

ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ и ЦИРРОЗЫ ПЕЧЕНИ

(лекция для курсантов и студентов ФПВ)

**Начальник кафедры пропедевтики
внутренних болезней**

профессор С.Н.Шуленин

процесс в печени, обусловленный первичным

поражением ее клеток, продолжающееся не

М **Хронический гепатит** – диффузный

полиэтиологический воспалительный

процесс в печени, обусловленный

первичным поражением ее клеток,

продолжающееся не менее 6 месяцев и

характеризующийся стационарным или

прогрессирующим в цирроз печени

течением.



Медико-социальная значимость вирусных гепатитов

- Гепатитом «В» страдает 300 миллионов человек в мире;
- 5% населения Земли – носители гепатита «В»;
- 25% больных гепатитом «В» умирает от цирроза печени;
- всего от гепатита «В» умирает около 1 мил. человек в год;
- источники: 1,4%-переливание крови, до 3%-другое внутрибольничное инфицирование, остальные – **бытовое заражение** (наркотики, половое и др.);
- наиболее мощным средством профилактики гепатита «В» является всеобщая вакцинация (вакцины против гепатита «С» - пока не существует).

Медико-социальная значимость вирусных гепатитов и циррозов

- *В Азии, Африке, Южной и Центральной Америке до 20% населения являются носителями вируса гепатита «В» и «С»;*
- *Риск развития гепатомы среди носителей вируса гепатита «В» и «С» в 230 раз выше, чем в популяции;*
- *Данные по частоте возникновения заболеваний в год могут быть заниженными в шесть раз.*

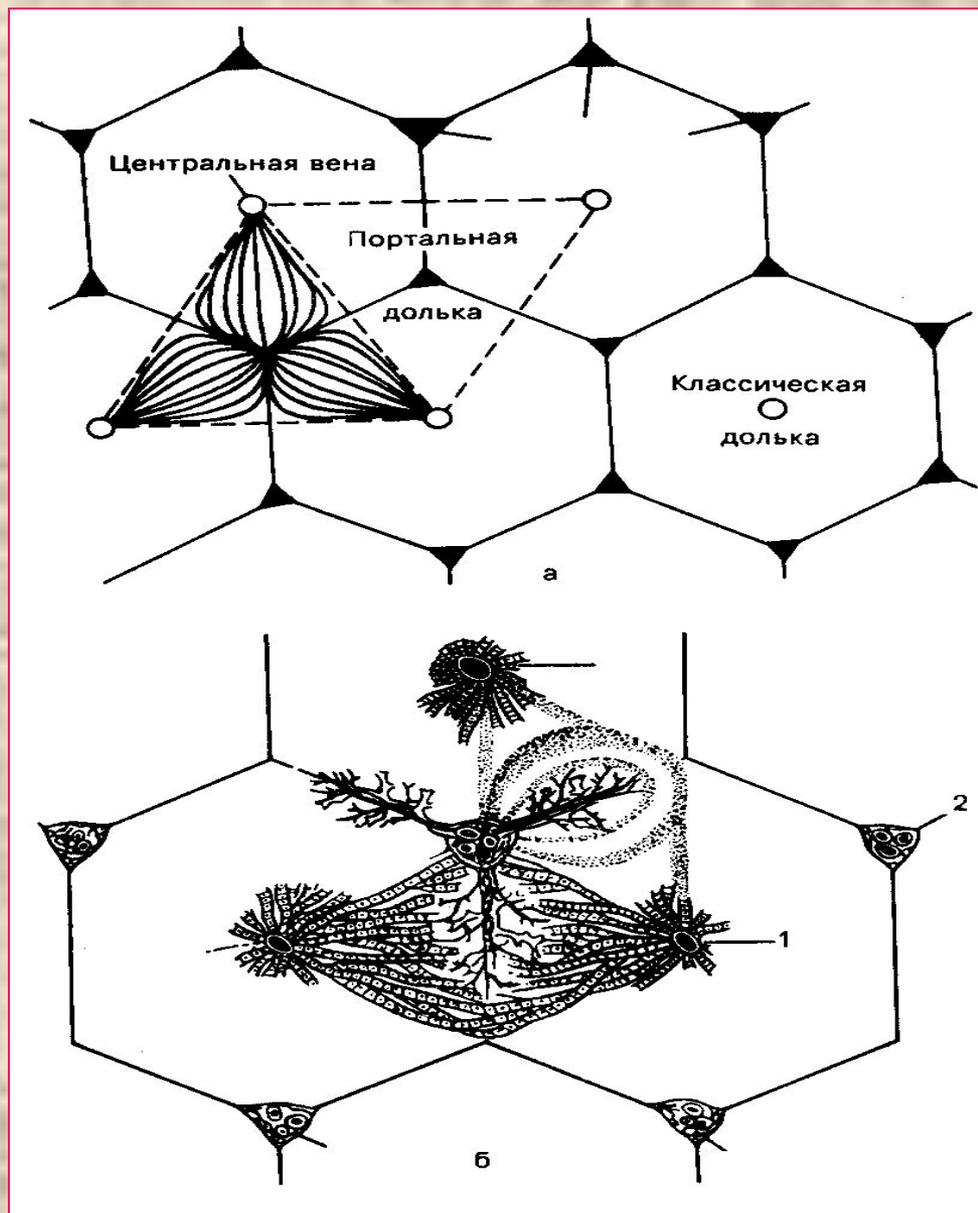


Медико-социальная значимость алкогольных гепатитов

- *В России выпивают 5,5 л в год (в Германии – 1,9 л), это по 25 гр. алкоголя в день;*
- *Имеется генетическая предрасположенность (некоторые генотипы) для развития алкогольных гепатитов (группы высокого риска);*
- *Отказ от алкоголя – увеличение выживаемости на 5 лет, по сравнению с пьющими людьми.*



Дольковое строение печени



Физиология печени

В печени осуществляется:

- обмен белков, жиров, углеводов, ферментов и витаминов;
- водный и минеральный обмен;
- пигментный обмен;
- секреция желчи;
- детоксицирующая функция и др.

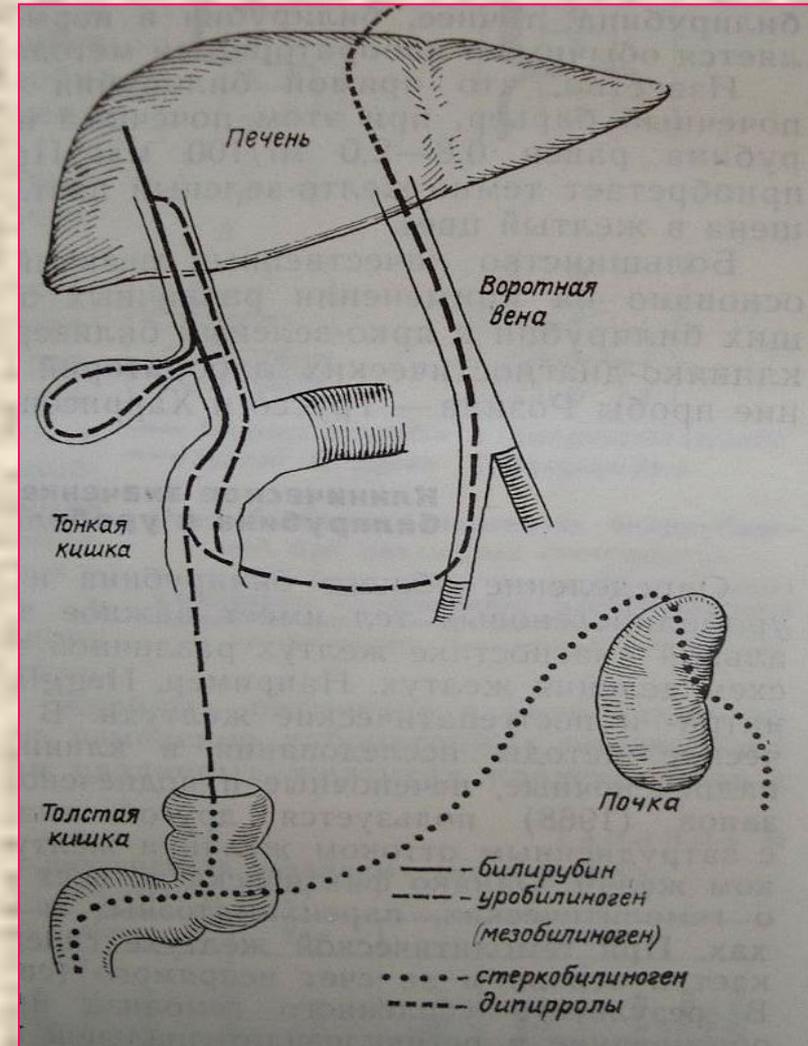
Пигментный обмен

Возникновение желтухи всегда связано с нарушением обмена билирубина, который образуется в результате распада гемоглобина. Гемоглобин превращается в билирубин в ретикулоэндотелиальной системе (в печени, селезенке, костном мозге) посредством комплекса окислительно-восстановительных реакций. Конечным продуктом распада является биливердин. Клетки РЭС выделяют в кровь непрямой, свободный билирубин.

Обмен билирубина

Печень выполняет
3 функции в обмене
билирубина:

- захват билирубина из крови,
- связывание билирубина с глюкуроновой кислотой,
- выделение связанного билирубина из печеночной клетки в желчные капилляры.



Транспорт билирубина

Билирубин выделяется в желчь с помощью цитоплазматических мембран, лизосом и пластинчатого комплекса.

10% билирубина восстанавливается в желчном пузыре и желчных путях до мезобилиногена (уробилиногена), который частично попадает в v. Portae и расщепляется в печени. В норме в общий кровоток он не попадает.

Мезобилиноген попадает в толстый кишечник, где восстанавливается до стеркобилиногена, который окисляется до стеркобилина и выводится с калом. Часть стеркобилина всасывается в толстой кишке и выделяется почками с мочой в виде уробилиногена.

Повышение билирубина в крови происходит вследствие 3 причин:

- сверхпродукции желчного пигмента;
- нарушения захвата, связывания или экскреции билирубина;
- проникновения билирубина в кровь из поврежденных печеночных клеток или желчных путей.

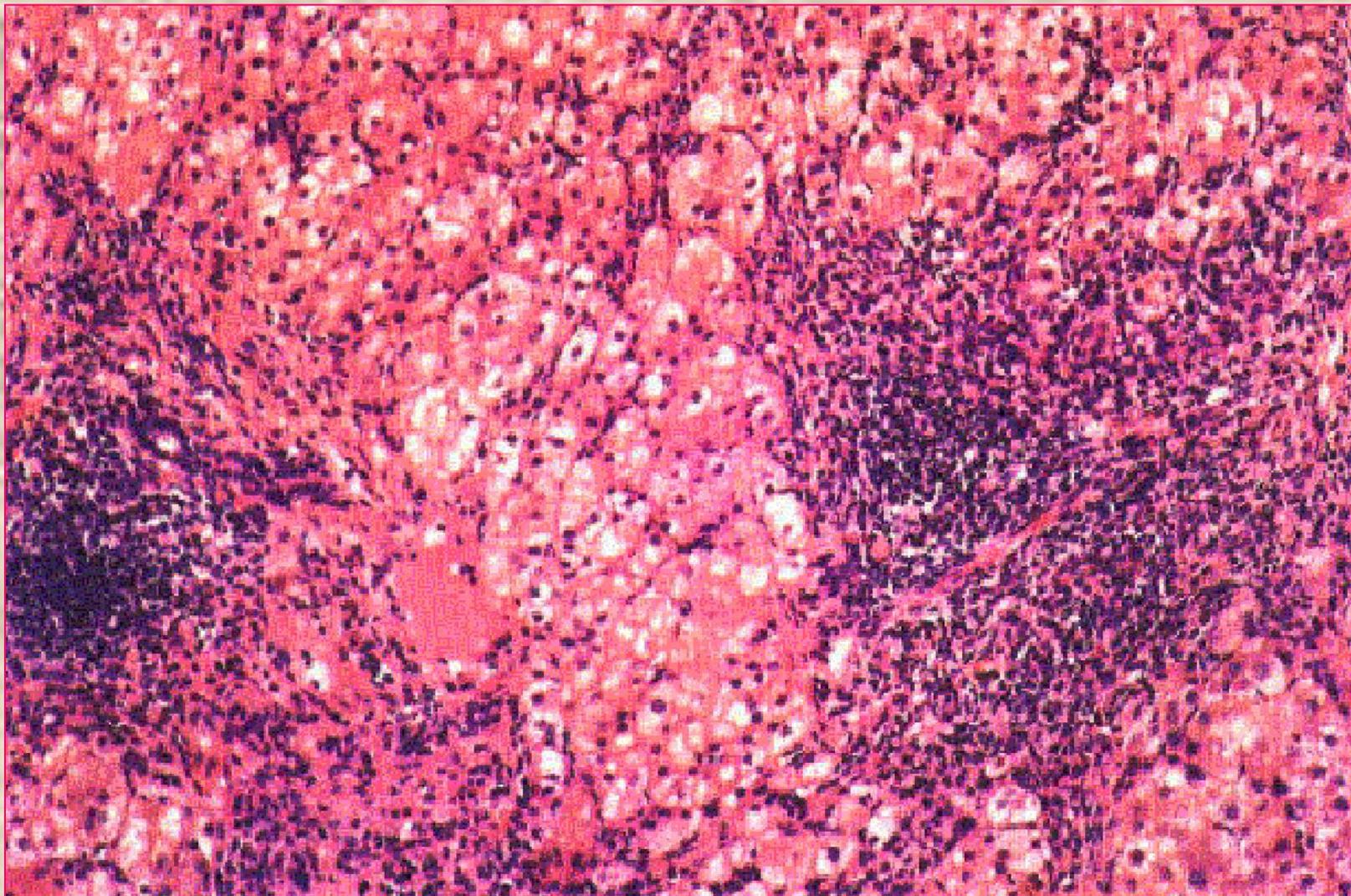
Ферменты печени

Печень содержит большое количество ферментов их условно можно разделить на 3 группы:

- секреторные – синтезируются печенью и выделяются в кровь (холинэстераза, церулоплазмин, антикоагулянты);
- индикаторные – выполняют внутриклеточные функции (ЛДГ, АЛТ, АСТ, альдолаза и др.);
- эксреторные – выделяются с желчью (щелочная фосфатаза, лейцинаминотрансфераза, β -глюкоронидаза).

- дистрофией печеночных клеток,
- гистио-лимфоплазмочитарной инфильтрацией,
- **Хронический гепатит** с морфо-
логическими признаками умеренного фиброза портальных трактов,
- гиперплазией купферовских клеток при дистрофией печеночных клеток,
- сохранении дольковой структуры печени.
- гистио-лимфоплазмочитарной инфильтрацией,
- умеренным фиброзом портальных трактов,
- гиперплазией купферовских клеток при сохранении дольковой структуры печени.

Гистологическая картина при хроническом гепатите

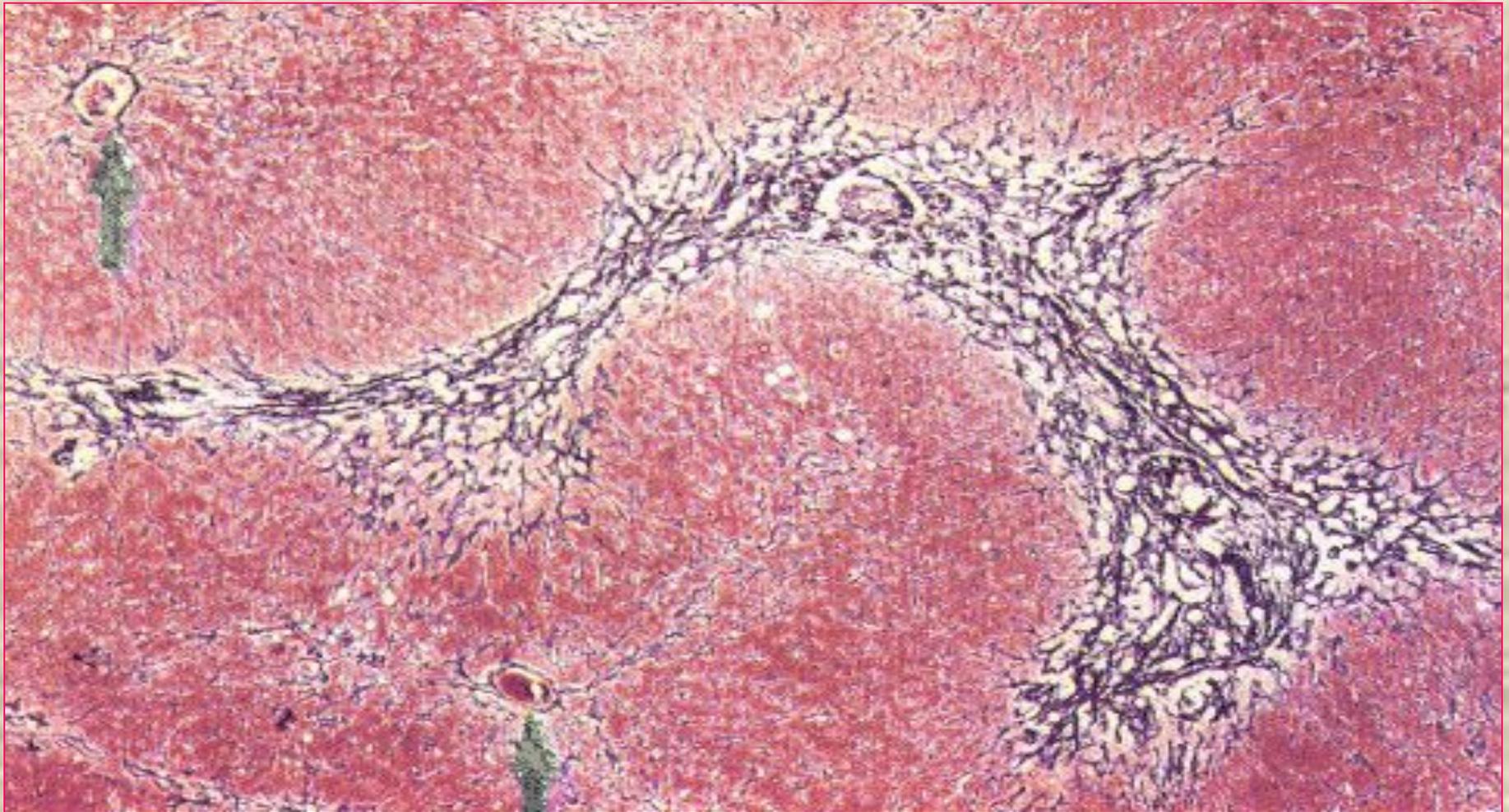


Хронический гепатит процесс всегда деструктивный, идущий с некрозами, с разрастанием соединительной ткани, но при этом соединительная ткань разрастается по портальным трактам, и поэтому ложных долек не образуется.

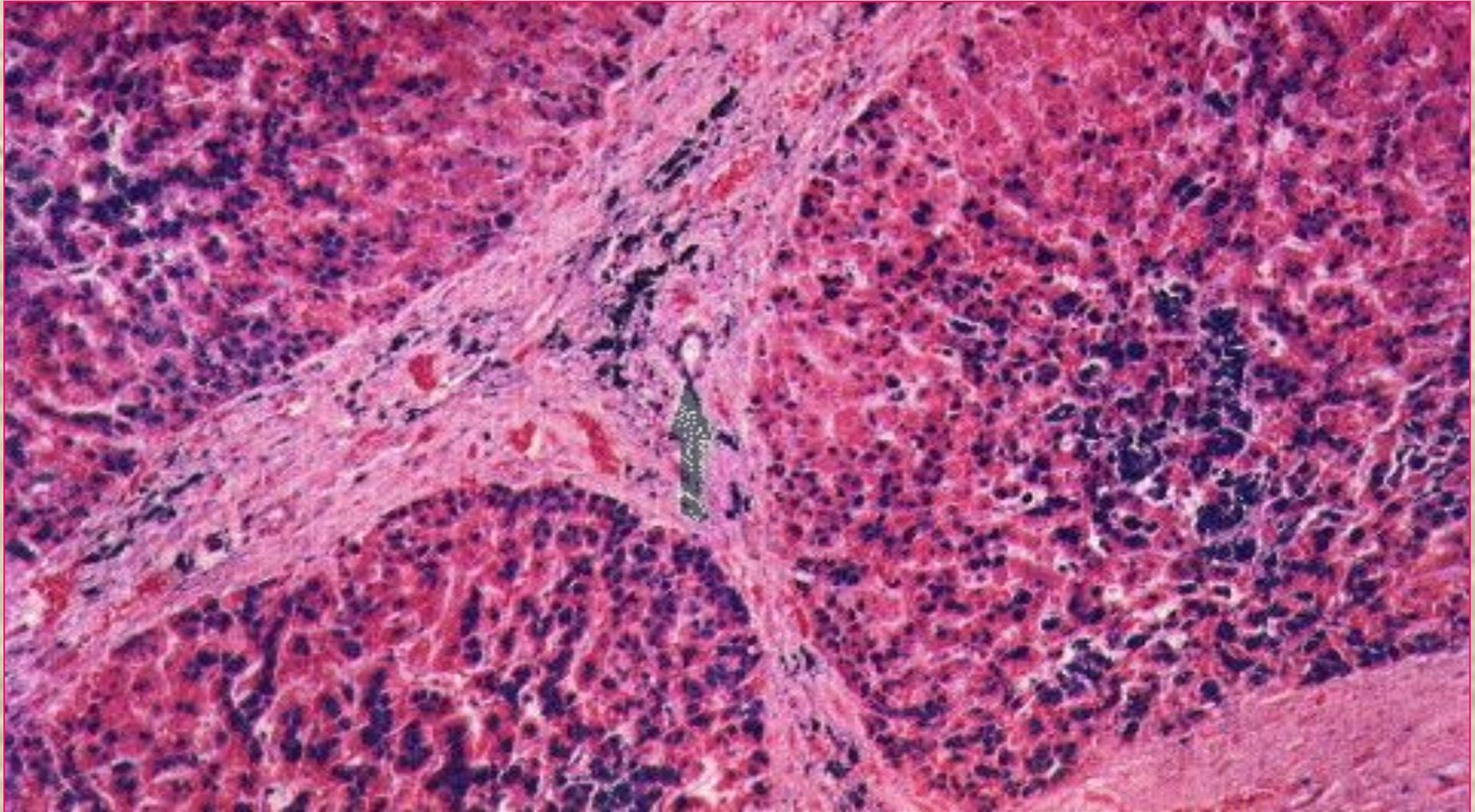
Процессы регенерации носят ограниченный характер и на этом этапе болезни по сути своей являются процессами физиологическими.

Цирроз печени – это хроническое прогрессирующее диффузное заболевание печени разнообразной этиологии с поражением гепатоцитов, выраженными в различной степени признаками их функциональной недостаточности, фиброзом и перестройкой нормальной архитектоники печени, приводящей к образованию структурно-аномальных регенераторных узлов и портальной гипертензии.

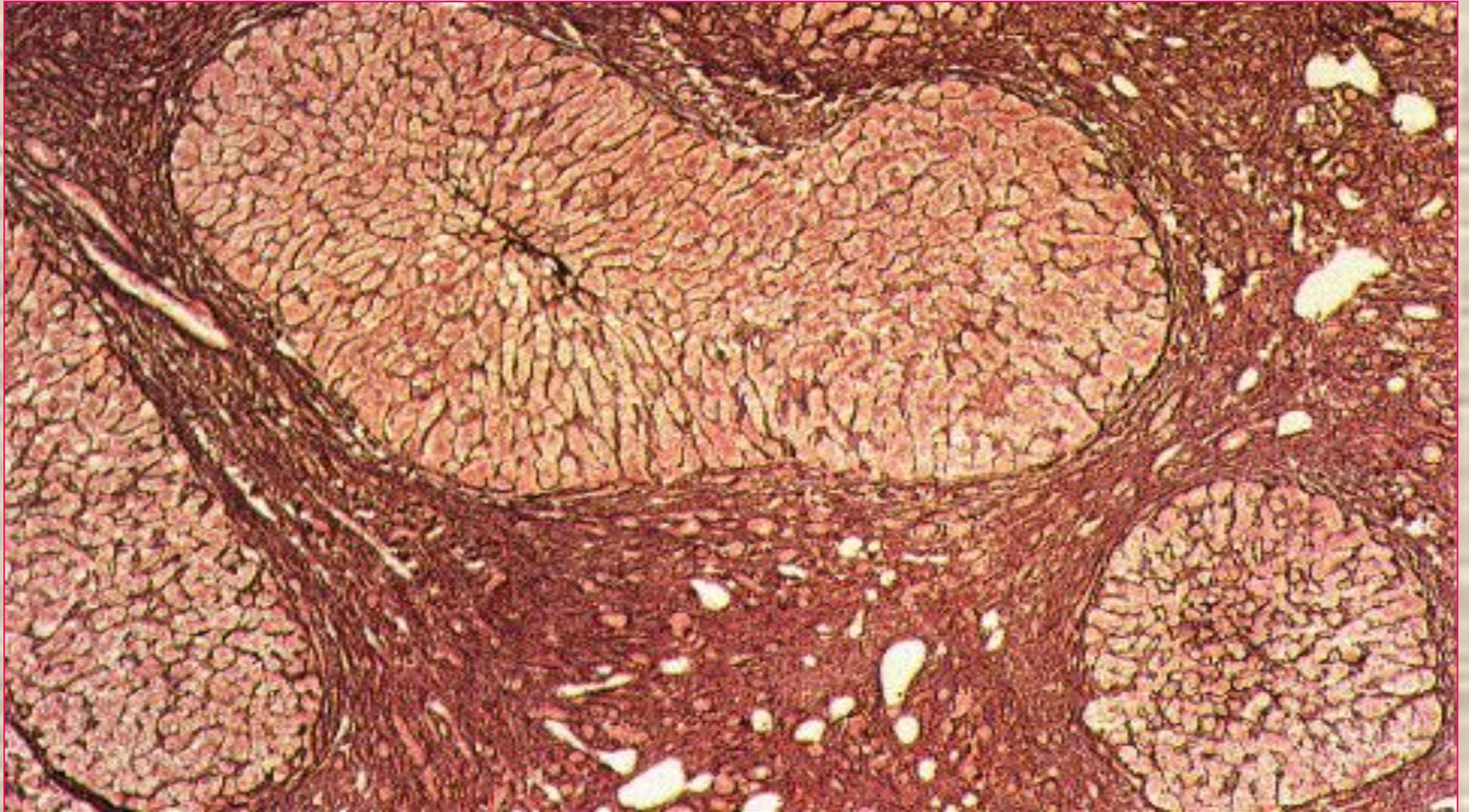
Начальное проявление цирроза цирроз печени



Начальная стадия проявления цирроза печени (2)



Цирротические узлы-регенераты



История вопроса

- Первые описания диффузных заболеваний печени относятся к временам **Гиппократ**.
- Подлинным началом гепатологии можно считать описание **Р.Лаеннеком (1819)** алкогольного цирроза печени, автор назвал его атрофическим циррозом.
- Несколько лет спустя француз **Гано** описал гипертрофический цирроз печени, в дальнейшем эта форма, связанная с нарушением оттока желчи, стала называться биллиарным циррозом.

История вопроса

- **С.П.Боткин** в 1883 г., демонстрируя объевшегося блинами и пожелтевшего больного, он высказал гипотезу об инфекционной природе заболеваний печени. Это высказывание блестяще подтвердилось через 100 лет. Острый гепатит - до настоящего времени называют болезнью Боткина.
- В 1945 г. наш бывший соотечественник **Джеральд Клячкин** описал постнекротический цирроз печени.
- В те же годы **Вальденстрем** обратил внимание на развитие гепатитов с выраженным иммунным сдвигом, для обозначения этой формы был предложен термин "люпоидный гепатит".
- В 1964 г. американец **Барри Блумберг** в крови австралийского аборигена обнаружил антиген вируса, получивший название «австралийского антигена».

Этиология ХГ

Главнейшей причиной ХГ является острый вирусный гепатит (60-85% случаев). В настоящее время выделяют вирусы В, С, D, Е и др.

Среди других причин выделяют:

- хронические производственные интоксикации;
- лекарственные поражения;
- алкоголь (помимо жировой дистрофии печени вызывает острый и хронический гепатит);
- заболевания ЖКТ, коллагенозы (реактивный гепатит).
- невирусные (идиопатические) аутоиммунные гепатиты.

ОСНОВЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Признаки	Гепатит А	Гепатит В	Гепатит С	Гепатит D	Гепатит E
Характеристики вирусов					
Размер	28 нм	42 нм	38-50 нм	43 нм	32 нм
Нуклеиновая кислота	РНК	ДНК	РНК	РНК	РНК
Серологические особенности					
Маркеры гепатита А	да	нет	нет	нет	нет
Маркеры гепатита В	нет	да	нет	да	нет
Маркеры гепатита С	нет	нет	да	нет	нет
Маркеры гепатита D	нет	нет	нет	да	нет
Маркеры гепатита E	нет	нет	нет	нет	да
РНК вирусная			да	да	да
Инкубационный период					
Средний	30 сут	75 сут	50 сут	75 сут	40 сут
Максимальный	15-45 сут	30-180 сут	15-160 сут	30-180 сут	14-60 сут
Способ передачи					
Фекально-оральный	да	нет	нет	нет	да
Парентеральный	редко	да	да	да	нет
Половой	нет	да	возможно	да	нет
Клиническая картина					
Пик повышения АлАТ при остром процессе	800-1000	1000-2000	300-800	1000-1500	800-1000
Молниеносная печеночная недостаточность	~0.1 %	~2 %	~0.1 %	~5 % при коинфекции ~70-90 % при суперинфекции	~2 % ~20 % при беременности
Хронический гепатит	нет	~5-10 % ~90 % у новорожденных	~50-80 %	~2-5 % при коинфекции ~70-90 % при суперинфекции	нет
Печеночно-клеточная карцинома	нет	да	да	да	нет

Этиология

(ЦП - заболевание полиэтиологическое)

- основная масса ЦП выходит из вирусного гепатита.
- второй по частоте причиной является хронический алкоголизм.
- на третьем месте стоят аутоиммунные гепатиты.
- нарушение метаболизма (гемохроматоз, недостаточность альфа-1-антитрипсина).
- заболевания желчных путей.
- редко причинами ЦП являются обструкция венозного оттока и правожелудочковая недостаточность кровообращения, паразитарные заболевания.



ЭТАПЫ ПАТОГЕНЕЗА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА «В»

- Вирус внедряется в гепатоциты;
- Информация о HBs-антигене поступает в кровь;
- Т-лимфоциты обнаруживают пораженные вирусом клетки;
- Деструкция и лизис вирус-инфицированных гепа-тоцитов.

Патологические варианты поражения:

- Гибель клетки (гепатоцита), но вирус не исчезает (количество некрозов незначительное, минимальная активность – персистирующий гепатит);
- Чрезмерная цитолитическая реакция (много

Классификация ХГ

1. По этиологии:

- вирусный гепатит (В, С, Д, гепатит с неидентифицированным вирусом);
- аутоиммунный гепатит;
- лекарственный гепатит;
- токсический;
- алкогольный;
- криптогенный гепатит (неидентифицированный);
- смешанный.

2. По морфологическим особенностям:

- активный;
- персистирующий;
- лобулярный.

Классификация ХГ (2)

3. По клиническому течению:
 - собственно хронический активный;
 - люпоидный (аутоиммунный);
 - вяло текущий (доброкачественный);
 - холестатический.
4. По активности процесса:
 - активный (незначительная, умеренная, выраженная, резко выраженная степень активности);
 - неактивный.
5. По функциональному состоянию печени:
 - компенсированный,
 - декомпенсированный.

В настоящее время не потеряла свое значение классификация хронических гепатитов, принятая в Акапулько (Мексика), предполагающая выделение следующих клинических форм:

1. Хронический персистирующий гепатит.
2. Хронический активный гепатит.
3. Хронический аутоиммунный (люпоидный) гепатит.
4. Хронический холестатический гепатит.

Жалобы:

- общая слабость, быстрая утомляемость, подавленное настроение;
- похудание, тошнота, снижение аппетита, непереносимость жирной пищи и алкоголя, расстройства стула (на печень всегда "жалуются соседи");
- преходящая желтуха иногда в сочетании с кожным зудом;
- кровоточивость десен, кожные кровоизлияния;
- повышение температуры тела, чаще до субфебрильной (у трети больных), боли в суставах (до 45% больных) и в мышцах.

Основные клинические синдромы:

- Желтуха
- Портальная гипертензия
- Печеночная недостаточность

Желтуха

Желтуха – синдром, обусловленный нарушением пигментного обмена и увеличением в крови свободного или связанного билирубина, или того и другого одновременно и проявляющийся желтушной окраской кожи, слизистых оболочек и склер.

В зависимости от причин повышения билирубина в крови выделяют три вида желтух: *предпеченочную, печеночную и постпеченочную.*

В нашей стране выделяют *надпеченочную, печеночную и подпеченочную желтухи.*

Механизмы печеночной желтухи при хроническом гепатите:

- печеночно-клеточный,
- холестатический,
- ферментопатический.

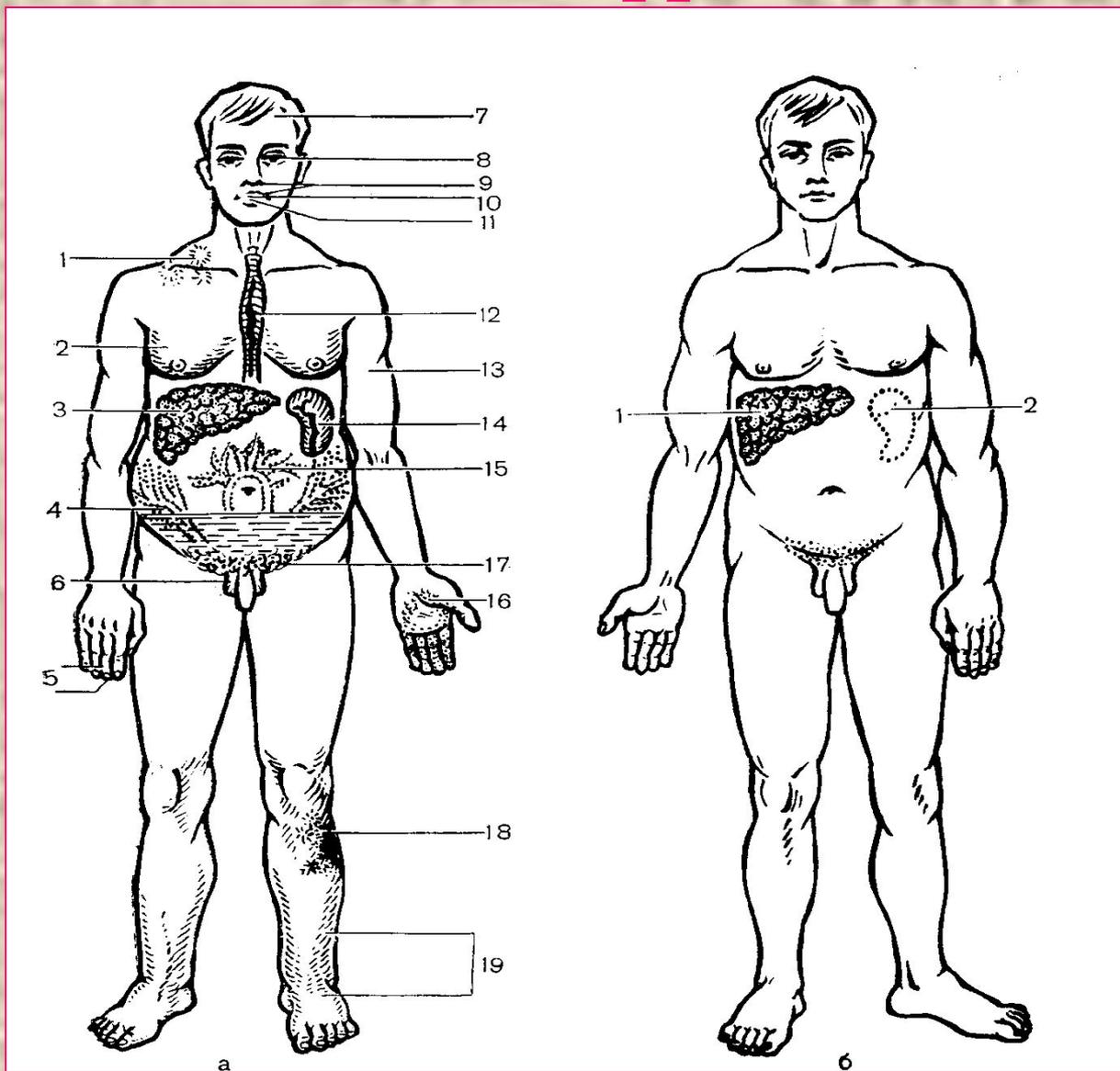
Дифференциальная диагностика желтух:

показатели	надпечёночная	печёночная	подпечёночная
печень	не увеличена	увеличена	увеличена
селезёнка	увеличен	увеличена	не увеличена
стул	гиперхоличен	гипохоличен	ахоличен
Билирубин -общий	повышен	повышен	повышен
-свободный	повышен	повышен	умер. повышен
-связанный	нормальный	повышен	резко повышен
моча	уробилинурия	жёлчные пигменты уробилин +/-	жёлчные пигменты уробилин -
активность ферментов	нормальная	повышена	нормальная
осмотическая стой- кость эритроцитов	понижена	не изменена	не изменена

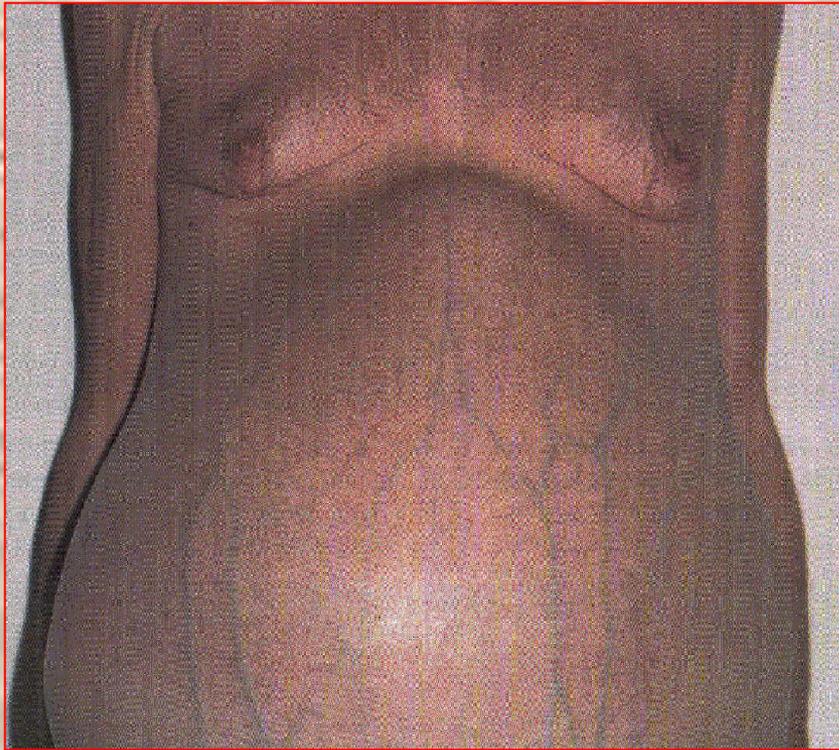
 **Портальная гипертензия** является причиной развития портокавального шунтирования, асцита и спленомегалии.

 Наибольшее клиническое значение имеют портокавальные анастомозы в области кардиальной части желудка и пищевода - источник смертельных кровотечений.

Клинические проявления при хронических гепатитах и циррозах печени



Причины развития асцита

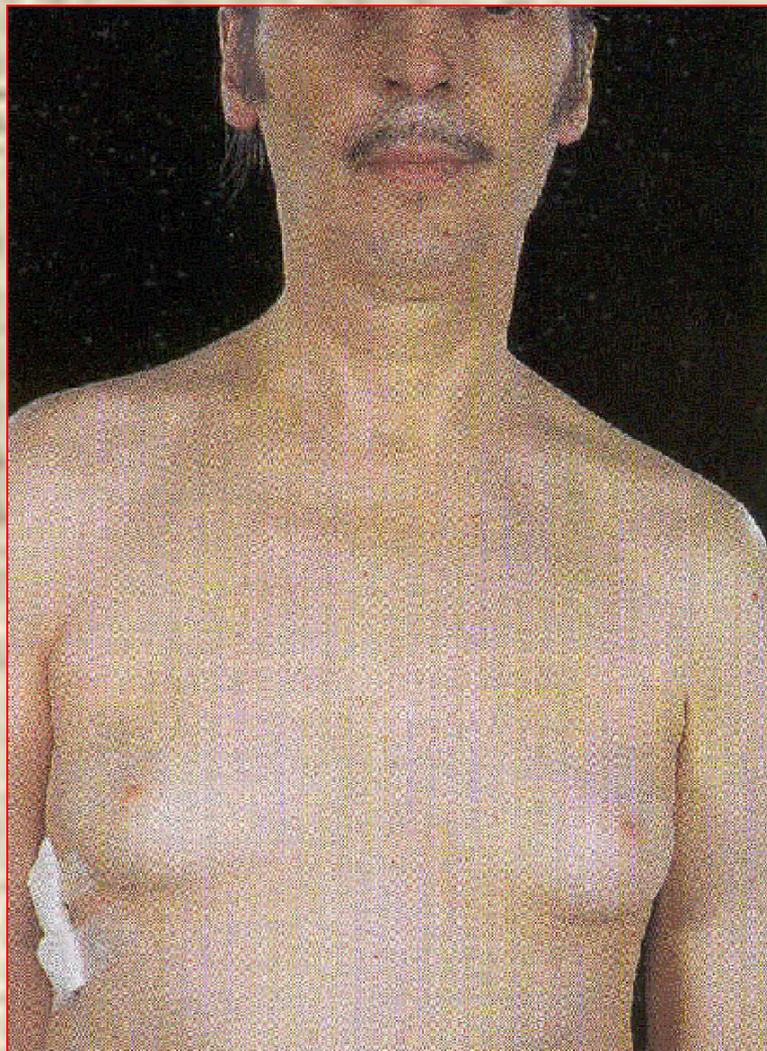


- повышение давления в портальной системе;
- нарушение кровообращения в капиллярной сети;
- развитие вторичного альдостеронизма и задержка натрия и воды;
- инактивация антидиуретического гормона;
- снижение онкотического давления вследствие гипоальбуминемии;
- повышение проницаемости сосудов.

Спленомегалия - следствие портальной гипертензии. При этом увеличению селезенки помимо застоя способствует разрастание соединительных тканей и гиперплазия ретикулогистиоцитарных элементов.

Гиперспленизм - анемия, лейкопения и тромбоцитопения, развивающиеся вследствие повышенного разрушения и депонирования клеточных элементов в селезенке.

Гинекомастия при циррозе печени

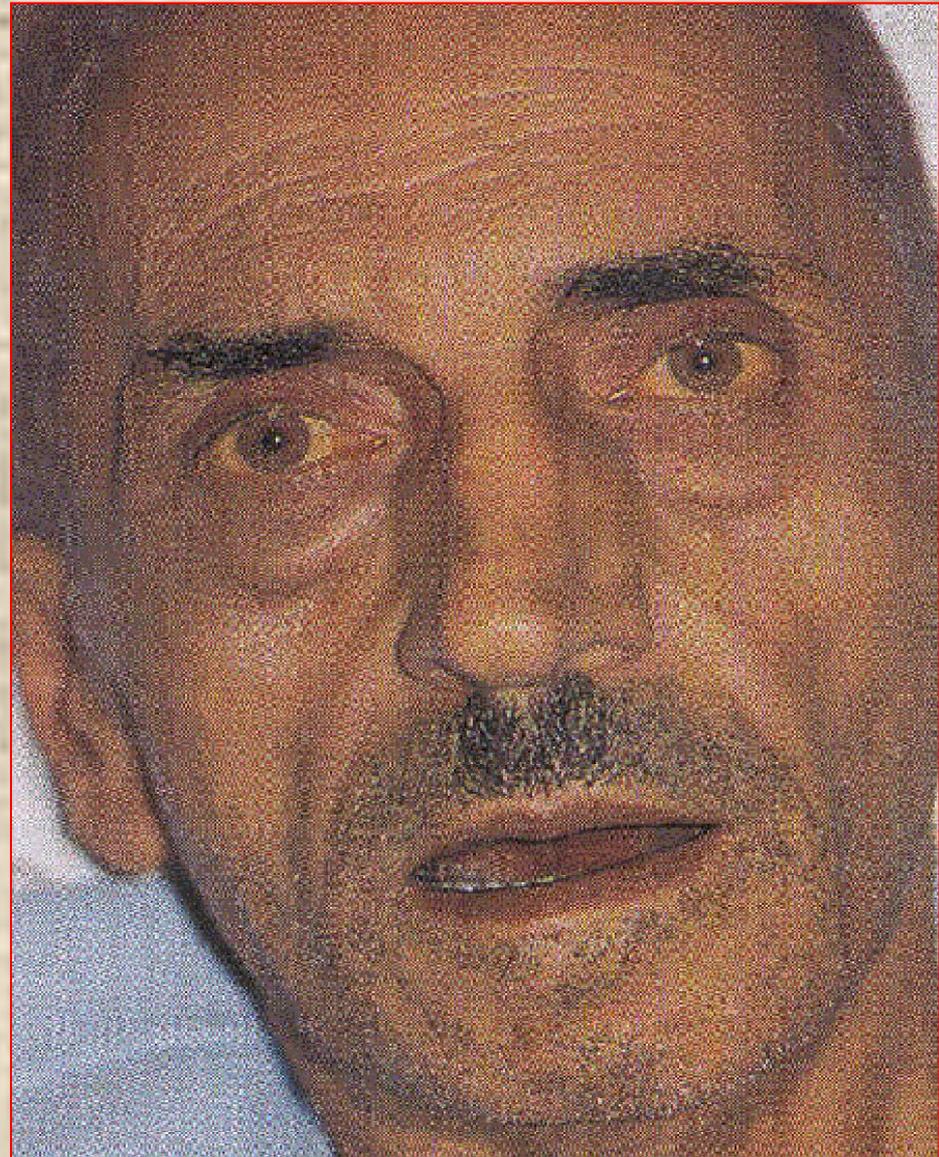


Печеночная энцефалопатия

Токсические продукты:

- аммиак;
- ароматические аминокислоты;
- производные фенола и индола.

Указанные токсины действуют синергически, усиливая токсичность аммиака.



1. Стадия прекомы.

Изменяется личность больного, эйфория, иногда возбуждение, приступы агрессии. В прекоматозном состоянии прогрессивно уменьшается печень. Возможно, но не обязательно, падение содержания альбумина, активности аминотрансфераз. Снижается содержание в крови гамма-глобулина. Могут появиться и нарастать желтуха, геморрагии. Появляется печеночный запах изо рта (выделение из легких летучих ароматических соединений - виндола, наркоптана).

2. Стадия комы. Развивается сонливость, напоминающая естественный сон. Появляются патологические рефлексы, ригидность мышц, непроизвольное мочеиспускание и дефекация. Повышается температура тела. Падает АД, нарастает геморрагический синдром, тахикардия. В конечной фазе появляется дыхание Куссмауля и Чейна-Стокса, исчезают рефлексы, в частности реакция зрачков на свет.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОИСКА ПРИ ГЕПАТОМЕГАЛИИ

Подозрение на

Анамнез ← хронический → Объективные
гепатит, цирроз данные



1. *Общеклинические
исследования
крови и мочи*

2. *Методы
серологической
диагностики*

3. *Лабораторные
биохимические
исследования*

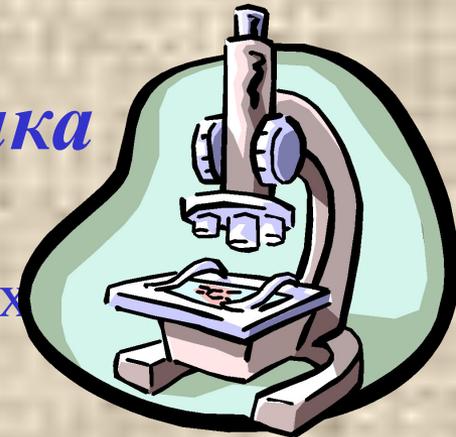
4. *УЗИ*

5. *ФГДС*



Морфологическая диагностика

*(чрезкожная биопсия печени
после получения лабораторных данных)*



Принято выделять следующие лабораторные синдромы:

- Цитолитический синдром;
- Синдром холестаза;
- Воспалительный синдром;
- Синдром печёночно-клеточной недостаточности (малой печёночной недостаточности).

Критерии диагноза ХГ:

1. Дистрофические изменения и некроз гепатоцитов, гистиолимфоцитарная инфильтрация портальных трактов при сохраненной архитектонике печени.
2. Гепатомегалия.
3. Повышение в крови содержания билирубина, "печеночных" ферментов (АЛТ, АСТ), гамма-глобулинов и др.
4. Появление болевого, диспептического, астеновегетативного синдромов, холестаза.

Окончательный диагноз хронического гепатита базируется на трех критериях:

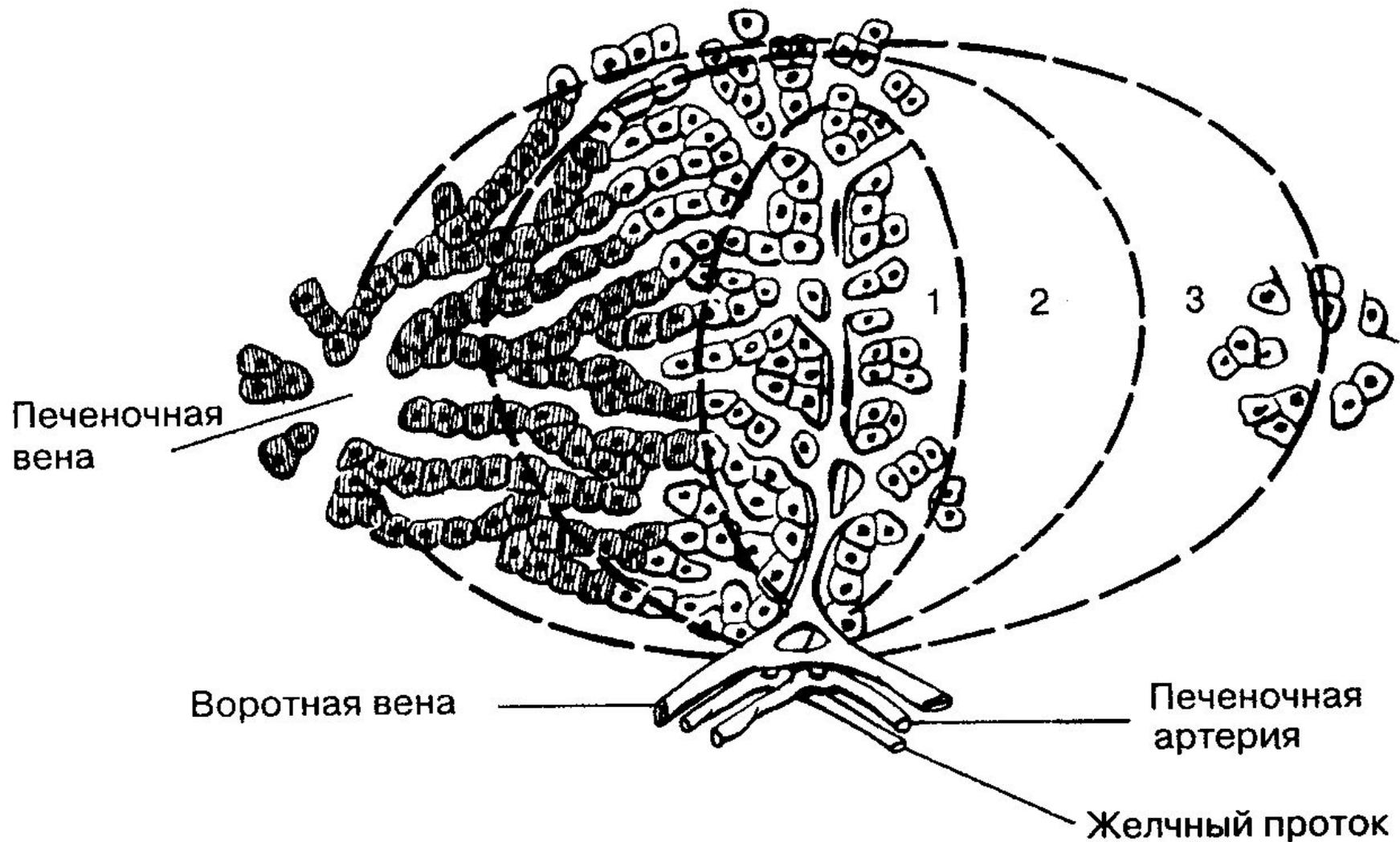
1. этиология заболевания (до 85% имеет вирусный характер);
2. степень активности воспалительного процесса (клинико-лабораторные и морфо-логические данные;
3. стадия заболевания (по морфологическим данным).

ЗНАЧЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ГЕПАТОПАТИИ

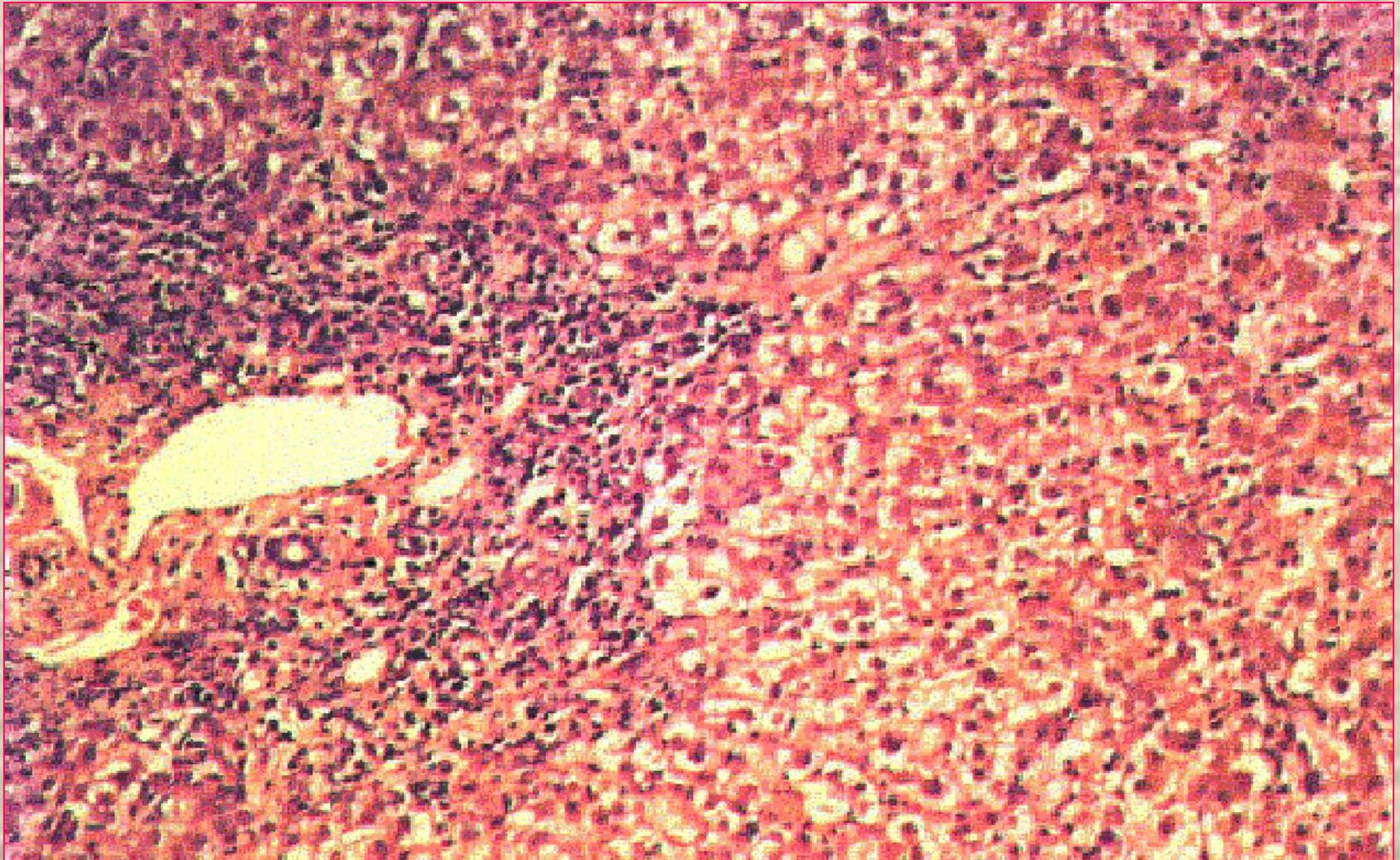
- установление диагноза;*
- распознавание и исключение других видов поражения печени;*
- определение степени выраженности некро-воспалительного процесса (его активности);*
- определение стадии болезни;*
- оценка эффективности терапии.*



СТРОЕНИЕ ПЕЧЕНОЧНОГО АЦИНУСА



*Перипортальная инфильтрация
(ацинарная зона 1) при хроническом
гепатите*



*Лапароскопическая картина
цирроза печени*



Классификация ЦП (1)

1. По происхождению:

- белково-витаминная недостаточность,
- алкоголь,
- вирусный гепатит.

2. По морфологическим признакам:

- крупноузловой,
- мелкоузловой.

3. По клиническому варианту:

- портальный,
- постнекротический,
- билиарный,
- первичный и вторичный,
- смешанный.

Классификация ЦП (2)

4. По функциональному состоянию печени:

- компенсированный,
- декомпенсированный.

5. По состоянию портального кровотока:

- с портальной гипертонией,
- без портальной гипертонии.

6. По фазе заболевания:

- активный,
- неактивный.

7. По течению:

- прогрессирующий,
- регрессирующий,
- стационарный.

Осложнения ЦП:

- кровотечения из верхних отделов ЖКТ;
- печеночные прекома и кома;
- вторичная инфекция (главным образом - пневмония);
- гепаторенальный синдром;
- трансформация в цирроз-рак;
- тромбоз воротной вены;
- образование конкрементов в желчных путях (при ПБЦ).



Лечение

- Больны ЦП рекомендуется ограничение физической активности, полноценное питание. Назначают диету N5 по Певзнеру.
- При нарастании печеночной недостаточности и угрозе энцефалопатии - ограничение потребления белка.
- При асците - ограничение потребления соли и воды.

Лечение

Медикаментозная терапия включает воздействие на этиологические факторы и звенья патогенеза.

Основные направления лечения:

- иммуносупрессивная терапия;
- улучшение обмена печеночных клеток;
- борьба с асцитом (мочегонные, в первую очередь, антагонисты альдостерона, повышение коллоидно-осмотического давления плазмы);
- компенсация проявлений гиперспленизма;
- лечение холестаза (холестерамин).

Стратегия лечение

хронических гепатитов «С»

В связи с низкой эффективностью терапии гепатитов «С» лечению подлежат, прежде всего, лица с выраженной клинической и лабораторной симптоматикой, быстрым прогрессированием заболевания, переходом в цирроз и цирроз-рак (это около **15-20%** от всех больных гепатитом С).

Пример: трансаминазы – в норме, вирусология – подтверждает гепатит: предварительный вывод – не лечить, но если на биопсии - прогрессирование фиброза и высокая активность процесса **то лечить!**

