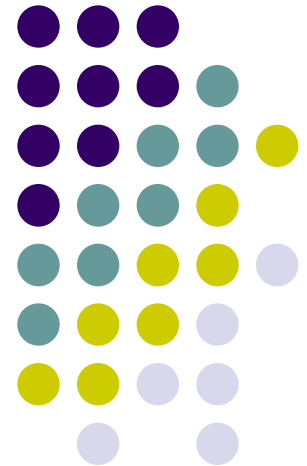


ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ

Лекция для студентов 4 курса

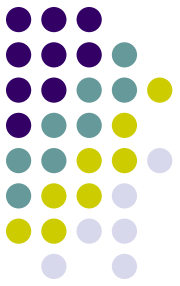




**Хронический гепатит –
диффузный воспалительный процесс в печени
различной этиологии, продолжающийся без
улучшения более 6 месяцев**

Классификация хронического гепатита

(Лос-Анджелес, США. 1994 г, по заключению международной группы экспертов по изучению болезней печени)



1. По этиологическому и патогенетическим критериям:
 - Хронические гепатиты В, С, D, G, E, микст-инфекция (А - фаза репликации; Б - фаза интеграции).
 - Неверифицированный (неопределенный) хронический вирусный гепатит (А - фаза обострения; Б - фаза ремиссии).
 - Аутоиммунный гепатит
 - Токсический (лекарственный, алкогольный, при отравлении химическими в-вами)
 - Криптогенный хронический гепатит



2. Степень активности (клинико-лабораторные показатели):

- Минимальная
- Слабая
- Умеренная
- Выраженная

3. Стадии (гистологический раздел):

0 - без фиброза;

1 - слабовыраженный перипортальный фиброз;

2 - умеренный фиброз с портопортальными септами;

3 - выраженный фиброз с портоцентрными септами;

4 - цирроз печени:

1) с проявлениями портальной гипертензии:

- а) компенсированный б) субкомпенсированный***
- в) декомпенсированный;***

2) с проявлениями печеночной недостаточности

Частота хронизации острых вирусных гепатитов



- **ОГВ: у взрослых-5-10%**
у детей младшего возраста-50%
у новорожденных – 90-98%
- **ОГС: 85%**
- **Острый гепатит В+D: 70-90%** (*гепатит D протекает в виде суперинфекции у хронических носителей гепатита В - частая причина фульминантного гепатита*)



Эпидемиология HBV-инфекции

- **как минимум 350 млн. человек в мире- носители HBV-инфекции**
- **В США ежегодно заболевают 200 000 человек и 5 000 умирают от осложнений HBV-инфекции.**
- **В РФ инфицировано более 7% населения**
- **Болеют чаще мужчины**

КРИТЕРИИ УГРОЗЫ ХРОНИЗАЦИИ ОВГВ:



- 1. Наличие сопутствующей дельта-инфекции**
- 2. Фоновое алкогольное поражение печени или угнетение иммунитета вследствие болезней крови, ДЗСТ, стероидной терапии.**
- 3. Затяжное (более 3 мес.) безжелтушное течение ОГВ**
- 4. Устойчивая гипергаммаглобулинемия.**
- 5. Сохранение в крови HBsAg более 60 дней и HBeAg более 2 месяцев.**
- 6. Высокое содержание в крови HBV ДНК (опред. ПЦР)**
- 7. Наличие в крови ЦИК более 10 ед.**
- 8. Монотонно низкие концентрации антиHBe без тенденции к увеличению титра.**
- 9. Устойчивое снижение кол-ва Т-лимфоцитов в крови**

ПАТОГЕНЕЗ ГЕПАТИТА В



- **Вирус гепатита В прямым цитотоксическим действием не обладает. Развитие заболевания зависит от характера и выраженности иммунного ответа в фазу репликации вируса.**
- **Основной мишенью иммунной агрессии при ХГВ признан НВсAg и его субкомпонент НВеAg, на которых направлены цитотоксичность Т-лимфоцитов и антителозависимая клеточная цитотоксичность.**
- **Основным видом иммунопатологической реакции, развивающейся по отношению к гепатоцитам, является гиперчувствительность замедленного типа.**
- **Патологический иммунный ответ приводит также к возникновению вируса-мутанта, который избегает иммунного надзора и не может быть элиминирован.**
- **Развитие иммунокомплексных реакций обуславливает внепеченочные реакции ХГВ.**

Эпидемиология HCV- инфекции



- **Группа риска - работники здравоохранения**
- **Распространенность в мире минимум 0,5-2 %**
- **Распространенность в РФ- 19 на 10 000**
- **Хронизация у 70% пациентов, перенесших острый гепатит**
- **Пациенты с HCV- инфекцией – основная группа риска развития цирроза печени с трансформацией в гепатоцеллюлярную карциному**

Установлены два главных механизма повреждения печени при HCV- инфекции :

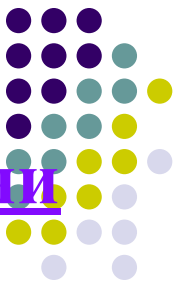
- 1. Прямое цитотоксическое действие на гепатоциты**
- 2. Иммуноопосредованное повреждение печени**



КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ **ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ**

- Астеновегетативный
- Билиарной диспепсии
- Желтуха паренхиматозного и холестатического типа
- Гепатомегалия
- Симптомы паренхиматозного поражения печени
- Геморрагический
- Печеночной недостаточности
- Портальной гипертензии
(при цирротической стадии)

Функциональные биохимические пробы печени



1. Цитолитический синдром:

Аспартатаминотрансфераза АсАТ – 14- 47 МЕ\л (до 0, 45 ммоль\л)

Аланинаминотрансфераза АлАТ – 7 –53 МЕ\л (до 0, 96 ммоль\л)

Гамма-глутамилтранспептидаза ГГТП – 20- 76 МЕ\л (муж.); 12 – 54 МЕ\л жен.)

степень активности:

- умеренная- активность АлАТ менее 3 норм;
- средняя тяжесть процесса- активность АлАТ от 3 до 10 норм;
- тяжелое течение - активность АлАТ более 10 норм.



2. Синдром гепатодепрессии :

Альбумин - 45 % общего белка

Холестерин – 4, 5 – 5, 6 ммоль\л

Протромбиновый индекс 80 – 100 %

Холинэстераза, проакцелерин, проконвертин.

Нагрузочные пробы

3. Мезенхимально- воспалительный синдром

Тимоловая проба – до 25 ЕД

Сулемовая проба – 2,0- 2,5 мл

Гаммаглобулины – 16 %

Иммуноглобулины-повышен уровень



4. Желтуха паренхиматозного типа

- **Общий билирубин – более 20 ммоль\л,**
- **(повышены уровни обеих фракций)**

5. Холестатический синдром:

- **Преимущественно прямая гипербилирубинемия**
- **Щелочная фосфатаза – 38 – 126 МЕ\л**
- **5- нуклеотидаза – 2-17 МЕ\л**
- **Гамма-глутамилтранспептидаза ГГТП**
- **Холестерин**

Вирусологическое исследование



Маркеры фазы репликации вируса гепатита В

- выявление в крови HBeAg, HBcAbIgM (HBcABG \ HBcABM)
- вирусной ДНК в концентрации более 200 нг\л (определяется с помощью полимеразной цепной реакции, ДНК-полимеразы)
- выявление в гепатоцитах HBcAg и HBV- ДНК.



Оценка степени вирусемии (по ПЦР)

Степень вирусемии	Количество генокопий в 1 мл крови
Высокая	10^8
Умеренная	$10^6 - 10^8$
Низкая	$10^3 - 10^6$
Очень низкая	< 1000

Вирусологическое исследование



Маркеры фазы интеграции вируса гепатита В

- наличие в крови только HBsAg или в сочетании с HBeABlgG
- отсутствие в крови вирусной ДНК-полимеразы и ДНК-вируса
- сероконверсия HBeAg в HBeAb

Хронический гепатит С: особенности клинико-лабораторных показателей



- Как правило, бессимптомное течение
- М.б. чувство тяжести в пр.подреберье и умеренный диспепсический синдром
- АлТ в норме или уровень повышен не более чем в 2 раза

Диагностические маркеры гепатита С в фазе реактивации:

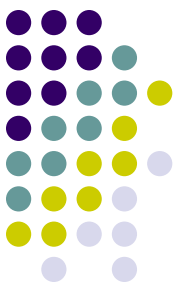
- Антитела класса G к ядерным белкам HCV
- РНК вируса гепатита С

Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции



- **Криоглобулинемия (слабость, артралгии, пурпура)**
- **Мембранозный гломерулонефрит**
- **В-клеточная лимфома**
- **Аутоиммунный тиреоидит**
- **Синдром Шегрена**
- **Тромбоцитопеническая пурпура**

ХРОНИЧЕСКИЙ АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ



- **Контингент (молодые женщины до 40 лет)**
- **Непрерывно прогрессирующее течение заболевания с высокой активностью, перипортальными или более обширными некрозами.**
- **Наличие в крови маркеров аутоиммунного гепатита или аутоиммунного синдрома**

AMH- антимитохондриальные антитела;

ANA - антинуклеарные антитела;

ALKM - печеночно-почечные микросомальные антитела;

ALM - антитела к мембранам печеночных клеток;

SLA - антитела к растворимому печеночному антигену;

SMA - гладкомышечные антитела,

(тип I - анти-SMA и анти-ANA; тип II - анти-LKM-I; тип III - анти-SMA и др.) .

ХРОНИЧЕСКИЙ АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ



- **Выраженные системные внепеченочные проявления заболевания:**

НЯК, миокардит, гломерулонефрит, иридоциклит, аутоиммунный тиреоидит, фиброз. альвеолит, синдром Шегрена, узловатая эритема

- **Панцитопения**
- **Повышение билирубина в 3-10 раз, трансаминаз в 5-10 раз**
- **Гипергаммаглобулинемия, гипоальбуминемия**
- **Ревматоидный фактор, LE –клетки, неспецифические иммунологические феномены (реакция Вассермана, повышение титра антистрептолизина-О)**

ГЕПАТОТРОПНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА



Истинные гепатотоксины:

- Прямого гепатотоксического действия (парацетамол, салицилаты, метотрексат, б-меркаптопурин, амиодорон)
- Опосредованного действия (интерференция с каким-либо процессом обмена веществ):
 - цитотоксические (тетрациклины, туберкулоstat. ср-ва)
 - холестатические (аминазин, анаболические стероиды)

Гепатотоксины идиосинкразии:

- Вызывающие поражение печени за счет аллергии замедленного типа (транквилизаторы фенотиазины, противосудорожные и противодиабетические средства - букарбан, хлорпропамид)
- Вызывающие поражение печени за счет токсических метаболитов (сердечные гликозиды)

Хронический лекарственный гепатит



- **Отсутствуют маркеры вирусной инфекции**
- **Выявляется случайно без предшествующего периода острого гепатита**
- **Различные клинические варианты:**
 - **Малосимптомный**
 - **Холестатический**
 - **Аутоиммунный**
- **Отмена лекарственного препарата, вызвавшего заболевание, приводит к резкому улучшению состояния больного**

ЛЕЧЕБНАЯ ПРОГРАММА ХГ



- 1. Лечебный режим**
- 2. Лечебное питание**
- 3. Этиотропное (противовирусное) лечение**
- 4. Патогенетическая терапия:**
 - **имуннодепрессанты**
 - **метаболическая и коферментная (базисная терапия)**
- 5. Симптоматическая терапия**
(дезинтоксикационная терапия, лечение синдрома холестаза и осложнений цирротической стадии ХГ)

Противовирусная терапия ХГ



- **Рекомбинантные интерфероны**
- **Ингибиторы протеазы (нелвинафир, вирасепт и др.)**
- **Рибавирины (арвирон, рибавирин, рибапег и т.д.) активны против РНК и ДНК вирусов, ингибируя отдельные этапы их репликации.**
- **Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (эпивир ТриТиСи, зидовудин и др.)**
- **Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (вирамун, стокрин)**



1. **Интерфероны** – группа низкомолекулярных пептидов, обладающих противовирусной, противоопухолевой и иммунорегуляторной активностью.

Выделяют три вида ИФН–а, b и g, которые объединены в 2 типа:

- к первому типу относят ИФН–а и ИФН–b - преимущественно противовирусная активность через индукцию определенных клеточных белков, которые угнетают размножение вируса.
- ко второму – ИФН–g -универсальный эндогенный иммуномодулятор.

Продукция ИФН осуществляется:

ИФН–а – В–лимфоцитами, макрофагами и нулевыми лимфоцитами; ИФН–b – фибробластами, макрофагами и эпителиальными клетками; ИФН–g – Т–лимфоцитами.

Противовирусная терапия ХГ

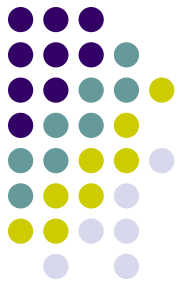


Препараты альфа - интерферона рекомбинантные (интрон А, реаферон, веллферон и т.д.)

В последние годы широкое распространение получили модифицированные (пегилированные) интерфероны–альфа, которые обладают длительным периодом полувыведения, что позволяет вводить их 1 раз в неделю.

- **ПЭГИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2А (ПЕГАСИС)-**

Представитель последнего поколения пегилированных интерферонов с улучшенными фармакокинетическими показателями.



Показания к назначению при гепатите В и С:

- **Фаза репликации вируса**
- **Непродолжительное течение инфекции**
- **Наличие в анамнезе желтушной формы острого гепатита (для ХГВ)**
- **Высокий уровень цитолиза (5-6 норм и более) для гепатита В**
- **Отсутствие супер- и коинфекции вирусами гепатита**
- **Молодой возраст пациента, отсутствие серьезных сопутствующих заболеваний внутренних органов**
- **Отсутствие декомпенсированного цирроза печени**
- **Инфицированность гомогенной вирусной популяцией, отсутствие мутантов вирусов.**

Эффективность: 30-40%

Критерии эффективности лечения:

- **Временный подъем аминотрансфераз в первые 4-8 недель лечения**
- **Исчезновения маркеров репликации вируса**
- **Нормализация уровня трансаминаз**
- **Положительная динамика при гистологическом исследовании ткани печени**

Побочные эффекты терапии:

- **Гриппоподобный эффект**
- **Умеренные тромбоцитопения и нейтропения**
- **Головные боли**
- **Депрессивные состояния**
- **Анорексия**
- **Развитие аутоиммунного тиреоидита, гипертиреоза, алопеция.**



Иммунодепрессантная терапия



- Глюкокортикоидные средства:

При вирусных гепатитах используются в исключительных случаях при тяжелом клиническом течении и выраженном аутоиммунном синдроме.

- Негормональные иммунодепрессанты (цитостатики):

имуран(азатиоприн) используются при тяжелом клиническом течении ХГ при отсутствии эффекта от преднизолона либо при развитии выраженных системных побочных действий преднизолона (назначается комбинированная терапия)

- Нестероидные противовоспалительные средства малоэффективны

Делагил - при умеренной активности процесса как мягкий иммунодепрессант и средство, замедляющее избыточное фиброзирование

ПОКАЗАНИЯ

к иммунодепрессантной терапии при ХАИГ



1. Клинические критерии:

- Тяжелое клиническое течение с яркой симптоматикой (желтуха, системные проявления, прекома, кома)

2. Биохимические критерии:

- Повышение уровня гаммаглобулиной выше 30%
- Повышение активности трансаминаз более чем в 5 раз
- Повышение тимоловой пробы более чем в 3 раза.

3. Иммунологические критерии:

- Высокие титры антител к гладкой мускулатуре
- Увеличение содержания IgG выше 2000 мг\100 мл.
- Нарушение иммунорегуляции (повышенная хелперная активность, дефект супрессорной активности)

- ### 4. Морфологические критерии: наличие ступенчатых, мостовидных или мультилобулярных некрозов

Классификация гепатопротекторов



- **Аминокислоты** (адеметионин – гептрал, L-орнитина L-аспартат-гепа-мерц)
- **Растительные препараты** (расторопша – гепабене, гепафальк, легалон, карсил, силимар; артишок-ангирол, хофитол, бессмертник-зифлан); гепалив, лив-52, маргали, дипана
- **Эссенциальные фосфолипиды** (эссенциале, Эссен Н, эсливер)
- **Препараты животного происхождения** (сирепар, гепатосан)
- **Антиоксиданты** (вит. Е, С, тиолы -глутатион, липоевая кислота - тиогамма; фитоэстрогены)

Геитрал –

- **обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротекторными свойствами;**
- **обладает антидепрессивной активностью;**
- **оказывает холеретическое и холекинетическое действие**





ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ХОЛЕСТАЗА

- Препараты урсодезоксихолевой кислоты (урсофальк и аналоги) 15 мг\кг длительно
 - Гептрал 800-1600 мг\сутки в\в. затем перорально
 - Билигнин (5-10 г на прием 3 раза.сутки) и другие энтеросорбенты- тормозят реабсорбцию желчных кислот в кишечнике
 - Метронидазол (250 мг 3 раза\сутки в течение недели) – меняет бактериальный метаболизм желчных кислот в кишечнике у больных с холестазом
 - Рифампицин (10 мг\кг веса)- повышает активность печеночных микросомальных ферментов, способствуя ускорению сульфоксидации желчных кислот и выведению их с мочой.

Диспансеризация больных ХГ



- **Трудоустройство при тяжелом течении.**
- **Контрольные осмотры первые 2 года 1 раз в 4 месяца, затем 1-2 раза в год**
- **Контроль функциональных проб печени 2 раза в год**
- **Вирусологический контроль 1-2 раза в год**
- **Узи – контроль 1 раз в год**



ПРОГНОЗ

зависит от этиологии, стадии болезни, гистологических признаков активности:

- **Полное выздоровление крайне редко**
- **Спонтанные ремиссии у 10-25 % больных**
- **Переход в цирроз печени в 30-50 %**
- **Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы выше при раннем начале заболевания и злоупотреблении алкоголем**
- **Наименее благоприятный прогноз при аутоиммунном гепатите**