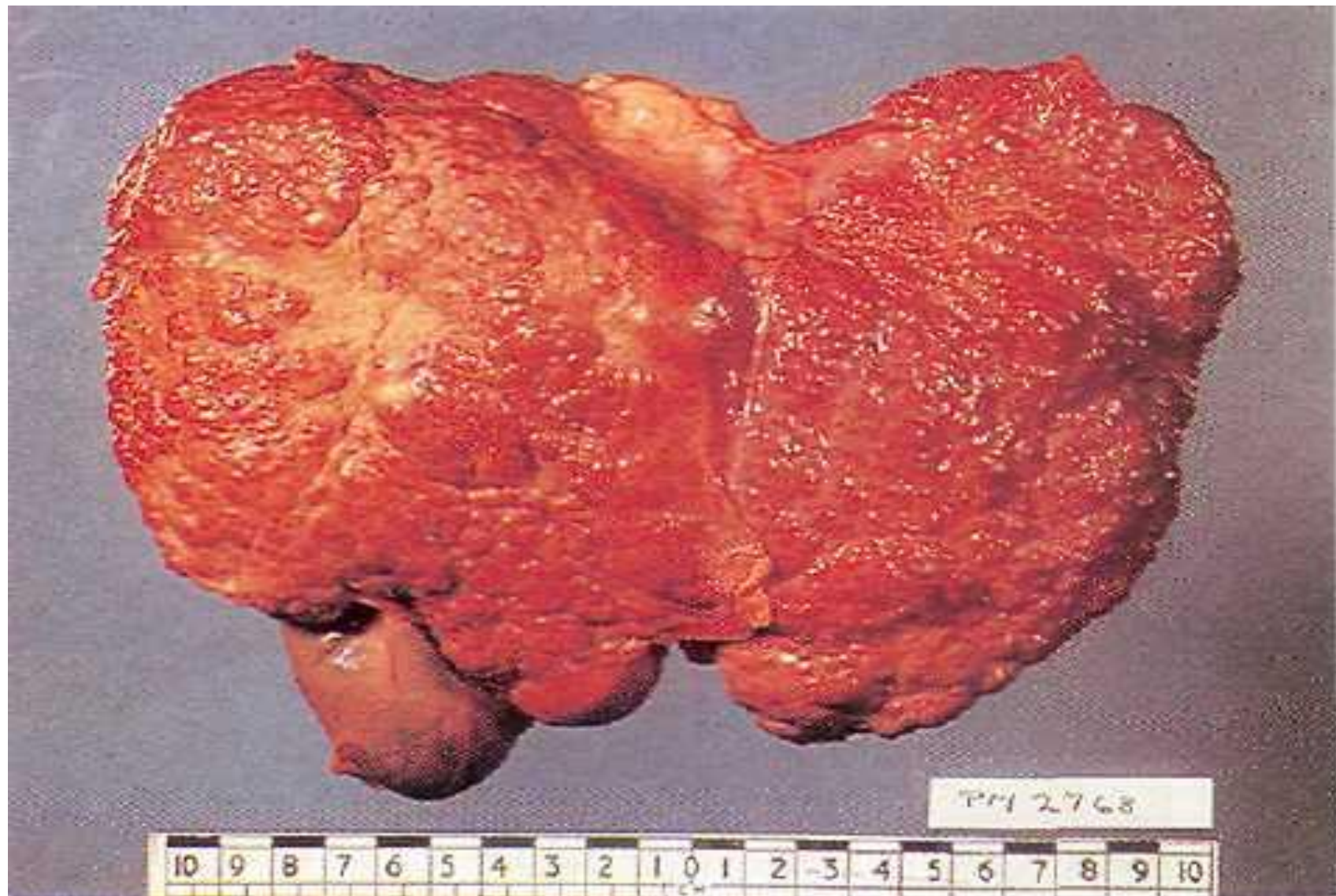
F3-выраженный фиброз

F4-цирроз печени

Гепатит



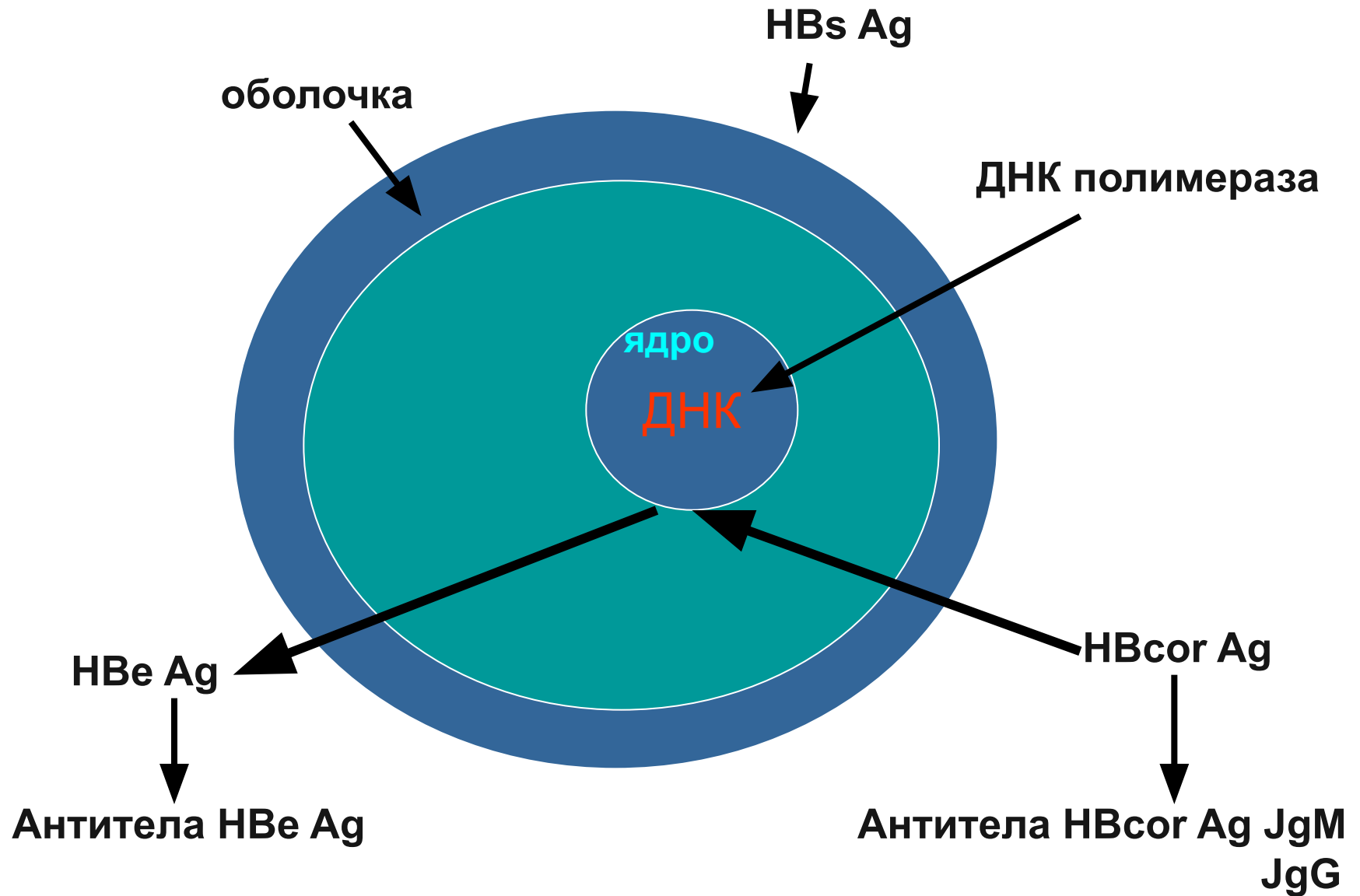
Макронодулярный цирроз печени



Распространение (частота) различных этиологических форм хронических гепатитов

- 1. Вирусный гепатит С: 34%.**
- 2. Вирусный гепатит В: 9%, в том числе
в содружестве с вирусом гепатита Д: 6%.**
- 3. Алкогольный стеатогепатит: 35%,
НАЖБП – 37,3%**
- 4. Аутоиммунный гепатит: 1%.**
- 5. Лекарственный гепатит: 1%.**
- 6. Криптогенный гепатит: 16%.**
- 7. Другие причины: 4%.**

Вирусные гепатиты В



Вирус гепатита В

Выделяют 10 генотипов ВГВ, которые обозначаются латинскими буквами от А до J. Для каждого генотипа характерны определенные географические и этнические особенности распространения. В Российской Федерации наиболее часто встречаются генотипы D и A, которые выявляются ориентировочно в 90 и 10% случаев соответственно.

Клиническое течение и исход ХГВ могут зависеть от генотипа ВГВ. ХГВ, вызванный вирусом генотипов С и D, имеет больший риск прогрессирования, чем вызванный генотипом А

Стадии поражения печени вирусом

(на примере вирусного гепатита В)

1. **HBV** проникают в гепатоцит при участии сывороточного альбумина.
2. Вирусная ДНК транспортируется к ядру гепатоцита, где при участии фермента ДНК-полимеразы синтезируются вирусные антигены: **HBs-**, **HBc**, **HBеAg** и ДНК с последующим образованием полного вириона – частицы Дейна: развивается **фаза репликации («воспроизведения») HBV**.
3. Фаза репликации **HBV** характеризуется высокой инфекциозностью, но возможна и полная элиминация **HBV** из организма (спонтанная или под влиянием противовирусных средств).
4. **Фаза интеграции («встраивания») генома HBV в геном гепатоцита с исчезновением HBV из сыворотки крови; контагиозность низка, но элиминация HBV из крови становится невозможной (противовирусная терапия неэффективна).**
5. При интеграции вирусного (**HBV**) и клеточного (гепатоцит) геномов возможно развитие гепатоцеллюлярного рака (гепатомы), сопровождающимся высоким содержанием в крови альфа-фетопротеина.

Маркеры вирусных гепатитов

1. Вирусный гепатит В (HBV)

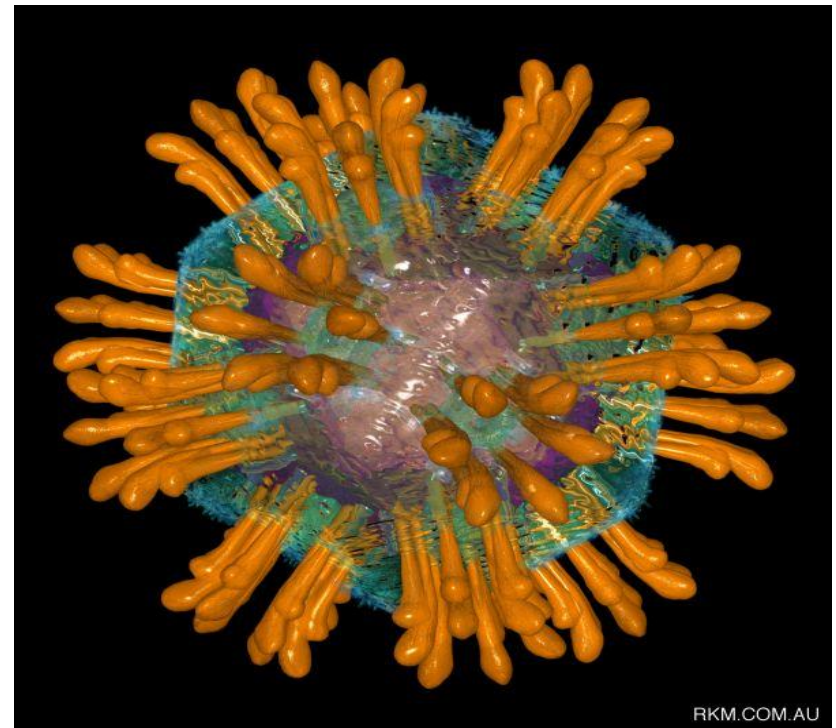
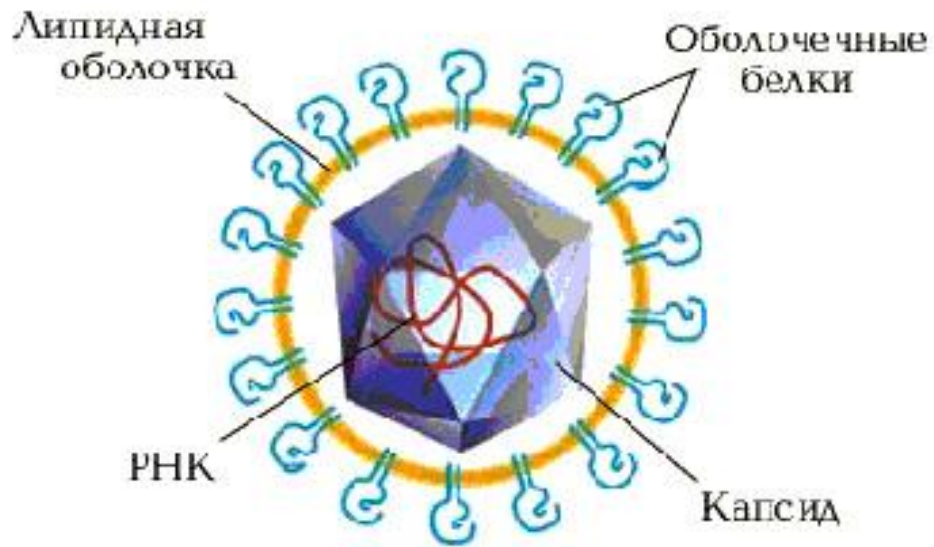
фаза репликации: в сыворотке крови
–HBeAg, DNA-HBV и DNA-p, HBsAg,
анти-HBcIgM; в ткани печени (в
перинуклеарной зоне гепатоцита) – HBcAg;

фаза интеграции: в сыворотке крови
–HBsAg, анти-HBcIgG, анти-HBe; в ткани
печени (в цитоплазме гепатоцита) – HBsAg.

Примечание:

1. Присутствие в ткани печени HBsAg – признак хронизации процесса, а HBcAg – фазы репликации вируса.
2. При достижении ремиссии из крови исчезают HBeAg и HBV-DNA и появляется анти-HBe (сероконверсия).

Вирусные гепатиты



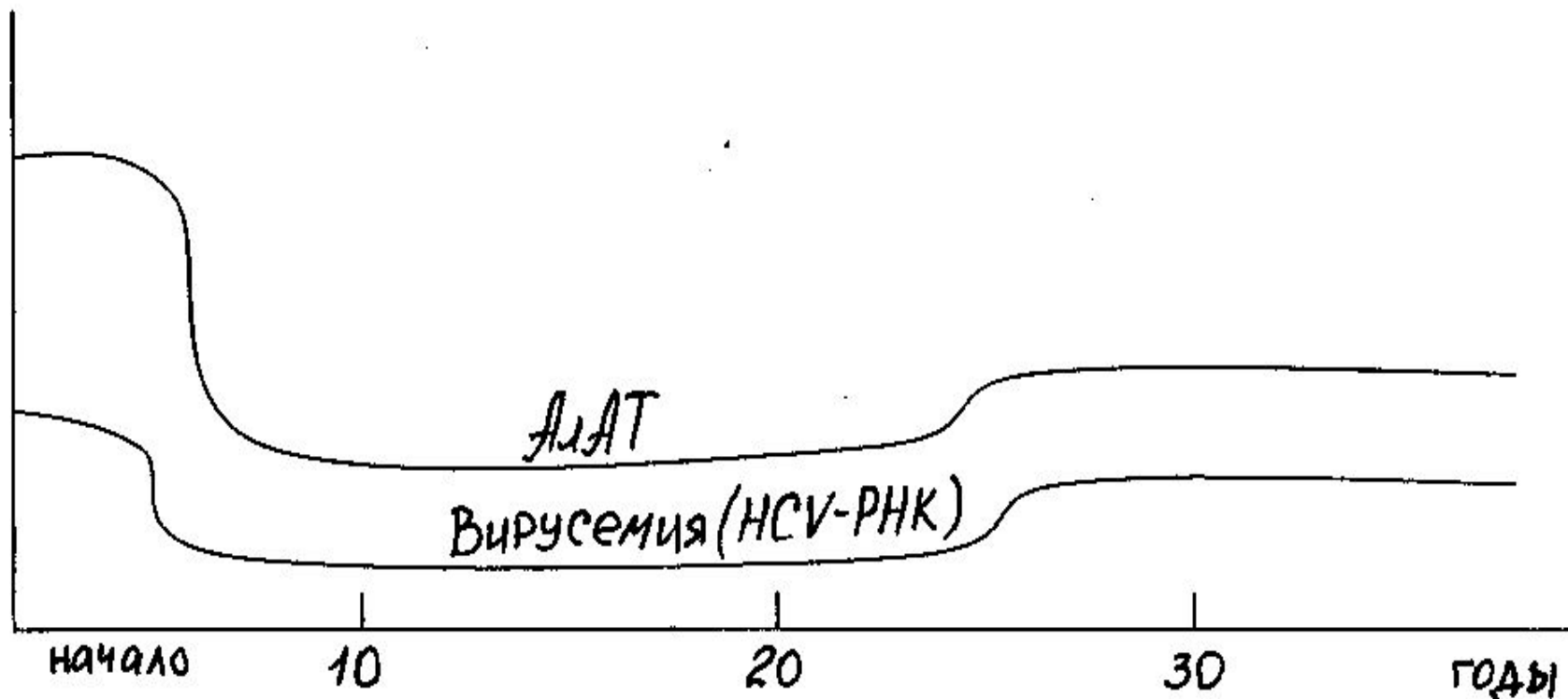
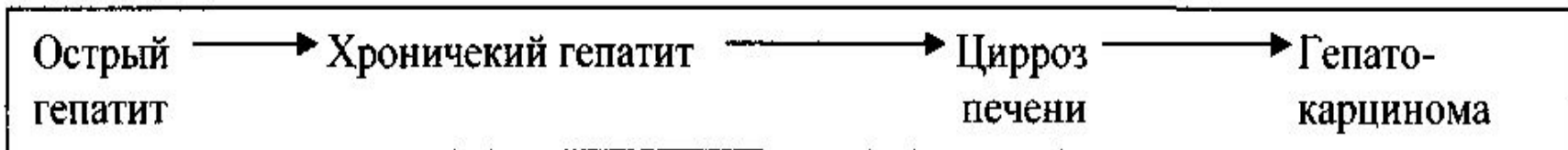
Генотипы HCV

- На основании анализа нуклеотидной последовательности NS5 региона международной исследовательской группой **выделено 6 основных генотипов HCV**. Некоторые из них имеют 2 или 3 близких варианта (подтипа) вируса. Генотипы пронумерованы арабскими цифрами (в порядке их открытия), подтипы обозначаются строчными буквами (также в порядке открытия).
- Особенно тяжело протекает заболевание при заражении вирусом генотипа 1b.
- При заражении вирусом генотипа 1b рецидивы гепатита после трансплантации печени наблюдаются чаще.
- Вирус генотипа 4 , обнаруживаемый в основном на Среднем Востоке, также устойчив к ИФН.
- Эффективность лечения намного выше при гепатитах, вызванных вирусами генотипов 2a и 2b.
- **Квазивиды** – гетерогенная комбинация близкородственных мутантных геномов, образующихся вследствие большой частоты ошибок при репликации РНК. Квазивиды характеризуются различной чувствительностью к ИФН.

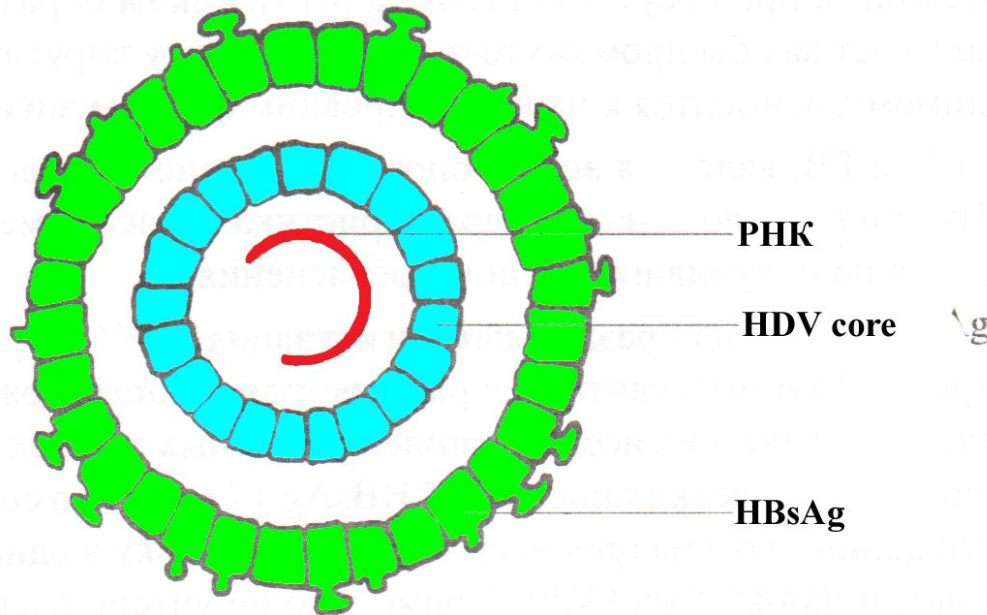
Маркеры HCV

- Анти HCV суммарные
- Анти HCV IgG
- Анти HCV IgM
- RNA HCV

ФАЗЫ ТЕЧЕНИЯ НСV-ИНФЕКЦИИ



Вирусные гепатиты



■ HDV

Маркеры вирусных гепатитов

Вирусный гепатит Д (HDV)

в сыворотке крови обнаруживают маркеры вирусов гепатитов В и Д (дельта): **HBsAg, анти-HDV IgM и HDV IgG** (последний обнаруживают в высоком титре при хронизации процесса в печени); **в ткани печени – HDV-RNA** (метод иммунофлюоресценции).

Аутоиммунный гепатит (АИГ)

**Хроническое самоподдерживающееся
на протяжении как минимум 6 мес
воспаление печени,
характеризующееся гистологически
перипортальным гепатитом,
лабораторно –
гипергаммаглобулинемией и
наличием аутоантител**

Диагностические критерии аутоиммунного гепатита

- 1. Исключение других возможных этиологических факторов гепатитов (вирус, алкоголь, лекарства).**
- 2. Резкое увеличение СОЭ.**
- 3. Выраженная гипергаммаглобулинемия.**
- 4. Наличие аутоантител к ядерному аутоантигену (ANA), печеночно-почечным микросомам (LKM), гладкомышечным аутоантигенам (SMA), в том числе к актину (анти-F-актиновые аутоантитела).**
- 5. Высокая активность процесса – АЛТ более**

10 норм

Диагностические критерии аутоиммунного гепатита (продолжение)

- 6. Наличие преимущественно плазмноклеточной воспалительной инфильтрации в печени.**
- 7. Быстрый и отчетливый эффект применения преднизолона и азатиоприна (иммуносупрессивная терапия).**

Дополнительные критерии:

- а) наличие у больных других заболеваний аутоиммунного генеза (аутоиммунный тиреоидит, синдром Шёгрена, язвенный колит и др.) - внепеченочные проявления.**
- б) обнаружение в крови определенных антигенов гистосовместимости системы HLA: локусы B8, DR3, DR4.**

Полиорганные поражения при АИГ

- Ревматоидный артрит
- Гемолитическая анемия
- Гломерулонефрит
- Аутоиммунный тиреоидит
- Аутоиммунная тромбоцитопения
- васкулит
- Иридоциклит
- Синдром Рейно
- Очаговая склеродермия
- Сахарный диабет 1 тип
- Синдром Шегрена

АИГ (продолжение)

- **АИГ I тип – ANA (70-80%), SMA (50-70%), антинейтрофильные цитоплазматические антитела β -типа (β -ANCA).**

Развивается у молодых женщин и в постменопаузе. Цирроз формируется у 43% нелеченных больных в течение 3 лет.

АИГ (продолжение)

- **АИГ II тип – LKM-1, иногда в сочетании с LKM-2.**

Чаще развивается у детей до 14 лет, протекает тяжело, цирроз за 3 года развивается у 82% больных



8% пациентов с АИГ имеют антитела к антигену М2 (Е2-ПДГ)

10% пациентов имеют очень высокий уровень ЩФ, антитела, характерные для АИГ, и нормальные результаты ЭРХПГ

6% пациентов имеют гистологическую картину и ЭРХПГ-признаки, характерные для ПСХ

13% пациентов имеют признаки, типичные для АИГ, но аутоантитела при этом отсутствуют

10% пациентов с преобладающими симптомами АИГ имеют признаки, характерные для хронического вирусного гепатита С (НСV-РНК и другие признаки)

**Оверлап синдром –
утяжеляет течение АИГ
(overlap-syndrom)**

Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2019;

**Советом международных организаций
медицинских наук (Council for International
Organizations of Medical Sciences — CIOMS) :
предпочтительным служит термин
«лекарственное повреждение печени»,
поскольку в отсутствие гистологических
данных невозможно говорить о его
конкретном типе.**

Гепатотоксические лекарственные средства (чаще встречающиеся в клинике)

- ПТП – стрептомицин, рифампицин, фтивазид, ПАСК, изониазид, H₂ – блокаторы, ИПП
- Противоопухолевые
- Иммунодепрессанты
- Контрацептивы (эстрогены)
- **Парацетамол!**
- **Амоксиклав!**
- **Статины**
- **Инфликсимаб**
- Противодиабетические (оральные)
- Непрямые антикоагулянты
- Антиаритмические средства (**амиодарон**, хинидин, блокаторы кальциевых каналов)
- **НПВС!**
- Аминазин
- Кетоконазол
- Левофлоксацин
- **Биодобавки!**

Механизмы медикаментозного поражения печени:

- прямое токсическое действие препарата на клетки печени;
- токсическое действие метаболитов лекарственных средств
- иммуноаллергические поражения печени



Удобным информационным ресурсом служит сайт **LiverToxR**

<http://livertox.nlm.nih.gov>),

содержит информацию о документально подтвержденной гепатотоксичности ЛС, зарегистрированных в регистре **Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN)**

представлен обзор по многим ЛС - вероятность и степень выраженности их гепатотоксичности

Лекарственные поражения печени

- **Шкала RUCAM** – по определенным критериям подсчитывается гепатотоксичность по калькулятору и оценивается в баллах - от 1 до 8.
- 1-2 балла ЛПП маловероятно, 8 баллов – отменяем ЛС
- Созданный диагностический инструмент получил название «Метод оценки причинности Roussel Uclaf» (**Roussel Uclaf Causality Assessment Method — RUCAM**)

Для пациентов с желтухой

рекомендуется

определение показателя R — отношение активности АЛТ (кратность к верхнему пределу нормы (ВПН)) к ЩФ – щелочная фосфатаза (кратность к ВПН), в том числе его

повторная оценка в процессе наблюдения за больным

R (отношение) = АЛТ (кратность ВПН) / ЩФ (кратность ВПН).

Типы ЛПП

Тип поражения	Активность		R
	АЛТ	ЩФ	
Гепатоцеллюлярный	>2xВПН	<ВПН	>5
Холестатический	<ВПН	>2xВПН	<2
Смешанный	>2xВПН	>2xВПН	2-5

Повреждение печени при воздействии ЛС (в отсутствие гистологической верификации) диагностируется при:

а) бессимптомном повышении активности АЛТ или АСТ $\geq 5 \times$ ВПН;

б) повышении активности щелочной фосфатазы $\geq 2 \times$ ВПН;

в) повышении уровня общего билирубина $> 2 \times$ ВПН в сочетании с любым повышением других печеночных тестов;

г) повышении активности АСТ или АЛТ $< 5 \times$ ВПН в сочетании с симптомами.

При менее чем двукратном повышении лабораторных показателей, характеризующих состояние печени, следует говорить об «изменении печеночных тестов».

Изолированное изменение активности АЛТ (АСТ) от 2 до $5 \times$ ВПН может рассматриваться как повреждение

Диагноз ЛПП должен базироваться на оценке взаимосвязи приема ЛС и развития поражения печени; клинических, лабораторных, а при необходимости инструментальных и морфологических признаках поражения печени; оценке факторов риска; исключении других причин поражения печени; анализе имеющихся литературных данных о гепатотоксичности ЛС.

Диагноз ЛПП является диагнозом исключения и требует всестороннего обследования больного для исключения альтернативной этиологии заболеваний печени. Объем обследования определяется каждым конкретным случаем и должен основываться на

Гепатопротекторы

- **Аминокислоты –Адеметионин** - Гептрал, Гептор «Гепта-Мерц», «Гепасол А», «Гепасол Нео», «Ремаксол»,
- **Эссенциальные фосфолипиды** - Эссенциале форте Н (228 мг), Резалют Про (228 мг), Эсливер (87 мг + витамины В x 4 дневные нормы), Эслидин (219 мг + метионин 100 мг), Фосфонциале (188 мг + расторопша 50 мг), Фосфоглив (48 мг + солодка 35 мг) и др.
- **Урсодезоксихолевая кислота** - Урсосан, Урсодез, Урсдокса, Урсодекс, Ливодекса и др
- За рубежом гепатопротекторы практически не применяются, поскольку не имеют достаточной доказательной базы

Гепатопротекторы

- **Флавоноиды расторопши** - Легалон, Карсил, Силимар и др.
- **Флавоноиды лимонника** – бициклол (шизандрин)
- **Экстракт плаценты человека** - лаэннек

Механизм действия гепатопротекторов

- **усиление обезвреживающей функции** гепатоцитов в результате увеличения запасов глутатиона, таурина, сульфатов или повышения активности ферментов, участвующих в окислении ксенобиотиков;
- **торможение реакций избыточного перекисного окисления липидов (ПОЛ)**, связывание продуктов ПОЛ (перекисей водорода, свободных ионов O^{++} и H^+ и др.) и репарация структур клеточных мембран

Механизм действия гепатопротекторов

- **противовоспалительное и иммуномодулирующее действие**, присущее в первую очередь препаратам УДХК (УРСОСАН); **блокада фиброгенеза** за счет купирования некрозов гепатоцитов; препятствия поступления антигенов из желудочно-кишечного тракта в результате транслокации кишечных бактерий и их токсинов, являющихся активаторами клеток Купфера; **стимуляция активности коллагеназ** в печени и **блокада ферментов, участвующих в синтезе компонентов соединительной ткани.**

Лечение хронических гепатитов различной ЭТИОЛОГИИ

1. **Лечение вирусных гепатитов интерферонотерапия**
(интерфероны: α , β и γ): используют преимущественно
интерферон (ИФН)- α : ИФН $_{\alpha}$.

ИФН $_{\alpha}$ (лимфоцитарный, рекомбинантный,
пегилированный): по 5 млн. МЕ ежедневно или по 9-10 млн.
МЕ 3 раза в неделю подкожно или внутримышечно. Курс
лечения – 4-6 месяцев.

Пегилированный ИФН $_{\alpha}$: по 90 мкг 1 раз в неделю; курс
лечения – 1-2 года.

Показания к ИФН-терапии: наличие маркеров репликации
вируса гепатита В (HBeAg, анти-HBcAgIgM, DNA-HBV,
DNA-p). Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Синтетический аналог нуклеозидов: ламивудин по 100-150
мг/сут внутрь; курс 12 мес.

Иммуностимулятор: интерлейкин-12 - 0,5 мкг/кг м.т. 2 раза в
неделю; курс 12 недель.

Лечение хронических гепатитов (продолжение)

Рибавирин (синтетический аналог нуклеозидов) по 1000-1200 мг/сут в 2 приема (в капсу.); курс 6-12 мес.

ПегИФН_α : 180 мкг + рибавирин 800-1200 мг/сут.

Новые противовирусные препараты - прямое пртивовирусное действие: телбувидин, энтекавир, софосбувир, симепревир, ледипасвир, дасабувир, тенофовир, ритонавир и др.

Используются различные комбинации препаратов, схемы лечения. В настоящее время чаще используют безинтерфероновые схемы

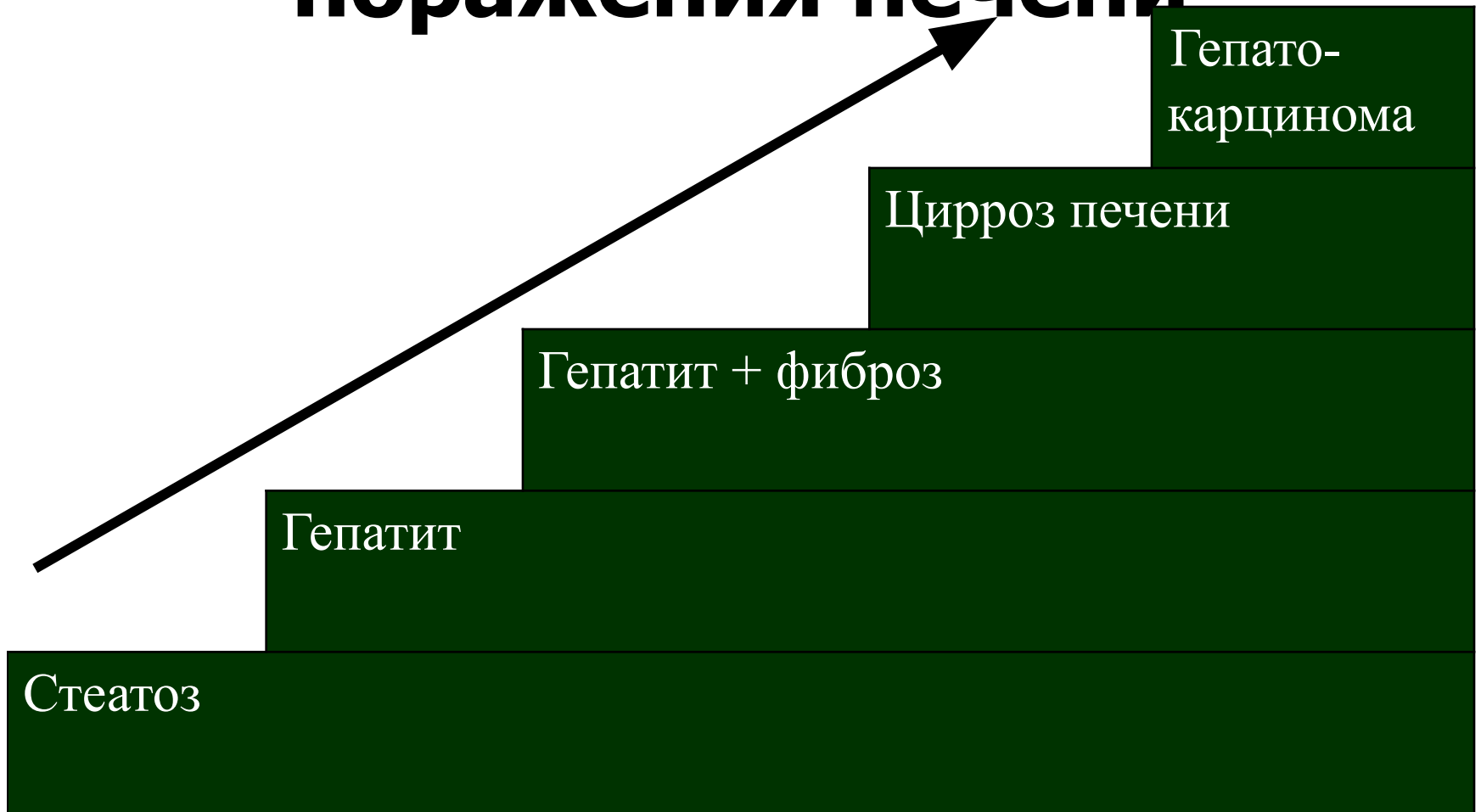
Лечение аутоиммунного гепатита

1. **Преднизолон** (*метипред*): по 1 мг/кг м.т./сут с последующим постепенным снижением дозы (на 10 мг/нед) – до 30 мг/сут, затем – на 5 мг/сут – до 10-15 мг/нед.(поддерживающая доза). (контроль побочных эффектов)
2. **Азатиоприн**: по 1 мг/кг м.т./сут (75-100 мг/сут), затем снижение дозы до 50 мг/сут (поддерживающая доза).
3. Другие препараты: циклофосфамид; 6-меркаптопурин; циклоспорин-А; такролимус (ингибитор ИЛ-2): по 4 мг 2 раза/сут; курс – 3 месяца.

Лечение лекарственного хронического гепатита

- 1. Отмена препаратов с гепатотоксическим действием.**
- 2. Ограничение (по возможности) количества принимаемых лекарств (уменьшение «нагрузки» на печень).**
- 3. Гепатопротекторы: силимарин, адеметионин, УДХК, ремаксол, бициклол, эссенциальные фосфолипиды**
- 4. Преднизолон (по показаниям): 20-30 мг/сут.**
- 5. Единственным доказанным антидотом при ЛПП, вызванным передозировкой парацетамола, служит N-ацетил L-цистеин**

Последовательность поражения печени



ЦП – это конечная стадия, исход различных некровоспалительных, метаболических и иных патологических процессов в печени и

Неалкогольная жировая болезнь печени

**Хроническое заболевание,
объединяющее спектр клинико-
морфологических изменений в печени у
лиц, не употребляющих в чрезмерном
количестве алкоголь (жировые вакуоли с
триглицеридами более чем в 5-10%
гепатоцитов)**

стеатоз

- **стеатогепатит**
- **фиброз**
- **цирроз**

НАЖБП – общепризнанная

угроза

Количество публикаций, посвящённых проблеме НАЖБП на ресурсе Pubmed, достигло **17 000**. Для сравнения, атрофическому гастриту посвящено всего 5 000 публикаций²



в РФ частота НАЖБП по данным популяционного исследования DIREG 1 составляла 27% в 2007 г., а в 2014 г. по данным популяционного исследования DIREG 2 – 37.1% (**прирост более 10%**), **1 место** среди заболеваний печени - 71.6%.



В условиях глобальной эпидемии ожирения клиническое и экономическое бремя НАЖБП станет огромным¹



НАСГ является прогрессирующим заболеванием печени, которое может привести к циррозу печени, трансплантации печени и смерти¹



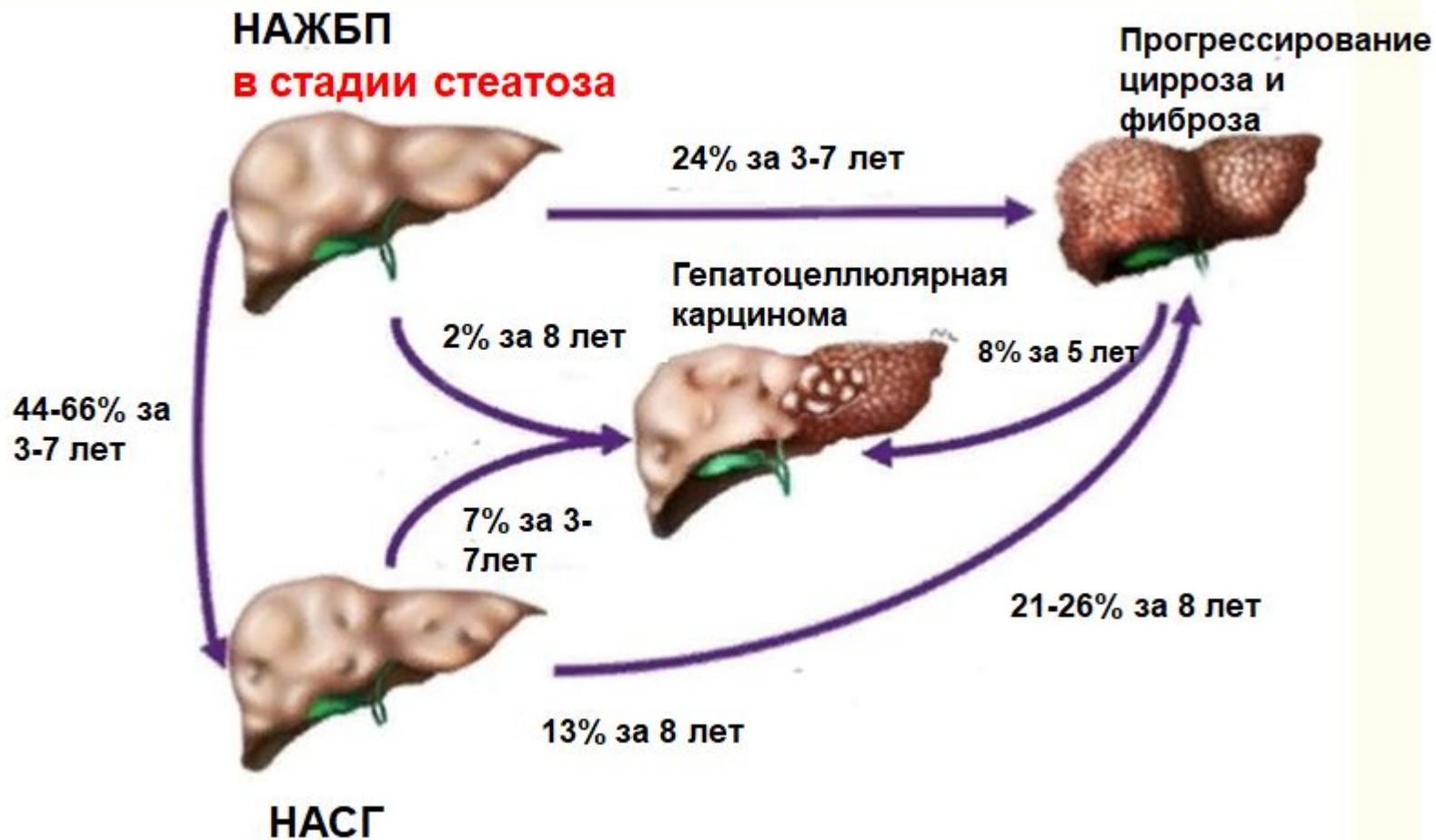
Основной причиной смерти пациентов с НАЖБП являются сердечно-сосудистые заболевания¹



1. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. J Hepatol. 2019 Mar;70(3):531-544.

2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

НАЖБП может трансформироваться в рак уже на стадии стеатоза



НАЖБП – независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

- **НАЖБП увеличивает риск развития ССЗ в 4,12 раз; у женщин – в 7,32 раза - в сравнении с лицами без НАЖБП**
- **НАЖБП повышает риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 2 раза**

Этиология и патогенез НАЖБП

Нарушение количества и чувствительности рецепторов к инсулину – инсулинорезистентность (ИР)

- **Нарушение углеводного, липидного, жирового обмена – дисбаланс между потреблением и утилизацией липидов**
- **Повышение поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень**
- **Снижение скорости бета-окисления СЖК в митохондриях, избыточный их синтез**
- **Снижение синтеза или секреции ЛПОНП и нарушение утилизации триглицеридов (ТГ)**
- **Жировая инфильтрация печени – стеатоз – избыток ТГ откладывается в гепатоцитах в виде жировых вакуолей**

Патогенез НАЖБП при отсутствии МС (у 10-15% больных)

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР), эндотоксемия

- **Повреждение гепатоцита и сосудистого эндотелия**
- **Активация ПОЛ, окислительный стресс**
Нарушение синтеза аполипопротеинов А и С
(транспортная форма для ТГ в процессе
образования ЛПОНП)
- **Дисбаланс доли холестерина, выводимого через
основной и дополнительный пути – НАЖБП,
холестероз желчного пузыря, ЖКБ,
атерогенная дислипидемия**

Механизм трансформации стеатоза в стеатогепатит

Гипергликемия, нарушение жирового обмена при ИР способствуют развитию СИСТЕМНОГО хронического воспаления – СТЕАТОГЕПАТИТ, АТЕРОТРОМБОЗ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ СОБЫТИЯ

- **Повышение продукции TNFα жировой тканью**
- **Прямое повреждающее действие СЖК на мембраны гепатоцитов**
- **Активация цитохрома P450**
- **Активация ПОЛ, оксидативный стресс, образование высокотоксичных ксенобиотиков**

Факторы риска развития и прогрессирования НАЖБП

Первичные

- Малоподвижный образ жизни
- Низкая физическая активность
- Метаболический синдром
- Висцеральное ожирение
- Дислипидемия
- Синдром бактериального роста с гиперэндотоксинемией

Основные клинические симптомы НАЖБП

**Характерно бессимптомное течение
(цитоллиз, АГ, ИБС, ожирение и др.)**

- **Астенический синдром**
- **Диспепсический синдром – метеоризм, тошнота, нарушения стула**
- **Болевой синдром – тупые боли и/или тяжесть в правом подреберье**
- **Гепатомегалия и/или спленомегалия**

Исключение алкогольной природы ЖБП

Лабораторные данные

- **Стеатогепатоз** – функциональные показатели печени в норме
- **Стеатогепатит** – цитолиз до 4-5 норм
Повышение активность ЩФ и ГТП
Гиперхолестеринемия
Гипергликемия – НТГ или СД 2 тип
Дислипидемия – низкий уровень ЛПВП, высокий ЛПНП, аполипопротеина В100
- **Фиброз** – нарушение баланса гиалуроновой кислоты, проколлагена III типа, N-терминального пептида, ламинина

Визуализирующие методы диагностики

- **Установить наличие избыточного содержания жира в печени-узи, КТ, МРТ**

УЗИ признаки стеатоза печени

- **Дистальное затухание сигнала**
- **Диффузная гиперэхогенность печени – яркая белая печень**
- **Увеличение эхогенности печени по сравнению с почками**
- **Нечеткость и обеднение сосудистого рисунка**

Диагностика НАЖБП

- **УЗИ признаки стеатоза при неизмененных лабораторных тестах – достаточный критерий для диагноза НАЖБП**

- **ФиброМакс**

Степень фиброза- Фибро Тест

Степень стеатоза- СтеатоТест

Активность процесса – АктиТест

Воспаления - НэшТест

Алкогольный стеатогепатит - АшТест

Высокопольная МРТ

Современные методы визуализации фиброза

- **УЗД, КТ, МРТ**
- **Кратковременная непрямая эластография (аппарат «Фиброскан»)**
- **Магнито-резонансная эластография**
- **Компьютерная программа «Фиброквант»**
- **ФиброМакс - программа «Фибротест»**
- **УЗ-фиброэластография**
- **Дискриминантная шкала Боначини**
- **Шкала NAFLD fibrosis score, OELF test**
- **Морфологическая оценка биоптата печени (система оценки METAVIR, Knodell, В.В. Серова – определение гистологической активности, степени фиброза)**



Скрининг на наличие НАЖБП

- Сбор анамнеза (первичные, вторичные факторы)
- Антропометрические измерения – ОТ, ИМТк
- Объективный осмотр- печень, селезенка
- Мониторинг АД, ЭКГ
- Оценка липидограммы
- Глюкоза натощак, глюкозотолерантный тест (по показаниям), инсулин крови
- Оценка наличия и выраженности ИР – определение индекса НОМА-IR
- Функциональные показатели печени
- УЗИ органов брюшной полости
- ЭГДС , КТ, МРТ печени
- Пункционная биопсия печени (по показаниям)

Принципы лечения НАЖБП

- **Модификация образа жизни - снижение массы тела – диета физические нагрузки**
- **Отмена потенциально гепатотоксичных препаратов**
- **Коррекция метаболических нарушений**
- **Повышение чувствительности клеточных рецепторов к инсулину**
- **Коррекция нарушений липидного обмена**
- **Лечение окислительного стресса**

Лечение НАЖБП

- **ИР – метформин 20 мг кг сут.** – при СД 2 типа и его профилактике
- **Гиперлипидемия – статины в комбинации с препаратами УДХК 10-15 мг кг сут.**
- **Омега-3 жирные кислоты** – при триглицеридемии
- **Окислительный стресс** – витамин Е, УДХК, эссенциальные фосфолипиды
- **Гепатопротекторы:** полипренолы (зелень ели европейской), гепа-мерц, адеметионин, метадоксин
- **Лаеннек** – гидролизат человеческой плаценты

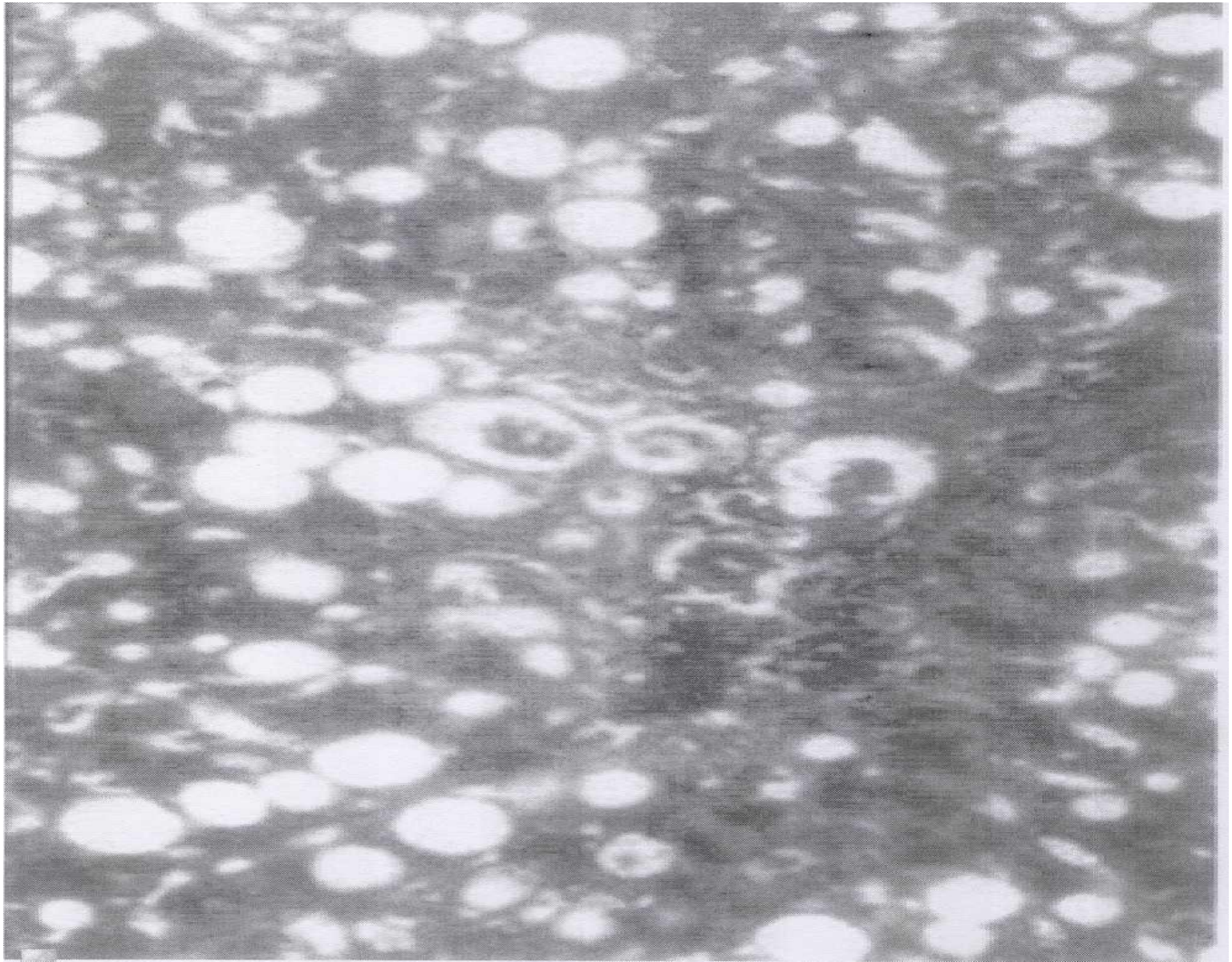
Лечение НАЖБП

Восстановление нарушений микробиоценоза кишечника

- **Антибактериальные препараты**
Рифамиксин, метронидазол,
ципрофлоксацин
- **Пребиотики, пробиотики, сим-
синбиотики**
- **Бариатрическая хирургия – только
по жестким показаниям**



Стеатоз печени



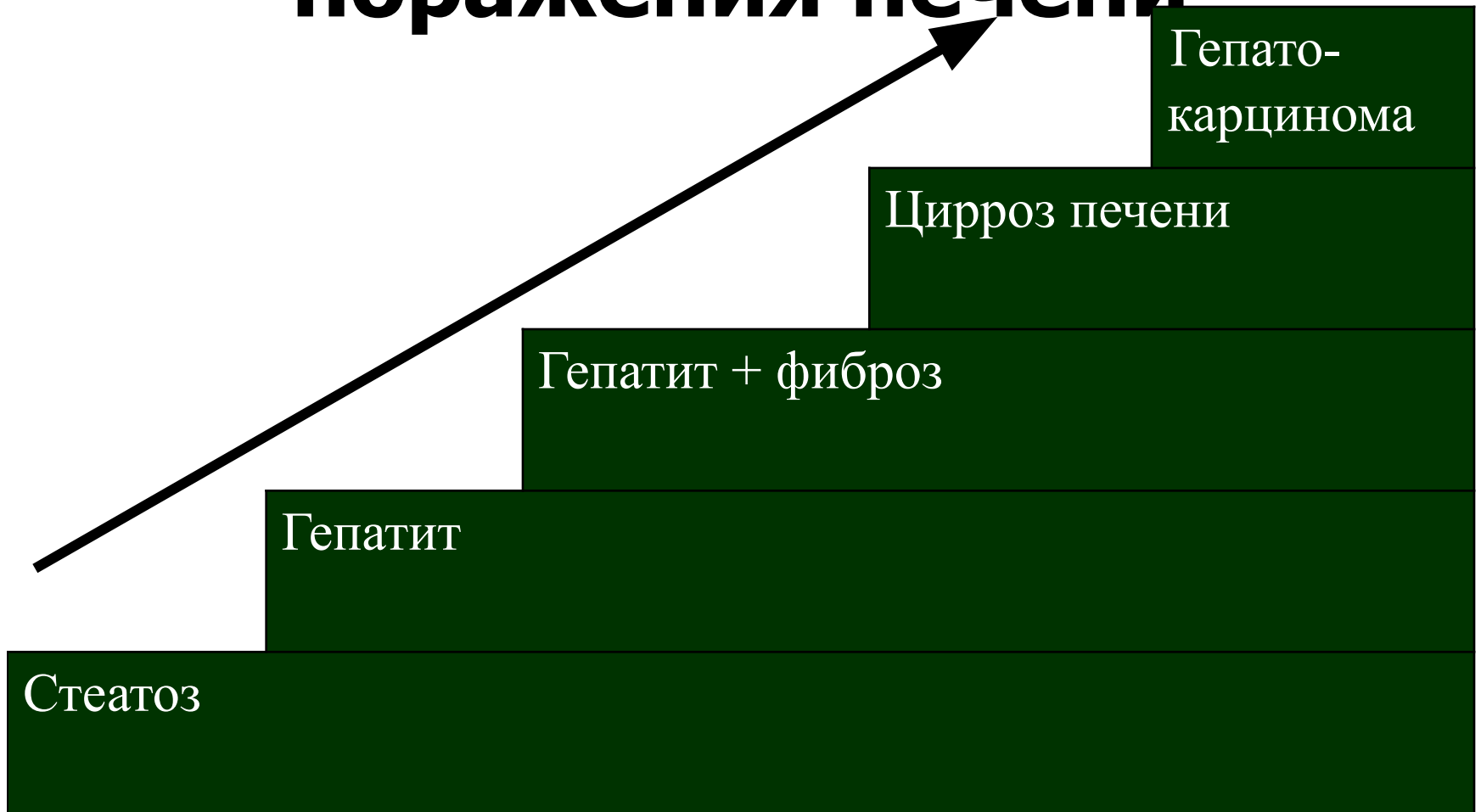


Внимание!

- **Больные с увеличением печени и УЗИ- признаками стеатоза, нуждаются в программе обследования не только степени активности процесса, но и наличия и степени выраженности фиброза печени.**

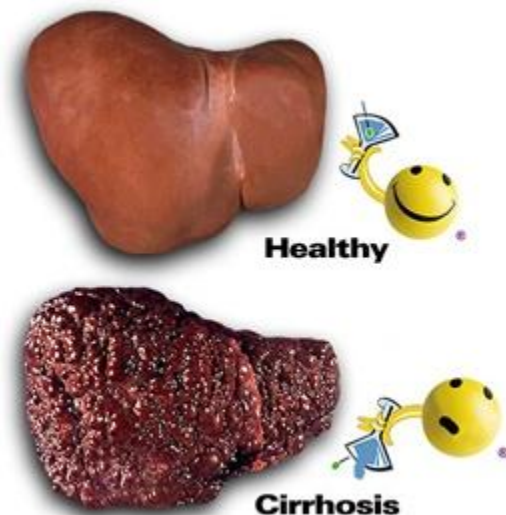
ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Последовательность поражения печени



ЦП – это конечная стадия, исход различных некрвоспалительных, метаболических и иных патологических процессов в печени и

Цирроз печени – это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом с трансформацией структуры печени и образованием узлов регенерации.



Патологоанатомически цирроз печени – прогрессирующее разрушение архитектоники печени с образованием узлов-регенератов и развитием соединительнотканых септ, образованием сосудистых анастомозов в рамках внутрипеченочных и внепеченочных портальных шунтов

Классификация циррозов печени (ЦП)

По этиологии

1. Вирусный ЦП: вирусы гепатитов В, D, С.
2. Лекарственно-индуцированный ЦП. (не часто)
3. Алкогольный ЦП.
4. Метаболический – генетически обусловленный ЦП (при идиопатическом гемохроматозе, гепато-церебральной дистрофии, врожденном дефиците альфа-1-антитрипсина и др.).

Классификация циррозов печени (ЦП)

(продолжение)

- 5. Первичный билиарный ЦП.**
- 6. Вторичный билиарный ЦП (при хронической обструкции внепеченочных желчных путей, хроническом склерозирующем холангите и др.).**
- 7. Застойный ЦП (при пассивном венозном застое в печени).**
- 8. Криптогенный ЦП (невьясненной этиологии, включая исход аутоиммунного гепатита).**

Портальная гипертензия

Повышение давления в бассейне портальной вены, вызванное нарушением кровотока

- в портальных сосудах;**

- в печеночных венах;**

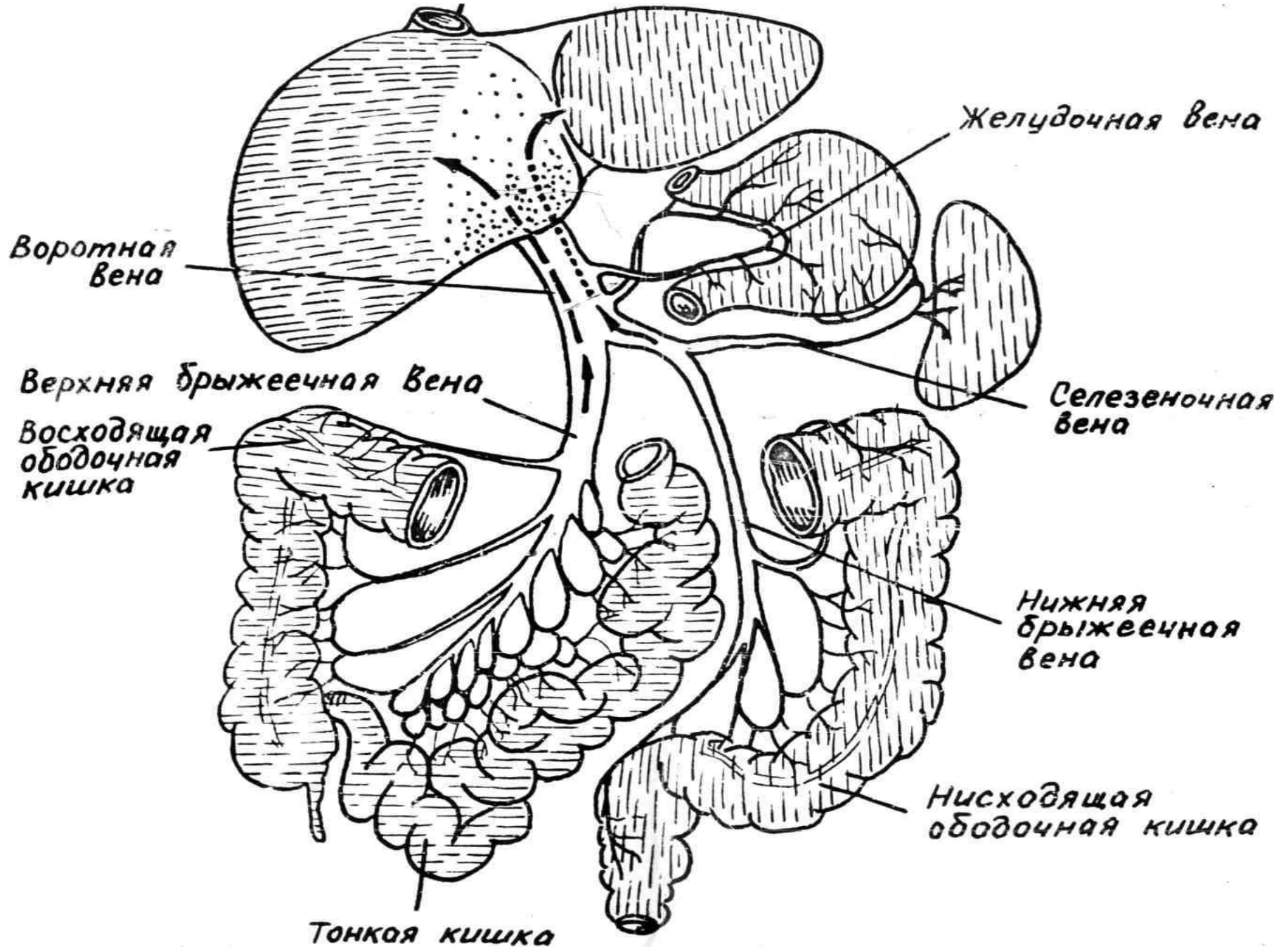
- в нижней полой вене**

Нормальное портальное венозное давление

5-10 мм. рт. ст. (70-140 мм.вод.ст.)

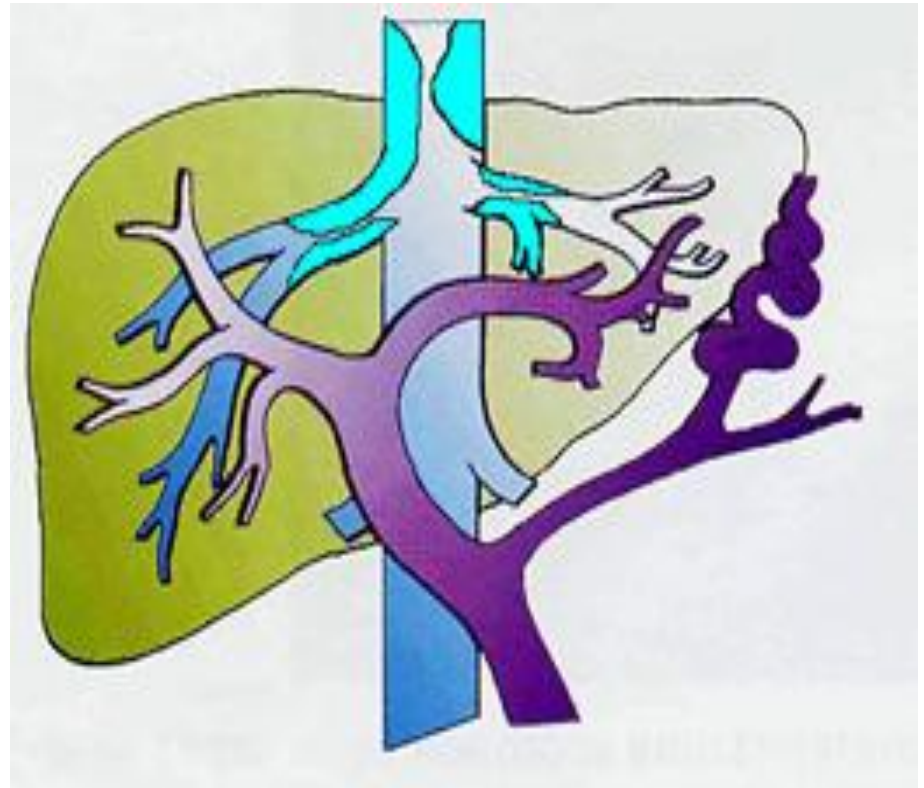
Портальный градиент >10 мм рт ст – порт. гипертензия

Воротная вена и питающие ее сосуды



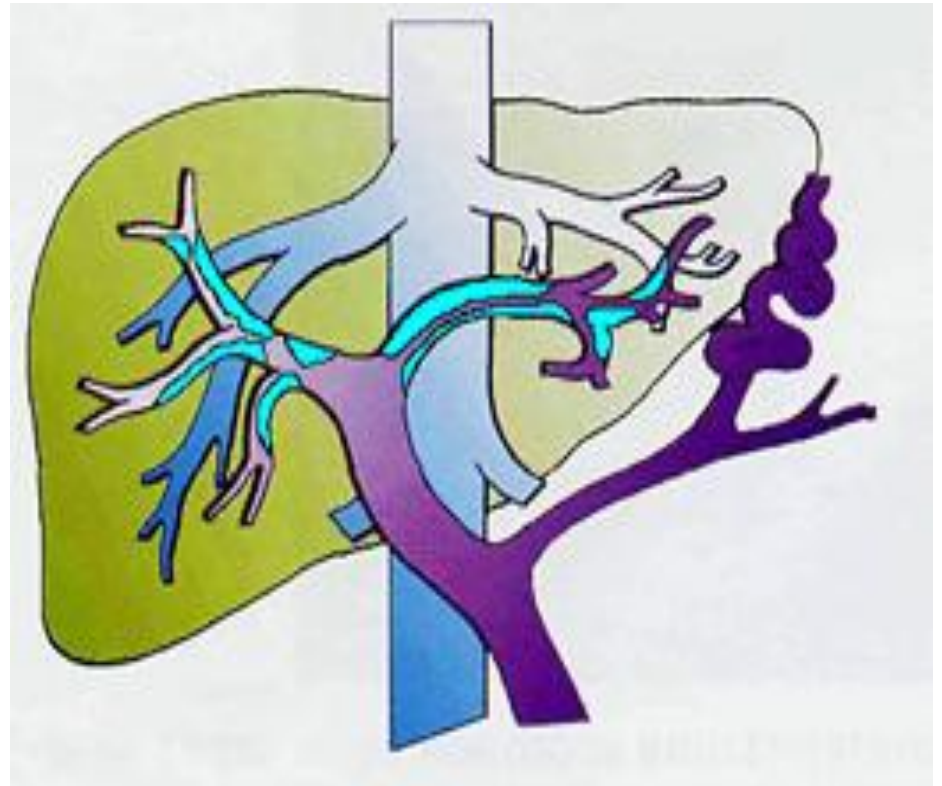
Классификация портальной гипертензии (по локализации портального блока)

- **Надпеченочная:**
препятствие
локализуется во
внеорганных
отделах
печеночных вен
или нижней поллой
вене



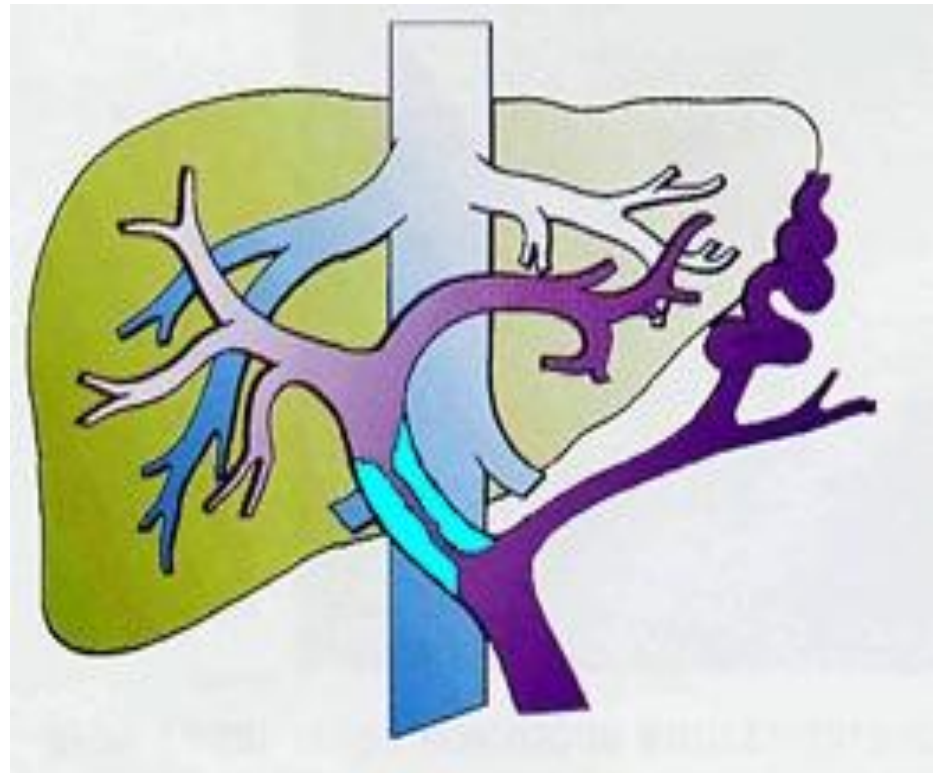
Классификация портальной гипертензии

- **Печеночная:**
повышение давления в печеночных венах (Пресинусоидальная, синусоидальная, постсинусоидальная)



Классификация портальной гипертензии

- **Подпеченочная:**
препятствие в
стволе воротной
вены или ее
крупных ветвях



Классификация портальной гипертензии

<i>Пресинусоидальная</i>	
Внепеченочная	Блокада воротной вены Увеличение кровотока через селезёнку
Внутрипеченочная	Инфильтрация портальной зоны Токсическая Печёчно-портальный склероз
<i>Печёночная</i>	
Внутрипеченочная	Цирроз
Постсинусоидальная	Другие заболевания, сопровождающиеся образованием узлов Блокада печёночной вены

Клинические проявления ПГ



Асцит (напряженный, ненапряженный «лягушачий живот») – любое увеличение живота требует исключения асцита.

Патогенез асцита

- **Повышение давления в портальной вене**
- **Увеличение резистентности сосудов**
- **Повышенное лимфообразование в связи с внутрипеченочным блоком оттока приводит к недостаточности лимфообращения и пропотеванию лимфы с поверхности печени**
- **Гипоальбуминемия (м.б.отеки)**
- **Вторичный гиперальдостеронизм**

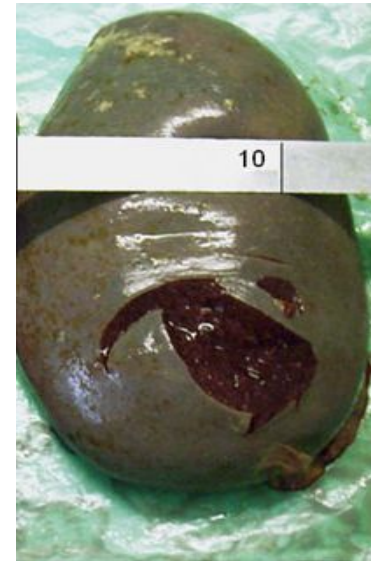
Клинические проявления ПГ

**Спленомегалия,
гиперспленизм**

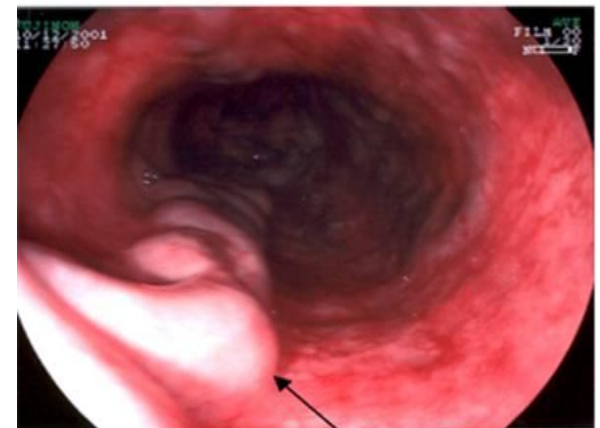
(пальпация, перкуссия, УЗИ)

Варикозно-расширенные

**вены (анастомозы, шунты):
пищевода, желудка, прямой
кишки, реканализация
пупочной вены (ФГС,
рентгеноскопия)**



эзофагоскопия



расширенная вена пищевода

Эндоскопическая классификация варикозного расширения вен пищевода.

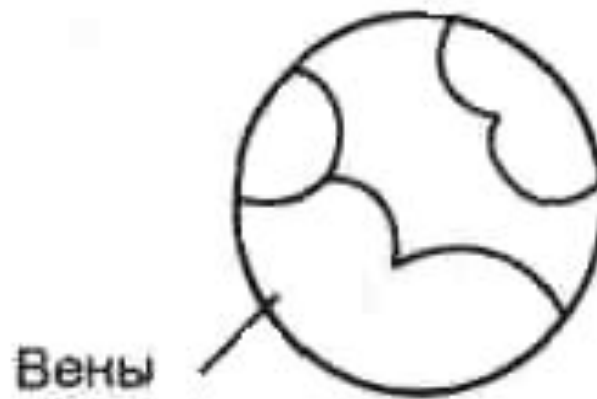
При надавливании
размеры вен
уменьшаются



Степень 1



Степень 2



Вены
сливаются

Степень 3

Клинические проявления ПГ (продолжение)

Кровотечения из варикозно расширенных вен:

а) рвота «кофейной гущей»



**б) мелена
(дегтеобразный стул)**



УЗИ признаки портальной гипертензии

- **Расширение диаметра воротной вены более 13 мм**
- **Снижение скорости кровотока или ретроградный кровоток в воротной вене**
- **Появление портокавальных анастомозов**
- **Увеличение селезенки**
- **«Золотой стандарт» в оценке ПГ и ее степени выраженности – портальный градиент давления (>10 мм рт ст)**

■ Синдром портальной гастропатии

Эрозии, язвы желудка и ДПК

■ Гепаторенальный синдром

Массивная вазоконстрикция сосудов коркового слоя почек у больных со сниженной функцией печени; сопровождается уменьшением клубочковой фильтрации. Креатинин 1,5 мг/дл. Клиренс креатинина менее 40 мл/мин

■ Гепатопульмональный синдром

Нарушение функции легких у больных с циррозом печени, характеризуется артериальной гипоксемией, обусловленный внутрилегочным артерио-венозным шунтированием или выраженной дилатацией легочных капилляров

Гиперспленизм

Усиление и извращение функции селезенки по удалению разрушенных тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов (ОАК, клиника).

Причины:

- Повышение фагоцитоза пульпы селезенки, портальная гипертензия**
- Иммунные механизмы – иммунная цитопения. Селезенка образует антитела к форменным элементам крови**
- Депрессивный спленогенный эффект на костный мозг**

Гепатолиенальный синдром

Объясняется тесной связью этих органов с системой воротной вены, общностью иннервации и путей лимфооттока

Особенности: застой в печени, селезенке, гиперспленизм непостоянен

При миело- и лимфопролиферативных заболеваниях селезенка больше печени.

При болезнях накопления печень больше селезенки

Печеночная энцефалопатия

Широкий спектр нейропсихических изменений у больных с тяжелым поражением печени (нарушение дезинтоксикационной функции печени, формирование функциональных или органических шунтов между системами портального и общего кровообращения, что ведет к проникновению токсических продуктов кишечного происхождения в головной мозг.



Прекоматозное состояние у больной циррозом печени

Стадии печеночной энцефалопатии (указать в диагнозе)

Стадии	Психический статус	Двигательные нарушения
Латентная минимальная	Изменения не выявляются	Нарушения выполнения психомоторных тестов
I	Апатия, возбуждение, беспокойство, эйфория, утомляемость, нарушение ритма сна	Легкий тремор, нарушения координации, астериксис
II	Сонливость, летаргия, дезориентация, неадекватное поведение	Астериксис, дизартрия, примитивные рефлексы, атаксия
III	Сопор, нечеткая речь	Гиперрефлексия: патологические рефлексы, миоклонии, гипервентиляция
IV	Кома	Отсутствие эффекта на все раздражители

- **С целью оценки состояния сознания больного с ПЭ применяется шкала Глазго.** Сумма баллов определяет сознание пациента от ясного (15 баллов) до атонической комы (3 б)
- **С целью ранней диагностики ПЭ в широко применяются психометрические тесты:** связи чисел, число-буква, линии, почерка, арифметический, пересказа и др. Чувствительность психометрических тестов в выявлении ПЭ составляет 70-80%.

Геморрагический синдром

- Кровоизлияния, кровоподтеки на коже, в подкожно-жировой клетчатке, кровотечения (носовые, ректальные и др.)

Причины:

- снижение синтеза I, II, V, IX-XI факторов свертывания крови
- тромбоцитопения при гиперспленизме
- ДВС-синдром (коагулопатия потребления)
- портальная гипертензия (варикозно расширенные вены)

Синдром холестаза

Не аналог желтухи. Нарушение синтеза, секреции, выделения желчи от клетки до поступления в ДПК. (маркеры холестаза)

Может быть:

- **Парциальный холестаз** – уменьшение объема секретируемой желчи
- **Диссоциированный холестаз** – задержка отдельных компонентов желчи (повышение содержания только ферментов)
- **Внепеченочный холестаз**
- **Печеночный холестаз**
- **Внутрипеченочный холестаз:**
внутридольковый (т.е. в гепатоцитах, дуктулах) и междольковый (протоковый)

Обследование больного при подозрении на патологию

Анамнез

печени

- Наличие у больного цирроза или хронического гепатита
- Желудочно-кишечное кровотечение: количество эпизодов, даты, объём кровопотери, клинические проявления, лечение
- Результаты ранее проводившихся эндоскопии
- Указания на алкоголизм, переливания крови, вирусный гепатит В и С, сепсис (в том числе сепсис новорождённых, сепсис, обусловленный внутрибрюшной патологией или другого происхождения), миелопролиферативные заболевания, приём пероральных контрацептивов

Обследование больного при подозрении на патологию

печени (продолжение)

Обследование: общ. ан крови

Биохимический анализ крови – синдромы; вирусол. диагностика; онкомаркеры - АФП (>300)

- **Вены брюшной стенки: расположение, направление кровотока**
- **Спленомегалия**
- **Размеры и консистенция печени**
- **Асцит**
- **Отёчность голеней**
- **Ректальное исследование**
- **Эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки; *Дополнительные исследования***
- **Пункционная биопсия печени**
- **Катетеризация печёночной вены**
- **Селективная ангиография органов брюшной полости**
- **Ультразвуковое исследование с Допплером,**

Классификация ЦП (продолжение)

По клиническим признакам

- 1. Стадии ЦП:** а) начальная (скрытая); б) выраженных клинических проявлений; в) терминальная.
- 2. Активность процесса:** а) активный ЦП (с минимальной, умеренной, высокой активностью); б) неактивный ЦП.
- 3. Степень печеночноклеточной (функциональной) недостаточности:** а) легкая (компенсированная); б) средней тяжести (субкомпенсированная); в) тяжелая (декомпенсированная).
- 4. Форма портальной гипертензии:** а) скрытая; б) умеренная; в) развернутая (клинически выраженная) и ее тип: а) внутрипеченочная; б) подпеченочная (предпеченочная); в) надпеченочная (постпеченочная); г) смешанная.

По морфологическим признакам

- 1. Микронодулярный ЦП.**
- 2. Макронодулярный ЦП.**
- 3. Смешанный (микро-, макронодулярный).**

Осложнения ЦП

- 1. Отечно-асцитический синдром.**
- 2. Геморрагический синдром (кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, из геморроидальных вен).**
- 3. Печеночная энцефалопатия (стадия) и кома.**
- 4. Формирование цирроза – рака печени (гепатоцеллюлярной карциномы).**

Критерии тяжести ЦП по шкале Чайльда-Пью (Child-Pugh)

Критерии	A	B	C
1. Общий билирубин, мкмоль/л (норма до 20,5)	меньше 35	36-50	более 50
2. Альбумин, г/л (%) (норма: 35-40 г/л, 50-62%)	более 35 (более 50%)	30-35 40-50%	менее 30 (менее 40%)
3. Протромбиновый индекс, % (норма: 50-62%)	более 80%	60-79%	менее 60%
4. Асцит	нет	Ненапряженный легко контролируемый (транзиторный)	Напряженный трудно контролируемый (рефрактерный)
5. Печеночная энцефалопатия	нет	I-II степени (возникает периодически)	III-IV степени (выраженная; печеночная кома)

Примечание: Каждый показатель класса А равен 1 баллу, класса В – 2 баллам, класса С – 3 баллам. Сумма баллов 5-7 – начальная стадия ЦП, 8-10 – умеренно выраженный ЦП, более 10 баллов – терминальная стадия ЦП.

Классификация гемохроматоза

▣ Первичный гемохроматоз (наследственный):

- Гемохроматоз I типа (наследственный HFE-ассоциированный) – 95%. Обусловлен 2-мя мутациями в гене HFE в 6 хромосоме, дефицит гепсидина, контролирующего всасывание железа. Мутации гена ведут к усилению всасывания железа и накоплению в тканях организма (печень, сердце, поджелудочная железа и др.)
- Гемохроматоз II типа (ювенильный гемохроматоз)

Мутации расположены в гене HAMP, .

- Гемохроматоз III типа – наследственный HFE неассоциированный гемохроматоз.

Мутации гена HJV, кодирующего синтез рецептора трансферрина 2.

- Гемохроматоз IV типа – аутосомно-доминантный гемохроматоз.

Печень (макропрепарат)



Патогенез гемохроматоза

- **Повышение абсорбции железа в кишке при нормальном содержании в пище**
- **Накопление железа в клетках печени, поджелудочной железы, гипофизе, коже, синовиальной оболочке суставов**
- **Первоначально накопление в водорастворимой форме, при прогрессировании в виде гранул гемосидерина** Количество железа в печени и поджелудочной железе увеличивается в 50-100 раз, в сердце в 5-25 раз, в селезенке, почках, коже в 5 раз.
- **Повреждение тканей** - разрывы перегруженных железом лизосом и перикисным окислением липидов субклеточных органелл

Патоморфология гемохроматоза

- Ржаво-бурая окраска органов и тканей, за счет накопления железа (гемосидерина): печень, поджелудочная железа, суставы, кожа.
- Поражения печени при НГХ:
 - 1. Отложение железа в эпителии протоков, клетках Купфера, в гепатоцитах
 - 2. Прогрессирующий фиброз без выраженного воспаления (перипортальный, перилобулярный)
 - 3. Развитие цирроза при длительной перегрузке железом

Фиброз

Цирроз

ГЦК

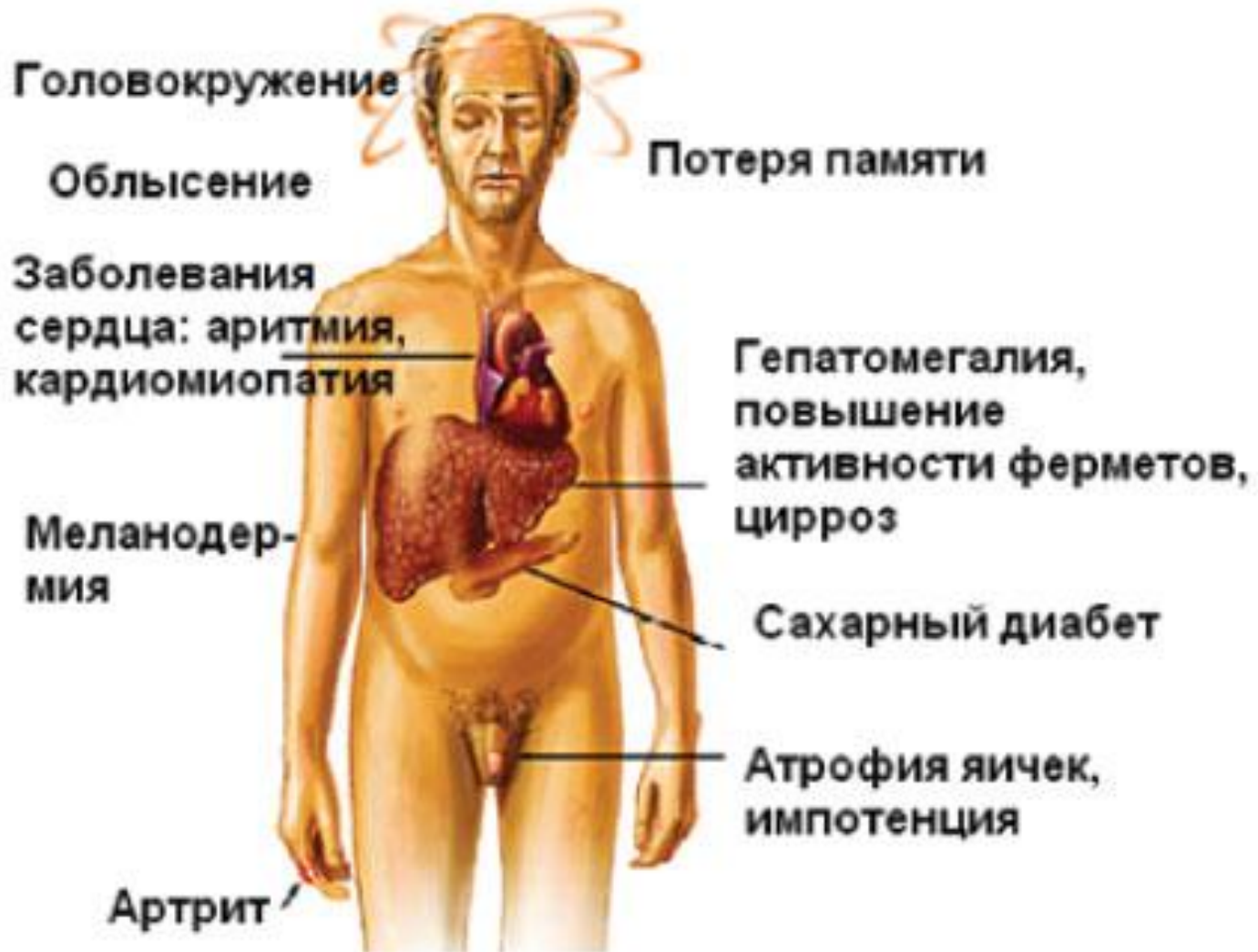
Симптомы гемохроматоза

- Слабость, утомляемость, апатия
- Суставной синдром
- Неопределенные боли в верхнем правом квадранте живота
- Снижение либидо, импотенция

Относительно специфические синдромы

- **Сахарный диабет** (от 60% до 80% больных) за счет депонирования железа в поджелудочной железе. Диабет иммунонезависимый
- **Пигментация кожи** (меланодермия), - серый, а не бронзовый оттенок (отложение, возможно, меланина)
- **Поражение суставов**: артропатия, артралгия (25-50%) Повышение содержания железа в синовиальной жидкости приводит к отложению пирофосфатов, отложению кальция в суставных хрящах (хондрокальциноз)

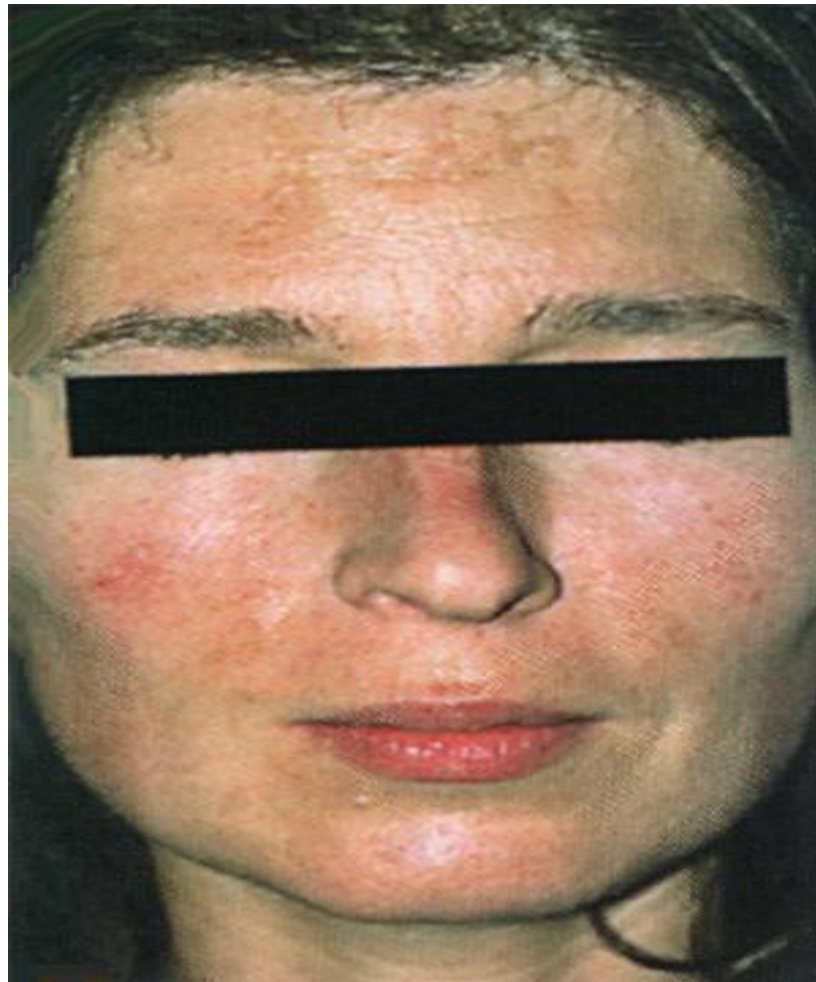
Клинические проявления



АРТРОПАТИИ



ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ



Диагностика гемохроматоза

- ◆ **Исследование метаболизма железа (признаки перегрузки железом):**
 - **Увеличение сывороточного железа, ферритина, трансферрина**
 - **Снижение ОЖСС**

Норма железа – 8,95-30,43 мкмоль/л

- **Гемохроматоз – увеличение сыв. железа до 54-75 мкмоль/л**

**Норма ферритина 80-200 мкг/л (мужчины)
40-80 мкг/л (женщины)**

- **Гемохроматоз: > 400 мкг/л (мужчины)
> 300 мкг/л (женщины)**

**Норма трансферрина – 2,15-3,65 г/л (мужчины)
2,5-3,8 г/л (женщины)**

- **Гемохроматоз – высокий уровень сывороточного трансферрина**

ОЖСС – 44,8-76,1 мкмоль/л

- **Коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ) при гемохроматозе > 60%**

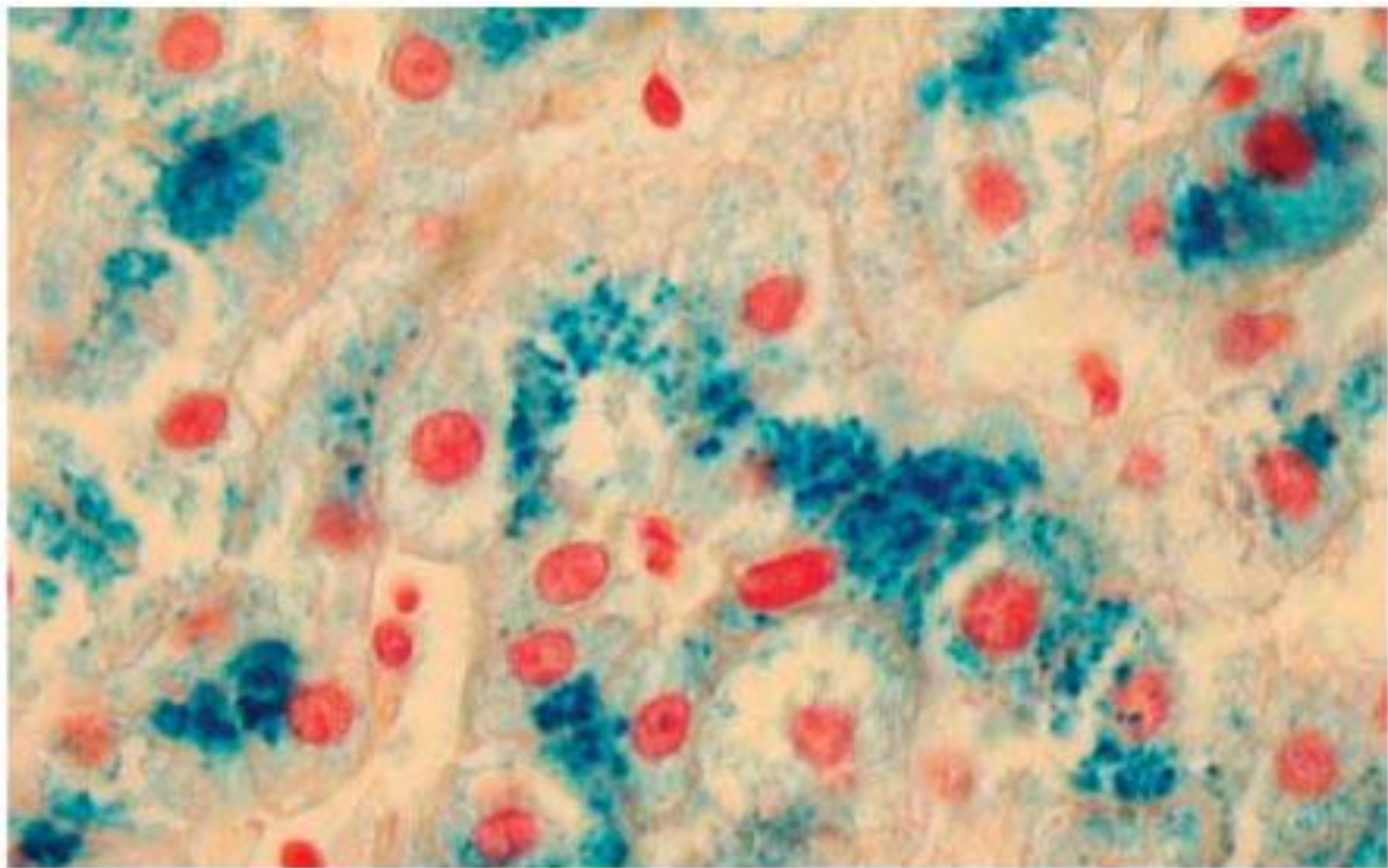
Молекулярно-генетический анализ

- Определение мутации гена HFE – C282V и H₆3D

Биопсия печени

- Определение количества железа на грамм сухого или влажного вещества печени (печеночный индекс железа – ПИЖ) с 1986 г. 1,9
- **Окраска по Перлсу (берлинской лазурью)**
- Результат отрицательный – перегрузка железом исключена
- Результат положительный – определение ПИЖ
- Гистологическое исследование на определение индекса фиброза или цирроза печени

железо в печени (по Перлсу)



Дополнительные методы диагностики

- **Общий анализ крови –низкая концентрация Hb в эритроцитах**
- **Определение глюкозы, гликозированного гемоглобина, С-пептида, инсулина**
- **Биохимический анализ крови - стандарт обследования при патологии печени.**

Инструментальные методы диагностики

- **УЗИ органов брюшной полости, сердца, суставов**
- **КТ, МРТ органов брюшной полости (при перегрузке железом > 5 раз)**
- **Рентгенография суставов – гипертрофический остеоартрит, хондрокальциноз менисков и суставных хрящей**

Методы лечения

Цель лечения – не допустить

- избытка поступления железа с пищей.
- Удалить избыточное количество железа из организма
- 1. Ограничить продукты: мясо, греча, яблоки, гранаты, красное вино
- Ограничить вит С, (до 500 мг/сут), алкоголь, легкорастворимые углеводы
- Лечебное питание для больных циррозом печени, сахарным диабетом, ХСН

Методы лечения

2. Кровопускания:

- 1-2 раза в неделю по 500 мл до снижения уровня ферритина менее 50 мкг/л, коэффициента насыщения трансферрина железом < 50%?
Уровень Б35%.
 - Профилактика: кровопускание 3-4 раза в год (через 4 месяца)
3. Деферроксамин (десферал) в/м, в/в, ежедневно 10% - 10 мл.

4. Лечение цирроза печени, сахарного диабета.

5. Гепатопротекторы –на стадии фиброза печени.

- **Болезнь Вильсона** - редкое наследственное заболевание с аутосомным – рецессивным типом наследования, проявляющееся в молодом возрасте и характеризующееся накоплением меди в организме

Наследственно-метаболические ЦП

аутосомно-рецессивный тип наследования (в основе болезни – **мутация гена АТР7В**, ответственного за внутриклеточный транспорт **Сu**; **дефицит церулоплазмина**, резкое снижение экскреции **Сu** с желчью);

патогенез - важную роль играет образование свободных радикалов кислорода (продуктов СРОЛ, или ПОЛ) в печени с последующим развитием некроза, фиброза и ЦП;

клинические симптомы: появление на роговице кольца зелено-бурого цвета (пигментация) – кольцо Кайзера-Флейшера (содержит **Сu**); развитие ЦП; поражение ЦНС (атаксия, дизартрия, тремор и др.); психические расстройства, «маскообразное» лицо, поражение почек, сердца, эндокринных желез, костей и суставов;

патогенез

- **Снижение или отсутствие активности церулоплазмина (мутация гена АТР 7В) нарушает поступление меди к ферментам тканевого дыхания, кроветворным органам.**
- **Свободная медь накапливается в печени, мозге, почках, роговице.**
- **Медь является прооксидантом, и ее накопление ведет к повышенной продукции свободных гидроксильных радикалов, вызывающие повреждение печени и мозга.**

Стадии развития

1 стадия – ранний стеатоз

гепатоцитов и появление телец Маллори. Медь накапливается в цитозоле печеночных клеток. Медь связанная с SH-группами цитозольных протеинов, затрудняет секрецию белков и триглицеридов.

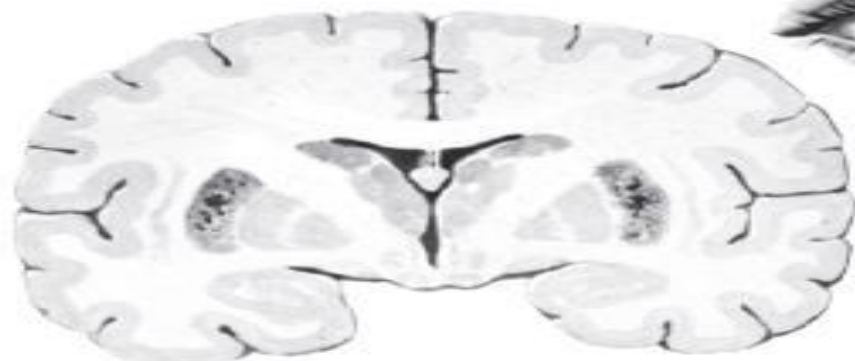
2 стадия – развивается некроз

гепатоцитов, хронический гепатит, гемолитическая анемия.

переокисление липидов и повреждение лизосом с последующим некрозом гепатоцитов.

Медь перераспределяется из цитозоля в лизосомы гепатоцитов.

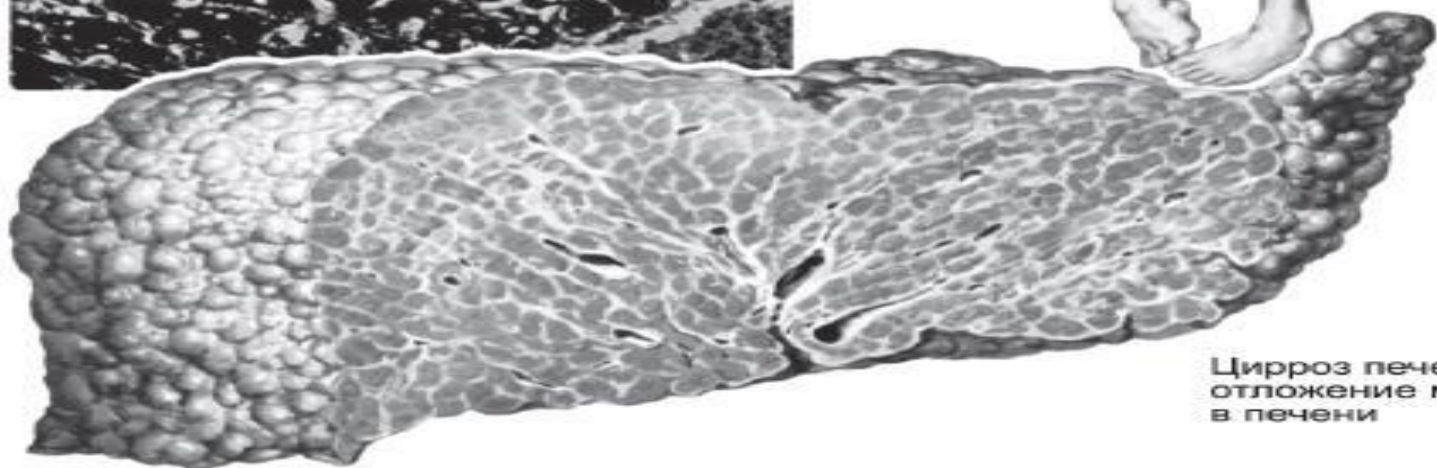
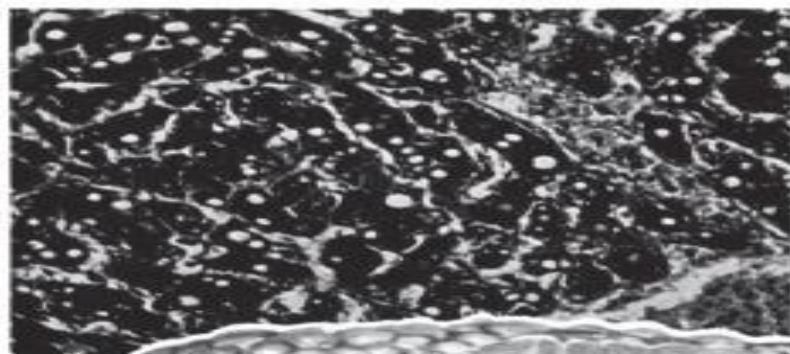
3 стадия – усиленное накопление меди в печени приводит к фиброзу и циррозу печени.



Дегенеративные изменения
хвостатых ядер



Кольцо
Кайзера —
Флейшера



Цирроз печени,
отложение меди
в печени

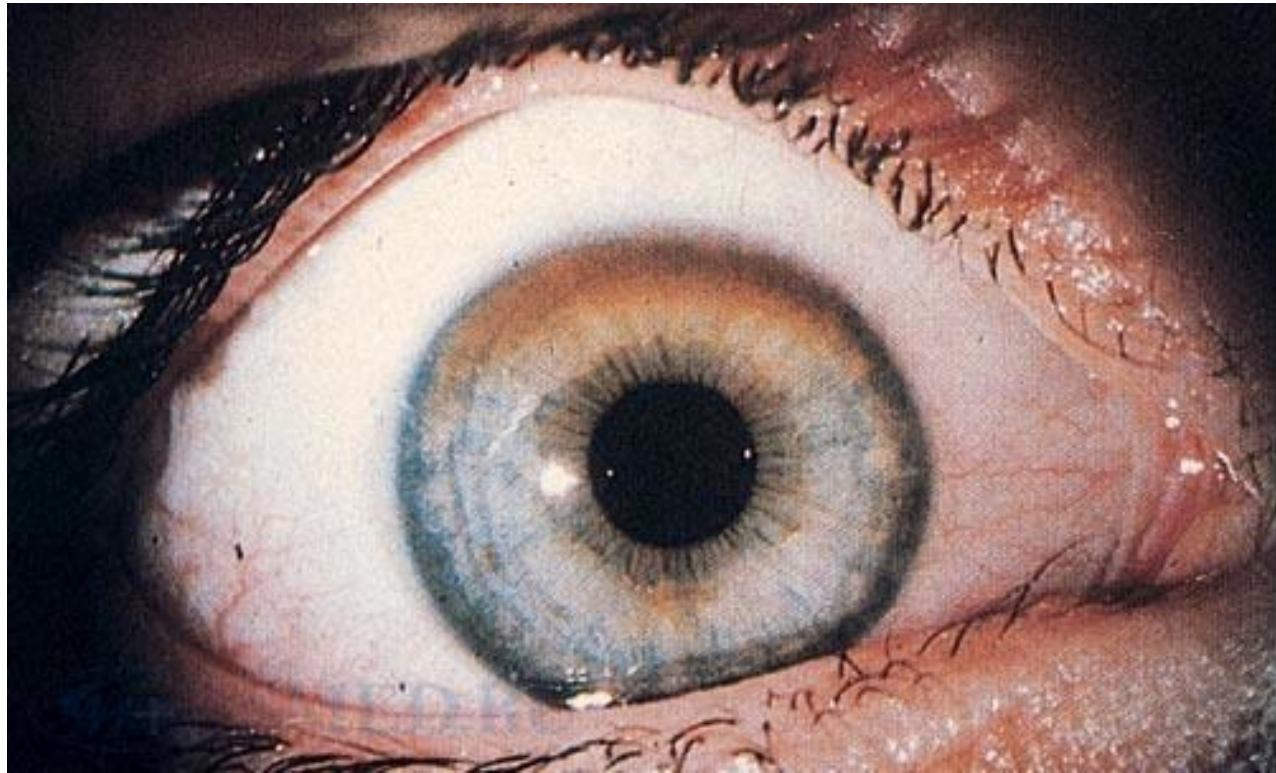


Спастика,
непроизвольные
движения,
бессмысленная
улыбка,
слюнотечение

Рисунок 3. Главные органы-мишени и неврологические проявления болезни Вильсона — Коновалова (по F. Netter, 2001)

Дистония при БВ





Гематологические изменения

- **Острый внутрисосудистый гемолиз (15%) (в связи с поступлением меди из печени в кровь → эритроциты → гемолиз.)**

Изменения почек:

- **ренальный дистальный турбулярный ацидоз**

Изменения костно-суставной системы

- **Остеопения, артропатия (крупные суставы, остеофиты, склероз, подхрящевые псевдокисты). В связи гипер-Са-урией гипер-Ph-урией.**

Сердечно-сосудистая система:

- **Гипертрофия обоих желудочков,**
- **ортостатическая гипертензия**

Эндокринная система

- **Гинекомастия,**
- **нарушение полового созревания,**
- **гипопаратиреоз**

Дерматологические изменения:

- **Гиперпигментация, голубые лунки у ногтей**

Голубые лунки ногтей при БВ



Диагностика

Скрининг на БВ проводить в возрасте 3-40 лет при наличии следующих признаков:

- **Необъяснимое увеличение аминотрансферраз;**
- **Неуточненная этиология поражения печени**
- **Неврологические изменения неуточненной этиологии: тремор, некоординированность и др.;**
- **Кольцо Кайзера Флейшера;**
- **Необъяснимая приобретенная Кумбс отрицательная гемолитическая анемия;**
- **Семейный анамнез по БВ.**

Диагностические тесты

- **Церулоплазмин (ЦПЛ) в норме 20-40 мг/дл**
Снижение < 20 мг/дл
- **Экскреция меди с мочой**
Норма - < 40 мкг/сутки
При БВ – 100 мкг/сутки (2000-5000 мкг/сут.)
- **Медь сыворотки крови**
Нецерулоплазминовая медь (связанная с альбумином, аминокислотами) увеличена > 50 мкг/дл.
Церулоплазминовая медь понижена
Общий уровень меди в крови в пределах нормы (менее 80 мкг/дл)
- **Биопсия печени:** методом спектрофотометрии.
Определение количественного содержания меди в печени (до 250-3.000 мкг/г) типичные изменения для гепатита или цирроза

Диагностика

- Измерение радиоактивности сыворотки через 1, 2, 4, 48 ч. после приема изотопа меди – $\text{Cu}64$; $\text{Cu}67$.

Определение пиков концентрации меди в крови

- **Офтальмологическое исследование** (щелевая лампа) – выявление кольца Кайзера – Флейшнера
- **МРТ головного мозга** – выявление очагов пониженной плотности в базальных ганглиях в таламусе, в области зубчатых ядер и коры мозжечка
- **Генетические исследования:** ДНК маркеры

Когда задуматься о болезни Вильсона

- Молодой возраст,
- нейропсихическая симптоматика,
- Кумбс-отрицательная гемолитическая анемия,
- семейный анамнез.

Современная тактика лечения

- **Диета** с пониженным содержанием меди в печени:

Ограничение грибов, орехов, бобов, фасоли, шоколада, морепродуктов, печени, почек, сухофруктов.

- **Медь-хелатирующие препараты.**

**Д-пеницилламин (купренил) (с 1935 г)
250-500 мг/сут. За 30 мин. До еды,
увеличение каждые 7 дней до 1,5 г. в
сутки**

**Поддерживающая терапия пожизненно
0,75-1 г/сутки**

**Контроль: снижение экскреции меди с
мочой до 500-1000 мкг/сут.**

Современная тактика лечения

Триентин (с 1969г.) 1-2 г/сут. Натощак в 3 приема

Цинк. Препятствует абсорбции меди в кишке. 15 мг 3 р/день между едой.

Сульфат или ацетат цинка 150 мг/день

Тетратиомомбдат – образование комплекса с медью в ЖКТ и в крови – 120-200 мг/сутки.

Трансплантация печени

ФПН с гемолизом и гиперурикемией

Прогрессирование печеночной недостаточности

Генная терапия - замещение в печени дефектного гена

Первичный билиарный ЦП

Хроническое аутоиммунное холестатическое, наследственно-детерминированное заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся аутоиммунной деструкцией мелких внутрипеченочных желчных протоков, прогрессирующим течением с повреждением печеночных долек и развитием ЦП. **Клиника холестаза. Фиброз протоков. Дуктопения**

В патогенезе выделяют генетический, аутоиммунный и эндокринный факторы, в частности наличие специфических антимитохондриальных антител АМА-M₂ (определяются у 85-95% больных ПБЦ печени), изредка АМА-M₈;

Первичный билиарный ЦП (продолжение)

Клиника: мучительный кожный зуд, кожные расчесы, желтуха, гиперпигментация, гепатомегалия, реже – спленомегалия, повышение уровня АлАТ и АсАТ, билирубина, холестерина, желчных кислот в крови, ЛПНП; диарея.

Диагноз: клиника, АМА-M₂, биопсия печени (деструктивный негнойный холангит, фиброз печени, синдром исчезающих желчных протоков); УЗИ, КТ.

Лечение: **УДХК** (урсофальк, урсосан), гептрал (адеметионин), преднизолон (будесонид), Плазмаферез. Трансплантация печени.

Симптомы, характерные для первичного билиарного цирроза



Диагностика первичного билиарного цирроза.



Вторичный билиарный ЦП

При обструкции внепеченочных желчных путей (папиллостеноз, рак БДС и головки поджелудочной железы; «включенный» камень в ампуле БДС и др.).

Клиника: механическая (подпеченочная) желтуха, кожный зуд, обесцвеченный (ахоличный) кал, темная (оливкового цвета) моча.

Биохимия: ферменты холестаза (ЩФ, γ -ГТП), гипербилирубинемия (за счет связанного билирубина), гиперхолестеринемия, избыточное количество желчных кислот в крови и др.

Вторичный билиарный ЦП (продолжение)

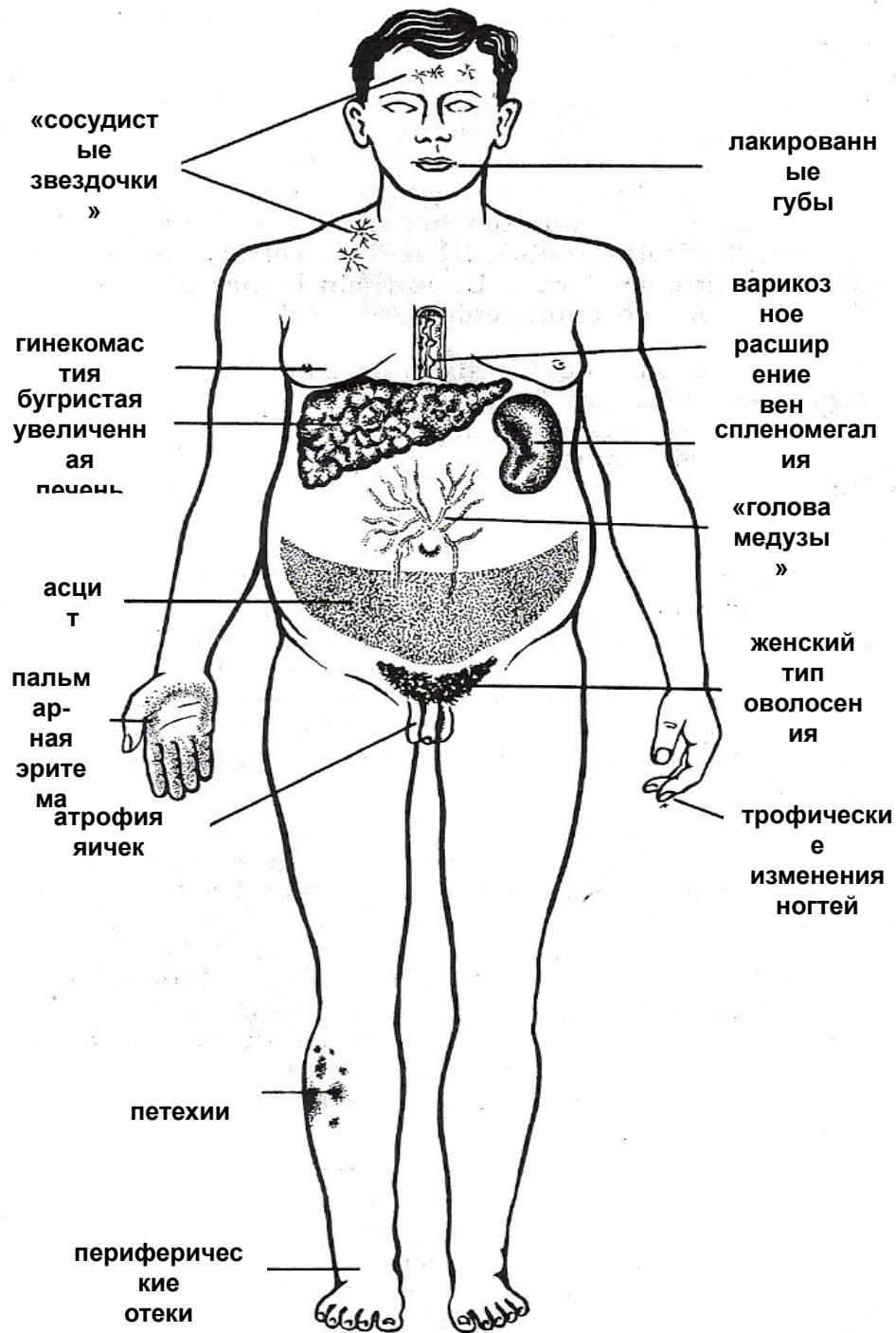
**Диагноз: ЭРХПГ, МР-ХПГ,
гастродуоденофиброскопия, релаксационная
дуоденография, УЗИ, КТ.**

**Лечение: в основном, оперативное
вмешательство.**

Застойный ЦП

**При хронической правожелудочковой или
тотальной сердечной недостаточности и
застойной печени с последующей
трансформацией в ЦП.**

Клинические симптомы декомпенсированного цирроза печени



Осложнения ЦП

- Печеночная энцефалопатия
- Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка
- Асцит (с или без инфицирования асцитической жидкости)
- Гепаторенальный синдром
- Гипонатриемия разведения
- Тромбоз воротной вены

Лечение циррозов печени

- У пациентов с вирусной этиологией цирроза при условии компенсации функции печени возможно рассмотрение вопроса о противовирусном лечении. При этом необходимо взвесить предполагаемый риск развития побочных эффектов терапии и возможную пользу от ее проведения. Используются аналоги нуклеотидов - телбивудин, тенофовир, энтекавир.

Лечение ЦП

Отечно-асцитический синдром:

- **Ограничение поваренной соли (до 2 г/сут).**
- **Мочегонные средства:** калийсберегающие (спиронолактоны 50-200 мг), петлевые диуретики (фуросемид-лазикс 40-160 мг) **парацентез** (удаление до 5 л асцитической жидкости);
- **альбумин (10-20%) внутривенно;** **ретрансфузия** полученной в стерильных условиях асцитической жидкости,

- В течение первого года от момента появления асцита выживает от 45 до 82 % больных, в течение пяти лет – менее 50 %.
- **Лечение инфекционных осложнений** цирроза печени – цефалоспорины III поколения, карбапенемы – гликопептиды, линезолид-даптомицин (при VRE)

Лечение портальной гипертензии

- Бета-адреноблокаторы –
анаприлин, карведилол
- Нитраты – изосорбида ди-и
мононитраты
- Трансюгулярное
внутрипеченочное портокавальное
шунтирование

Лечение ЦП (продолжение)

Геморрагический синдром (кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка): **переливание свежезамороженной плазмы, эритромаcсы, тромбомассы**

- **удаление** излившейся крови из желудка и кишечника (промывание желудка, высокие клизмы), антибиотики широкого спектра
- **наложение лигатуры** на кровоточащие сосуды, эндоскопическая склеротерапия
- **зонд-баллон Блекмора;**
- **Синтетические аналоги вазопрессина** – терлипрессин; **соматостатина** – октреотид, ваптреотид в комбинации с нитроглицерином

Методы лечения и профилактики кровотечений из варикозных вен пищевода

Эндоскопическая склеротерапия

Эндоскопическое лигирование

Сочетание лигирования и тромбирования

**TIPS (трансъюгулярное внутрипеченочное
портокавальное шунтирование)**

**Баллонная ретроградная трансвенозная
облитерация вариксов**

**Экстренные хирургические вмешательства
(экстренное пересечение пищевода с помощью
сшивающего аппарата - операция Пациоры)**

В-адреноблокаторы,

Ингибиторы протонной помпы

Аналоги вазопрессина и соматостатина

Лечение ЦП (продолжение)

Печеночная энцефалопатия: диета с ограничением белка;

- **дюфалак (лактолоза)** для приема внутрь и с очистительными клизмами;
- **гепа-мерц - L-орнитин-L-аспартата(LOLA)**
Орнитин и аспартат играют основную роль в превращении аммиака в мочевины
- **антибиотики** (уничтожают микробов, образующих аммиак): ванкомицин, неомицин, метронидазол, рифаксимин

Гиперспленизм – глюкокортикоиды, спленэктомия

Гепаторенальный синдром – альбумин, периферические вазоконстрикторы

Факторы, предрасполагающие к развитию гепатокарциномы при хронических гепатитах

