

Хронические гепатиты



**Хронический гепатит –
полиэтиологическое
воспалительное заболевание
печени, продолжающееся не менее 6
месяцев.**

Классификация хронических гепатитов

1. Аутоиммунный гепатит (K73.2)
2. Хронический вирусный гепатит В (B18.1)
3. Хронический вирусный гепатит В с дельта агентом (B18.0)
4. Хронический вирусный гепатит С (B18.2)
5. Хронический вирусный гепатит, не характеризующийся иным образом (B18.8)
6. Хронический гепатит, не классифицируемый как вирусный или аутоиммунный (K73.9)
7. Хронический лекарственный гепатит
8. Первичный билиарный цирроз печени
9. Первичный склерозирующий холангит
10. Болезнь Вильсона-Коновалова
11. Болезнь печени, вызванная недостаточностью альфа-1-антитрипсина.

Активность хронических гепатитов по уровню трансаминаз (АЛТ)

- Минимальная – уровень АЛТ превышает нормальный не более чем в 5 раз
- Умеренная – 5-10 кратное повышение уровня АЛТ
- Выраженная – содержание АЛТ более чем в 10 раз превышает норму.

Активность хронических гепатитов по морфологическим признакам

1. Перипортальные, включая мостовидные, некрозы гепатоцитов (0-10 баллов)
2. Внутريدольковые фокальные некрозы и дистрофии гепатоцитов (0-4 балла)
3. Воспалительная инфильтрация портальных полей (0-4 балла)

Индекс гистологической активности:

1-3 минимальная активность

4-8 низкая активность

9-12 умеренная активность

13-18 высокая активность

(по Knodell и соавт)

Стадии хронических гепатитов

- 0 - фиброз отсутствует
- 1 - Слабовыраженный портальный и перипортальный фиброз
- 2 - Умеренный фиброз с наличием порто-портальных септ
- 3 - Выраженный фиброз с порто-центрными септами
- 4 - Цирроз

(по Desmet и соавт)

Формулировка диагноза

```
graph TD; A[Хронический гепатит] --> B[Этиология]; A --> C[Активность]; A --> D[Стадия хронизации]; B --> E[Вирусный (HBV)]; C --> F["Умеренная (по уровню АЛТ или ИГА -10 баллов)"]; D --> G["Портальный фиброз (или стадия 1)"];
```

**Хронический
гепатит**

Этиология

Вирусный (HBV)

Активность

**Умеренная
(по уровню АЛТ
или
ИГА -10 баллов)**

**Стадия
хронизации**

**Портальный
фиброз
(или стадия 1)**

Клиническая картина хронических гепатитов

- Астеновегетативный синдром
- Диспепсический синдром
- Похудание
- Чувство тяжести, давления и ноющие боли в правом подреберье
- Лихорадка
- Желтуха, пигментация кожных покровов
- Телеангиэктазии, «печеночные ладони»
- Кожный зуд
- Гепатоспленомегалия

Цитолитический синдром при хронических гепатитах

- АЛТ
- АСТ
- γ -Глутамилтранспептидаза
- ЛДГ (ЛДГ-5)
- Железо

Холестатический синдром при хронических гепатитах

- Щелочная фосфатаза
- 5'-нуклеотидаза
- Лейцинаминопептидаза
- γ -глутамилтранспептидаза
- Билирубин
- Холестерин

Мезенхимально-воспалительный синдром при хронических гепатитах

- IgG
- IgM
- IgA
- Повышение титра специфических антител (например: ANA, AMA)
- Повышение СОЭ
- α_1 , α_2 , β , γ -глобулины

Синдром белково-синтетической недостаточности при хронических гепатитах

- Альбумины
- ПТИ
- Проконвертин
- Фибриноген
- Акцелерин
- Тимоловая проба
- Сулемовая проба

Хронический вирусный гепатит В

- Число лиц инфицированных вирусом гепатита В в настоящее время превышает 400 млн человек
- Ежегодно от осложнений HBV инфекции умирает 1 млн

**Основные пути передачи HBV –
перинатальный, половой и контакт с
кровью или инфицированными
медицинскими инструментами**

Диагностика хронического вирусного гепатита В

- HBsAg – основной скрининговый маркер HBV, сохранение которого в сыворотке крови более 6 месяцев указывает на хроническую HBV инфекцию.
- HBeAg – маркер репликации вируса, дикий штамм вируса
- antiHBcor (IgM) – выявляют при острой инфекции
- antiHBcor (IgG) – присутствуют у лиц, имевших контакт с вирусом, могут сохраняться в течение всей жизни, свидетельствуют о перенесенном заболевании или о хронической инфекции
- Уровень HBV ДНК в сыворотке крови (виремия) – основной показатель активности репликации вируса

Методы выявления ДНК HBV

- Полимеразная цепная реакция (ПЦР)
 - высокая чувствительность
 - недостаточная стандартизация
- Метод разветвленной ДНК (branched DNA/bDNA)
 - высокая стандартизация
 - невысокая чувствительность

Морфологические критерии HBV инфекции

- «матовостекловидные» гепатоциты – клетки печени, в цитоплазме и эндоплазматической сети которых содержится HBsAg
- «Песочные ядра» - ядра клеток печени, в которых содержится HBcorAg

Преимущественное географическое распространение основных генотипов HBV

Генотипы HBV	Регионы доминирования
A	США, Центральная и Северная Европа
B, C	Юго-Восточная Азия и Япония
D	Средиземноморье, Ближний Восток, Россия
E	Африка
F	Латинская Америка
H,G	Не установлены

ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОЙ HBV-ИНФЕКЦИИ

Вирусная репликация



К патогенезу ХВГ В

- В патогенезе ведущую роль играет интеграция вируса в геном клетки;
- Вирус политропен, репродуцируется в период обострения в гепатоцитах и клетках СМФ костного мозга, крови, лимфоузлов, селезенки;
- Характер иммунного ответа инфицированного организма определяет особенности течения ХВГВ

Классификация ХГВ

- **НВеАg-позитивный гепатит В**
 - дикий штамм вируса
- **НВеАg-негативный гепатит В**
 - мутантный штамм вируса
 - сероконверсия при появлении а/т к НВеАg

Внепеченочные проявления ХГВ

- Артриты и артралгии
- Геморрагический васкулит
- Аутоиммунная гемолитическая анемия
- Синдром Шегрена
- Узелковый периартериит
- Хронический гломерулонефрит
- Синдром эссенциальной смешанной криоглобулинемии (кожная пурпура, артрит или артралгии, прогрессирующая общая слабость (триада Мельтцера))

Основная цель терапии ХГВ – эрадикация вируса и подавление вызванного им воспалительного процесса, что предотвращает прогрессирование болезни до конечных стадий (цирроза печени и его осложнений).

Критерии успешного лечения - исчезновение HBV DNA из сыворотки крови, нормализация АЛТ и АСТ, улучшение гистологической картины.

Интерферон альфа (α)

- Индуцирует 2'-5'-олигоаденилатсинтетазу и протеинкиназу (нарушение процессов транскрипции и трансляции вируса)
- Увеличивает экспрессию протеинов главного комплекса гистосовместимости I класса на поверхности гепатоцитов
- Активирует клеточный иммунитет
- 2 вида: лейкоцитарный и рекомбинантный (α -2a, α -2b)
- пегилированные ИФН- α (40 кДа α -2a, 12кДа α -2b)
- 6-10 МЕ ежедневно ИФН- α
- 180 мкг или 50-120 мкг ПЕГ-ИФН 1 раз в неделю

Побочные действия ИФН- α

- Лихорадка
- Озноб
- Слабость
- Головная, мышечная, суставная боли
- Слабость, потливость, потеря массы тела, диарея, кашель, ишемическая ретинопатия, бессоница, кожные высыпания
- Прогрессирующая цитопения (нейтропения, тромбоцитопения)
- Депрессивные состояния

Противовирусные препараты использующиеся в лечении ХВГ

- Ламивудин
- Адефовир
- Энтекавир
- Тенофовир

Терапия ХГВ длительная, 2 года и более.

Профилактика ХГВ

- Вакцина, содержащая рекомбинантный HBsAg
- Выработка защитного титра антител – antiHBs
- Вакцинация проводится в 3 этапа с интервалом в 1 и 6 месяцев
- Ревакцинация – каждые 5-7 лет

Хронический гепатит В + D

- Неполный РНК-содержащий вирус, для проявления патогенности необходим поверхностный белок ВГВ (HBsAg)
- Два варианта инфицирования:
 - ко-инфекция
 - суперинфекция
- Более быстрое прогрессирование болезни
- antiHDV IgM, antiHDV IgG, HDV RNA

Хронический гепатит В + D

- Значительный риск развития цирроза и ГЦК в более короткий период
- В настоящее время не существует доказательной эффективной терапии
- Ламивудин не эффективен
- Обсуждаются вопросы использования других нуклеозидных аналогов, ингибиторов обратной транскриптазы и ПЕГ-ИФН
- ИФН назначается в высоких дозах (5-10 MIU), ежедневно, минимум на 2 года

Хронический гепатит С (ХГС)

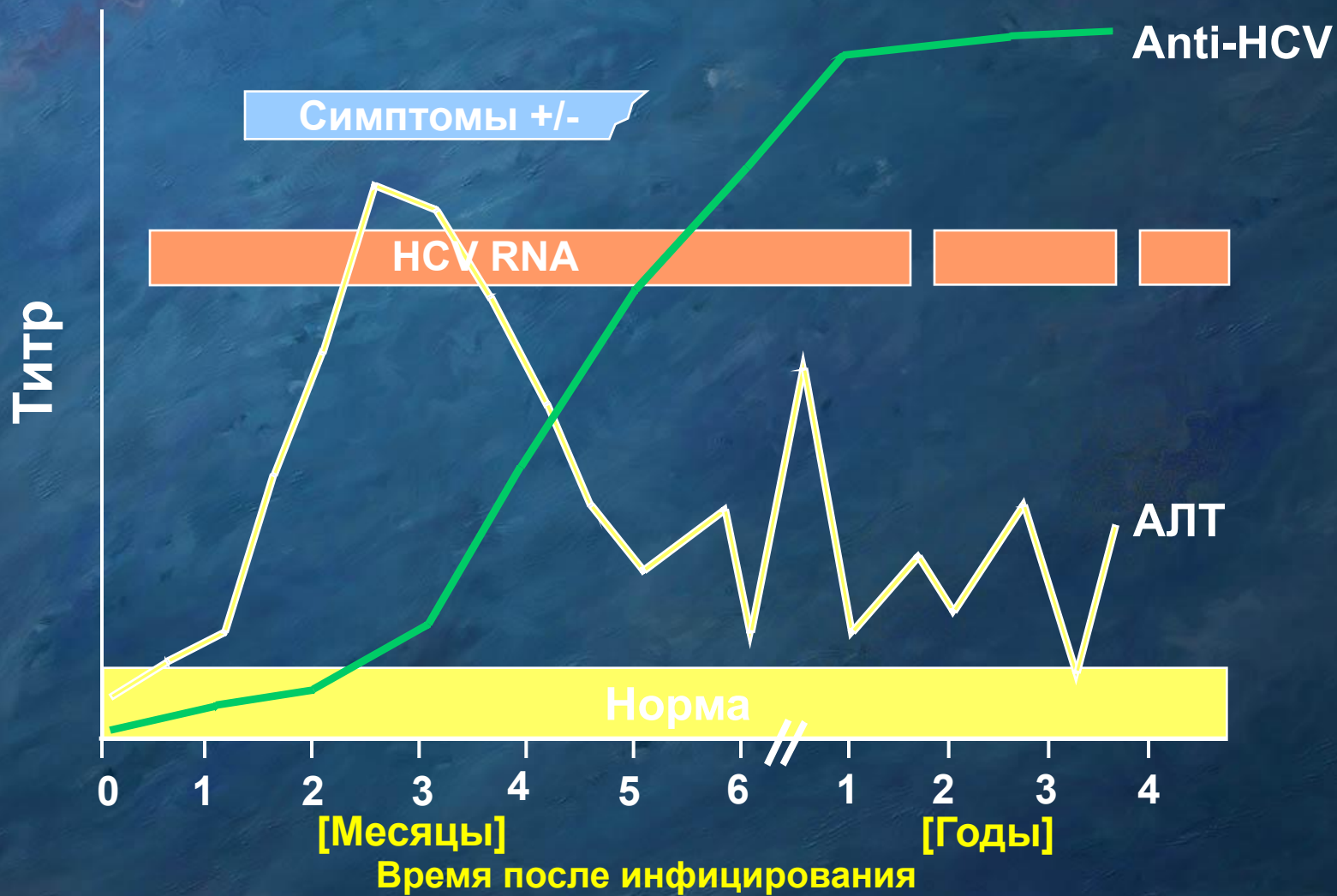
НСV – вирус диаметром 55 нм, покрытый оболочкой и содержащий одноцепочечную молекулу РНК.

Вирусом гепатита С инфицировано около 250-300 млн человек в мире.

Пути заражения – переливание крови и ее продуктов, инъекции, Гемодиализ, трансплантация органов.

Течение HCV-инфекции





Лабораторно-инструментальная диагностика

- Повышение уровня АЛТ (биохимический анализ крови)
- HCV антитела в сыворотке крови (ИФА)
- HCV RNA в сыворотке крови (ПЦР)
- Биопсия печени: жировая дистрофия гепатоцитов, лимфоидные фолликулы в портальных трактах, пролиферация эпителия желчных протоков, лимфогистиоцитарная инфильтрация, некрозы гепатоцитов.

Лечение ХГС

- Лечение показано при повышении уровня АЛТ, позитивном результате ПЦР на HCV RNA, гистологически подтвержденном гепатите.
- Интерферон альфа (3-6 MU через день, п/к) или пегелированные интерфероны (180 мкг – пегасис, 1 раз в неделю, п/к) в сочетании с рибавирином (800-1200 мг, ежедневно, per os).

**Вакцины против HCV
в настоящее время не
существует.**

Болезнь Вильсона (БВ)

- **Синонимы:** болезнь Вильсона-Коновалова, гепатоцеребральная дистрофия, гепатолентикулярная дегенерация)
- **Определение:** наследственное генетически обусловленное заболевание, с поражением печени и центральной нервной системы в результате нарушения метаболизма меди

Генетические особенности БВ

- Аутосомно-рецессивное наследование
- 13 хромосома
- Ген ATR70
- Белок – Р-тип АТФ-азы



Трансмембранный
перенос меди

Патогенез БВ

- Нарушение баланса между поступлением и экскрецией меди
- Снижение экскреции меди с желчью
- Накопление меди в гепатоците
- Нарушение процесса включения меди в апоцерулоплазмин, что приводит к снижению церулоплазмينا в сыворотке крови

Патогенез БВ

- Медь запускает процессы ПОЛ
- Повреждение мембран клеток
- Стимуляция синтеза коллагена малоновым диальдегидом

Отложение меди при БВ

- Печень (всегда)
- Глаза (кольцо Кайзера-Флейшнера)
- Головной мозг (хвостое ядро, скорлупа)
- Почки
- Суставы

Клиническая картина БВ

- Подростковый и молодой возраст, редко 40-50 лет
- Поражение печени (40%)
- Неврологическая (34%) и психическая (10%) симптоматика - двигательные расстройства (паркинсонизм, хорея)
 - неустойчивое настроение
 - трудности при письме и т.п.
- Гемолитическая анемия
- Голубое прокрашивание основания ногтей
- Меланоз кожи в области края большеберцовой кости
- Артрит
- Кардиомиопатия
- Аменорея
- Тестикулярные дисфункции

Варианты поражения печени при БВ

- Хронический гепатит
- Цирроз печени
- Фульминантная печеночная недостаточность

Диагностика БВ

- Кольцо Кайзера-Флейшера (исследование в щелевой лампе)
- Снижение концентрации церулоплазмина (<20 мг/дл)
- Повышение суточной экскреции меди с мочой (>100 мкг)
- Увеличение содержания меди в ткани печени (>250 мкг на 1 г сухого вещества)
- Генетическое исследование (?)

Лечение БВ

- **Диета (ограничение поступления продуктов богатых медью** -баранина, куры, утки, колбасы, рыба, ракообразные, шампиньоны, кресс-салат, щавель, лук-порей, редис, бобовые, орехи, чернослив, каштаны, шоколад, какао, мед, перец, недистиллированная вода.

D-пеницилламин (500-2000 мг/сут)

- **Тетраэтилентетрамин*** (2400 мг/сут)
- **Сульфат или ацетат цинка (150 мг/сут)**
- **Трансплантация печени**

Наследственный гемохроматоз (НГ)

НГ – тяжелое мультисистемное заболевание, обусловленное генетическими дефектами, определяющими повышение всасывания железа в желудочно-кишечном тракте, его накопление в тканях организма и, как правило, приводящее к нарушению функции печени, поджелудочной железы, сердца, гипофиза.

Клиническая картина

- **Астения** (слабость, повышенная утомляемость)
- **Артропатия** (боли и отечность суставов)
- **Аминотрансфераз** повышение активности
- Нарушение толерантности к глюкозе (диабет)
- Гепатоспленомегалия (цирроз и рак печени)
- Застойная сердечная недостаточность, аритмии (кардиомиопатия)
- Аменоррея, импотенция, потеря либидо (гипогонадизм)
- Пигментация кожи

Установлено, что у больных с НГ

- Рак печени встречается в 119 раз
- Цирроз печени – в 10 раз
- Кардиомиопатия – в 306 раз
- Сахарный диабет – в 14 раз

чаще чем в популяции

Диагностика НГ

- Скрининговые методы

- железо сыворотки (>200 мг/дл)

- %насыщения трансферрина ($>50\%$)

- ферритин сыворотки (>300 нг/мл)

- Верификация диагноза

- генетическое исследование

- печеночный индекс железа ($>1,9$)

Печеночный индекс железа

- **ПИЖ** = количество железа (мкмоль) в 1 г сухого вещества ткани печени на возраст (годы) больного

Значение ПИЖ

- Позволяет дифференцировать наследственный гемохроматоз от **других причин** перегрузки организма железом
- Наряду с определением количества железа в ткани, позволяет оценить **выраженность фиброза печени**, что определяет прогноз заболевания
- Определяет тактику и **интенсивность** лечения

Лечение НГ

- Кровопускания – основа лечения
- наследственного гемохроматоза
- Индукционная терапия
- 500 мл (1 ЕД) крови 1-2 раза в неделю до появления
- признаков легкого дефицита железа:
- НЬ не более 120 г/л
- MCV в пределах 75 - 80
- Поддерживающая терапия
- 500 мл (1 ЕД) крови 1 раз в три месяца
- уровень ферритина сыворотки < 50 нг/мл

Причины синдрома перегрузки железом

Массивный неэффективный эритропоэз

- Тяжелые β -талассемические синдромы
- Сидеробластные анемии
- Врожденные дизэритропоэтические анемии

продолжение

- Увеличение абсорбции железа и/или трансфузии эритромаcсы
- Часто встречаются тяжелые β -талассемические синдромы, остальные встречаются редко