ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ

Определение. Диффузное воспалительно-дистрофическое поражение печени, с гистиолимфоплазмоцитарной инфильтрацией портальных полей, гиперплазией звёздчатых ретикулоэндотелиоцитов, умеренным фиброзом в сочетании с дистрофией печёночных клеток, при сохранении дольковой структуры печени; Воспаление печени более 6 мес. без тенденции к улучшению

Классификация ХГ (Лос-Анджелес, 1994)

<u>По этиологии и патогенезу:</u>

1) Хронический вирусный гепатит В
2) Хронический вирусный гепатит С
3) Хронический вирусный гепатит D (дельта)
4) Хронический вирусный гепатит неопределённый (вирусы F, G, агент G B?)
5) Аутоиммунный гепатит:
   а) тип 1 (анти SMA, анти АНА позитивный)
   б) тип 2 (анти LKM 1 позитивный)
   в) тип 3 (анти SLA позитивный)
6) Лекарственно – индуцированный (НПВС, тетрациклин, допегит, тубазид, метотрексат и др.)
7) Криптогенный (неустановленной этиологии)

<u>По клинико - биохимическим и гистологическим критериям:</u>

1) По активности (определяется тяжестью некровоспалительного процесса в печени)
   а) минимальная
   б) слабо выраженная
   в) умерено выраженная
   г) выраженная
2) Стадия ХГ (определяется распространённостью фиброза и развитием ЦП)
   0 - фиброз отсутствует
   1 - слабо выраженный перипортальный фиброз
   2 - умеренный фиброз с портопортальными септами
   3 - выраженный фиброз с портоцентральными септами
   4 - **цирроз печени** (степень тяжести и стадия цирроза определяются выраженностью портальной гипертензии и печёночно - клеточной недостаточности)

<u>Примечание</u>: анти АНА- антиядерные антитела; анти SMA - аутоантитела к гладкомышечным элементам печени (анти F - актиновые и др.); анти LKM 1- аутоантитела к микросомам печени и почек; анти SLA - антитела к солюбилизированому печёночному антигену.

- ЦП **:** крупноузловой, мелкоузловой, билиарный

Осложнения: ПЭ, кровотечения из ВРВ, гепаторенальный синдром, спонтанный бактериальный перитонит, тромбоз v.porta, рак печени

Этиологические факторы ХГ

1) Вирусы гепатитов В, С, D, Е, F, TTV, Эбштейна-Бара, цитомегаловирус, Коксаки, герпеса

2) Токсические (соли тяжелых металлов, тринитротолуол, четыреххлористый углерод, афлотоксины, грибной яд)
3) Лекарственные (допегит, тубазид, цитостатики, анаболики, НПВС, ноотропил)
4) Алкогольный
5) Аутоиммунный
6) Наследственный (гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова, дефицит α1-антитрипсина)
7) Заболевания желчных путей (склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз (по современному названию: первичный склерозирующий холангит) (ПБЦ/ПБХ)
8) Стеатоз печени (метаболический синдром)
9) Сердечная недостаточность

В 20% - криптогенный ЦП

Клинические синдромы

1.Астеновегетативный
2.Диспептический
3.Холестатический
4.Иммуно-воспалительный (лихорадка, артралгии, миалгии, лимфоаденопатия, тиреоидит, гломерулонефрит, с-м Шегрена)
5.Гепатопривный:
- нарушение метаболизма половых гормонов - печеночные знаки, гинекомастия, гипогонадизм
- геморрагический
- нарушение дезинтоксикационной функции – ПЭ, печеночная кома
6.Портальная гипертензия (триада: ВРВ пищевода, асцит, спленомегалия)
7.Гиперспленизм
8.Поражение органов пищеварительного тракта (рефлюкс-эзофагит, язвы желудка и ДПК, ХП, хронический энтероколит)

Методы диагностики ХГ

1.Клинический анализ крови + тромбоциты
2.Биохимический анализ крови (при необходимости – церулоплазмин, железо, ферритин, насыщение трансферрина железом)
- ***синдром цитолиза*** – АЛТ, АСТ, может быть ферритин, сыв. железо
- ***синдром холестаза*** – ЩФ, ГГТП, прямой билирубин, холестерин
- ***иммуно-воспалительный*** – СРБ, общий белок, гамма-глобулины, может быть фибриноген
-***печеночно-клеточной недостаточности*** – снижен альбумин, протромбин, фибриноген, холестерин, повышен свободный билирубин
3.Общий анализ мочи + уробилин (при паренхиматозной и гемолитической желтухе) и желчные пигменты (при механической желтухе и холестазе)
По показаниям – анализ мочи на суточную экскрецию меди (для исключения болезни Коновалова-Вильсона)
4.Копрограмма + р-я на скрытую кровь
5.Вирусологические:

-При **HBV** инфекции в фазе репликации - HBeAg, HBsAg, HBV-ДНК, ДНК-полимераза (фермент ДНК) и анти - HBc IgM; в ткани печени - HBcAg. В фазу интеграции в крови находят HBsAg, в сочетании с анти HBe и анти HBc IgG, а в печени, в цитоплазме гепатоцита - HBsAg.
-При **HDV** - HBsAg, а также анти HDV IgM и анти HDV IgG (последний в высокой концентрации при хронизации процесса), а в ткани печени - антиген HDV
-При **HCV –** анти-HCV IgM, HCV-РНК
6.Иммунологические
-Иммунограмма – IgG, G4, M, ЦИИК, комплемент
- При аутоиммунном гепатите:
ANA – антинуклеарные антитела
SMA –антигладкомышечные антитела
pANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела
LKM-1, 3 – антитела к микросомальным ферментам печени и почек
LP – антитела к печеночному и панкреатическому антигену
- При первичном билиарном циррозе (холангите): ANA, AMA – антимитохондриальные антитела
7.Фибромакс-тест (анализ крови, позволяющий уточнить активность воспаления, стадию фиброза, степень стеатоза, алкогольную природу)
8.По показаниям, для дифференциальной диагностики – альфа-фетопротеин (исключение рака печени)
9.По показаниям - альфа-1-антитрипсин – для исключения болезни накопления)
10.По показаниям – генетическое исследование на мутацию HFE-гена (гемохроматоз), на болезнь Коновалова-Вильсона, муковисцидоз
11.УЗИ брюшной полости (размеры печени, селезенки, воротной и селезеночной вен)
12.УЗИ-эластография печени со сдвиговой волной, Фиброскан – для диагностики стадии фиброза печени
13.ФГДС
9.Радиоизотопное сканирование печени
10.Рентгеноскопия пищевода, желудка
11.Гепатобилисцинтиграфия
12.Компьютерная томография
13.ЧЧХ, ЭРХПГ, МРХПГ, КТ, МРТ
14.Гепатобиопсия (при необходимости: с ПЦР в ткани печени на вирусы гепатитов, окраской на железо (по Перлсу), медь (орсеином, рубеановой кислотой), амилоид (конго-рот)

Дифференциальный диагноз вирусных ХГ и ЦП

1.Аутоиммунный гепатит
2.Наследственные (гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова)
3.Токсические и лекарственные поражения печени
4.Алкогольная болезнь печени
5.Неалкогольный стеатоз, стеатогепатит

6.ПБЦ, склерозирующий холангит
7.Заболевания крови (лейкозы)
8.Опухоли (рак печени, метастазы в печень)
9.Заболевания сердца (констриктивный перикардит, тяжелая правожелудочковая недостаточность при пороках сердца, легочном сердце)
10.Заболевания сосудов (тромбофлебит печеночных вен (синдром Бадда-Киари), тромбоз воротной вены, селезеночной вены, нижней полой вены, веноокклюзионная болезнь
11.Доброкаческтвенные гипербилирубинемии
12.Инфекции (бруцеллез, сифилис, шистосоматоз, туберкулез)

Лечение ХГ

- *Режим и диета №5*
- *Этиотропная терапия:*

-при вирусных гепатитах – пегилированные интерфероны, химиопрепараты (гепатите С, в зависимости от генотипа вируса– софосбувир, ледипасвир, боцепревир, телапривир, даклатасвир, рибавирин. При гепатите В – энтекавир, тенофовир)
-при аутоиммунном гепатите – преднизолон, цитостатики (азатиоприн)
-при неалкогольном стеатогепатите – диета и аэробные физические нагрузки, направленные на снижение веса на 10% от массы тела
-при алкогольном гепатите – полный отказ от алкоголя
-при лекарственном гепатите – отмена гепатотоксичных препаратов

- *Дезинтоксикационная терапия:* раствор Рингера, поляризующий раствор, 5%-раствор глюкозы, витамины группы В, С
- *Гепатопротекторы:*

- Адеметионин (гептрал) – при цитолизе, гепатоцеллюлярном холестазе
- Эссенциальные фосфолипиды (эссенциале, фосфоглив, резалют, эсливер-форте) – при цитолизе
- Флавоноиды: силимарины (производные расторопши: легалон, карсил, гепабене), препараты артишока – хофитол, тыквы – тыквеол
-Урсодезоксихолевая кислота (урсофальк, урсосан, урдокса) – при дуктулярном холестазе
- Янтарная кислота (ремаксол, реамберин) – при цитолизе
- Альфа-липоевая кислота (тиактацид, берлитион) – антиоксидант
- Метадоксил – при алкогольном гепатите, ускоряет метаболизм алкоголя
- Орнитина-аспартат (гепа-мерц)

- *Лечение осложнений:*

- при отечно-асцитическом синдроме – ограничение соли в пище, верошпирон, фуросемид, препараты калия, магния, коррекция ПГ: бета-блокаторы, ингибиторы АПФ)
- при печеночной энцефалопатии – ограничение белка до 20 г/сут., лактулоза, орнитина-аспартат (гепа-мерц)

-при кровотечении из ВРВП – зонд Блекмора, секретолитик в/в, соматостатин или октреотид, аминокапроновая кислота, дицинон, нативная плазма, плазмазамещающие растворы, лигирование вен

Рак печени

(гепатоцеллюлярная карцинома, холангиоцеллюлярный рак)

Средняя выживаемость 3 месяца

- Быстрое развитие асцита (геморрагического)
- Быстрое развитие желтухи
- Твердая бугристая печень, печеночные шумы (шум трения капсулы, сосудистый печеночный шум)
- Лихорадка, похудание, боль в пр.подреберье
- Повышение уровня α-фетопротеина более 4 нг/мл
- Выявление метастазов в легких, воротах печени

Лечение: хирургическое (при локализации в 1 доле, без метастазов), химиотерапия, эмболизация сосудов, локальная деструкция печени (этанолом, лазером)

Доброкачественные гипербилирубинемии

Признак	С-м Жильбера	С-м Криглера-Найяра	С-м Дабина-Джонсона	С-м Ротора
Возраст	детский	Грудной	Молодой, до 25л	Детский
Механизм	Нарушен захват свободного билирубина из крови	Нарушено связывание билирубина с глюкуроновой кислотой (дефицит глюкоронил-трансферазы)	Нарушено выделение связанного билирубина в желчные ходы	Нарушено выведение связанного билирубина
Провоцирующие факторы	ФН, лекарства, операции	-	Сопутствующие заболевания переутомление	
Клинические особенности	Желтуха, м.б. зуд, гепатомегалия, волнообразное течение	Желтуха, поражение ЦНС	Желтуха, м.б.гепатомегалия, диспепсия, боли в животе, зуд	Интермиттирующая желтуха, боли в пр.подреберье, утомляемость
Лабораторные признаки	↑свободный билирубин до 30-40, ортостатическая альбуминурия,	↑↑свободный билирубин ↓↓связанный билирубин	↑связанный билирубин, холурия	↑связанный билирубин, уробилин в моче

	уробилин – норма			
Гепатобиопсия	Темно-коричневый пигмент (липофусцин)	Желчные тромбы, перипортальный фиброз	Коричнево-черный пигмент (меланин)	-
Лечение	Фенобарбитал, зиксорин 30-180мг/сут 2-4нед.	Инсоляция, обменные гемотрансфуз., фенобарбитал	-	-