

Клінічні маски цирозу печінки

Лекція для лікарів-інтернів
ас. Дмитрякова Г.Н.

- **Хронический гепатит (ХГ) — хронический рецидивирующий диффузный деструктивно-воспалительный процесс, морфологически характеризующийся персистенцией некрозов, воспалением, фиброзом при сохранении общей архитектоники печени.**

- По определению ВОЗ, ХГ — воспалительный процесс в печени, продолжающийся более 6 мес.
- Болезни, сгруппированные в этом разделе, имеют этиологические, патогенетические и клинические различия, специфические подходы к лечению, но все они дифференцируются только в результате углубленного обследования.

Эпидемиология

- **Более 300 млн человек на Земле страдают хроническим гепатитом.**
- **В странах Европы частота хронических гепатитов постепенно снижается, в то время как в странах Средиземноморья — растет.**

Классификация хронического гепатита

Нам импонирует предложение Х.И. Аруина (1995).

По этиологии:

- **вирусный (В, С, О, и др.),**
- **аутоиммунный,**
- **алкогольный,**
- **медикаментозный,**
- **смешанный,**
- **неясной этиологии;**

По активности:

- **неактивный,**
- **активный (активность слабая, умеренная, выраженная);**

Морфологическая:

- **портальный,**
- **лобулярный (с указанием степени выраженности),**
- **перипортальный.**

- **Новейшие исследования, позволяющие дополнить список гепатотропных вирусов, в МКБ-10 не вошли, поэтому здесь мы их не называем.**

ЭТИОЛОГИЯ

- В группе ХГ рассматривают вирусы В, С, D, вирус Эпштейна - Барра, цитомегаловирус, вирусы герпеса 1, оспы, Коксаки, паротита.
- Токсические факторы:
 - алкоголь, медикаменты,
 - ксенобиотики,
 - промышленные яды.
- В отдельную группу выделены **невirusные** (идиопатические) гепатиты.

- **Общий механизм персистенции HCV и HBV — возможность внепеченочной репликации, в частности в циркулирующих макрофагах — моноцитах.**
- **В этом случае вирусы становятся недоступными для иммунного контроля. Основным механизмом выживания HBV является интеграция вируса с геномом гепатоцита.**
- **При HCV-инфекции он невозможен, поскольку в его жизненном цикле нет ни матричной, ни промежуточной ДНК. Соответственно, при гепатите С интегративные формы не возникают.**

- **Важным механизмом персистенции обоих вирусов (при HCV — основным!) является их изменчивость с образованием мутантных штаммов, «ускользающих» из-под иммунного пресса. Для HBV это имеет ограниченное значение.**
- **У HCV изменчивость становится перманентной, причем скорость мутации превышает скорость репликации. Поэтому репродукция вируса осуществляется в виде симбиоза огромного количества близких, но иммунологически разных штаммов. При этом происходит своеобразное «состяжание на скорость» между образованием новых вариантов и механизмами их нейтрализации.**
- **«Победа» HCV приводит к «ускользанию» его от иммунного ответа.**

Морфологическая картина

- **Неспецифична.**
- **Характерна деструкция (некрозы) гепатоцитов преимущественно по периферии дольки. Это так называемые ступенчатые некрозы, ограниченные пластинкой, окружающей перипортальные триады.**
- **Выраженность дистрофии — от умеренной (зернистой) до тяжелой, гидропической, очаговые некрозы.**
- **Встречаются инфильтраты портальных трактов с возможным распространением воспалительных инфильтратов внутри долек. Архитектоника самой дольки нарушается, но печени в целом — нет (нет узловой регенерации).**

Отдельные клиничко-этиологические формы ХГ

- **Каждая этиологическая форма гепатита имеет свои особенности течения, но для унификации диагностики и лечения вынуждены рассматривать два основных клинических варианта гепатита — активный и неактивный.**

Вирусный гепатит В

- Возбудитель — вирус гепатита В (HBV).
- Вирионы HBV («частицы Дейна») — сферические, диаметром 42 нм (до 45 нм), имеют наружную липопротеидную оболочку и нуклеокапсид, содержащий двунитчатую циркулярную ДНК, одна нить которой короче другой почти на $1/3$, и ДНК-зависимую ДНК-полимеразу; с активностью последней связывают различия в репликативности и инфекционности различных («полных» и «пустых») штаммов вируса.

- **HBV отличается высокой устойчивостью к низким и высоким температурам, многим дезинфектантам.**
- **Температуру —20°C он выдерживает в течение 10 лет и более.**
- **Вирус устойчив к длительному (18 ч) воздействию кислой среды (pH 2,3), сохраняет антигенную активность в течение 7 дней при воздействии 1,5% раствора формалина, 24 ч при воздействии 2% раствора фенола и 5 ч — эфира и хлороформа.**
- **Инактивируется при автоклавировании в течение 30 мин.**

Эпидемиология

- Вирусный гепатит В — антропонозная инфекция с парентеральным механизмом заражения.
- Сейчас в мире около 4 миллиардов человек имели контакт с вирусом гепатита В;
- 400 млн являются бессимптомными носителями HBV, что почти в два раза превосходит их число, зарегистрированное в 1984 г. (216 млн); число вновь регистрируемых случаев — 4-5 млн;
- количество смертей, связанных с инфицированием HBV, ежегодно составляет 1-2 млн.

- **Ведущий механизм передачи HBV — перкутанный, который вследствие чрезвычайно малой инфицирующей дозы вируса (для заражения HBV достаточно 10 мл инфицированной крови) реализуется преимущественно естественными путями— половым и перинатальным.**
- **Гепатит В занимает ведущее место среди болезней, передаваемых половым путем.**
- **Перинатальная, как правило, интранатальная, передача HBV наиболее часто осуществляется в случаях выявления у беременных HBeAg.**

- **Наряду с естественными путями HBV распространяется искусственными (артифициальными) путями— при гемотрансфузиях инфицированной крови, в ходе операций, при стоматологических, гинекологических, инструментальных лечебно-диагностических манипуляциях, разнообразных парентеральных процедурах, производимых недостаточно тщательно обеззараженными инструментами многократного пользования (ятрогенная инфекция).**

- **Восприимчивость людей к высокоя.**
- **Дети 1-го года жизни болеют чаще других возрастных групп. Заражаются чаще с сопутствующей патологией или от HBV-инфицированных матерей.**
- **Другая возрастная группа — люди зрелого и пожилого возраста, обычно с наличием у них сопутствующих болезней.**
- **В последние годы наблюдается увеличение заболеваемости среди молодых лиц.**

Клиническая картина

- Наиболее частая среди манифестных форм болезни — острая (циклическая) форма.
- В ее течении выделяют четыре периода:
 - инкубационный,
 - продромальный (преджелтушный),
 - разгара (желтушный)
 - реконвалесценции.

- **Продолжительность инкубационного периода — от 50 до 180 дней (в среднем 2-4 мес).**
- **Продромального — 4—10 дней (до 1 мес). Для него характерны астеновегетативный, диспепсический, артралгический и смешанный синдромы.**
- **В последние дни этого периода увеличиваются размеры печени и часто селезенки, появляются первые признаки нарушения пигментного обмена в виде холурии, обесцвечивания кала и иногда кожного зуда. Возможны уртикарный дерматит, васкулит, у детей описан папулезный акродерматит.**

- **Период разгара, протекающего часто в желтушной форме, составляет 2—6 нед с колебаниями от нескольких дней до нескольких месяцев при затяжном течении болезни.**
- **Желтушность вначале выявляется на слизистой рта и склерах, а затем быстро распространяется на лицо, туловище и конечности.**
- **Интенсивность желтухи нередко соответствует степени тяжести болезни, при тяжелых формах она может приобретать шафранный оттенок.**

- **Прогрессируют симптомы интоксикации, раздражительности, нарушения глубины сна и его продолжительности, снижения аппетита, тошнота и рвота.**
- **Закономерны чувство тяжести или распирания в эпигастральной области и в правом подреберье, особенно после еды, обусловленные растяжением капсулы печени.**

- **Реже — острые приступообразные боли, возникновение которых связано с поражением желчных путей, перигепатитом, иногда кровоизлияниями в капсулу или развивающейся гепатодистрофией.**
- **У большинства больных отмечается гепатомегалия, степень которой обычно соответствует тяжести болезни и выраженности холестаза.**

- **Поверхность печени гладкая, консистенция плотноэластическая.**
- **Нередко более значительно увеличивается левая доля печени.**
- **Период угасания желтухи сопровождается уменьшением проявлений интоксикации при сохранении астеновегетативного синдрома.**

- **В период реконвалесценции, продолжающийся 2—12 мес, иногда и более, симптомы болезни постепенно угасают, но довольно долго могут сохраняться незначительные отклонения функциональных печеночных тестов, астения, вегетативные расстройства, ощущение дискомфорта в правом подреберье.**

- **Стертые и безжелтушные формы гепатита В обычно выявляются в ходе эпидемиологического и лабораторного обследования.**
- **Для формы средней тяжести характерны умеренная выраженность признаков интоксикации, яркая и более продолжительная желтуха (билирубинемия до 200—250 мкмоль/л), иногда гемorragии в виде петехий и кровоизлияний в местах инъекций, более значительное отклонение других функциональных проб печени, но зависимость активности АлАТ от тяжести болезни выявляется непостоянно.**

- Тяжелая форма болезни характеризуется резко выраженными симптомами интоксикации в виде недомогания, адинамии и вялости больных, отсутствия аппетита или полного отвращения к пище и даже к ее запаху.
- У многих больных отмечаются постоянная тошнота и повторная рвота, наблюдается инсомния, иногда эйфория.
- Частым проявлением тяжелой формы ВГ является геморрагический синдром в виде носового кровотечения, петехий на коже и геморрагии в местах инъекций, может наблюдаться желудочно-кишечное кровотечение, у женщин — метроррагии.

Холестатическую форму гепатита В

- **Наблюдающуюся у 5—15% больных преимущественно лиц старшего возраста, характеризуется развитием стойкого синдрома внутрипеченочного холестаза при слабой выраженности синдрома цитолиза.**
- **Клинически эта форма проявляется интенсивной и продолжительной желтухой, нередко приобретающей застойный, зеленоватый оттенок, кожным зудом, длительной ахолией стула и холиурией, значительным увеличением печени, при этом у части больных обнаруживается увеличенный желчный пузырь (как при симптоме Курвуазье).**

- **Общетоксический синдром, выражен умеренно, не соответствует степени гипербилирубинемии.**
- **Развитию этой формы может способствовать:**
 - **прием алкоголя, особенно в продромальном периоде,**
 - **ряд лекарственных средств (противотуберкулезные препараты, «большие транквилизаторы», тетрациклиновые производные, гестагены и т. д.),**
 - **сопутствующие хронические заболевания (например, сахарный диабет и др.).**

Хронический персистирующий гепатит В

- **Наиболее распространенная доброкачественная форма хронического вирусного гепатита В, наблюдается у 5—10% больных гепатитом В.**
- **Заболевание протекает скрытно или со скудной клинической симптоматикой (диспепсический и астеновегетативный синдромы, периодически возникающая желтуха, особенно после нагрузок и при обострении сопутствующей патологии, постоянная гепатомегалия и редкая спленомегалия) и малой выраженностью биохимических маркеров цитолиза, мезенхимального воспаления и холестаза, персистенцией HBsAg, анти-HBc-IgM при отсутствии анти-HBs.**
- **Заболевание часто расценивается как носительство HBsAg. Возможны осложнения в виде воспаления желчевыводящих путей, панкреатита.**

Хронический активный вирусный гепатит В.

- Самопрогрессирующая форма хронического заболевания печени, регистрируется у 0,6—1,7% больных вирусным гепатитом В, протекает в нескольких клинических вариантах, отличающихся по степени активности.
- Большую роль играют аутоиммунные механизмы (сенсibilизация Т-лимфоцитов к липопротеиду печени человека, другим печеночным антигенам, наличие антител к митохондриям, гладким мышцам, ДНК, тканям почек, поджелудочной железы и других органов).

Вирусный гепатит D

- **Вызывается неклассифицированным термоустойчивым РНК-содержащим вирусом, который передается парентерально, всегда нуждается для своего развития в присутствии HBV.**

Во всем мире идентифицировано три генотипа, или региональных варианта HDV.

- Генотип 1 широко распространен во всем мире,**
- Генотип 2 уникален и встречается только в Японии,**
- Генотип 3 происходит из Южной Америки и связан с тяжелой формой вирусного гепатита D, характеризующейся высокой смертностью и повреждением печени в виде образования морулоподобных клеток.**
- Вирус гепатита D способен быстро мутировать и вырабатывать намного большее количество генотипов, чем было известно ранее.**

- **Инфицирование возможно в форме коинфекции или суперинфекции при хроническом гепатите В.**
- **Вирус повреждает клетки печени и резко активизирует процесс.**
- **При наложении вируса D цирроз развивается в среднем на 10 лет раньше, чем при моноинфекции HBV, что и определяет плохой прогноз заболевания.**
- **Находясь в одном организме, два вируса оказывают влияние друг на друга, что выражается понятием «интерференция вирусов».**

- **Естественное течение хронического гепатита D бимодально.**
- **У 10—15% больных заболевание прорессирует до печеночной недостаточности за несколько лет.**
- **У остальных 85—90% течение инфекции на протяжении длительного периода может быть бессимптомным.**
- **Такой характер заболевания имеет место у инфицированных в эндемичных зонах. При этом сопутствующая HBV -инфекция играет незначительную роль, а ранние гистологические изменения мало выражены.**

- Тем не менее цирроз печени все же обычно возникает спустя несколько лет.
- Цирротическая стадия отличается снижением репликации HDV до уровней, часто не определяемых обычными способами, и характеризуется стабильной клиникой, которая может сохраняться в течение нескольких десятилетий.

Вирусный гепатит С.

- **Вирус гепатита С (НСV) относится к семейству флавивирусов, во внешней среде нестойк.**
- **Характеризуется генетической неоднородностью, быстрой замещаемостью нуклеотидов.**
- **В результате образуется большое число разных генотипов, субтипов мутантов, отличающихся друг от друга иной последовательностью нуклеотидов.**
- **Гепатит С занимает лидирующее место среди гепатотропных инфекций в развитых странах, где инфицировано 1—2% населения.**

- **Фульминантная инфекция наблюдается очень редко, однако хронизация возникает в 50—80% случаев.**
- **Вызываемый этим вирусом «острый» гепатит характеризуется малосимптомным течением (в 75% случаев — безжелтушная форма) и проявляет выраженную тенденцию к хроническому течению.**
- **У 20% больных формируется цирроз печени.**

- **Основным положением в эпидемиологии гепатита С является факт возможной реализации всех факторов парентеральной передачи возбудителя.**
- **В отличие от гепатита В для заражения гепатитом С необходима более высокая инфицирующая доза HCV. Именно этим объясняется более редкое инфицирование при реализации вертикального и полового пути передачи гепатита С.**
- **Общепризнанным остается факт ведущей доли случаев заражения при приеме наркотических препаратов и прежде всего вводимых в/в.**

- **Представляет интерес факт повышенной заболеваемости гепатитом С среди, лиц применяющих наркотики непарентерально.**
- **Важные данные о распространении гепатита С получены при изучении молекулярной эпидемиологии этой инфекции.**
- **Существование 6 основных генотипов HCV, более 100 субтипов позволяет использовать их для изучения внутрисемейной передачи HCV, определения региональных особенностей распространения отдельных генотипов вируса, решения прикладных и научных задач.**

- Согласно расчетным данным, в мире инфицировано вирусом гепатита С 500 млн человек.
- В США ежегодно вновь заражаются гепатитом С 150 000—175 000, а число хронически больных и носителей вируса достигает 4,5 млн. Из них у 20-25% может развиваться цирроз.
- В России заболеваемость гепатитом С в 1998 г. составила 11,6 на 100 тыс населения. Эти данные официальной регистрации являются лишь видимой частью айсберга, ибо большинство (до 75—80%) случаев гепатита С протекает без желтухи с минимальной клинической симптоматикой не попадает в поле зрения врачей.

- **Соотношение больных острым гепатитом С желтушной и безжелтушной формами— 1:6.**
- **В настоящее время инцидентность острой HCV-инфекции составляет примерно 35 000 случаев в год.**
- **В связи с высокой степенью хронизации процесса ожидается 4-кратное увеличение числа лиц с хронической HCV-инфекцией к 2015 г.**
- **Нужно иметь в виду частое сочетанное выявление маркеров хронических гепатитов В и С у наркоманов. Недаром хронический гепатит С с полным основанием можно назвать «гепатитом наркоманов».**

- **Проспективными исследованиями установлено, что у большинства лиц, инфицированных HCV, развивается хроническая форма инфекции.**
- **Факторами, связанными со спонтанной элиминацией вируса, являются молодой возраст, женский пол и определенное сочетание генов главного комплекса гистосовместимости.**
- **Спонтанное исчезновение HCV реже встречается у афроамериканцев. Наиболее серьезными последствиями хронической HCV-инфекции являются фиброз печени, прогрессирующий в цирроз, терминальная стадия заболевания печени и ГЦК.**

- Частота развития цирроза печени через 20 лет после острой инфекции составляет 17—55% при ретроспективных и 7—16% при проспективных исследованиях.
- Не установлено существенного влияния на риск прогрессирования заболевания печени таких вирусологических факторов, как вирусная нагрузка, генотип и число квазивидов.
- В то же время риск развития тяжелых осложнений возрастает при инфицировании лиц пожилого возраста, мужского пола и наличии иммунодефицитных состояний, например ВИЧ-инфекции.

- **Спектр клинических проявлений HCV-инфекции чрезвычайно широк. На основании проведенных исследований высказано предположение, что у 3—20% инфицированных пациентов через 20 лет разовьется цирроз печени.**
- **У пожилых лиц, больных алкоголизмом и пациентов, коинфицированных ВИЧ, терминальная стадия поражения печени развивается более стремительно.**
- **С другой стороны, у молодых европейских женщин с установленным диагнозом HCV-инфекции заболевание может протекать бессимптомно, без прогрессирования и с нормальными показателями функции печени в течение длительного времени.**

Гепатит G

- **Распространен повсеместно.**
- **По образному выражению английских медиков, гепатит G — младший брат гепатита C. Действительно, у них много общего.**
- **Гепатит G передается тем же путем: через кровь.**
- **Отражением этого служит широкое распространение болезни среди наркоманов.**
- **Инфицирование также происходит при гемогрансфузиях, парентеральных вмешательствах.**

- По клиническим проявлениям гепатит G также напоминает гепатит C, но для него не характерно присущее гепатиту C прогрессирование с развитием цирроза и рака.
- Как правило вирусный гепатит G протекает мягко и бессимптомно — «клинически молчаливая инфекция».
- Основным маркером гепатита G является метод ПЦР (полимеразной цепной реакции).
- Исходами острого гепатита G могут быть: выздоровление, формирование хронического гепатита или длительного носительства вируса.
- Сочетание с гепатитом C может привести к циррозу.

Микст-гепатиты.

- **Гемоконтактные микст-гепатиты с наибольшей частотой регистрируются у лиц, применяющих внутривенное введение наркотиков, что отчасти объясняет тот факт, что микст-инфекция преимущественно наблюдается у пациентов молодого возраста. В первую очередь это касается сочетания гепатитов В и С.**
- **Клинико-лабораторные и эпидемиологические данные у большей части больных свидетельствуют о наслоении HBV на предшествующий HCV или о сочетанном заражении.**

- **Частота хронизации при остром микст-гепатите В+С и остром гепатите С приблизительно одинаковая.**
- **Необходимо отметить, что более чем в половине случаев при микст-гепатитах В+С в клинической практике приходится иметь дело уже с обострениями хронического гепатита смешанной этиологии.**
- **У небольшой части больных могут выявляться и маркеры HDV-инфекции.**

Аутоиммунные заболевания печени.

- **Достаточно распространенная группа гепатопатий, характеризующаяся преобладанием аутоиммунных реакций, системными проявлениями и специфическими возможностями лечения.**
- **В эту группу включены аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит.**

Идиопатический хронический аутоиммунный гепатит (ИХАГ)

- **Прогрессирующее воспалительное заболевание, обусловленное нарушением иммунорегуляции.**
- **В 80% случаев заболевают женщины, в 50% в возрасте 10—30 лет.**
- **Генетические факторы играют важную роль в патогенезе этого заболевания.**

- **ИХАГ** — форма активного ХГ с печеночными проявлениями и **хорошей чувствительностью к терапии ГКС**.
- Гистологическая картина характеризуется **некрозами гепатоцитов**, интенсивной лимфоидной **инфильтрацией перипортальных полей** с распространением на дольки, появлением в инфильтратах большого числа плазматических клеток, прогрессирующим **нарушением структур долек** и разрастанием СТ с развитием **крупноузлового цирроза**.

- В клинике определяющим является наличие выраженных аутоиммунных нарушений.
- Начало напоминает острый гепатит, быстро возникает и разрастает желтуха, часто — лихорадка.
- Отчетливы внепеченочные проявления: артралгии, миалгии, боли в животе, кожный зуд, геморрагические высыпания.
- Характерны системные проявления: плевриты, перикардиты, миокардиты, язвенный колит, ГН.
- Описаны поражения ЩЖ, лимфаденопатия, гемолитическая анемия, диабет.

Токсические (лекарственные) ХГ

- **Вызываются гепатотоксическими лекарственными веществами, которые можно разделить на облигатные и факультативные.**
- **К облигатным относятся углерода тетрахлорид, препараты фосфора, хлороформ, мускарин, фенобарбитал, кортизон, препараты железа и др.**
- **Они обладают токсическим действием на печеночную клетку и приводят к нарушению функции печени вследствие ферментной индукции.**

- **Действие факультативных лекарственных препаратов на печень обусловлено аллергической реакцией, идиосинкразией, и повреждение печени не зависит от дозы. К ним относятся оксифенисатин, метилдофа (допегит), триметроприм, флуклоксацил, тубазид, рифампицин, галотан.**

- Клиническая картина напоминает таковую при остром гепатите, но без преджелтушного периода.
- Более выражены внепеченочные проявления — тяжелый диспепсический и геморрагический синдромы.
- Возможны желтуха, сопутствующее поражению почек, в тяжелых случаях — ОПечН.
- В клинической картине токсических гепатитов учитываются специфичные для того или иного отравления поражения организма, частое вовлечение в процесс желчных путей — дискинезии.

Хронические алкогольные гепатиты.

- **Выделено 3 типа алкогольных поражений печени:**
- **а) жировая дистрофия печени;**
- **б) острый и хронический гепатит (жировая дистрофия с некрозами гепатоцитов и мезенхимальной реакцией);**
- **в) цирроз печени.**

- **В последние годы решены принципиальные вопросы, касающиеся гепатотоксичности алкоголя.**
- **Известно, что около 85% этанола окисляется цитозольным ферментом алкогольдегидрогеназой желудка и печени до ацетальдегида.**
- **Ацетальдегид при помощи печеночного митохондриального фермента алкогольдегидрогеназы (АлДГ) подвергается дальнейшему окислению до ацетата через стадию ацетил-СоА.**

- **Алкогольное повреждение печени в острой форме может вызвать некрозы, острое воспаление, нарушение желчеотделения (желтуху), вплоть до развития острой печеночной недостаточности.**
- **При хроническом алкоголизме возможно развитие стеатоза, гепатита, цирроза и рака.**

- **Особенностью алкогольных поражений является системный характер заболевания с вовлечением других органов, прежде всего ЖКТ с развитием диспепсического и абдоминального синдромов, алкогольная дистрофия миокарда, алкогольная кардиомиопатия, дистрофические изменения кожи, общее похудание, поражение периферической нервной системы.**

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)

- Самостоятельная нозологическая единица, для которой характерны повышение активности ферментов печени в крови и морфологические изменения в биоптатах печени, подобные изменениям при алкогольном гепатите;
- Однако **больные НАСГ не употребляют алкоголь** в количествах, способных вызвать повреждение печени.
- НАСГ формируется у больных **диабетом, ожирением или гиперлипидемией.**

- **Распространенность НАСГ среди всех гепатитов составляет приблизительно 7—9%.**
- **Чаще болеют женщины. Заболевание развивается в 40—60 лет.**
- **Чаще всего НАСГ сочетается с ожирением — в 39—100%.**
- **Сочетание ожирения и СДII типа резко увеличивает возможность развития НАСГ.**

Реже наблюдается взаимосвязь НАСГ с:

- обширной резекцией тонкой кишки;
- полным парентеральным питанием;
- дивертикулезом тощей кишки, сопровождающимся чрезмерным размножением бактерий;
- гастропластикой, проводимой по поводу патологического ожирения;
- билиарно-панкреатической стомой;
- регионарной липодистрофией, не поражающей лицо;
- с лечением амиодароном, тамоксифеном, пергексила малеатом, ГКС и синтетическими эстрогенами.

Патогенез НАСГ

- Остается неясным.
- Стеатоз печени обычно **наблюдается** при **недостатке** в пище **белков** и энергетических веществ, **ожирении, остром голодании, чрезмерном потреблении углеводов** и при **кортикостероидной терапии**.

- **Накопление жиров в печени может быть следствием избыточного поступления свободных жирных кислот в печень, усиления синтеза свободных жирных кислот в печени, пониженного уровня β -окисления свободных жирных кислот, снижения синтеза или секреции ЛПОНП.**
- **В ткани печени у больных с ожирением отмечено повышенное содержание свободных жирных кислот, что может быть причиной нарушения функции печени, поскольку жирные кислоты химически очень активны и могут повреждать биологические мембраны.**

Клиническая картина и лабораторные признаки.

- **Симптомов, свойственных заболеваниям печени, у большинства больных НАСГ (48—100%) нет.**
- **Возможен незначительный дискомфорт в животе, боль в его правом верхнем квадранте или слабость и недомогание.**
- **При первом обследовании отмечается увеличение печени без симптомов, характерных для хронических заболеваний печени.**
- **НАСГ — заболевание практически не прогрессирующее.**

Продолжение

- **Можно выявить повышение в 2—3 раза активности АлАТ и АсАТ в крови.**
- **Активность щелочной фосфатазы изменяется менее чем у половины больных, уровень билирубина повышается редко.**
- **Уровень альбумина в крови почти всегда остается нормальным, удлинение протромбинового времени для НАСГ не характерно.**
- **Выявлено нарушение метаболизма железа (повышение уровня ферритина и насыщения трансферрина сыворотки) более чем у 18 из 31 больного.**

Гистологически

- **Обнаруживаются признаки жировой дистрофии гепатоцитов, стеатонекроза долькового воспаления.**
- **В большинстве случаев выявляется крупнокапельный стеатоз, главным образом в центрилобулярной зоне.**
- **При мелкокапельном стеатозе в гепатоцитах определяется множество мелких липидных капель, ядро располагается в центре клетки.**

- **Мелкокапельный стеатоз прогностически менее благоприятен.**
- **В дополнение к стеатозу и воспалению необходимо учитывать и наличие либо баллонной дистрофии или дегенерации гепатоцитов, либо фиброза печени — эти изменения служат ключевыми признаками для диагностики НАСГ.**

- **Фиброз при НАСГ выявляется в 47—100% случаев и может локализоваться вокруг синусоидов, в центре долек или в виде септ, цирроз — 7—17%.**
- **Диагностическим критерием НАСГ во многих недавно проведенных исследованиях было только наличие крупнокапельного стеатоза с воспалением паренхимы.**

- **С одной стороны, это сочетание буквально и означает стеатогепатит (сюда относятся также случаи доброкачественного стеатоза и неспецифического реактивного воспаления), но, с другой стороны, в такое определение НАСГ укладываются и другие заболевания, такие как болезнь Вильсона, галактоземия, отравление метотрексатом.**

- **Самые легкие формы НАСГ не имеют сходства с алкогольным гепатитом, при котором согласно критериям международной группы патологов должны обнаруживаться повреждение гепатоцитов, фиброз и нейтрофильное воспаление.**
- **Поэтому для сужения спектра клинических и гистологических критериев при диагностике НАСГ необходимо наличие дегенерации и баллонной дистрофии гепатоцитов или фиброза в 3-й зоне.**

Течение НАСГ

- **Доброкачественное.**
- **У 54% больных при наблюдении в течение 7 лет прогрессирования не отмечено.**
- **У 8—17% выявлено прогрессирование в цирроз (при алкогольном гепатите цирроз развивается у 38—50%).**

Лечение.

- **Общепринятой схемы лечения НАСГ не существует. Поскольку он чаще всего сочетается с ожирением, целесообразно уменьшить массу тела.**
- **То же касается и нормогликемии, и инсулинорезистентности, и дислипидемии.**

- **Препаратом выбора может быть урсодезоксихолевая кислота, которая не только изменяет липидный обмен, но обладает и прямым цитопротективным действием.**
- **Целесообразно назначение эссенциале, витамина Е в дозе 400—1200 МЕ.**

- **Обсуждается возможное место некоторых пероральных сахароснижающих средств в терапии фиброза. Так, пероральный прием пиоглитазона в разовой дозе 7,5; 15; 30 и 45 мг 1 раз в день в качестве монотерапии сопровождался достоверным дозозависимым снижением у больных с СД II типа уровней гликемии и гликозилированного гемоглобина (HbA1c).**
- **В целом пиоглитазон оценен как эффективный препарат. Отмечались хорошая переносимость и отсутствие каких-либо признаков гепатотоксичности.**

Холестатический гепатит

- **Заболевание печени диффузного характера в результате воспаления вдоль мелких желчных ходов, застоя желчи в ткани печени чаще у немолодых женщин, ближе к менопаузе.**
- **Проявления и жалобы те же, что и при других хронических гепатитах: постепенно нарастает выраженный кожный зуд, желтуха с гипербилирубинемией, увеличение активности щелочной фосфатазы, нарушения всасывания витамина D, остеопороз, патологическая ломкость костей.**

Продолжение

- **Возможно бессимптомное течение, но чаще рано выявляются лихорадка, артралгии, уртикарная сыпь.**
- **Затем присоединяются желтуха, кожный зуд, потемнение мочи и посветление кала.**
- **Гепатомегалия выражена нерезко, часто бывает спленомегалия.**
- **Характерно повышение активности ЩФ, содержания прямого билирубина, холестерина, фосфолипидов, α_2 -, β -и γ -глобулинов.**

Клинические формы хронических гепатитов.

- ***Хронический активный гепатит.***
- **Может формироваться в любом возрасте, хотя чаще встречается у молодых женщин.**
- **У 25% имеет место гипербулирубинемия, но чаще этот гепатит протекает без желтухи.**
- **Выражены астеновегетативный и диспепсический синдромы.**
- **Закономерны гиперферментия (АлАТ, АсАТ, ГГТП), диспротеинемия, расстройства пигментного и других видов обмена.**

Признаки поражения печени:

- **синдром гепатомегалии (печень увеличена, плотная, край заострен);**
- **синдром желтухи (желтуха, при наличии холестатического компонента сопровождается зудом);**
- **кожные проявления (телеангиоэктазии и пальмарная эритема — обусловлены повышением концентрации эстрогенов и изменением чувствительности сосудистых рецепторов);**

Продолжение

- **диспепсический синдром, который проявляется тошнотой, рвотой, горечью во рту, отрыжкой, диареей, чувством переполнения в эпигастрии и правом подреберье;**
- **астеновегетативный синдром: слабость, утомляемость, снижение работоспособности, раздражительность, снижение настроения;**
- **синдром гормональных нарушений (гинекомастия у мужчин, аменорея у женщин, снижение полового влечения), которые связаны с нарушением метаболизма половых гормонов;**
- **тромбогеморрагический синдром (кровоизлияния на коже, кровоточивость десен, носовые и маточные кровотечения).**

- **Наблюдаются снижение веса и субфебрильная температура.**
- **Внепеченочные проявления возможны самые разнообразные: артриты, васкулиты, кардиты, альвеолиты, дерматиты, тиреоидиты.**

Хронический неактивный гепатит.

- **Самочувствие обычно страдает мало.**
- **Лабораторно выявленные сдвиги минимальны.**

Диагностика

Обязательные лабораторные исследования:

- **Однократно: холестерин крови, амилаза крови, группа крови, резус-фактор, копрограмма, анализ кала на скрытую кровь, гистологическое исследование биоптата, цитологическое исследование биоптата, вирусные маркеры (HBsAg, HBeAg, АТ к вирусу гепатита В, С, А).**
- **Двукратно: общий анализ крови, ретикулоциты, тромбоциты, общий белок и белковые фракции, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП, общий анализ мочи, иммуноглобулины крови.**

- **Проспективно скрининговое исследование пациентов с HBV-инфекцией с использованием теста на определение α -фетопротеина.**
- **Нормальный уровень в крови α -фетопротеина составляет менее 8— 12 нг/мл.**
- **Чувствительность метода для выявления ГЦ К малых размеров колеблется в пределах от 50% до 75%.**

- **Ступенчатое повышение содержания в крови α -фетопротеина является убедительным подтверждением наличия гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), и пациенты с постоянной умеренно повышенной концентрацией его в крови (менее 200 нг/мл) имеют более высокий риск развития данного заболевания по сравнению с пациентами, у которых выявлялось лишь однократное повышение его уровня.**

Обязательные инструментальные исследования:

- **Однократно:**
 - УЗИ печени,
 - желчного пузыря,
 - поджелудочной железы,
 - селезенки.

Дополнительные исследования

- *(проводятся по показаниям в зависимости от предлагаемого заболевания):* мочевая кислота, медь крови, калий и натрий крови.
- При отсутствии вирусных маркеров, подозрении на аутоиммунный гепатит и/или первичный билиарный цирроз - антигладкомышечные, антимитохондриальные, антинуклеарные АТ.
- При подозрении на болезнь Вильсона — Коновалова — ферритин крови, церулоплазмин, медь мочи (24-часовая экскреция меди).
- При подозрении на гепатому — α -фетопротеин крови, по показаниям, — парацетамол и другие токсические вещества в крови.

По показаниям:

- окулист
- уролог
- гинеколог
- хирург — коагулограмма
- эзофагогастродуоденоскопия
- чрезкожная биопсия печени
- ЭРХПГ
- КТ
- консультации специалистов

- **Целенаправленный сбор анамнеза и выявление клинических печеночных знаков (гепатомегалия, желтуха, сосудистые звездочки — телеангиоэктазии, пальмарная эритема); лабораторная диагностика: исследование билирубина, АлАТ и АсАТ, ЛДГ, сулемовой и тимоловой проб, а также протеинограмма, выявление названных выше антигенов.**
- **Следующий этап — УЗИ печени, лапароскопия.**
- **Важнейший этап — биопсия и морфологическое исследование печени с использованием светооптического, иммуногистологического и электронно-микроскопического анализа.**

Биохимические синдромы:

- **Синдром цитолиза** — повышение активности АсАТ, АлАТ, ЛДГ, альдолазы, гипербилирубинемия с прямой реакцией, повышение концентрации витамина В₁₂ и железа.
- **Синдром печеночно-клеточной недостаточности** – снижение активности холинэстеразы, содержания протромбина, альбумина;

продолжение

- **Синдром холестаза —**
 - **повышение активности ЩФ (ЩФ — энзим, синтезирующийся в желчных путях, кишечнике, почках, плаценте и костях.; содержание ЩФ может повышаться во время беременности и при некоторых заболеваниях костей),**
 - **гипербилирубинемия,**
 - **гиперхолестеринемия,**

продолжение

- **повышение содержания β -липопротеинов,**
- **рост ГГТП (образуется в желчных путях аналогично ЩФ, может повышаться в сыворотке больных с заболеванием желчных путей. Тест ГГТП является исключительно чувствительным и подтверждает любое заболевание печени. Повышение ГГТП может вызываться многими лекарствами, спиртом; ее содержание в сыворотке может повышаться у хронических алкоголиков и при отсутствии повреждений печени или воспаления);**

продолжение

- **Воспалительный синдром** – вирусные поражения печени с персистенцией HBsAg и HBeAg в периферической крови характеризуются умеренным (в 2-2,5 раза) увеличением содержания IgA (50% случаев), IgM (69%).

Маркеры вирусного поражения печени:

- ХГВ: HBsAg, anti-HBsAg, HBeAg, anti-HBeAg, anti-HBcAg, HBV-DNA;**
- ХГС: anti-HCVAg, HCV-RNA;**
- ХГД: anti-HDVAg, HDV-DNA.**
- Для выявления репликации вируса — определение ДНК вируса методом ПЦР.**

- При подозрении на хронический гепатит С определяют антитела к вирусу.
- Определение вирусной РНК показано:
 - а) при обнаружении антител к вирусу;
 - б) при наличии показаний к противовирусной терапии (в таких случаях вирусную РНК определяют количественным методом);
 - в) при подозрении на острый гепатит С или при поражении печени неясной этиологии на фоне иммунодефицита и отсутствии антител к вирусу.
- До начала лечения обязательно определяют генотип вируса, чтобы установить продолжительность терапии и вероятность успеха.

Аутоиммунный (люпоидный) гепатит

- Сопровождается значительным повышением содержания IgM, IgA и особенно IgG.
- При данной форме в крови часто и в высоком титре встречаются антинуклеарные, гладкомышечные аутоантитела к мембране гепатоцитов, РФ и ЦИК.
- Аутоантитела к субклеточным структурам и белкам сыворотки служат маркерами аутоиммунного процесса.
- Антитела, направленные против антигенов ядра, цитоплазмы и мембраны гепатоцитов, в невысоких титрах встречаются при самых различных заболеваниях печени.
- Антимитохондриальные АТ в сыворотке крови выявлены у 5—35% больных лекарственным и активным гепатитом.

- ***Хронический неактивный гепатит*** — синдромы не выражены.
- ***Активный гепатит*** — вне активности пробы могут быть мало измененными, но обычно выражены все синдромы, особенно воспалительный.
- ***Холестатический гепатит*** — характерен синдром холестаза. Диагноз должен быть подтвержден данными гистологического исследования.

Морфологическая диагностика

- **Достоверность гистологического заключения о вирусной природе хронического гепатита или цирроза печени значительно повышается при выявлении совокупности нескольких признаков.**
- **Для характеристики патологического процесса используют критерии степени активности и стадии гепатита.**

- **Для выявления степени активности, наряду с биохимическими характеристиками (АлАТ, АсАТ, ЛДГ, γ-глобулины, белковые осадочные пробы), рекомендуется также использовать полуколичественный анализ путем определения индекса гистологической активности (ИГА):**
 - **хронический гепатит с минимальной активностью процесса (индекс гистологической активности по Knodell— 1—3);**
 - **слабовыраженный хронический гепатит (индекс гистологической активности по Knodell — 4—8);**
 - **умеренный хронический гепатит (индекс гистологической активности по Knodell — 9—12);**
 - **тяжелый хронический гепатит (индекс гистологической активности по Knodell — 13—18).**

- **Определение индекса гистологической активности по Knodell предполагает оценку:**
 - **выраженности перипортальных некрозов, включая мостовидные, в баллах от 0 до 10;**
 - **выраженности внутридольковых фокальных некрозов и дистрофии гепатоцитов — от 0 до 4 баллов;**
 - **воспалительной инфильтрации в портальных трактах — от 0 до 4 баллов.**

- **Индекс активности процесса по Knodell также предполагает определение выраженности фиброза, но следует подчеркнуть, что этот показатель имеет отношение не к активности, а к стадии (хронизации) патологического процесса в печени.**

Стадии хронического гепатита:

- 0. Фиброз отсутствует;
- 1. Слабый фиброз (портальный и перипортальный);
- 2. Умеренный (порто-портальные септы);
- 3. Тяжелый (порто-центральные септы);
- 4. Цирроз печени (по-видимому, целесообразно выделять активный и неактивный цирроз печени).

Для гепатита В характерны:

- **Матовостекло-видные гепатоциты, представленные крупными клетками с эксцентричным ядром и бледной слабоэозинофильной цитоплазмой, насыщенной гликогеном (маркер HBsAg).**
- **Выявляются «песочные ядра» гепатоцитов — просветленные, с наличием ободка хроматина по периферии и мелкогранулярными включениями, создающими впечатление «песка» (маркер HBcoAg).**
- **Ацидофильная дистрофия гепатоцитов характеризуется повышенной эозинофилией цитоплазмы.**
- **Тельца Каунсилмена, представляющие собой округлые образования с эозинофильной цитоплазмой и остатками ядра, располагаются между печеночными балками или в просвете синусоидов, как исход коагуляционного некроза ацидофильно сморщенных гепатоцитов.**

продолжение

- Лимфоциты, непосредственно контактирующие с гепатоцитами, имеют вокруг цитоплазмы узкий светлый ободок, свидетельствующий об их цитотоксической активности.
- В паренхиме и/или в портальных трактах имеются клеточные инфильтраты различной плотности.
- Гидропическая дистрофия завершается цитолизом и некрозами гепатоцитов (моноцеллюлярными, мелко- и крупноочаговыми).
- Крупноочаговые некрозы носят наименование ступенчатых, мостовидных и мультилобулярных.

Гепатит С

- **Часто проявляется аналогичными морфологическими изменениями печени, но может отличаться от гепатита В некоторыми признаками, такими как:**
 - **сочетание жировой и гидropической дистрофии;**
 - **лимфоидные фолликулы, располагающиеся в портальных трактах или интралобулярно;**
 - **наличие лимфоцитов в синусоидах в виде «цепочек»;**
 - **поражение желчных протоков и их пролиферация.**

Алкогольное поражение печени.

Наиболее характерные признаки:

- **Накопление алкогольного гиалина в дистрофичных гепатоцитах, что является следствием извращения синтеза белка гепатоцитами на фоне жировой дистрофии и накопления в паренхиме триглицеридов (алкогольный гиалин представлен разнообразной величины и формы эозинофильными массами в цитоплазме гепатоцитов;**
- **Цитоплазма гепатоцитов, как правило значительно увеличена в объеме и находится, в преднекротическом состоянии;**
- **Тельца Меллори образуются после моноцеллюлярных некрозов таких гепатоцитов, а алкогольный гиалин располагается внеклеточно);**

продолжение

- **Жировая дистрофия, которая может быть мелко- и среднекапельной, вплоть до образования жировых кист, что характеризует стеатоз печени;**
- **Инфильтрация паренхимы и портальных трактов полиморфноядерными гранулоцитами, особенно вокруг телец Маллори;**
- **Инфильтрация лимфоцитами и макрофагами с цитотоксическими признаками;**
- **Мелко- и крупноочаговые некрозы паренхимы;**
- **Соединительнотканые септы с формированием ложных долек.**