«СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ И ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ» №2 (а).

ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ

профессор Зверков И.В.

ПЛАН ЛЕКЦИИ.

- **1. СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТРЫХ ГЕПАТИТОВ.**
- **2. СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА.**
- **3. ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА: вирусный, вирусный «криптогенный», аутоиммунный, «криптогенный».**

Классификация острых гепатитов (Блюгер А.Ф.и др,1989,модифицированая)

- Острые вирусные гепатиты.
- Острый аутоиммунный гепатит.
- Острый «криптогенный» гепатит.
- Острый лекарственный гепатит.
- Острый холангиогенный гепатит (предстадия ПСХ и ВСХ)?
- Острый холестатический гепатит (предстадия ПБЦ)?
- Острый наследственный гепатит?
- Острый алкогольный гепатит.
- Острый неалкогольный стеатогепатит?
- Острый ишемический гепатит.
- Острый фульминантный гепатит.

- **ДЛЯ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА (ХГ) НЕОБХОДИМО ЗНАТЬ ТРИ ОСНОВНЫХ ПРИЗНАКА: ЭТИОЛОГИЮ (или патогенез – когда не уточнена этиология) , СТЕПЕНЬ АКТИВНОСТИ И СТАДИЮ ФИБРОЗА.**

- **1. ЭТИОЛОГИЯ ХГ СКЛАДЫВАЕТСЯ ИЗ ДАННЫХ КЛИНИКИ И РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ (ЛАБОРАТОРНЫХ, ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ, МОРФОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ):**
- **а) КЛИНИКА: СИМПТОМЫ: БОЛЬ или ТЯЖЕСТЬ В ПРАВОМ БОКУ (ГЕПАТОМЕГАЛИЯ ПРИ ХГ), ДИСПЕПСИЯ - ТОШНОТА, РВОТА, АНОРЕКСИЯ, ПЛОХОЙ АПЕТИТ, НЕУСТОЙЧИВЫЙ СТУЛ (ВСЕ ФОРМЫ ХГ); ЖЕЛТУХА И КОЖНЫЙ ЗУД (ПСХ, ПБЦ, АМА-НЕГАТИВНЫЙ ПБЦ, ТЯЖЕЛЫЕ ФОРМЫ ХГ) АСТЕНОНЕВРОТИЧЕСКИЕ (ВСЕ ФОРМЫ ХГ),**
- **КОЖА: «биопсирующие» расчесы, диффузная пигментация и уплотнение, ксантомы и ксантелазмы (ПБЦ), на РОГОВИЦЕ ГЛАЗА – золотистокоричневый пигмент в виде полного кольца (Кайзера-Флейшера) (ХГ Вильсона-Коновалова), ПЕЧЕНОЧНЫЕ ЗНАКИ – «сосудистые звездочки» (АИГ, ОАГ и ХАСГ, тяжелые формы ХГ, ЦП), «пальмарная и плантарная эритема» на ладонях и стопах, «голова медузы» на передней стенки живота, справа плевральный выпот (ЦП).....**

б) ЛАБОРАТОРНЫЕ И СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ:

ПЯТЬ БИОХИМИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ –

ЦИТОЛИЗА :↑ АЛТ и АСТ (ВСЕ ФОРМЫ ХГ, ЦП),

ХОЛЕСТАЗА: ↑ ХС, ТГ, О.БИЛИРУБИН, ЩФ и ГГТ (ХГ,ЦП, кроме **HCV**),

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ: ↑ (ЦИК, ГИПЕРГАММАГЛОБИЛИНЕМИЯ, АУТОАНТИТЕЛА К ГЕПАТОЦИТАМ - **ANA, AMA, SMA,** анти - **LKM,** анти-**SLA,** анти-**LP,** анти-**LM,** анти-ПЕЧЕНОЧНОМУ ЛЕКТИНУ, **"ПЕРЕКРЕСТНЫЕ"** АУТОАНТИТЕЛА в **30%** (анти-ТИРЕОИДНЫЕ - **3,** АТ к ПК, РФ..);АТ к тромбоцитам, АТ к лимфоцитам, АТ к нейтрофилам (ВСЕ ФОРМЫ ХГ И ОСОБО АИГ, ПСХ, ПБЦ, АМА-НЕГАТИВНЫЙ ПБЦ)

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ СИНТЕТИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ: ↓(ХС, АЛЬБУМИН, ПРОТРОМБИН, ХОЛИНЭСТЕРАЗА) (ТЯЖЕЛЫЕ ФОРМЫ ХГ С ИСХОДОМ В ФУЛЬМИНАНТНЫЙ ГЕПАТИТ, ЦП),

ПЕЧЕНОЧНОЙ ГИПЕРАЗОТЕМИИ: ↑ (АММИАК, О.АММИАЧНЫЙ АЗОТ, ФЕНОЛЫ, ИНДИКАН, АРОМАТИЧЕСКИЕ АМИНОКИСЛОТЫ-ФЕНИЛАЛАНИН, ТИРОЗИН, ТРИПТОФАН) (ПКН ПРИ ФУЛЬМИНАНТНОМ ГЕПАТИТЕ И ЦП) ,

- **ДРУГИЕ :** МЕДЬ и ЦЕРУЛОПЛАЗМИН (ХГ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА), АЛЬФА**1** -АНТИТРИПСИН (ХГ наследственный), ЖЕЛЕЗО и ТРАНСФЕРРИН (ХГ ПРИ ГЕМОХРОМАТОЗЕ), ГЛЮКОЗА, КРЕАТИНИН, ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ,↑АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИН(карцинома гепатоклеточная) и ↑СА**19-9 +** КЭА (холангиокарцинома) (ПЕРВИЧНЫЙ РАК ПЕЧЕНИ).

ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЕ ХГ: АНТИГЕНЫ, АНТИТЕЛА И ВИРУСЫ - ДНК **HBV,** РНК **HDV,** РНК **HCV,** РНК **HGV,** ДНК **TTV,** ДНК **SEN.....**

в) ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ:

- УЗИ (ДИАГНОСТИКА в 15% - ХГ, в 90% - ПГ 2-4 стадии при ЦП, сам ЦП, ОЧАГОВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ),
- УЗИ ДОПЛЕРОВСКАЯ АНГИОГРАФИЯ СОСУДОВ ПЕЧЕНИ И БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ (СОСУДИСТЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ, ПГ ПРИ ЦП, ПЕЧЕНОЧНЫЕ ВЕНЫ И НИЖНЯЯ ПОЛАЯ ВЕНА – ПРИ СЕРДЕЧНОЙ ПРАВОЖЕЛУДОЧКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ),
- КТ или МЯР с ХОЛАНГИОГРАФИЕЙ (ПСХ, ПБЦ, АМА-НЕГАТИВНЫЙ ПЦБ, ПЕРВИЧНЫЙ РАК ПЕЧЕНИ - ХОЛАНГИОКАРЦИНОМА) ИЛИ АНГИОГРАФИЕЙ (ОЧАГОВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИЯ), эндоУЗИ
- РАДИОИЗОТОПНОЕ СКАНИРОВАНИЕ - СТАТИЧЕСКАЯ СЦИНТИГРАФИЯ ПЕЧЕНИ (ДЛЯ ДИАГНОЗА ХГ- 85% и ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 1 стадии при ЦП) ИЛИ
- ДИНАМИЧЕСКАЯ СЦИНТИГРАФИЯ ПЕЧЕНИ (ХИДЕ) (ПСХ, ПБЦ, АМА-НЕГАТИВНЫЙ ПЦБ, ПЕРВИЧНЫЙ РАК ПЕЧЕНИ – ХОЛАНГИОКАРЦИНОМА),
- ЛАПОРОСКОПИЯ (МОРФОЛОГИЯ И ОЧАГОВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ),
- ЭГДС (для ВРВП и желудка при ЦП).

г) ПУНКЦИОННАЯ БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ С МОРФОЛОГИЕЙ: для HBV, АИГ, ПСХ, ПБЦ, АМА-НЕГАТИВНЫЙ ПБЦ, ХАСГ, НАСГ, СТАДИИ ФИБРОЗА.

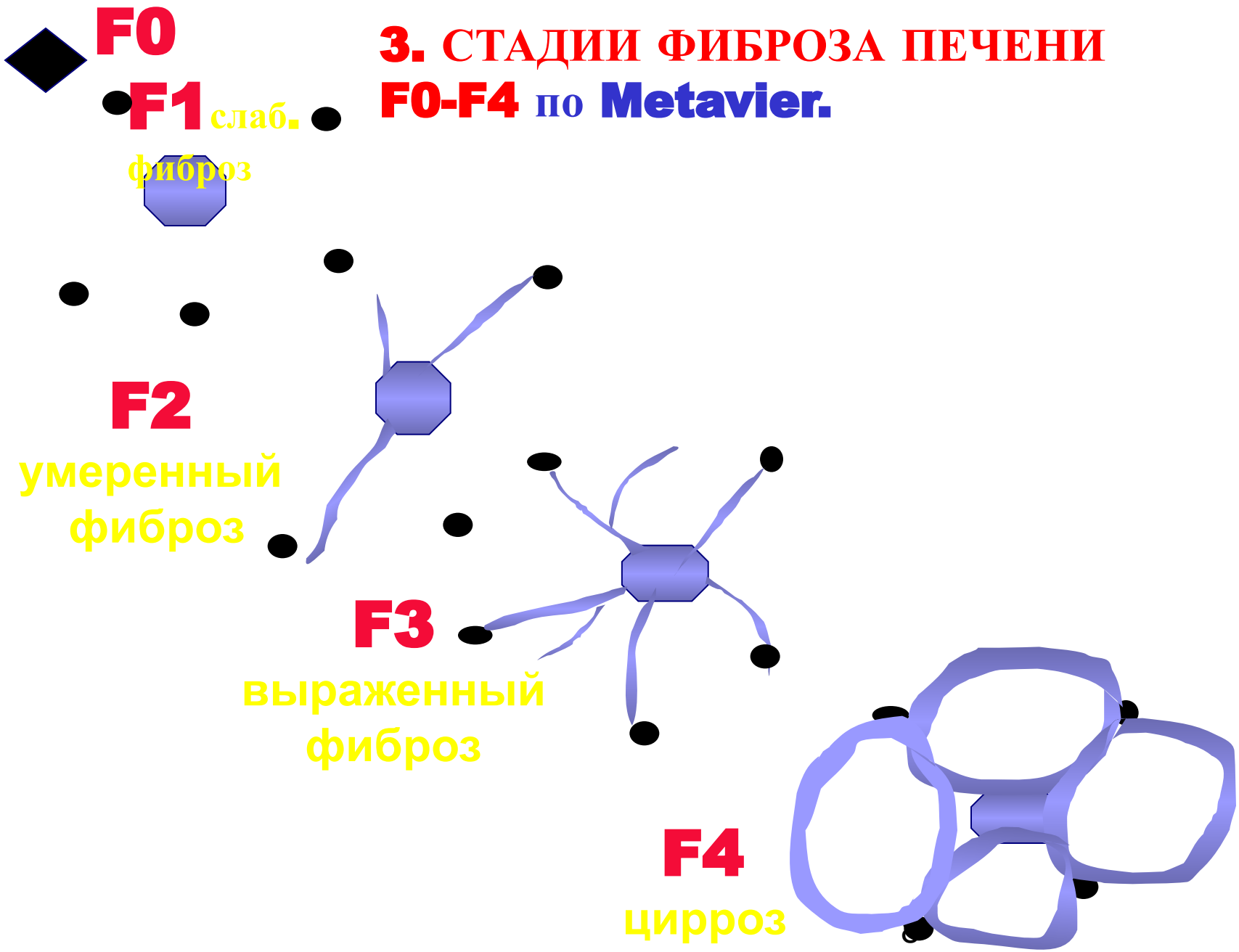
ПОСЛЕ УКАЗАНИЯ ЭТИОЛОГИИ ХГ ДЛЯ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ НЕОБХОДИМО УКАЗЫВАТЬ ФАЗУ РЕПЛИКАЦИИ ВИРУСА или ФАЗУ ИНТЕГРАЦИИ ВИРУСА

- **2. СТЕПЕНЬ АКТИВНОСТИ ХГ**

  ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ПО СИНДРОМУ ЦИТОЛИЗА:

  а) МИНИМАЛЬНО ВЫРАЖЕННАЯ АКТИВНОСТЬ: АЛТ и АСТ ПОВЫШЕНЫ ДО 2 НОРМ (МОРФОЛОГИЯ- ХПГ ИЛИ ХЛГ),
- **б) СЛАБО ВЫРАЖЕННАЯ АКТИВНОСТЬ: АЛТ и АСТ ПОВЫШЕНЫ от 2 до 3 НОРМ (МОРФОЛОГИЯ – ХПГ ИЛИ ХЛГ).**
- **в) УМЕРЕННО ВЫРАЖЕННАЯ АКТИВНОСТЬ: АЛТ и АСТ ПОВЫШЕНЫ от 3 до 5 НОРМ (МОРФОЛОГИЯ – ХАГ С УМЕРЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ),**
- **г) ВЫРАЖЕННАЯ (или ТЯЖЕЛАЯ) АКТИВНОСТЬ: АЛТ и АСТ ПОВЫШЕНЫ от 6 до 10 НОРМ (МОРФОЛОГИЯ – ХАГ С ВЫРАЖЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ) и РЕДКО СВЫШЕ 10 НОРМ (МОРФОЛОГИЯ – ХАГ, НЕКРОТИЗИРУЮЩИЙ ВАРИАНТ).**

3. СТАДИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ F0-F4 по Metavier.



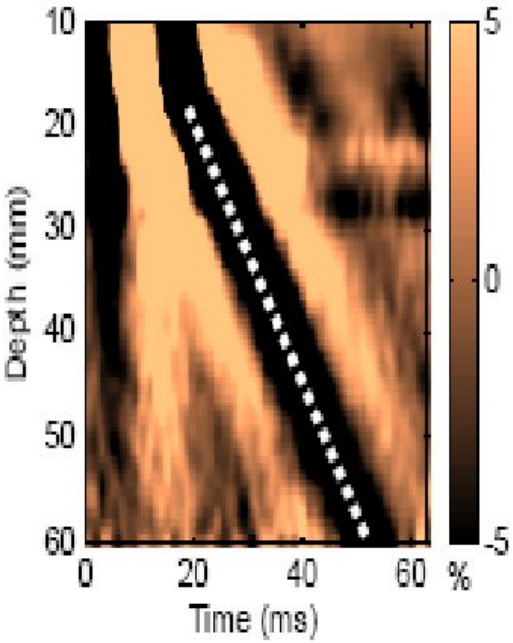
Диагностика фиброза: классификация стадий фиброза F0-F4 по Metavier.

ЯВЛЯЕТСЯ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО МОРФОЛОГИЧЕСКИМ ДИАГНОЗОМ: НУЛЕВАЯ СТАДИЯ (Fo) - ФИБРОЗА НЕТ,

- ПЕРВАЯ СТАДИЯ (F1) - СЛАБЫЙ ФИБРОЗ (ПОРТАЛЬНЫЙ),
- ВТОРАЯ СТАДИЯ (F2) - УМЕРЕННЫЙ ФИБРОЗ (ПОРТО –ПОРТАЛЬНЫЙ с редкими сетами),
- ТРЕТЬЯ СТАДИЯ (F3) - ВЫРАЖЕННЫЙ или ТЯЖЕЛЫЙ ФИБРОЗ (ПОРТО-ЦЕНТРАЛЬНЫЙ с частыми септами ИЛИ «МОСТОВИДНЫЙ»),
- ЧЕТВЕРТАЯ СТАДИЯ (F4) - ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ.
- А) ИНВАЗИВНЫЙ МЕТОД (ПО ПУНКЦИОННОЙ БИОПСИИ): НЕДОСТАТКИ – РИСК РАЗВИТИЯ СЕРОЗНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, «ОШИБКИ ПОПАДАНИЯ», ВЫСОКАЯ СТОИМОСТЬ, НИЗКАЯ ПОВТОРЯЕМОСТЬ (перерасчет на стадии фиброза печени F0-F4 по Metavier).
- Б) НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ:
- УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ – АППАРАТ FIBROSCAN (ЭЛАСТОМЕТРИЯ), УЗИ АНГИОГРАФИЯ С ПОСЧЕТОМ АРТЕРИО-ПОРТАЛЬНОГО ИНДЕКСА; МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ЭЛАСТОГРАФИЯ - дорого (OGAWA et al, 2009). АКУСТИЧЕСКАЯ ИМПУЛЬСНАЯ ЭЛАСТОГРАФИЯ (LAI M et al, 2011),
- ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ШКАЛЫ - ДИСКРИМИНАНТНАЯ СЧЕТНАЯ ШКАЛА БОНАЧИНИ (МНО, АЛТ/АСТ, ТРОМБОЦИТЫ→баллы),
- СИСТЕМА FIBROMAKS (Fibro-test, Acti-test, Steato-test, Nash-test, Ach-test),
- ТЕСТЫ: APRI; *Lok; Forns;* Enhanced Liver Fibrosis (ELF); *Leroy; Laine; Cales FibroMeter.*
- Fibrosis 4 calculator (FIB-4)

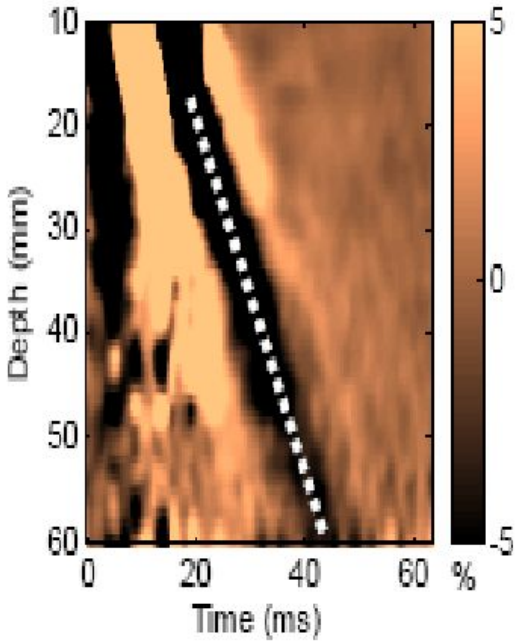
Фиброскан.

Соотношение эластичность \ фиброз: до **5.8 kPa (F0), 5.8-7.2 kPa(F1), 7.2-9.5 kPa (F2), 9.5-12.5 kPa (F3), >12.5(F4) kPa.**



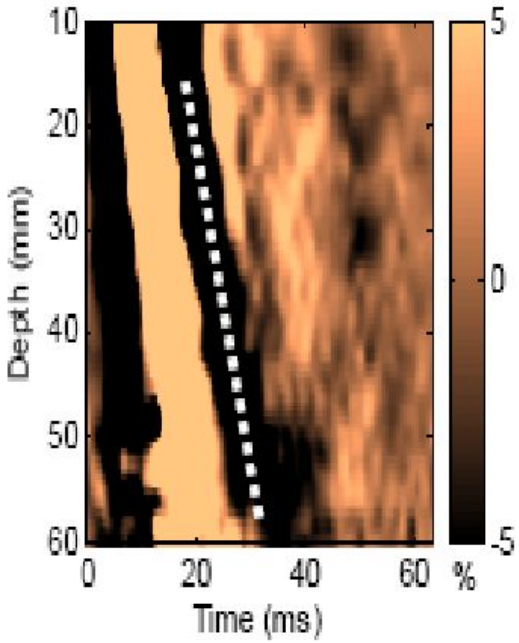
V_S = 1.0 m/s
E = 3.0 kPa

F0



V_S = 1.6 m/s
E = 7.7 kPa

F2



V_S = 3.0 m/s
E = 27.0 kPa

F4

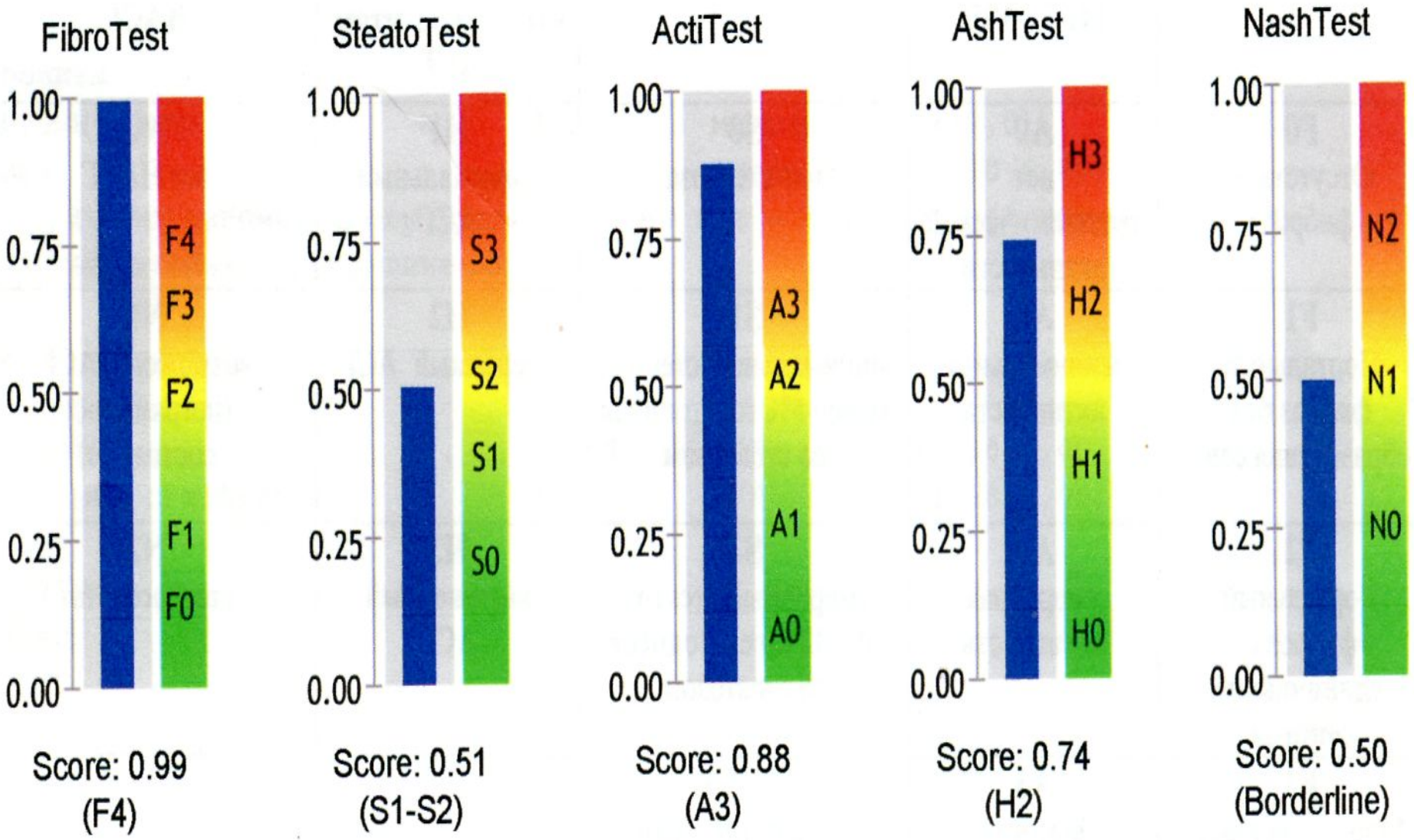
Дискриминантная счетная шкала.

Пара-метры	Счет						
	0	1	2	3	4	5	6
МНО*	<1.1	1.1-1.4	>1.4				
АЛТ/АСТ	>1.7	1.2-1.7	0.6-1.19	<0.6			
Тромбоцит	>340	280-340	220-279	160-219	100-159	40-99	<40

Пересчет на стадии фиброза печени по **Metavier.**

ИФ	Интенсивность фиброза	Стадии фиброза по **Metavier**
0-3	Слабый фиброз	**F0-F1**
4-6	Умеренный и	**F2-F3**
	выраженный фиброз	**F2-F3**
7 и >	Цирроз печени	**F4**

ФиброМакс: Пациент Р. 37 лет. Диагноз: цирроз печени.



СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА (ЛОС-АНДЖЕЛЕС, США, 1994 г., модифицированная).

1. ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ (В, D, С, редко в 1% - HAV, CMV, HSV и VEB; для HEV, HFV, HGV, TTV и SEN – не доказано) 70%

2. ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ, НЕ ХАРАКТЕРИЗУЕМЫЙ ИНЫМ СПОСОБОМ. ?%

3. АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ (АИГ: ТИП 1, ТИП 2, ТИП 3 в тип 1) 5%

4. ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ, НЕ КЛАССИФИЦИРУЕМЫЙ КАК ВИРУСНЫЙ ИЛИ КАК АУТОИММУННЫЙ («КРИПТОГЕННЫЙ») 10-15%

5. ХРОНИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ГЕПАТИТ. 1-2%

6. ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ (ПСХ). >
ВТОРИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ (ВСХ):
ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ПОСЛЕШОКОВЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ («ОСОБАЯ ФОРМА ВСХ»).

7. ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ (ПБЦ-90%),
АУТОИММУННЫЙ ХОЛАНГИТ («АМА - НЕГАТИВНЫЙ ПБЦ»-10%) 4-5%

8. ЗАБОЛЕВАНИЕ ПЕЧЕНИ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА. >

9. БОЛЕЗНЬ НЕДОСТАТОЧНОСТИ АЛЬФА1 – АНТИТРИПСИНА. 1%

14

СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА (ЛОС-АНДЖЕЛЕС, США, 1994 г., модифицированная).

10. «Вариантные формы аутоиммунного хронического гепатита (OVERLAP или «перекрестный» синдром, «перекрестные» аутоиммунные болезни):

-АИГ и ПСХ («аутоиммунная холангиопатия») 8%среди ПСХ, 6% среди АИГ.

-АИГ и ПБЦ: 9 % среди ПБЦ, 5-9%среди АИГ.

-АИГ и вирусный гепатит (с HCV, с HBV, с HDV, сHGV, с VFB и с HSV-1) в виде аутоиммунного синдрома.

Аутоиммунный полигландулярный синдром типа 1

11. ХРОНИЧЕСКИЙ АЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ (ХАСГ).

12. ХРОНИЧЕСКИЙ НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ(НАСГ

13. ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ.

1. ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ.

- ВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ПЕЧЕНИ, ВЫЗЫВАЕМОЕ ВИРУСОМ (HBV, HDV, HCV), ДЛЯЩЕЕСЯ 6 МЕСЯЦЕВ ИЛИ БОЛЕЕ И СПОСОБНОЕ ПРИВЕСТИ К ЦИРРОЗУ ИЛИ БЫТЬ С ЦИРРОЗОМ.

- ОСТРЫЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ (ОВГ) для HAV и HEV (ФЕКАЛЬНО - ОРАЛЬНОЕ ЗАРАЖЕНИЕ) ДЛИТСЯ 3-4 МЕСЯЦА, для HBV, HDV, HCV, HGV, TTV и SEN (ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ И ПОЛОВОЕ ЗАРАЖЕНИЕ) ДЛИТСЯ 5-6 МЕСЯЦЕВ. СРЕДИ НИХ БЕЗЖЕЛТУШНЫЕ ФОРМЫ - ОТ 60% ДО 90%. УЖЕ В ПРОДРОМАЛЬНЫЙ ПЕРИОД ОВГ В КРОВИ - ВИРУСЫ И ИХ АНТИГЕНЫ, ЧЕРЕЗ 1-2 НЕДЕЛИ ПОЯВЛЯЮТСЯ АНТИТЕЛА КЛАССА IgM (ВИРУСЫ, ИХ АНТИГЕНЫ И АНТИТЕЛА КЛАССА IgM - МАРКЕРЫ РЕПЛИКАЦИИ ВИРУСА) - ВИРУС НАХОДИТСЯ В ФАЗЕ РЕПЛИКАЦИИ.
- К КОНЦУ УКАЗАННОГО СРОКА (ЧЕРЕЗ 3-4 МЕСЯЦА для HAV и HEV; ЧЕРЕЗ 5-6 МЕСЯЦЕВ для HBV, HDV, HCV, HGV, TTV, SEN) ПОСТЕПЕННО ИСЧЕЗАЮТ МАРКЕРЫ РЕПЛИКАЦИИ ВИРУСА (ВИРУСЫ, ИХ АНТИГЕНЫ И АНТИТЕЛА КЛАССА IgM) И ПОСТЕПЕННО НАРАСТАЮТ АНТИТЕЛА КЛАССА IgG (ТО ЕСТЬ ПРОИСХОДИТ “СЕРОКОНВЕРСИЯ” ВИРУСОВ И АНТИТЕЛ) - ВИРУС ПЕРЕХОДИТ В ФАЗУ ИНТЕГРАЦИИ. ПРИ ЭТОМ ИСЧЕЗАЕТ КЛИНИКА И НОРМАЛИЗУЮТСЯ БИОХИМИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ - НАСТУПАЕТ ПЕРИОД РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ (ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ).
- В ТЕЧЕНИЕ ГОДА ИНФЕКЦИОНИСТ НАБЛЮДАЕТ В КАЧЕСТВЕ “РЕКОНВАЛЕСЦЕНТА”.

16

1. ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ.

- **“ВИРУСОНОСИТЕЛЬ” HBSAg + после острого HBV, МАРКЕРЫ ИНТЕГРАЦИИ ВИРУСА ПРИ ОТСУТСТВИИ МАРКЕРОВ РЕПЛИКАЦИИ ВИРУСА И ПРИЗНАКОВ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА.**

- **ЕСЛИ ПОСЛЕ 6 МЕСЯЦЕВ ОВГ СОХРАНЯЮТСЯ МАРКЕРЫ РЕПЛИКАЦИИ ВИРУСА, ПОВЫШЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БИОХИМИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ, МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ (АКТИВНОСТЬ ВОСПАЛЕНИЯ И ПОЯВЛЯЕТСЯ ФИБРОЗ), КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ (или ИХ НЕТ) > ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ.**

- **ЕСЛИ ПОСЛЕ 6 МЕСЯЦЕВ ОВГ КРОМЕ МАРКЕРОВ ИНТЕГРАЦИИ ВИРУСОВ СОХРАНЯЮТСЯ ПОВЫШЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БИОХИМИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ, МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ (АКТИВНОСТЬ ВОСПАЛЕНИЯ И ПОЯВЛЯЕТСЯ ФИБРОЗ), КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ (или ИХ НЕТ) > ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ.**

- **ЕСЛИ ДАТУ ОВГ НЕ ЗНАЕМ, ТО НАБЛЮДАЕМ 6 МЕСЯЦЕВ И ПРИ СОХРАНИВШИХСЯ ВЫШЕОПИСАННЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ > ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ.**

Маркеры репликации вирусов (вирусы, анти-IgM).

Маркеры интеграции вирусов (анти-IgG).

- Вирусные гепатиты: A (PHK HAV, антиHAV IgM), E (PHK HEV, антиHEV IgM): фекально-оральный путь передачи, переход в ХГ – 1% (HAV), не доказан (HAV, HEV);
- Вирусные гепатиты: F (PHK HFV, антиHFV IgM) и G (PHK HGV, антиHGV IgM) парентеральный путь передачи, переход в ХГ не доказан (HFV, HGV).
- Вирусные гепатиты: TTV (DHK TTV, антиTTV) и SEN: парентеральный (TTV, SEN), фекально-оральный и реже половой пути передачи (TTV), переход в ХГ не доказан (TTV, SEN).
- Вирусные гепатиты: B (DHK HBV, HBsAg, антиHBs IgM, HBeAg, антиHBe IgM, антиHBc IgM, ккзДНК в крови), D (PHK HDV, антиHDV IgM), C (PHK HCV, антиHCV IgM, ккзРНК в крови): парентеральный и половой пути передачи, переход в ХГ – 10-12% (HBV), 5% (HDV), 50-60% (HBV+HDV), 80-85% (HCV).
- МАРКЕРЫ ОВГ: DHK CMV (ЦИТОМЕГАЛОВИРУС), DHK HSV типы I-II (ГЕРПЕС ПРОСТОЙ) и DHK VEB (ЭБШТЕЙН-БАРР). ОВГ в ХВГ в 1% случаев.

ДИАГНОСТИКА вирусного ХГ.

-Воспаление печени: синдром цитолиза ↑(АЛТ, АСТ) > 6 мес, то ХГ.

-Морфология печени: индекс Кноделя → стадии фиброза F1-F4 по Metavier –инвазивный тест и неинвазивные тесты фиброза печени - АППАРАТ FIBROSCAN; СИСТЕМА FIBROMAKS (Fibro-test, Acti-test, Steato-test, Nash-test, Ach-test), ДСШ БОННАЧИНИ (МНО, АЛТ/АСТ, тромбоциты) - наличие стадий фиброза печени> 6 мес, то ХГ

-Иммунология: фракции - а1,а2, бета и γ; Ig(A,M и G); АТ (АНА, АМА, антиLKM, АТ к гладкой мускулатуре), ЦИК– наличие небольших титр, то ХГ.

-Инструментальный (вероятность ХГ в %): статическая сцинтиграфия печени (75%), УЗИ и КТ, МРТ (15-20%) (Журавская И.П, 2000).

- Специфические: вирусология (ккз–кольцевая ковалентно замкнутая ДНК и РНК; маркеры репликации вирусов) и их наличие > 6 мес, то ХГ.

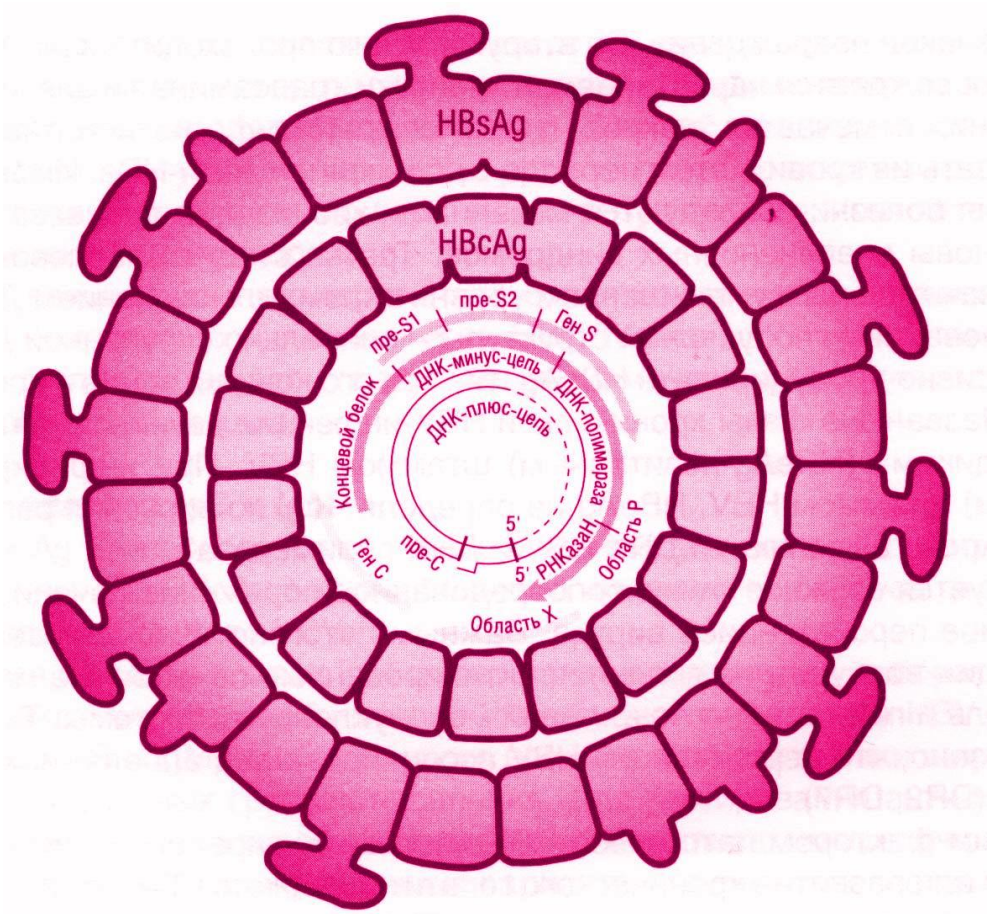
ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В **(HBV).**

- ДИАГНОСТИКА.
- КЛИНИКА

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В (HBV).

- Семейство **Hepadnaviridae**
- ДНК содержащий вирус, размер – **42 nm**
- Выделяют **8** генотипов **A, B, C, D,** E, **F, G, H**
- По способности к синтезу **HBeAg** - на «дикий» и «мутантный» генотип (часто **D** генотип)
- По мутациям в детерминанте **HBsAg** – на **HBsAg**-позитивный и **HBsAg**-негативный.
- По **HBeAg** – на е**1.**
- В сыворотке крови больного присутствует в виде **3**-х морфологических форм.

Структура генома вируса гепатита В.



Ген **pre-S-1 – L-HBsAg**
Ген **pre- S2** – М-**HBsAg,** ген рецептора полимеризованного альбумина **(pAR)**
Ген **S – HBsAg**
Ген **X – HBcAg**
Ген **C – HBeAg/HBcAg**
Ген **P** – ДНК полимераза (обратная транскриптаза)

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В (HBV).

Клинические варианты HBV по HBsAg:

-«Неактивное носительство HBsAg» (сейчас: ризидуальный гепатит);

- хронический HBsAg – позитивный гепатит В (55%)
- хронический HBsAg– негативный гепатит В (45%)

Клинические варианты HBV по HBeAg:

-хронический HBeAg - позитивный гепатит В («дикий») – 70%

-хронический HBeAg - негативный гепатит В («мутантный») - 30% и его разновидность «латентный»-10% и две его формы:

«антиHBc класса IgM (и DНК HBV)» и «серонегативный (и DНК HBV)»

23

Внепеченочные поражения при ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В (HBV).

Частые

- Артралгии
- Сыпи

Редкие

- Узелковый периартериит: возникает редко. Обычно коррелирует с активностью процесса.
- Гломерулонефрит: у детей спонтанно разрешается в период 2-24 мес. У взрослых прогрессирует медленно. Эффект от ИФН отсутствует, у детей - ремиссия.
- Полимиалгия
- Смешанная криоглобулинемия
- Нейропатия
- Синдром Гийена-Барре
- Миокардит

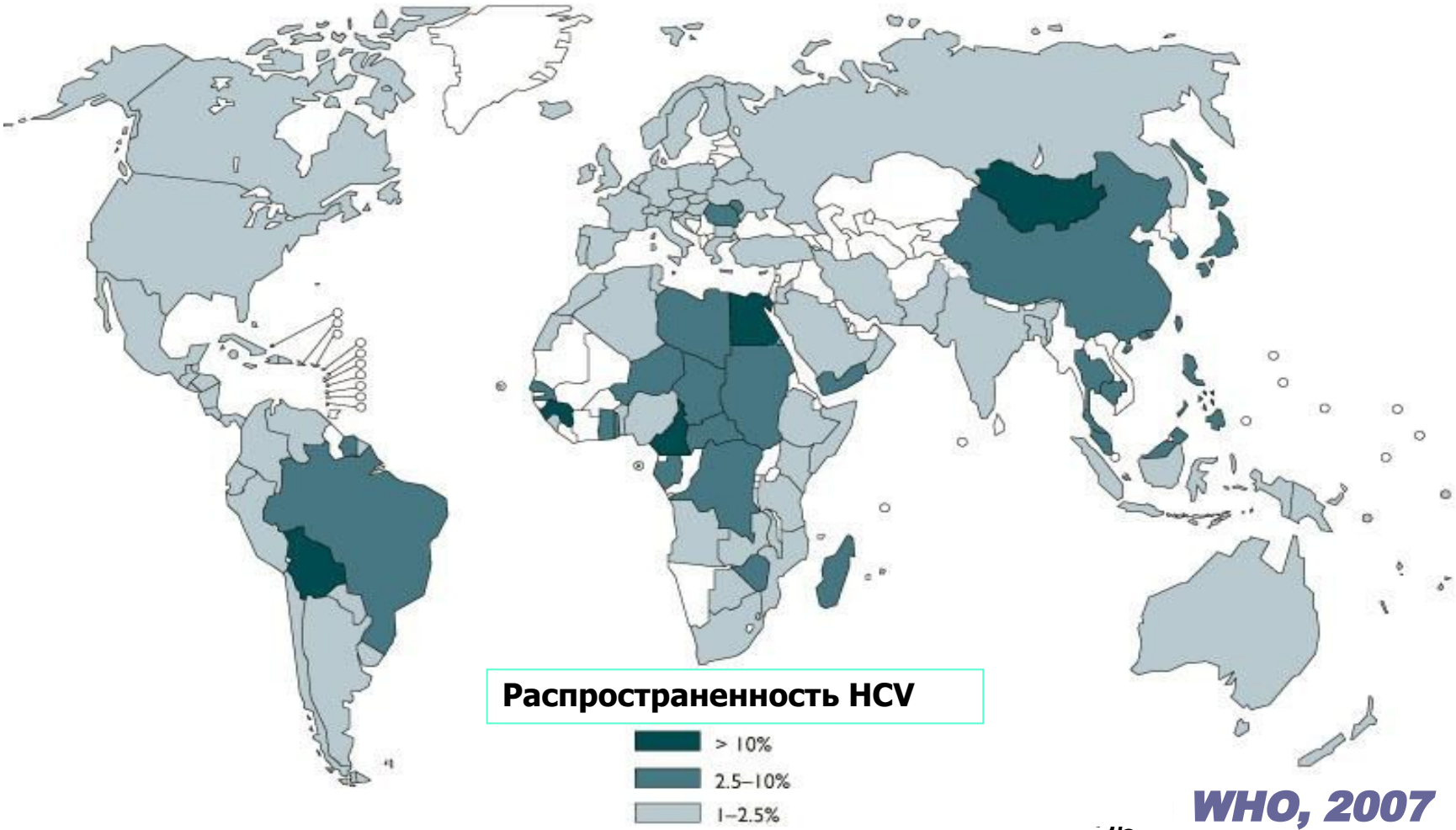
ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С **(HCV).**

- ДИАГНОСТИКА.
- КЛИНИКА

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С (HCV): семейство Флавивирусов

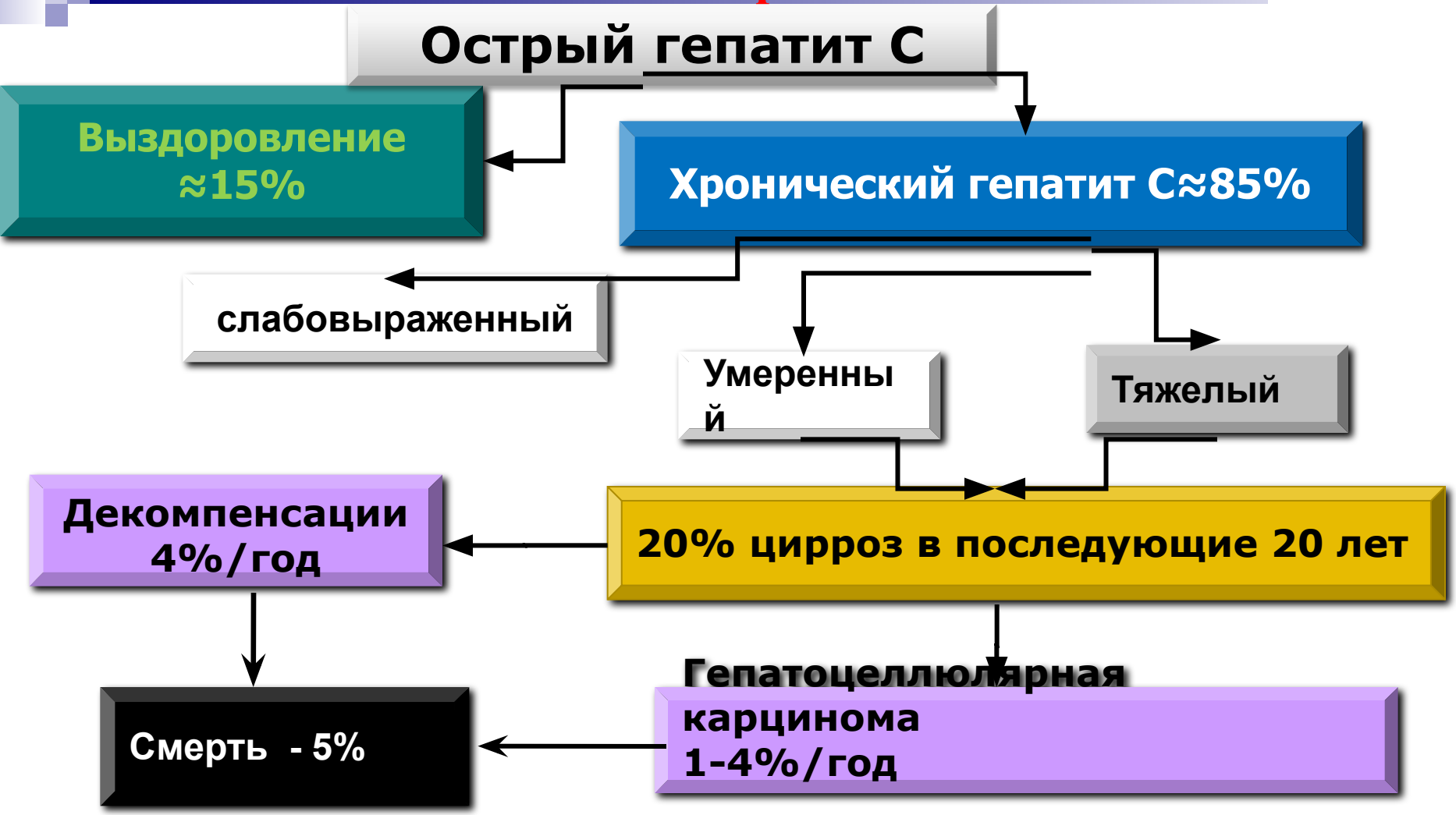
Инфицировано в мире 170 млн. человек (3% населения мира)

З[illegible] 1,2 млн.



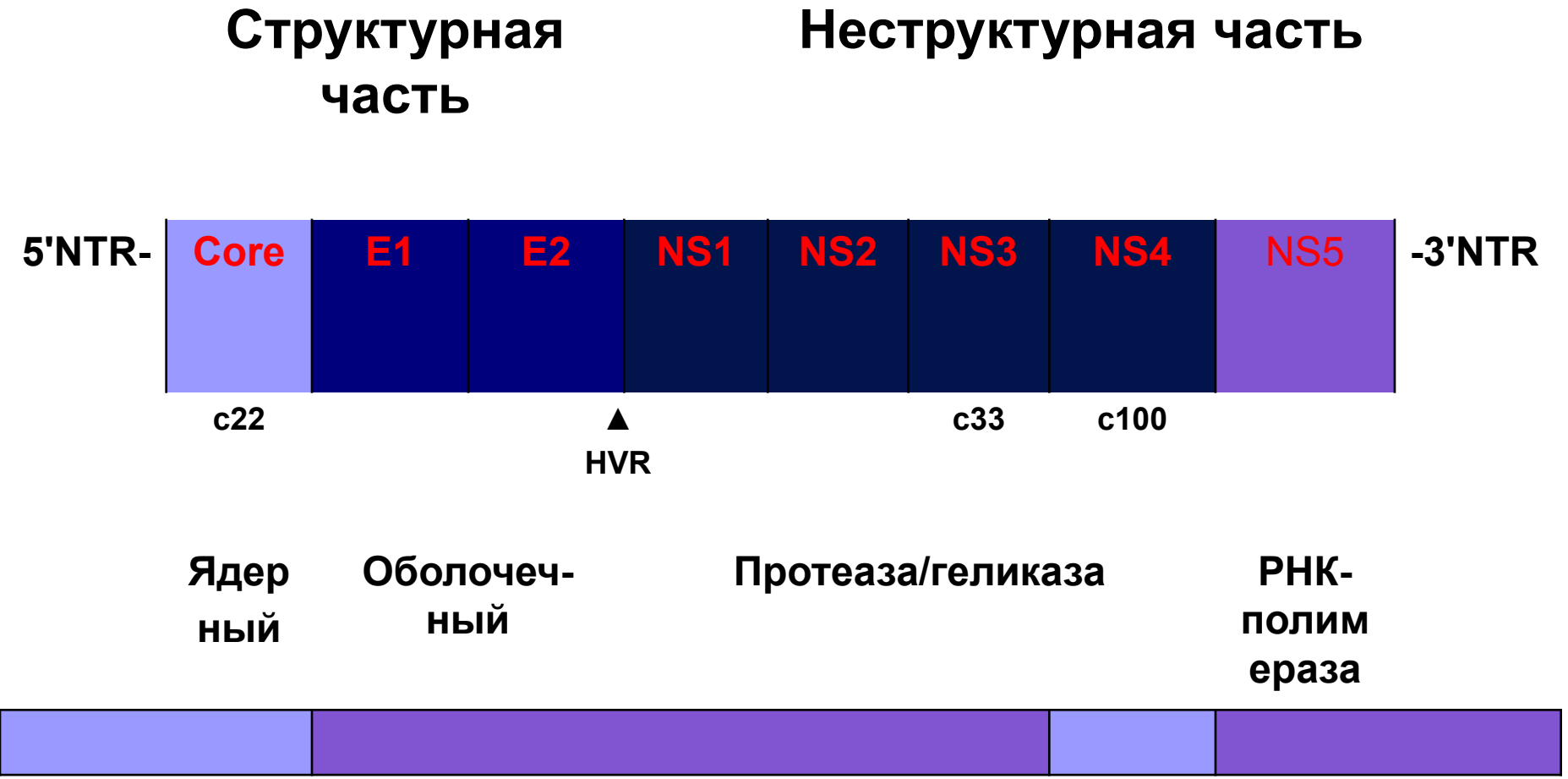
WHO, 2007

Развитие и осложнения хронического гепатита С.



NIH Consensus Development Conference Statement. *Gastroenterology* 2002;
123: 2082-99
Fattovitch G et al. *Gastroenterology* 1997; 30: 956-61

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С (HCV).



28

Вирусные антигены в патогенезе ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С (HCV).

- **Core** – иммунодоминантный. Обладает РНК связывающей активностью, цитопатическим эффектом?, антиапоптозным действием, онкоген, ингибирует транскрипцию **HBV** и **HIV**, индуктор **IL-10** и секреции цитокинов **Th2** типа, **TGF-b**, ложный медиатор, блокирует сигнал ИФН внутрь клетки.
- **E1, E2** – слабо иммуногенен, имеет сайт взаимодействия с **CD81**, имеет иммунодоминантный высоко вариабельный регион **HVR1**. Влияет на апоптоз. Отвечает за развитие хронических форм.
- **NS3** – иммунодоминантный. Индуктор **IFN-γ** . Определяет сероконверсию.
- **NS4** – иммунодоминантный.
- **NS5A** – определяет чувствительность вируса к **IFN**, влияет→ апоптоз

СТРУКТУРА **(HCV)**.

- 5'NTR-Core E1 E2 NS1 NS2 NS3 NS4 NS5-3'NTRc22

Ядерный Оболочечный Протеаза/геликаза РНК- полимераза

Хронический вирусный гепатит С (НCV).

- Клинические варианты **HCV:**
- доброкачественное течение **HCV - 80%:** выздоровление от **HCV-15%, HCV** с минимально, слабо и редко с умеренно выраженной активностью – **65%.**
- прогрессирующее течение – **20%: HCV** с выраженной активностью - **20%.**
- Генотипы **HCV: 1**а (американский) и **1**в (японский), **2**а и **2**в, **3**а и **3**б (по Симонсу, **1990);**
- или **I, II, III, IV, V, VI** (по Окомото, **1990).** В РФ на долю **HCV** генотип **1**в приходится **70%** из **100%** больных с **HCV.**
- Полиморфизм гена И**28**В на **19** хромосоме: генотипы СС – хорошо; ТТ, СТ и **GT** – плохо для НС**V** генотипа **1**в **(2008)** - прогноз.

Внепеченочные проявления хронического гепатита С.

HCV – основной этиологический фактор

HCV- один из этиологических факторов

Вероятна триггерная роль **HCV**

Хронический гепатит
Цирроз печени
ГЦК

Криоглобулине-мический васкулит

В-клеточная неходжкинская лимфома

- Моноклональная гаммапатия
- Иммунная цитопения
- Поздняя кожная порфирия
- Аутоиммунный тиреоидит
- Папиллярный рак щитовидной железы
- Сахарный диабет II типа
- Гломерулонефрит

Аутоиммунный гепатит
Синдром Шегрена
Миокардит
Полиартрит
Ревматоидный артрит
Системная склеродермия
Полимиозит. дерматомиозит
Узелковый полиартериит
Синдром Бехчета
Роговичные язвы
Мурена
Красный плоский лишай
Узловатая, мультиформная эритема
Множественная миелома

Смешанная криоглобулинемия при хроническом гепатите С.

32

Криоглобулинемический кожный васкулит при HCV: сосудистая пурпура, язвенно -некротический ангиит.

Обширные язвенно - некротические дефекты голеней, пурпура и гиперпигментация на месте старых высыпаний высыпаний, отеки голеней и стоп.

ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА ХГ.

1. ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В (или D, C, МИКСО-В+С), В ФАЗЕ РЕПЛИКАЦИИ (или ИНТЕГРАЦИИ) ВИРУСА, МИНИМАЛЬНО ВЫРАЖЕННАЯ (или СЛАБО ВЫРАЖЕННАЯ, УМЕРЕННО ВЫРАЖЕННАЯ, ВЫРАЖЕННАЯ) АКТИВНОСТЬ, СТАДИЯ ФИБРОЗА F0 – F4 по METAVIER*, СИНДРОМ ХОЛЕСТАЗА (или АУТОИМММУННЫЙ)*.

2. ХРОНИЧЕСКИЙ КРИПТОГЕННЫЙ (или АУТОИММУННЫЙ) ГЕПАТИТ, МИНИМАЛЬНО ВЫРАЖЕННАЯ (или СЛАБО ВЫРАЖЕННАЯ, УМЕРЕННО ВЫРАЖЕННАЯ, ВЫРАЖЕННАЯ) АКТИВНОСТЬ, СТАДИЯ ФИБРОЗА F0 – F4 по METAVIER*, СИНДРОМ ХОЛЕСТАЗА (или АУТОИММУННЫЙ)*.

ПРИМЕЧАНИЕ: * ТЕРМИН ВЫСТАВЛЯЕТСЯ ТОЛЬКО ПРИ НАЛИЧИИ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ.

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ TTV: эпидемиология.

- **TTV** - вирусная ДНК-содержащая кровяная и кишечная инфекция из семейства **Circinoviridae** («описывающий круг» одноцепочечная ДНК): **TTV, TLMV (TTV подобный минивирус), SEN.**
- **TTV** имеет **16 - 20** генотипов **(Okamoto H. et al, 2000)**, хотя диагностически – **13** генотипов **(I – XIII)**, из них типы **I, IV,V, IX** – у человека; типы **II, III, X, XI, XII, XIII** – у человека и животных; типы **VI, VII, VIII** – только у животных (шимпанзе).
- **TTV** характеризуется поражением печени и реже - мононуклеарных клеток крови, почек, простаты, грудных желез, мозга, желудка; находят часто в крови, желчи и фекалиях, редко в слюне, в семенной жидкости и вагинальном секрете, преобладанием среди острого гепатита **TTV**, в основном, легкой формы (↑ АЛТ и АСТ до **6-8** норм) и реже - формы средней тяжести.

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ TTV.

- **ИНКУБАЦИОННЫЙ ПЕРИОД –точно не определен, близок к 8-11 недель (по данным Nishzava T. и Okamoto H., 1997)**
- **ИСТОЧНИК ИНФЕКЦИИ – кровь, фекалии и загрязненные ими предметы от больных острым и хроническим гепатитом TTV.**
- **ПУТИ ПЕРЕДАЧИ – в 70% случаев парентеральный (через кровь), в 26% фекально-оральный (через желчь и фекалии) и в 4% половой.**
- **КАНЦЕРОГЕН ДНК TTV - рака мочевого пузыря, рака гортани и трахеи, и лимфобластного лейкоза.**
- **КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ течения TTV:**
- **вариант «естественного» гепатита TTV:**
- **- малосимптомное – 26%**
- **- бессимптомное – 74%**
- **Хронический гепатит TTV – от 5 до 10%.**
- **Сочетанные (микст-) гепатиты.**
- **Бессимптомное носительство или «персистенция» TTV (в крови – TTV ДНК+, биохимия и морфология в норме; симптомов нет; признаков ХГ нет) – часто**

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ TTV.

- В 2008 г. среди 150 больных ХГ было 27 пациентов (18%) с ХГ TTV, из них у 4 больных (3%) – микст-гепатит (HCV+TTV-2, HGV+TTV-2) и у 23 пациентов (15%) – изолированный ХГ TTV (Бурдина Е.Г, Жеброва В.Г. И др. 2008).
- В 2010 г. среди 162 больных, имевших ХГ и повышенные уровни АЛТ и АСТ, ХГ TTV обнаружен у 20 больных (12%), из них у 5 пациентов (3%) – микст-гепатит (HCV+TTV-3, HBV+TTV-1, HGV+TTV-1) и у 15 больных (9%) – изолированный ХГ TTV (Жеброва В.Г, Бурдина Е.Г, 2010).

Формулировка диагноза.

- Хронический гепатит **TTV** в фазе репликации (или интеграции) вируса, минимально выраженной активности (или слабо выраженной, умеренно выраженной и выраженной активности), стадии фиброза печени по **Metavier (F0 – F4)**, синдром холестаза.
- Бессимптомное носительство или «персистенция» **TTV** (в крови – **TTV** ДНК+, биохимия и морфология в норме; симптомов нет; признаков ХГ нет).
- Острый гепатит **TTV** (диагноз инфекциониста).

- **2. ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ, НЕ ХАРАКТЕРИЗУЕМЫЙ ИНЫМ ОБРАЗОМ: ВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ПЕЧЕНИ, ДЛЯЩЕЕСЯ 6 МЕСЯЦЕВ И БОЛЕЕ И ВЫЗЫВАЕМОЕ НЕ ИДЕНТИФИЦИРОВАННЫМ ИЛИ НЕИЗВЕСТНЫМ ВИРУСОМ.**

- **3. АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ:**
- **НЕРАЗРЕЩАЮЩИЙСЯ, ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ПЕРИПОРТАЛЬНЫЙ ГЕПАТИТ (ОБЫЧНО С ГИПЕРГАММАГЛОБУЛИНЕМИЕЙ И ТКАНЕВЫМИ АУТОАНТИТЕЛАМИ), СВЯЗАННОЕ С HLA DR3 ИЛИ DR4, С ТЕНДЕНЦИЕЙ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ В ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ ПРИ ГИСТОЛОГИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ, КОТОРЫЙ В БОЛЬШИНСТВЕ СЛУЧАЕВ ПОДДАЕТСЯ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ.**
  - ***International Autoimmune Hepatitis Group. 1993-2008***

Частота встречаемости: 5%.

Диагноз ставится методом исключения: вирусных, лекарственных, холестатических, наследственных и метаболических (алкогольных и неалкогольных) ХГ.

39

СХЕМА
ПАТОГЕНЕЗА АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

Дефект иммунологического контроля аутореактивности (потеря толерантности к аутоантигенам)

Появление и персистенция “запрещенных клонов” аутореактивных клеток

Триггеры:
- **гепатотропные вирусы (A,B, C,D,G)**
- **негепатотропные вирусы (EBV, HSV-I, HSV-6, CMV, вирус кори, ВИЧ)**
- **лекарства**
- **факторы окружающей среды (токсины)**

ВОСПАЛЕНИЕ
НЕКРОЗ
АПОПТОЗ

→ **ФИБРОЗ** →

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

EASL, 2015

Иммуногенетические маркеры АИГ

Страны	HLA	Гены-«протекторы»	Авторы
Австралия	B 8	B 15	Mackay [1980г.]
Англия	B 8	B 15	Bailey [1984г.]
Аргентина	A 11, DR 4	DQ B1*0301	Marcos [1994г.]
Германия	DR 3,DR 4	B 15	Manns [1991г.]
Италия	A 3	B 15	Mazzilli [1977г.]
Мексика	DR4,DQ A1	DQ B1*0301	Vazquez-Garcia [1998г.]
Россия	**B8,B18,DR3**	**B 7, B 17**	Крель П.Е, Попов Е.А. [1992г.]
США	**A1, B 8, DR 3**	**B 15**	**Czaja [1990г.]**
Финляндия	**B 8**	**B 15**	**Salaspuro [1977г.]**
Швеция	**B 8**	**B 15**	**Lindberg [1977г.]**
Япония	**B 5, DR 4**	**B 15**	**Seki [1992г.]**

Лекарства – триггеры АИГ

- Нитрофураны (нитрофурантоин)
- Антигипертензивные (метил-допа)
- Психостимуляторы (метилфенизат, атомоксетин)
- Тиреостатики (пропилтиоурацил)
- Противотуберкулезные препараты (изониазид, пиразинамид, рифампицин)
- Интерфероны
- Полусинтетические а/б (доксициклин, миноциклин)
- НПВП (диклофенак, индометацин)
- Статины (аторвастатин)
- Таргетные цитостатики (иматиниб)
- Травы (расторопша, стеблелистник черный, эфедринсодержащие)

Аутоиммунный гепатит: диагностика.
(International Autoimmune Hepatitis Group, 1998-2008)

- γ-глобулины: ↑ ↑ ↑
- Иммуноглобулины: ↑↑ **IgG**
- Аутоантитела: **ANA** (или а/т к ДНК), **SMA, LKM1**
- **LE-** клеточный тест: у **15%** больных как единственный маркер АИГ, у **12%** - в сочетании с **ANA,** у **4%** - в сочетании с **SMA,** у **8%** - все три иммуносерологических маркера
- Ревматоидный фактор **(RF) +**
- Синдром цитолиза: ↑ **5-10 N** (до **50 - N**)
- Гипербилирубинемия: ↑ **2-10 N**
- Синдром холестаза: ↓ **2 N** (ЩФ/АСТ или АЛТ **<1,5**)
- СОЭ ↑ ↑ ↑
- Эозинофилия
- Цитопения
- Кумбс - положительная гемолитическая анемия

3. Аутоиммунный гепатит: диагностика (International autoimmune hepatitis group, 1998-2008)

Признаки	Величины	Баллы
АНА или АГМ	>1:40	1
АНА или АГМ	>1:80	2
анти-LKM	>1:40	2
SLA Гипергаммаглобулинемия	положительный >2.0, >1.0-2.0	2 2 1
IgG	>N >1.5 N	1 2
Гистология: гепатит ступенчатый некроз мостовидный некроз	да да	2 2
Отсутствие ХГ вирусного Вероятный АИГ Определенный АИГ	да	2 > 6 > 7

3. Аутоиммунный гепатит (АИГ): клинические варианты течения.

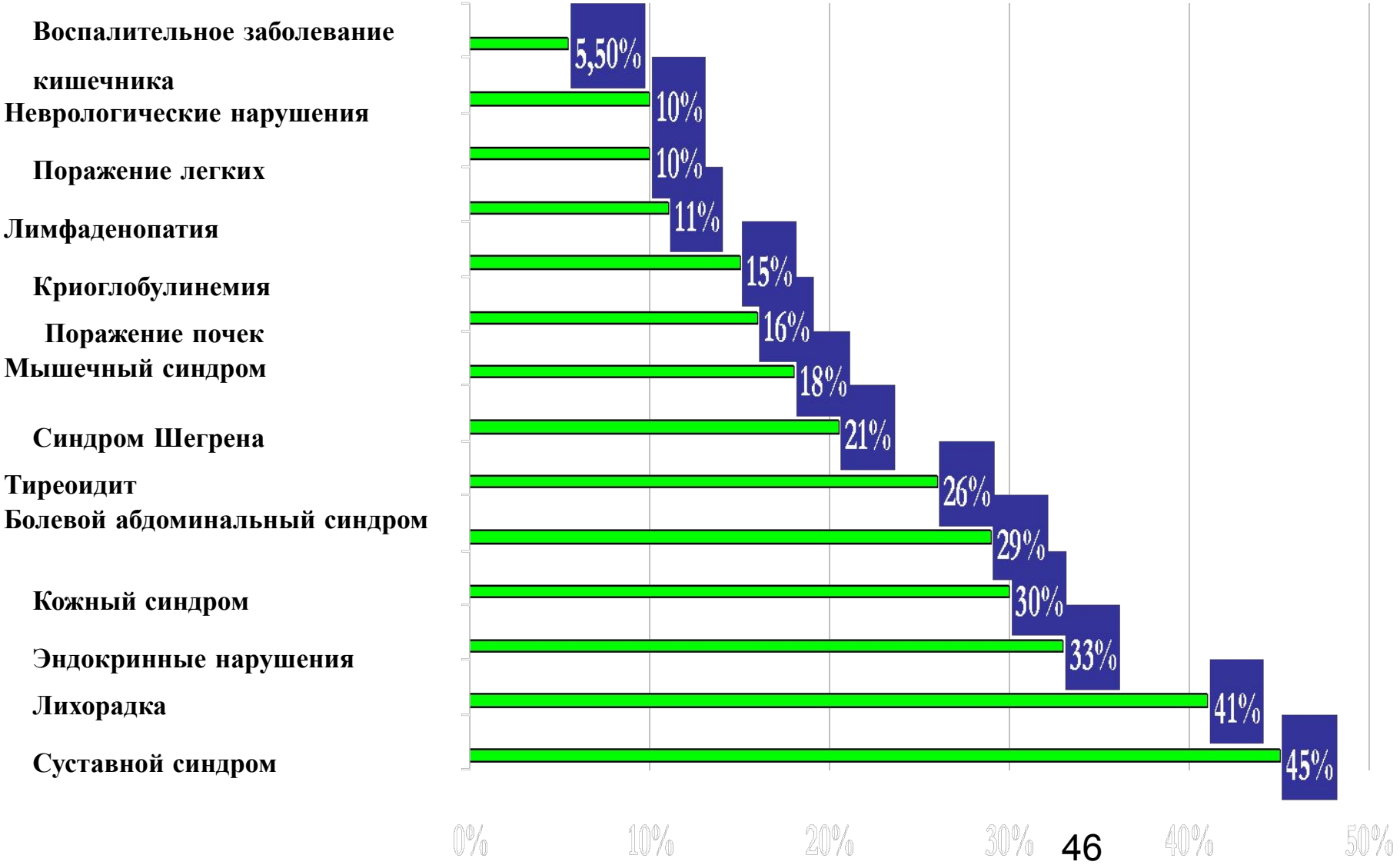
- **По типу тяжелого острого вирусного или токсического гепатита с желтухой (50%) →часто фульминантный гепатит (20 из 50%) →смерть**
- **По типу умеренного острого вирусного или токсического гепатита с умеренной желтухой или без нее (20%)**
- **По типу бессимптомного течения с** постепенным началом появления повышенных печеночных трансаминаз, не укладывающихся в рамки острого гепатита, или
- постепенное начало с внепеченочных (системных) проявлений **с повышением печеночных трансаминаз, с или без синдрома холестаза (30%)**
- **Независимо от варианта течения АИГ трансформация в ЦП происходит с одинаковой частотой.**

Классификация АИГ (*)

- АИГ **1** типа **(ANA, SMA) – 85%** (женщины любого возраста, хорошо на гормонах, редкие внепеченочные проявления - сосудистые звездочки, хороший прогноз)
- АИГ **2** типа **(anti-LKM 1) – 15%** (дети от **2** до **15** лет и молодые женщины, плохо на гормонах, частые внепеченочные проявления - сосудистые звездочки, плохой прогноз)
- АИГ **3** типа **(anti-SLA / LP)=**АИГ **1** типа
- *** клиническая значимость не определена**

Czaja AJ. World J Gastroenterol. 2010

Частота внепеченочных поражений у больных АИГ (n=73)



СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА (ЛОС-АНДЖЕЛЕС, США, 1994 г., модифицированная).

10. «Вариантные формы аутоиммунного хронического гепатита (OVERLAP или «перекрестный» синдром, «перекрестные» аутоиммунные болезни):

-АИГ и ПСХ («аутоиммунная холангиопатия») 8%среди ПСХ, 6% среди АИГ.

-АИГ и ПБЦ: 9 % среди ПБЦ, 5-9%среди АИГ.

-АИГ и вирусный гепатит (с HCV, с HBV, с HDV, сHGV, с VFB и с HSV-1) в виде аутоиммунного синдрома.

Аутоиммунный полигландулярный синдром типа 1

11. ХРОНИЧЕСКИЙ АЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ (ХАСГ).

12. ХРОНИЧЕСКИЙ НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ(НАСГ

13. ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ.

47

10. «Вариантные» формы аутоиммуного гепатита (АИГ).

АИГ/ПБЦ

- **В пользу АИГ:** повышение АЛТ>5 норм, гипергамма -глобунимия и повышение IgG >2 норм или выявление АНА или АГМ в титре >1:80, морфология - умеренная или высокая степень перипортальных/ или перисептальных («ступенчатых»/ или «мостовидных» некрозов).
- **В пользу ПБЦ:** повышение ЩФ >2 норм и или ГГТ >5 норм, наличие АМА-М2, морфология - поражение мелких желчных протоков в виде хронического деструктивного негнойного холангита.
- **При АИГ/ПБЦ:** два варианта течения: преимущественно АИГ(1 вариант) и преимущественно ПБЦ (2 вариант).

АИГ/ПСХ

- **В пользу АИГ:** см.выше.
- **В пользу ПСХ:** изменение желчных протоков как при ПСХ на ЭРПХГ или МРТ – холангиографии; признаки АИГ > 6 баллов по шкале, вывление АНА или АГМ в титре 1:80, морфология – умеренная или высокая степень перипортальных/или перисептальных («ступенчатых» или »мостовидных») некрозов.

ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА ХГ.

- **1. ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В (или D, C, МИКСО), В ФАЗЕ РЕПЛИКАЦИИ (или ИНТЕГРАЦИИ) ВИРУСА (генотип, виримия) , МИНИМАЛЬНО ВЫРАЖЕННАЯ (или СЛАБО ВЫРАЖЕННАЯ, УМЕРЕННО ВЫРАЖЕННАЯ, ВЫРАЖЕННАЯ) АКТИВНОСТЬ, СТАДИЯ ФИБРОЗА F0 – F4 по METAVIER*, СИНДРОМ ХОЛЕСТАЗА (или АУТОИМММУННЫЙ)*.**

- **2. ХРОНИЧЕСКИЙ КРИПТОГЕННЫЙ (или АУТОИММУННЫЙ) ГЕПАТИТ, МИНИМАЛЬНО ВЫРАЖЕННАЯ (или СЛАБО ВЫРАЖЕННАЯ, УМЕРЕННО ВЫРАЖЕННАЯ, ВЫРАЖЕННАЯ) АКТИВНОСТЬ, СТАДИЯ ФИБРОЗА F0 – F4 по METAVIER*, СИНДРОМ ХОЛЕСТАЗА (или АУТОИММУННЫЙ)*.**

ПРИМЕЧАНИЕ: * ТЕРМИН ВЫСТАВЛЯЕТСЯ ТОЛЬКО ПРИ НАЛИЧИИ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ.