

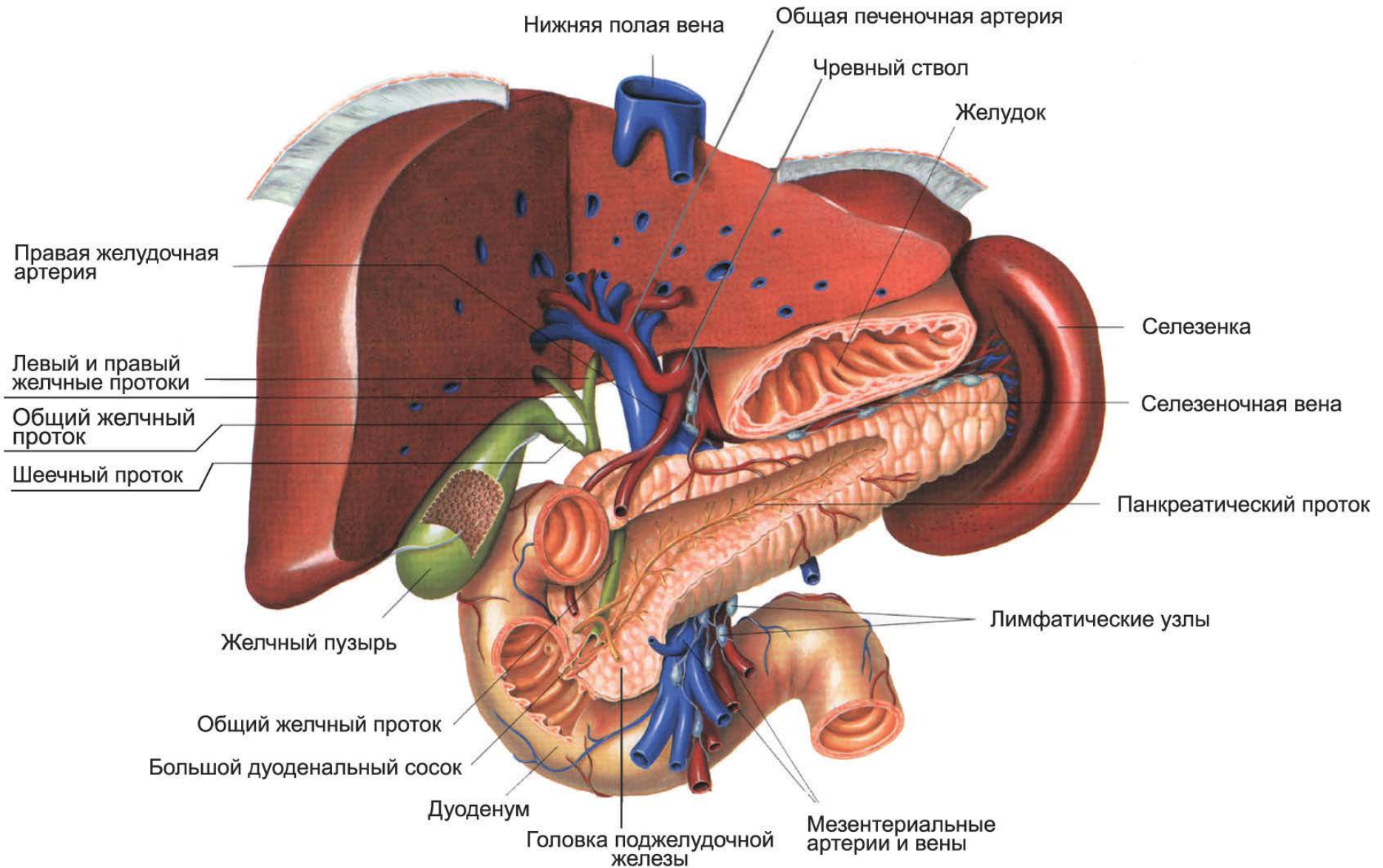
Хронический гепатит



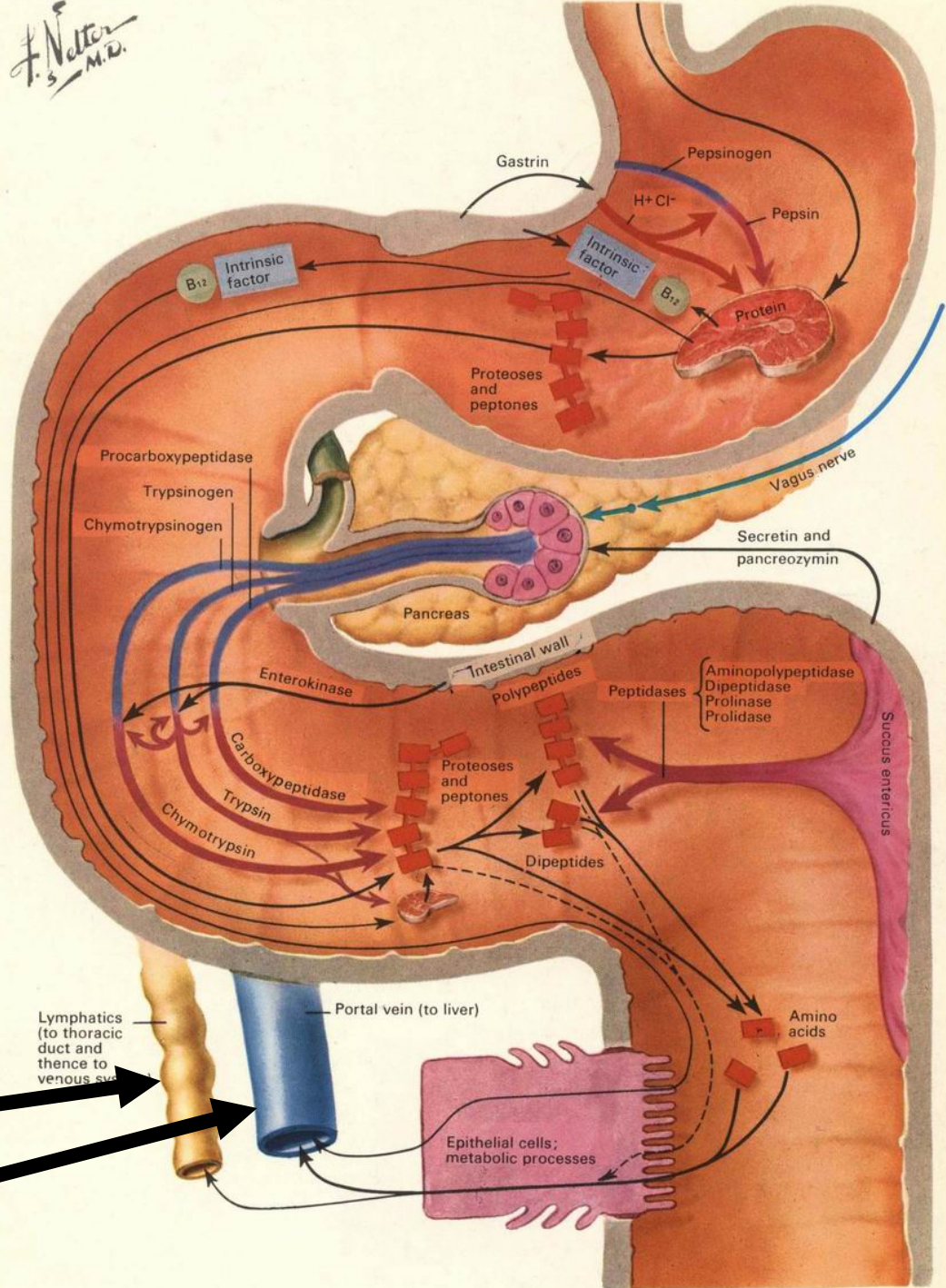
Санкт-Петербургский Государственный
медицинский университет имени
академика И.П.Павлова
www.spbmeduftk.ru

Заслуженный врач РФ
Доцент Е.В.КРАЕВСКИЙ

Анатомия печени



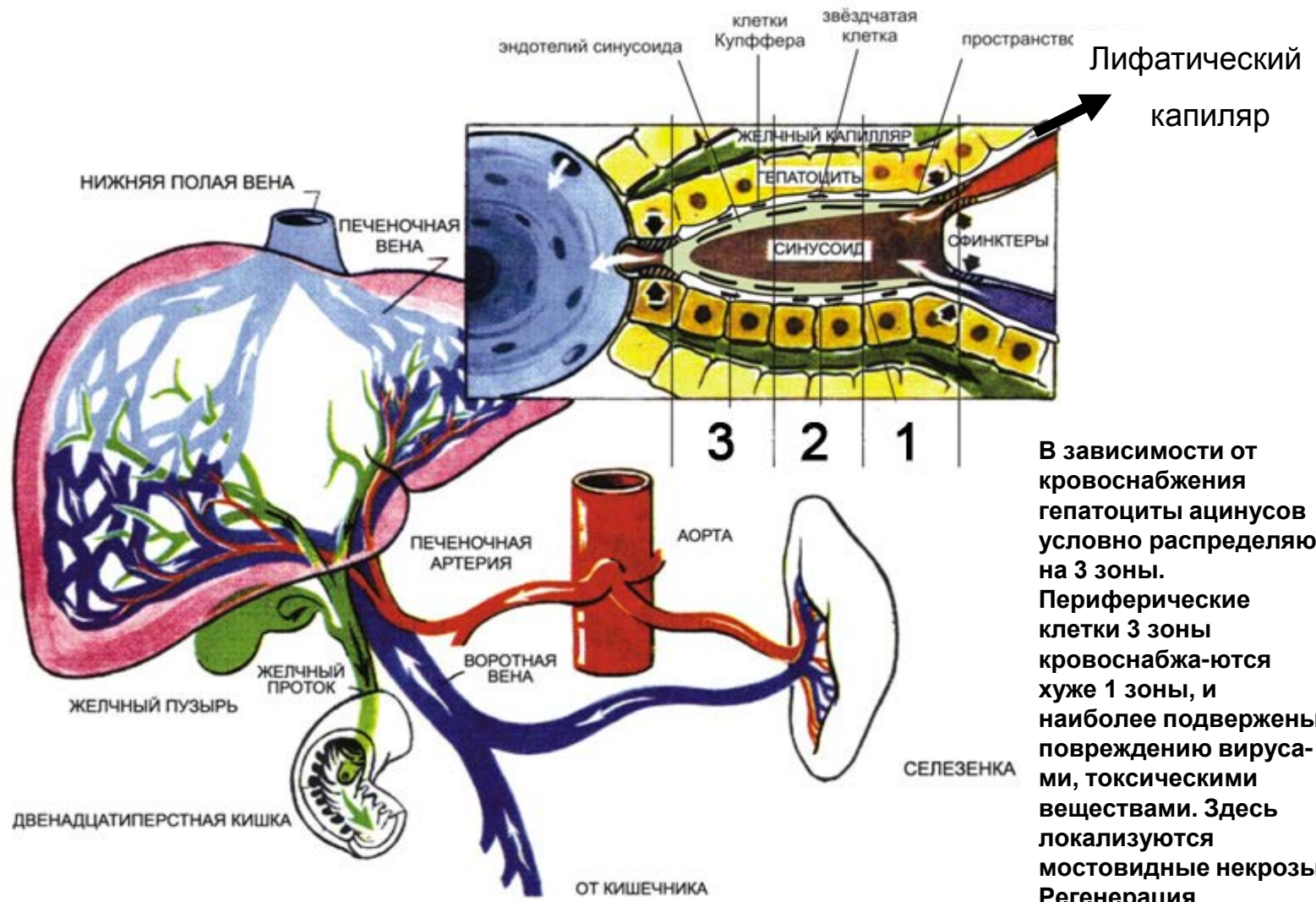
F. Netter
M.D.



Продукты переваривания жиров, белков, углеводов всасываются микроворсинками тонкой кишки и поступают в венозную и лимфатическую систему пищеварительного тракта, и в конечном итоге, проходят через тканевые структуры печени.

ЛИМФАТИЧЕСКИЙ
И венозный ПОРТАЛЬНЫЙ
ТРАКТ

Морфологическая структура печени (печеночной дольки). Схема

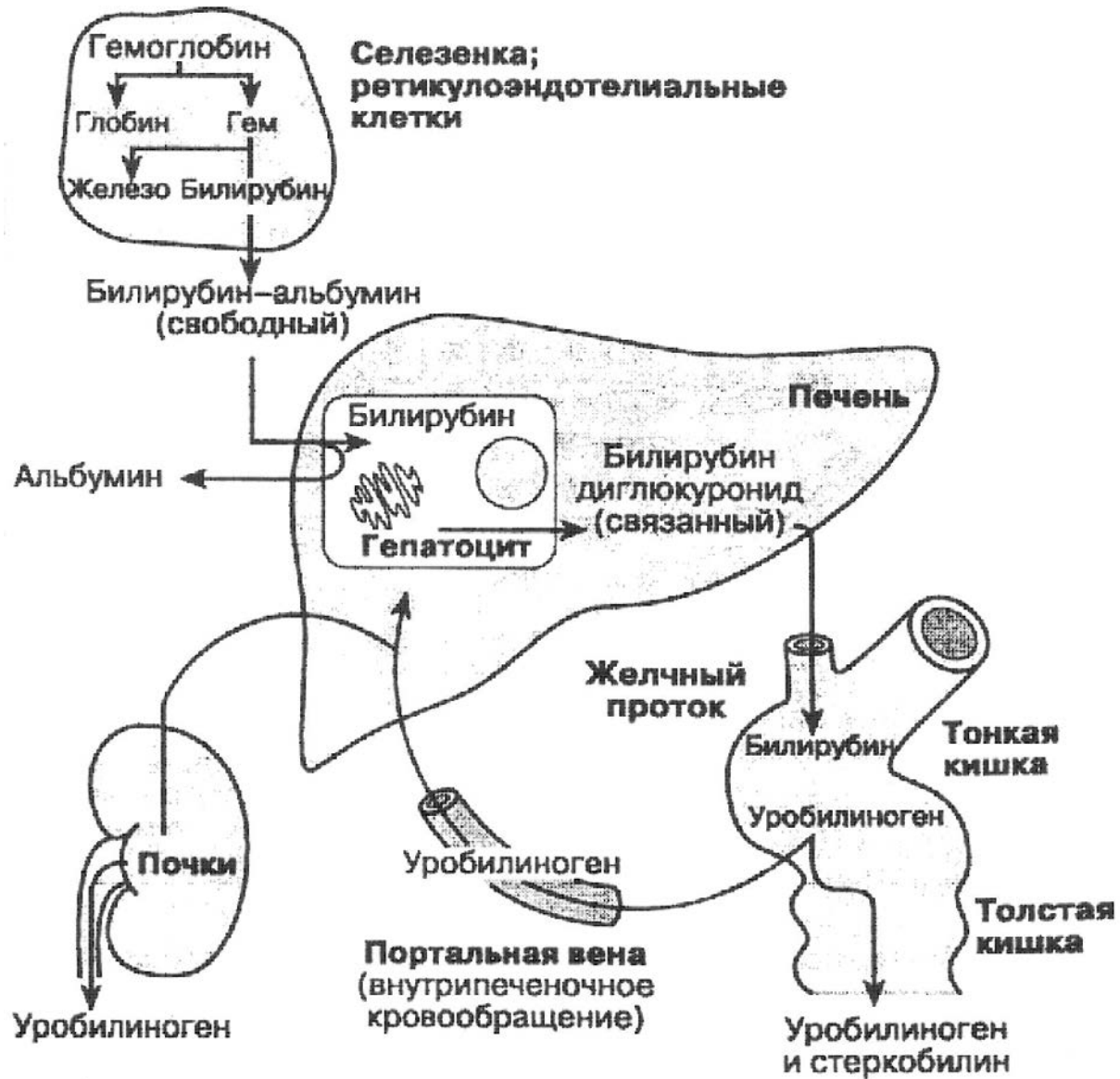


В зависимости от кровоснабжения гепатоциты ацинусов условно распределяют на 3 зоны. Периферические клетки 3 зоны кровоснабжаются хуже 1 зоны, и наиболее подвержены повреждению вирусами, токсическими веществами. Здесь локализуются мостовидные некрозы. Регенерация гепатоцитов исходит из 1 зоны. Rappoport A.M. 1976.

Звездчатые клетки Ито (синонимы: звёздчатая клетка печени, жирозапасающая клетка, липоцит) способные функционировать в двух различных состояниях — *спокойном* и *активированном*. **Активированные клетки Ито** играют главную роль в фиброгенезе — формировании **рубцовой** ткани при повреждениях **печени**. В неповрежденной печени, звёздчатые клетки находятся в *спокойном состоянии*. В таком состоянии клетки имеют несколько выростов, охватывающих синусоидный **капилляр**. Другой отличительной чертой клеток является присутствие в их **цитоплазме** запасов **витамина А** (ретиноида) в форме жировых капель (выполняют важную роль складирования витамина А). Спокойные клетки Ито составляют 5-8 % численности всех клеток печени.

Клетки Купфера (прикрепленные к эндотелию) . Это подвижные макрофаги, фагоцитируют крупные частицы, поглощают состарившиеся клетки, инородные частицы, опухолевые клетки, бактерии, дрожжи, вирусы и паразитов. Перерабатывают ЛПНП, удаляют денатурированные белки, фибрин. Активизируются при генерализованных инфекциях, поглощают и секретируют эндотоксины, вырабатывают ФНО (фактор некроза опухоли), интерлейкины и другие биологически активные вещества .

Обмен билирубина



Хронический гепатит

клинико-морфологический синдром, который вызывается различными причинами и характеризуется определенной степенью некроза гепатоцитов и воспаления. Согласно Международной классификации болезней, термином «Хронический гепатит» (ХГ) обозначают такие диффузные воспалительные заболевания печени, при которых **клинико-лабораторные и морфологические изменения** сохраняются **6** и более месяцев .

«Клинический диагноз
заболевания, обоснованный,
точный и развернутый, должен во
всех случаях предшествовать
последующему построению
комплекса рациональной
фармакотерапии»

В.Т.ИВАШКИН

Итоговые рекомендации, разработанные международной рабочей группой (IWP) и поддержанные всемирным конгрессом гастроэнтерологов (WCOG) в Лос-Анджелесе 1994 г.

По этиологии и патогенезу:

- 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 ANA позитивный)**
 - б) тип 2 (анти LKM 1 позитивный)**
 - в) тип 3 (анти SLA позитивный)**
- 6) Лекарственно - индуцированный**
- 7) Криптогенный (неустановленной этиологии)**

Дополнение (МКБ-10) : Алкогольная болезнь печени K-70

По клинико - биохимическим и гистологическим критериям:

1) По активности (определяется тяжестью некрвоспалительного 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 портоцентрными септами

«Этиологическую составляющую следует включать в диагноз хронического гепатита и цирроза во всех возможных случаях» ПРИЕМЛЕМО:

Хронический гепатит В, активный. Гепатит С (или хронический

В), активный. Цирроз.

Вирусный В (С) цирроз. Портальная

гипертензия.

НЕПРИЕМЛЕМО: - хронический гепатит В с трансформацией в цирроз печени.

Диагноз «хронический гепатит В с трансформацией в цирроз печени» несостоятелен как и:

- Гипертоническая болезнь с исходом в инсульт , или
- Атеросклероз коронарных сосудов с исходом в инфаркт, или
- Хронический бронхит с исходом в эмфизему, -
хотя причинно следственная связь этих болезней вполне возможна и наиболее вероятна.

Но и инсульт (шифр МКБ I 61), и инфаркт миокарда (шифр МКБ I 21), и эмфизема легких (шифр МКБ J 43) - это самостоятельные заболевания, и при формулировке диагноза они должны фигурировать как основное или конкурирующее заболевание.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ

- Не зависимо от характера поражения печени всегда *важно знать состояние паренхимы*, имеется ли ее поражение и в какой степени ?
- Синдром поражения паренхимы печени обусловлен *невозможностью гепатоцита* выполнять свою функцию. Страдает переработка и депонирование основных пищевых веществ, синтез белка и переаминирование аминокислот, синтез и расщепление гормонов, билирубиновый и холестериновый обмен, обмен углеводов (глюкозы). Биосинтез **ПРОТРОМБИНА** протекает в клетках печени и регулируется витамином К, образуемым кишечной флорой. При его недостатке уровень протромбина в крови падает. Уровень альдостерона, ренина регулируется гепатоцитами.
- Нарушения функции гепатоцита проявляются симптомами:

Частота клинических симптомов при хронических вирусных гепатитах С.Д.Подымова, 1993 г.

Астеновегетативные расстройства 100%

Увеличение печени 100%

Похудание 91%

Боли в правом подреберье 84%

Сосудистые звездочки 81%

Диспепсические явления 79%

Желтушность склер 57%

Повышенная кровоточивость 56%

Увеличение селезенки 54%

Повышение температуры 18%

Кожный зуд 18%

Артралгии 15%

Желтуха 11%

Хронические вирусные гепатиты, особенно С до 50% случаев, сопровождается внепеченочными проявлениями

Все внепеченочные проявления иммуноопосредованы. Лимфотропность вируса гепатита С сопровождается репликацией вируса в В-лимфоцитах, что ведет к их пролиферации и продукции широкого спектра **аутоантител (ревматоидного фактора - основа смешанных криоглобулинов), **образованию иммунных комплексов**.**

Это проявляется симптомами (заболеваниями): аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунная тромбоцитопения, апластическая анемия, красный плоский лишай и другие микозы, В-клеточная Неходжкинская лимфома, полимиозит, увеит, кератит, узелковый периартериит, с-м Рейно, миокардит, ревматоидный артрит, микозы.

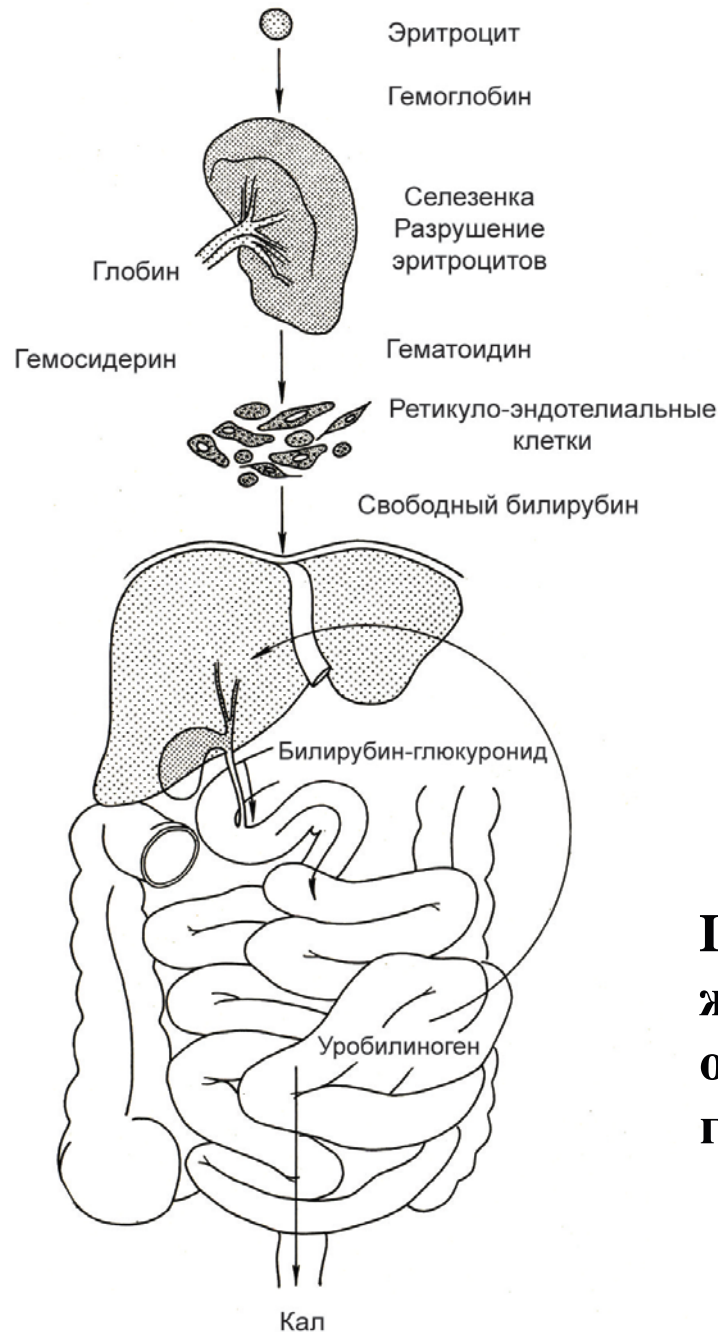
Иногда эти болезни манифестируют, что затрудняет диагностику основной патологии, о чём следует помнить в процессе диагностики.

ЖЕЛТУХА

Окрашивание в желтый цвет кожи, склер и слизистых оболочек вследствие отложения в тканях билирубина, содержание которого в сыворотке превышает 34 мкмоль/л (осмотр при дневном свете), и при осмотре с искусственным освещением 68 мкмоль/л (нормальное 8,5 -20,5 мкмоль/л).

При ложной желтухе (напр. акрихиновой, бета-каротин содержащие вещества) слизистые оболочки не окрашиваются, нет повышения уровня билирубина.

Подразделение желтух с патофизиологической точки зрения



**I. Предпеченочная
желтуха (избыточное
образование
билирубина)**

**II. Печеночная желтуха
(нарушение функции
печеночных клеток)**

**III. Послеченочная
желтуха (затрудненный
отток билирубин-
глиukurонида в кишечник)**

Клинический минимум лабораторных исследований

Анализ крови клинический (+ тромбоциты)

Билирубин сыворотки (общий и фракции)

Аминотрансферазы:

АлАТ – аланиновая трансфераза – до 40 МЕ

АсАТ – аспарагиновая аминотрасфераза – до 30 МЕ

АсАТ : АлАТ

1 : 1,3 и более - наиболее вероятен вирусный гепатит. Но часто такое соотношение трансаминаз наблюдается при токсическом (включая медикаментозный (статиновый и др.) гепатиты.

Следовательно, перед назначением гепатотоксических медикаментов необходимо исследование всего спектра трансаминаз. При «первичном» получении этих показателей выше физиологических - следует всегда исключать вирусный гепатит.

КОЭФФИЦИЕНТ ДЕ РИТИСА

(dc Ritis coefficient)

- соотношение активности сывороточных аспартат-аминотрансферазы (АСТ) и аланин-аминотрансферазы (АЛТ), или АСТ/АЛТ, где эти активности выражены в сопоставимых величинах. В норме значения коэффициента Де Ритиса составляет $1,3 \pm 0,4$

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза – до 35 МЕ

ЛДГ - лактатдегидрогеназа – до 460 МЕ

ЩФ - щелочная фосфатаза - до 120 МЕ/л

(кинетический метод)

Анализ мочи (уробилиноген ?!)

АЛТ – единственная из трансаминаз свидетельствующая о разрушении гепатоцита, увеличение (повышение) показателей других указывает на токсическое действие.

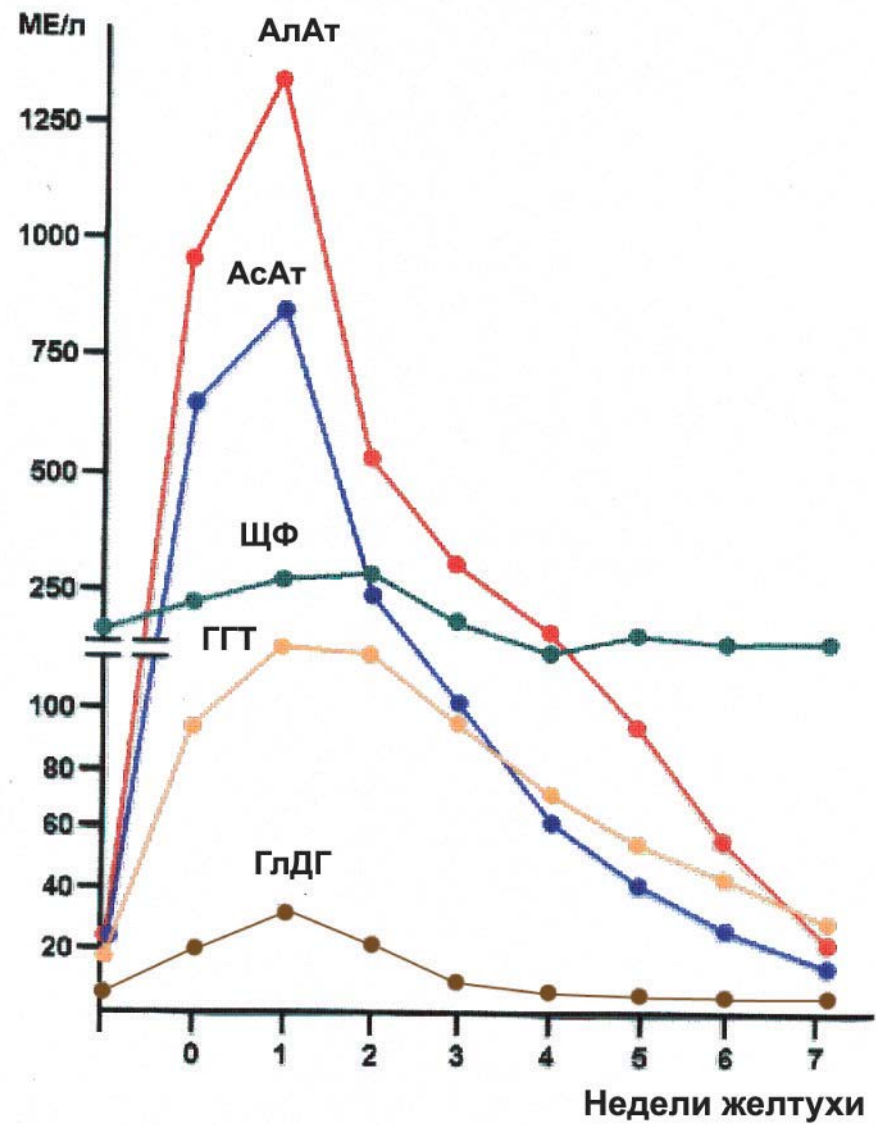
Маркеры нарушения синтетической функции печени

- **Общий белок, альбумины – снижение отражает тяжесть повреждения печени.**
- **Гамма-глобулин – повышение отражает активность гуморального звена иммунитета, отражает активность процесса**
- **Альфа-2-глобулин – повышение свидетельствует о внепеченочной обструкции, возможном метастатическом поражении печени.**
- **Протромбина – снижение, протромбинового индекса – увеличение – свидетельствуют о нарушении функции печени**

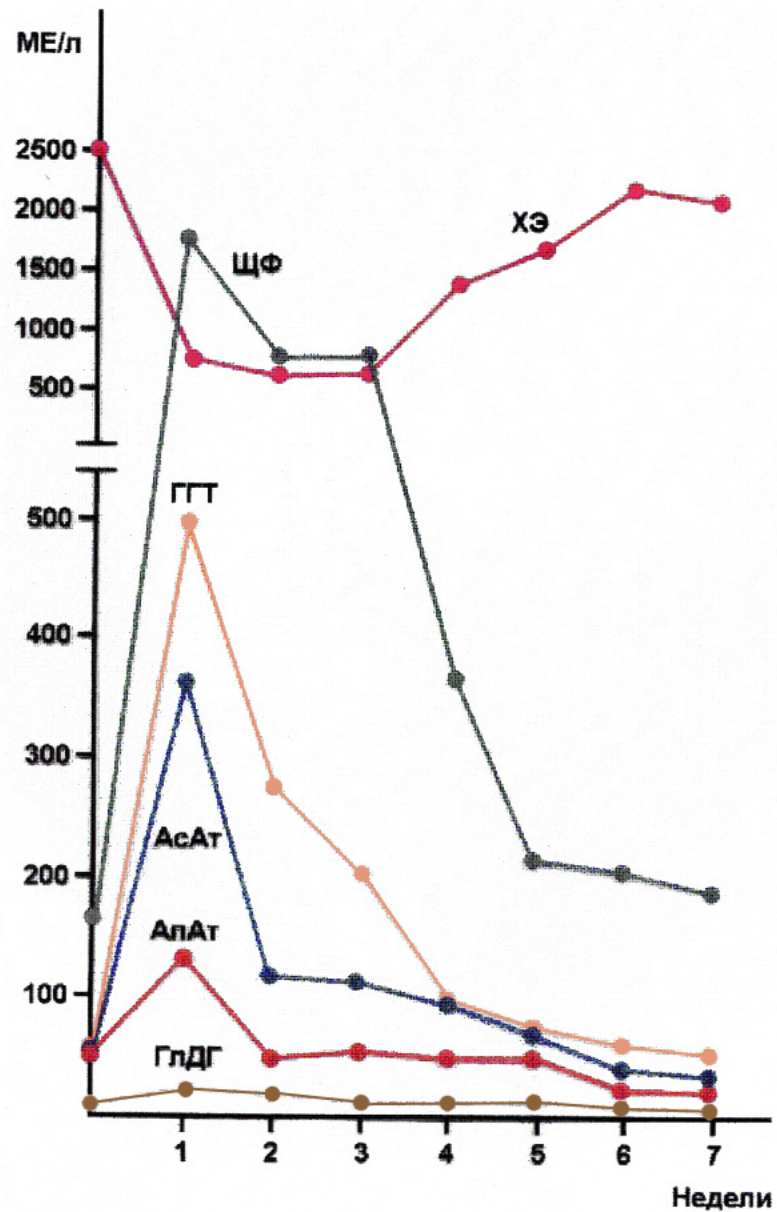
Маркеры холестаза – повышение показателей:

- **Щелочная фосфатаза**
- **Гамма-глутамилтранспептидаза**
- **Холестерин**
- **Билирубин**

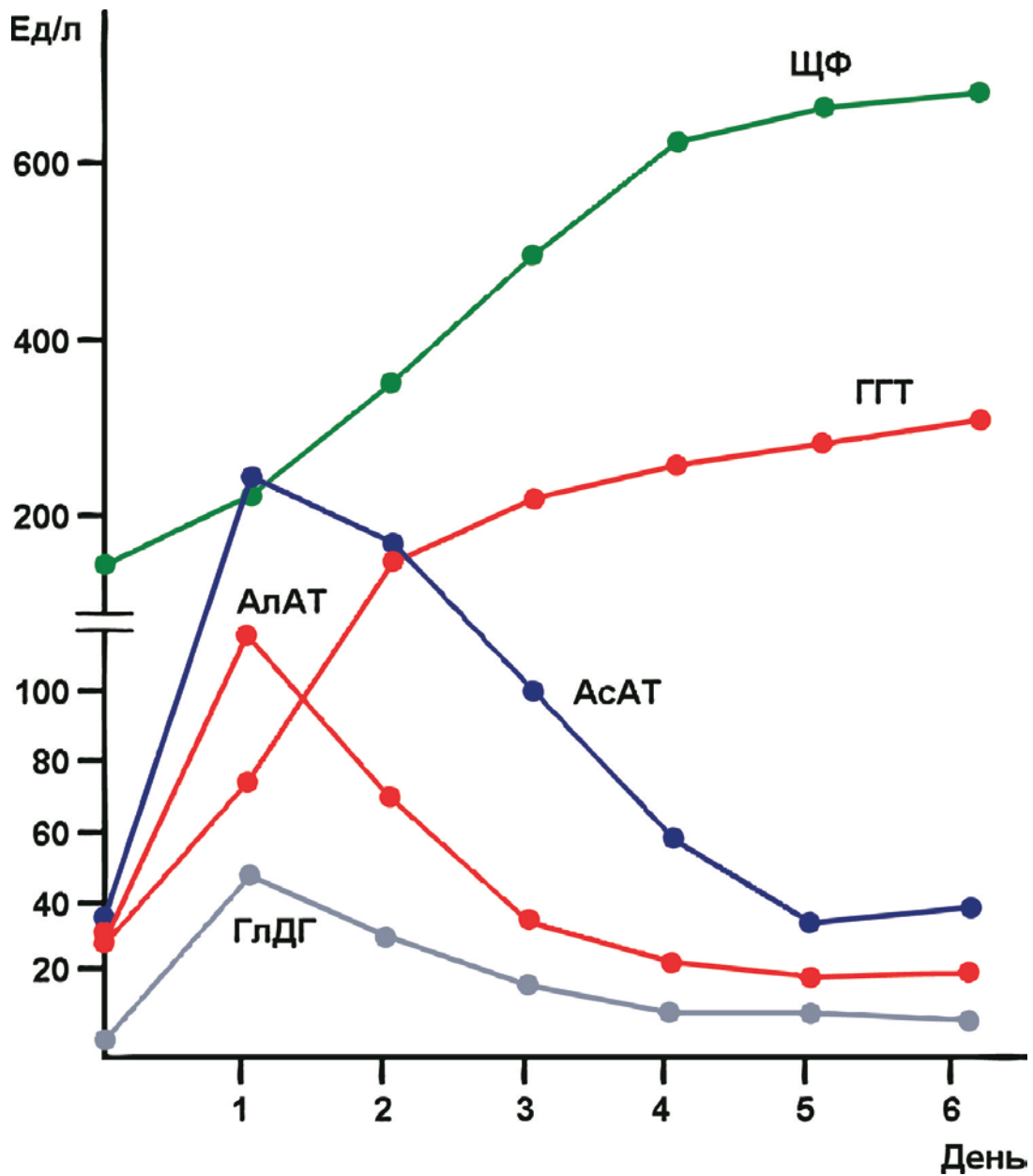
Уровни ферментов, вызванные острым вирусным гепатитом



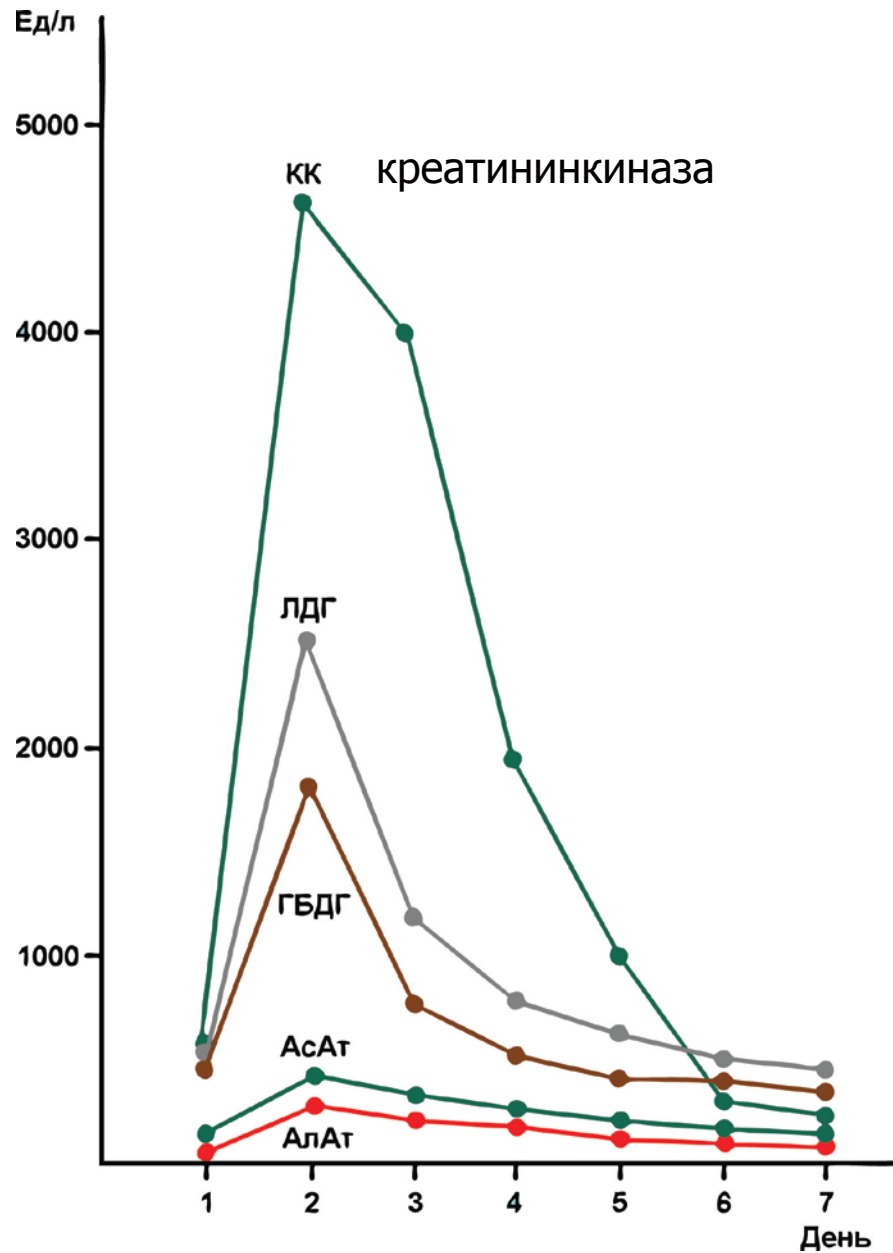
Уровни ферментов при остром алкогольном гепатите



Желчная колика



Инфаркт миокарда



ТОЛЬКО ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИ БИОПСИИ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ПОЗВОЛЯЕТ ОЦЕНИТЬ ТЯЖЕСТЬ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА И ВЫЯСНИТЬ НЕОБХОДИМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ИНТЕРФЕРОНОМ.

О необходимости биопсии.

Безусловно необходима, если: АлАТ выше в 1,5 раз и позитивная вирусемия.

Спорно необходима, если: АлАТ ниже чем в 1,5 и или норма и при вирусемии.

Не показана, если: нормальная АлАТ и негативная вирусемия.

Если вирусемия позитивная, но повторяющиеся АлАТ нормальные.

Показана во всех диагностически неясных случаях и при согласии больного

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

ОСТРОГО

- Некроз гепатоцитов
- Лейкоцитарная и гистиоцитарная инфильтрация
- В зоне 3 наибольшая степень некрозов
- Клеточная инфильтрация наиболее выражена в портальных трактах
- Синусоиды инфильтрированы мононуклеарными клетками, нейтрофилами, эозинофилами
- Жировая дистрофия встречается редко
- В зоне 3 возможны явления холестаза
- При распространении некроза из зоны 3 в зону 1 происходит коллапс ретикулума с сохранением с/тканых перегородок - «мостовидный некроз». На этом месте разрастается с/тканый фиброз, возможны узлы регенерации - начало цирроза.

ХРОНИЧЕСКОГО

- Разной степени выраженные гепатоцеллюлярные некрозы и воспаление
- Портальные тракты расширены за счет воспалительной инфильтрации ЛИМФОЦИТАМИ и ПЛАЗМАТИЧЕСКИМИ клетками
- Различной степени фиброз, ступенчатые некрозы, поражение пограничной пластинки
- Баллонная дистрофия (набухание) гепатоцитов, сморщивание гепатоцитов
- Холестаз и повреждение желчных капилляров, особенно при гепатите С
- **Мостовидные некрозы**, разрастание фиброза, образование узлов регенерации.
- **Нарушается архитектоника печеночной дольки. Нарушается кровообращение в дольке и синусоидах – признаки цирроза.**

Компоненты гистологического индекса активности гепатита (Knodell, 1981г.)

Компоненты	Диапазон цифровой оценки
1. Перипортальный некроз с наличием мостовидных некрозов или без них	0-10
2. Интралобулярная дегенерация и фокальный некроз	0-4
3. Портальный некроз	0-4
4. Фиброз	0-4

Примечание : Степень активности отражают первые три компонента, четвертый – стадию процесса. Гистологический индекс активности получается путем суммирования цифр по первым трем компонентам.

Лечение интерфероном показано если активность выше 6

Вирус гепатита А прямо повреждает печеночную клетку. Иммунная реакция при этом адекватна, что и обуславливает отсутствие перехода в хронический.

Вирус гепатита В и С прямо цитопатогенным действием не обладает, но внедряясь в мембраны печеночных клеток вызывает развитие клеточной цитотоксической реакции, направленной против клеточной оболочки, которая приводит к некрозу гепатоцита (иммунный механизм гепатотоксичности)

Антигены вируса гепатита В

- Поверхностный антиген (HBsAg) – часть внешней оболочки вируса. Присутствует при остром и ХГ, при носительстве. Антитела к нему появляются на исходе ОГ и сохраняются долго, обеспечивая иммунитет. Если их нет, развивается ХГ или носительство.
- Ядерный антиген (HBcAg) – компонент ядра при ОГ и обострении ХГ, его можно обнаружить в гепатоцитах, в крови он не выявляется. Антитела к нему в остром периоде представлены IgM а в дальнейшем исчезают и их сменяют IgG, которые остаются пожизненно. Сумарные IgG + IgM не дают представления о стадии процесса, для уточнения необходимо определять антитела IgM.
- Е – антиген (HBeAg) – сходен с ядерным, но растворим в воде, признак репликации вируса. Появление HBeAg означает, что в сыворотке присутствует активный вирус гепатита В. Больной в этот период наиболее опасен в плане передачи инфекции через кровь, слюну. У беременных гепатит передается ребенку. Однако, при его отсутствии, но наличии анти- HBe не исключает заразности.

Почти в 50% случаев гепатита С причина (путь) заражения неизвестны (Norbert W.Tietz. 1995). В отличие от гепатита В этот вирус обычно не передается от матери к ребенку, и половая передача так же редка.

- **Вирус гепатита С обладает высокой лимфотропностью, геном обнаруживают в различных органах: селезенка, лимфоузлы, поджелудочная железа, костный мозг, мышцы и др., - это причина хронизации, длительной репликации и многогранности клинических проявлений. По мере длительности болезни увеличивается количество иммуноопосредованных и аутоиммуннообусловленных реакций (артралгии, тиреодит, микозы и др.), некоторые могут быть и у новорожденного.**

Внепеченочная репликация HCV

Наиболее вероятно связана с поражением HCV периферических мононуклеарных клеток, где РНК HCV может храниться длительное время (даже после проведенной противовирусной терапии и нормализации клинико-биохимических показателей, указывающих на репликацию вируса – активность), вызывая рецидивы вирусного гепатита после успешной противовирусной терапии.

П.Е.Крель, О.Д.Цинзерлинг, 2009 г.

Диагностика хронической HBV – инфекции.

Устанавливают на основании выявления HbsAg.

Диагностические маркеры хронической HBV - инфекции

Репликативная фаза HbsAg, HbeAg, HBV DNA, анти-HBc IgG

**Нерепликативная фаза HbsAg, анти-HBe, анти-HBc IgG
(«HbsAg – носитель»)**

Наличие HbeAg отражает контагиозность, репликацию вируса

**Об активности патологического процесса судят по активности АлАТ и АсАТ ,
соотношение которых при вирусном гепатите как 1 : 1,3 и более**

Морфологические признаки хронического гепатита В

Гидропическая дистрофия гепатоцитов вплоть до баллонной.

Очаги некроза гепатоцитов.

Лимфогистоцитарная инфильтрация.

Фиброз портальных трактов.

«Матовостекловидные» гепатоциты – маркер HbsAg

«Песочные» ядра – маркер HBcAg HbsAg

Диагностика хронической HCV инфекции

Диагностические маркеры хронической HCV инфекции

Текущая инфекция

анти – HCV

Прямое выявление инфекции **HCV – RNA**. Генотипирование (четыре основных генотипов) вируса и количественное его определение.

Об активности патологического процесса судить только по уровню повышения АлАТ недостоверно, за исключением периода противовирусного лечения. **Морфологическая диагностика по данным прижизненной биопсии печени наиболее точно и достоверно свидетельствуют о наличии гепатита, степени активности, степени развития фиброза.**

Морфологические признаки хронического гепатита С

Крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов

Агрегация лимфоцитов в портальных трактах

Лимфоидная и плазмноклеточная инфильтрация стенок желчных протоков.

Ступенчатые и мостовидные некрозы, не часто.

Распространенный фиброз.

Базисная терапия

- * **ДИЕТА: стол №5**
- * **СРЕДСТВА, НОРМАЛИЗУЮЩИЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА:** лактулоза, средства нормализующие микрофлору: лактобактерин, бифидумбактерин (при наличии клинических симптомов дисбиоза)
- * **ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ:** метионин , урсодеоксихолиевая к-та, эссенциальные фосфолипиды.
- * **ХОЛЕСТАТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ** купируется ,урсодеоксихолиевой кислотой, холестирамином, энтеросорбентами (Полисорб)
- * **АУТОИММУННЫЙ СИНДРОМ:** азатиоприн (имуран), делагил, кортикостероиды.
- * **ЦИТОЛИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ:** альбумин, плазма, криопреципитат, экстракорпоральная детоксикация.
- * **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ТРАВЫ,** обладающие противовирусным, желчегонным, спазмолитическим действие – корень солодки (глицерризиновая кислота)
- * **ПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ.**

Обоснование лечения интерфероном

При остром вирусном гепатите активная репликация вируса приводит к повышению продукции эндогенного ИФ и его взаимодействию через систему HLA- антигенов с иммунной системой хозяина. В результате этого на поверхности гепатоцитов концентрируется HbsAg, который стимулирует иммунный ответ, что ведет к скоплению цитотоксических Т-клеток, **лизирующих инфицированные гепатоциты**. Наступает выздоровление.

*При хроническом вирусном «В», и особенно «С» гепатитах отсутствует адекватный иммунный ответ на активную репликацию, что может быть связано со **снижением продукции ИФ**. Цитотоксические Т-клетки становятся не эффективными, и деструкция гепатоцитов не прогрессирует.*

Показания для лечения вирусного гепатита В (Syed-Mohammed R.Jafry, Anna Suk-Found Lok. Clinics in liver Disease 2010.- Vol.14- p.425-438)

Лечение однозначно показано (пациентам с угрожающим повреждением печени независимо от уровня ДНК вируса В в сыворотке и активности АЛТ):

- * Острая печеночная недостаточность
- * Цирроз или клинические осложнения гепатита В
- * Выраженный фиброз с высоким уровнем ДНК вируса В в сыворотке
- * Положительный HBsAg у пациентов с запланированной химио- или иммуносупрессивной терапией

Лечение может быть показано:

- * HBeAg-положительный или отрицательный хр.гепатит В активный

Лечение не показано:

- * HBeAg-положительный хр.гепатит В в фазе иммунотолерантности
- * HBeAg-отрицательный хр.гепатит в фазе неактивного носительства.

Вирусный гепатит В

Диагноз

ХВГ – В ассоциированный с репликацией «дикого» штамма HBV (ДНК HB V+ HBeAq+)

1. С повышенным уровнем АлАТ, АсАТ

2. С нормальным уровнем АлАТ, АсАТ

3.ХВГ-В ассоциированный с репликацией «мутантного» штамма HBV (ДНК HB V+ HBeAq-)

Хр. Заб-е печени ассоциированное с нерепликативной фазой HBV (ДНК HB V - HBsAq+)

Схемы лечения

1. А-ИНФ 5-6 млн 3 раза в неделю 6 мес. Или 10мл 3 раза в неделю – 3 мес. Или ламивудин* 100 мг 1 раз в день 12 и более мес. или их комбинация.

2.Ламивудин* 100 мг 1 раз в день 12 и более мес

**3.Ламивудин* 100 мг 1 раз в день 12 и более мес
Симптоматические средства**

Симптоматические средства

*** Телбивудин («Себиво») 600мг 1 раз в сутки**

Когда можно прекратить лечение вирусный гепатит В

(Syed-Mohammed R.Jafry, Anna Suk-Found Lok. Clinics in liver Disease 2010.-Vol.14- p.425-438)

В идеале терапию следует проводить до исчезновения HBsAg. Однако вероятность этого события низка и составляет около 3 – 5 % через 3 – 5 лет терапии аналогами нуклеоз(т)идов и 5 – 10 % через 5 лет проведения курса терапии пегилированным интерфероном.

Схемы терапии хронического вирусного гепатита С

Диагноз

Схемы лечения

1. ХВГ С (РНК HCV +, HCV 1 или 4 генотип, вирусная нагрузка более 2 млн коп/мл, АлАТ, АсАТ более 1,5 – 2 норм)

2. ХВГ С (РНК HCV +, HCV генотип 2 или 3, вирусная нагрузка более 2 млн коп/мл, АлАТ, АсАТ более 1,5 – 2 норм)

1 вариант. а – ИНФ (Роферон А) 3 мл 3 раза в нед . + рибаверин 1 – 1,2 мг/сут , до 48 недель

Или ИНФ альфа 2а (Пегасис) 1 раз 180 мкг в неделю однократно + рибаверин 1 - 1.2 мг/сутки 24 – 48 недель

а – ИНФ 3 мл 3 раза в нед . + рибаверин 1 – 1,2 мг/сут 24 недели.

Или «Пегасис» 1 раз в неделю 180 мкг/в + рибаверин 800 мг/сутки неделю 24 недели

Эффективность лечения гепатита С

В.Т.Ивашкин, 2012

... частота положительного ответа на терапию не велика – 40% для генотипа 1 HCV.

У пациентов, инфицированных вирусом гепатита 2 и 3, частота получения положительного ответа значительно выше и достигает 80%.

Аутоиммунный гепатит

наиболее часто встречающееся аутоиммунное заболевание печени. Выделяют 3 типа АИ Гепатитов, которые отличаются распространенностью и характером ответа на терапию.

1 тип. Чаще болеют женщины 15 – 40 летнего возраста. Характеризуется прогрессирующим течением и хорошим ответом на иммуносупрессивную терапию. Этиология неизвестна. Характеризуется перипортальным или более обширным воспалением и некрозами. Выраженная **гипергаммаглобулинемия**. В сыворотке широкого **спектра антитела в т.ч. к гладким мышцам и АНФ** (антинуклеарный фактор). Последнее роднит его с СКВ, , поэтому его называли «люпоидным гепатитом».

Лабораторные критерии:

повышенная СОЭ

лейкопения, тромбоцитопения

анемия (смешанная)

билирубинемия выраженная

трансаминаземия значительная.

- Свойственны многообразные системные проявления: кожные васкулиты, полиартрит, полимиозит, лимфоаденопатия, фиброзирующий альвеолит, плеврит, перикардит, миокардит, тиреоидит Хасимото, гломерулонефрит, синдром Шегрена, язвенный колит, сахарный диабет и другие аутоиммунные проявления.

2 тип .Встречается у детей с 1 года. Характерный серологический показатель: **наличие антител к микросомам печени и почек (LKM-1)**.

3 тип. Составляет 20% от всех случаев АИГ. Характеризуется **антителами к растворимому печеночному антигену (SLA/LP)**. Плохо поддается иммуносупрессивному лечению.

Лечение аутоиммунного гепатита.

Используют одну из схем.

- Преднизолон 40-50 мг/сутки (или будесонид до 9 мг), до 10 недель, далее под контролем биохимических показателей активности дозу снижают 2,5 мг в неделю до 10 – 20 мг/сутки и оставляют её как поддерживающую до полной биохимической ремиссии. Если при попытке снижения до отмены появляются признаки рецидива дозу повышает. Поддерживающая гормональная терапия может быть от 6 мес. до 2 – 4 лет (А.С.Логинова, Ю.Е.Блока , 1987), Поддерживающую терапию можно давать через день в двойной дозировке. Отсутствие эффекта при применении ГКС может объясняться недостаточными начальными дозами.

Антисекреторные препараты.

- Преднизолон 15 - 25 мг сочетают с **азатиоприном 50 – 100 мг/сутки** эффективность 98%. Поддерживающая доза при стабилизации биохимических показателей 50 мг/сутки азатиоприна и 10 мг преднизолона. Длительность терапии как и в первом варианте. При прогрессировании лейкопении до 2 - 3 тыс. азатиоприн отменяют, возможно назначение стимуляторов лейкопоэза.

Лечение аутоиммунного гепатита (продолжение)

Используют одну из схем.

- Преднизолон 10 – 15 мг в сочетании с делагилем 0,25 – 0,5 г назначают при не резко выраженном гепатите. Далее преднизолон 5 мг и затем назначают только делагил. Длительность лечения от 6 мес. до 2 лет.

Более перспективно использовать ГКС БУДЕСОНИД, терапевтическая доза 3 мг 3р/сутки. Комбинация его с УДХК эффективна (96%)

- Монотерапия УДХК 20мг на кг веса – эффективность 90% (Жаркова М.С., 2010г)
(Урдокса, Урсосан, Урсофальк)

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ)

- **ПСХ – хроническое холестатическое заболевание печени, характеризующееся воспалением и фиброзом внутри – и внепеченочных желчных протоков. Необратимое поражение желчных протоков приводит к холестазу, циррозу, печеночной недостаточности и преждевременной смерти.**
- **Радикальный метод лечения – трансплантация печени.**
- **Вторичный СХ – следствие хирургических вмешательств на желчных путях, ЖКБ, травмы, химиотерапия, раковые заболевания, амилоидоз, НЯК и болезнь Крона.**

ПСХ

- Диагностика на основании клинических проявлений – кожный зуд, желтушность, астенический синдром.
- Диагностические критерии: повышение щелочной фосфатазы, изменения желчных путей при холангиографии в виде четок, данные биопсии, исключение вторичного СХ.
- **Морфология: одновременно обнаруживаемые -** фокальные некрозы, междольковые воспалительные изменения, выраженная пролиферация желчных протоков. Фиброзы портальных трактов. Внутريدольковый холестаз. Повреждение междольковых желчных протоков вплоть до обтурации протоков. Наличие гранул более характерно для ПБЦ.
- Определение **антимитохондриальных антител методом нРИФ – основной метод диагностики ПСХ и ПБЦ**, чувствительность близка к 100%. Обычно сочетается с антинуклеарным фактором у 70 -80% пациентов.
- Лечение: Урсодеоксихолиевая кислота, холестирамин, плазмаферез, фенобарбитал, гемосорбция.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПЕЧЕНИ

★ После крупных операций, травм, требующих множественных переливаний крови может развиваться **многофакторная смешанная гипербилирубинемия**. Причина – увеличенная билирубиновая нагрузка и сниженная способность печени к элиминации билирубина. Этому способствует гипоксия печени, гемолиз, сепсис, рассасывание гематом, переливание крови. Тяжелая желтуха сопровождается непостоянным увеличением трансаминаз и щелочной фосфатазы. Истинная печеночная недостаточность – явление редкое, и синдром обычно медленно, но полностью излечивается.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПЕЧЕНИ

**★ Доброкачественный
послеоперационный**

внутрипеченочный холестазаз –

**холестатическая реакция, связанная с
непроходимостью желчных путей из-за**

**внутрибрюшных осложнений при
объемных операциях на брюшной**

полости , по поводу сердечно-сосудистых
заболеваний , или с действием лекарств,

назначенных после операции.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПЕЧЕНИ

- ★ Преходящая гипотензия во время анестезии или гипотензия связанная с операционным шоком может вызвать острый **центризоноальный некроз**, проявляющийся быстрым увеличением трансаминаз (часто более 1000 ЕД/л). Желтуха слабая. Это **ишемический гепатит**, он не является истинным воспалительным некрозом. Для него характерно обратное развитие в течение нескольких дней.

Кроме вирусов, этиологическую роль в развитии заболеваний печени играют **ТОКСИЧЕСКИЕ вещества (ксенобиотики)**, гормональные и метаболические нарушения, хронические заболевания пищеварительного тракта, ведущие к развитию стеатоза и стеатогепатита.

Нераспознанным стеатозом печени обусловлены 60-80 % случаев цирроза неясной этиологии. По мере индустриализации возрастает количество токсических поражений, вследствие загрязнения окружающей среды, профессиональными и бытовыми вредностями.

Но основное, особе место занимают алкоголь и лекарственные средства. **Более 1000 торговых марок медикаментов (Е.В.Журавлев и соавт.,1998г.): Н П В С , противотуберкулезные, антиретровирусные средства, противоопухолевые и психотропные препараты (нейролептики: аминазин, галоперидол и др.), цитостатики, статины и другие обладают гепатотоксическим свойством.**

Морфологических критериев диагностики токсического агента нет. Во всех случаях обнаруживают различной степени выраженный стеатоз, фиброз, очаговые некрозы, тельца Маллори, холестаза, зависящий от длительности действия токсического вещества, его количества и его физико-химических свойств.

Токсические гепатиты в промышленности и в быту шифр МКБ К 71

- **Хлорированные углеводороды** – четыреххлористый углерод, хлороформ, дихлорэтан, тетрахлорэтан, хлорэтан, трихлорэтилен, дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ) этилхлорид, хлорметил. Проникают через легкие и кожу
- **Хлорированные нафталины и дифенилы** – галовакс, савол . Применяют как изоляторы и в электронной промышленности. Проникает через кожу и легкие.
- **Бензол, его гомологи и производные** – нитробензол, тринитротолуол, анилин, стирол, ксилол, толуол. Попадают через легкие , кожу.
- **Металлы и др. неорганические элементы** – свинец, мышьяк, фосфор, ртуть, золото, марганец, железо. Проникают через пищеварительный тракт.
- **Пестициды** – ртуть-, хлор-, фосфорорганические соединения. Причина как острых так и хр. отравлений. Проникают через Ж.К.Т.
- **Мономеры, используемые для получения полимерных материалов, пластмасс.** Нитрил акриловой кислоты, диметилформамид, эпоксидные смолы.
- **Гидразин и его производные.** Используется от ракетного топлива до фармации (тубазид). **МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ГЕПАТИТЫ**
- **полигексаметиленгуанидина гидрохлорид** – в спиртсодержащей жидкости «Кристалл», «Можжевельный спирт» - П.И.Ратникова, 2007 г. Челябинск

Основные механизмы токсического поражения: перекисное окисление липидов, денатурация белков, истощение запасов АТФ, нарушение функции митохондрий, разрушение клеточного скелета и блокада мембранных рецепторов. Митохондрии и цитохром P-450 - основные точки приложения.

Особенности хронических токсико-химических поражений печени

- Токсический гепатит никогда не протекает изолированно, всегда можно найти симптомы хронической интоксикации, вызванной ядом в условиях производства.
- Симптоматика токсических гепатитов часто бедная, протекает относительно благоприятно, прогрессирует медленно, ярко выражен синдром элиминации – нет яда прекращается интоксикация и наблюдается регресс симптомов
- В результате хронической интоксикации развивается жировая дистрофия, может быть стеатогепатит, но протекает благоприятно. При продолжающейся интоксикации может прогрессировать до фиброза – склероза – цирроза.
- Цирроз формируется редко и как правило в содружестве с вирусным гепатитом или на его фоне.

Лечение токсических гепатитов

- Прекращение контакта с токсическим веществом
- Энтеросорбенты («ПОЛИСОРБ» и др.) при попадании внутрь
- Гепатопротекторы: эссенциальные фосфолипиды, S-адеметионин, урсодезооксихолиевая кислота, орнитин аспартат, флумецинол («зиксорин»). Назначаются в зависимости от клинических проявлений и особенностей токсикации.
- Стеатоз и стеатогепатит при токсическом гепатите не отличается от алкогольного или диабетического и лечится по программе этих заболеваний (тиоктоновая кислота, преднизолон коротким курсом)

Статиновый гепатит

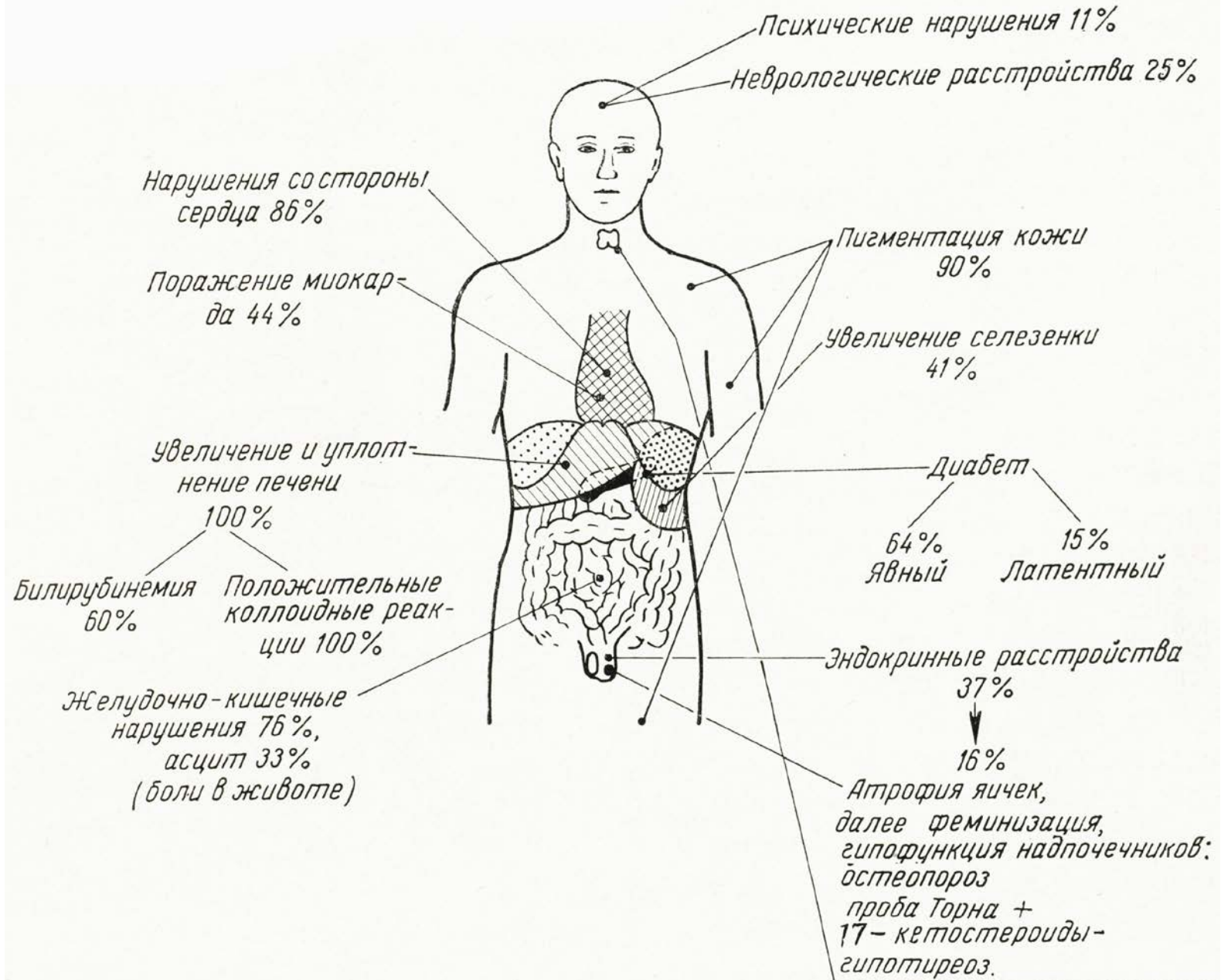
Пациентам с гиперлипидемией показано назначение статинов (аторвостатин, ловастатин, симвастатин, атракикс, липримар), которые в 1 – 5% случаев являются причиной повышения АЛТ и АСТ (биохимический признак гепатита), развитие диспепсий: метеоризм, тошнота, боли в животе (Лазебник Л.Б. и др., 2009). При трансаминаземии выше трех норм, как правило статины отменяют или снижают дозу. При этом наблюдается снижение уровня трансаминах, исчезновение выше указанных симптомов. Но, отмена или снижение дозы статинов, как правило, ведет к восстановлению дислипидемии.

С целью профилактики развития медикаментозного гепатита, холестаза, прогрессирования стеатоза, целесообразно **одновременно назначать гепатопротектор – урсodeоксихоливу ю кислоту (Урсосан) 10 – 15 мг/кг. Контролировать уровень АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ до назначения препарата и в процессе курации. при повышении АСТ/АЛТ выше 3 норм, необходимо оставить УДХК, и по мере нормализации вновь добавить статины.**

ГЕМОХРОМАТОЗ

- **Наследственное** (врожденное) заболевание, обусловленное усиленным поглощением тонкой кишкой железа (механизм которого неизвестен) и накоплением его в тканях. Последующее повреждение тканей и нарушение функции органов. **Приобретенный Гемохроматоз** на фоне талассемии или сидеробластической анемии.
- Болеют чаще мужчины, возраст 50 – 60 лет, распространенность 5%
- Факторы риска: алкоголь, искусственный гипервитаминоз С, повторные переливания крови
- Патоморфология: эпидермис истончен, в клетках много мелатонина. Железо откладывается в **поджелудочной железе** (панкреатит), **печени**: в начале в перипортальных зонах и позже в желчных капиллярах и Купферовских клетках, что приводит к развитию фиброза – цирроза печени.

Частота симптомов при гемохроматозе



Лечение гемохроматоза

- Диета: исключить продукты , содержащие большое количество железа, алкоголь, употребление вит. С
- Выведение железа из организма: кровопускание по 500 мл 1 – 2 раза в неделю в течение 2 – 3 лет под лабораторным контролем уровня гематокрита до 36%, сывороточного трансферина 200 – 400 мг/дл , ферритина 4 – 665 мкг/л , железа 35 -170 мкг/дл (6,3 -30,1 ммоль/л) . При нормализации показателей кровопускания примерно 1 раз в 3 месяца.
- Лечение вторичных поражений симптоматическое: артралгии – НПВС, коррекция гормональных нарушений.
- Противовирусная терапия хр.вирусного гепатита на фоне гемохроматоза нецелесообразна.

Болезнь Вильсона – Коновалова

Гепатолентикулярная дегенерация

Дистрофия гапатоцеребральная

Наследственно обусловленная ферментопатия. Нарушен биосинтез церулоплазмينا ответственного за транспорт меди в организм.

- **Клиника:** Хронический гепатит без маркеров вируса. Трансаминаземия умеренная, но выраженные гепатоцеллюлярные некрозы в биоптатах. Цирроз печени с последующей печеночной недостаточностью. Неврологические расстройства (поражение чечечвицеобразного ядра) – стволовые и мозжечковые расстройства, экстрапирамидная ригидность, гиперкенизы, остеопороз, расстройства психики.
 - **Достоверная диагностика:** снижение уровня сывороточного церулоплазмينا. Биопсия печени. Протеинурия, аминоацидурия, глюкозурия, гиперкальциурия, гиперфосфатурия, гемолитическая анемия. Обнаружение кольца Кайзера – Флейшера.
 - **Лечение:** Вода дистиллированная. D – пенициллинамин -250-500мг/сутки в четыре приема под контролем 24-часовой экскреции меди добиваясь значений 200 – 5000 мкг/сутки. При переносимости дозу еженедельно повышают на 250 мг до 2 г. Поддерживающая доза 0,75 -1,25 г/сутки.
- Симптоматическая терапия.
ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ.

Классификация гепатопротекторов (Оковитый С.В. 2007г., Ушкалова Е.А. 2006г)

Идеальных гепатопротекторов нет.

- **Растительные полифенолы.** Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши (гепабене, легалон, карсил, гепатофальк-планта, силибор), и других растений (хофитол). **Убедительных доказательств гепатопротекторного действия нет.**
- **Фосфолипидные и липосомальные вещества.** Препараты содержащие эссенциальные фосфолипиды (эссенциале, фосфоглив, эсливер)
- **Синтетические препараты.** Препараты разных групп (метадоксин, адеметионин, урсодеоксихолиевая кислота, липоевая кислота, орнитин и др. комбинированные препараты).

Урсодезоксихолиевая кислота

«УРСОСАН», «УРСОФАЛЬК» являющаяся эпимером хенодеоксихолевой кислоты, составляет 2% от желчных кислот человека обладает желчегонной активностью

- Показана при всех заболеваниях печени ,сопровождающихся холестазом
- Способствует растворению холестериновых камней
- Стабилизирует структуру мембраны и защищает клетку от повреждения
- Ингибирует всасывание желчных кислот в кишечнике
- Индуцирует образование желчи, богатой бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи и стимулирует выведение токсичных желчных кислот через кишечник
- Снижает синтез холестерина в печени его всасывание в кишечнике
- Уменьшает ЛИТОГЕННОСТЬ желчи
- Воздействует на иммунологические процессы (уменьшается экспрессия антигенов гистосовместимости HLA –1 , HLA-2 на гепатоцитах и холангиоцитах , снижается активность иммуноглобулинов Ig M) и уменьшается выраженность патологических реакций в печени.

У больных вирусным гепатитом снижается уровень хенодеоксихолиевой кислоты (в выделяемой желчи) и снижению хелатохолестеринового коэффициента (что способствует образованию холестериновых сгустков – камней). Кроме того, это свидетельствует о билиарной недостаточности и нарушению дуоденальной фазы пищеварения. Назначение урсодеоксихолиевой кислоты компенсирует этот недостаток.

Эссенциальные фосфолипиды – природные ненасыщенные жирные кислоты (из лецитина), которые восстанавливают нормальный метаболизм гепатоцитов за счет нормализации структурно-функциональной целостности мембран печёночных клеток – формируют двойной липидный слой в мембранах клеток.

Клинические доказанные эффекты:

уменьшает уровень печеночных ферментов

ослабляет перекисное окисление

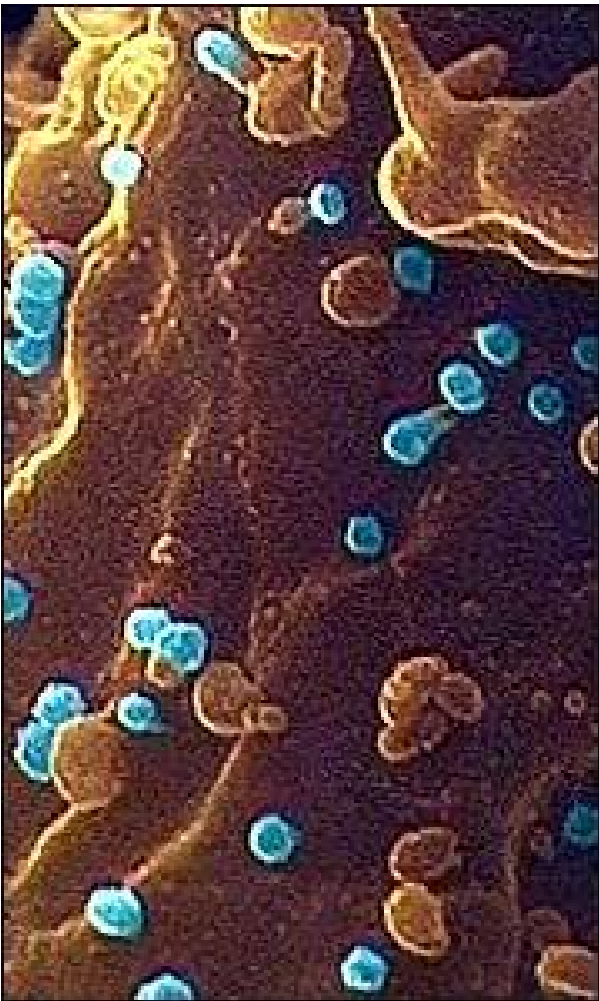
уменьшает степень выраженности мембранных повреждений

ускоряет регенерацию гепатоцитов

улучшает процессы метаболизма в печени и прекращает прогрессирование алкогольного поражения печени. Способствует регрессу тяжелых повреждений в форме генерализованного фиброза (цирроза)

предохраняет печень от воздействия токсических веществ и медикаментов

**Глицирризиновая кислота – действующее
вещество корня солодки :
противовоспалительное,
адренокортикоподобное действие,
универсальное противовирусное средство.**



- **Прямое присоединение к поверхности вируса, обволакивание и инактивация**
- **Угнетение размножения вируса на ранней стадии**
- **Активизация иммунитета**

Эссенциальный фосфолипид + глицирризиновая кислота – «ФОСФОГЛИВ»

**S – аденозил- L-метионин (адеметионин) «ГЕПТРАЛ» ,
«Гептор», метионин**

**Природное вещество из тканей живых организмов.
Улучшает функцию гепатоцита, повышает продукцию
антиоксидантов (цистеина, глутатиона), обладает
антифибротической активностью.**

**Обладает антихолестатическим и антидепрессорным,
регенерирующим действием.**

**Показан при токсических гепатитах, АБП и пациентам с
депрессивными расстройствами, появляющимися в
период исключения алкоголя.**

**«ГЕПТРАЛ» первоначально вводится в/в или в/м , 5 – 10
мл (400 – 800 мг) 10 дней а затем 400 – 800 мг (1 – 2 таб) 2
раза в день 2 месяца.**

Показан при артралгиях у б-х хроническим гепатитом, циррозом.

**Показан для лечения артрозоартритов , как самостоятельного
заболевания так и как сопутствующего при хроническом гепатите
(стимулирует синтез протеогликанов и регенерацию хрящевой ткани).**

ТИОКТОНОВАЯ КИСЛОТА –
«альфа – Липоевая кислота 0,5% - 4 мл».

**Гепатопротективное, дезинтоксикационное
гипохолестеринемическое,
гиполипидемическое, антиоксидантное
действие**

(алкогольная полинейропатия !)

Используют при гепатите А, стеатозе печени,
алкогольном поражении печени

«Берлитон» 300 ЕД для в/в 1 – 2 недели, далее
«Берлитон» 300 орал - 300-600 мг /сутки 2 месяца
или более. «Тиогаμμα», «Эспа- липон».

МЕТАДОКСИЛ

Показания: токсическое поражение, алкогольный и неалкогольный стеатоз, коррекция гепатотоксического действия химиотерапии до 2 суток

Мембраностабилизирующий эффект обусловлен на способности восстанавливать соотношение насыщенных и ненасыщенных свободных жирных кислот. В результате повышается устойчивость гепатоцитов к действию перекисного окисления липидов, которое возникает при воздействии различных токсических агентов.

Дезинтоксикационный эффект обусловлен активацией ферментов печени, участвующих в метаболизме этанола – алкогольгидрогеназы и ацетальдегиддегидрогеназы, что ускоряет процесс выведение этанола и ацетальдегида из организма.

Предотвращает накопление триглицеридов в гепатоцитах, препятствует образованию фибронектина и коллагена, что замедляет процесс формирования цирроза.

Снижает психические и соматические проявления похмельного синдрома, купирует абстинентный синдром.

Улучшает функцию мышления.

Оказывает неспецифическое антидепрессивное и анксиолитическое действие, снижает влечение к алкоголю.

Орнитина аспартат «Гепа-мерц»

**Участвует в орнитиновом цикле мочевинообразования
Кребса (биосинтез мочевины из амиака)**

Способствует выработке инсулина и СТГ.

**Улучшает дезинтоксикационную функцию печени,
понижает повышенный уровень амиака в плазме.**

**Улучшает белковый обмен при заболеваниях,
требующих парентерального питания**

**Показания: острые и хронические заболевания печени,
сопровождающиеся гипераммониемией, печеночная
энцефалопатия (прекома или кома).**

Применяют внутрь или в/в 20 – 40 г в сутки

Ремаксол (Россия). *ГЕПАТОПРОТЕКТОР*

В 1л = янтарная кислота - 5.28 г, меглюмин (N-метилглюкамин) - 8.725 г инозин (рибоксин) - 2 г, метионин - 750 мг, никотинамид – 250мг *Вспомогательные вещества*: натрия хлорид, калия хлорид, магния хлорид, натрия гидроксид, вода д/и. Улучшается **энергетическое обеспечение гепатоцитов**, увеличивается **синтез макроэргических соединений**, повышается **устойчивость мембран гепатоцитов к перекисному окислению липидов**, восстанавливается активность ферментов **антиоксидантной защиты**. Ремаксол **снижает цитолиз**. Вводят только в/в капельно в суточной дозе от 400 мл до 800 мл в течение 3-12 дней

Реамберин Россия.

200 и 400 мл во флаконах. **Антигипоксическое и детоксицирующее** средство при острых интоксикациях различной этиологии

Реамберин вводится взрослым до 800 мл в сутки только в/в капельно со скоростью не более 90 кап/мин (4–4,5 мл/мин). В зависимости от степени тяжести заболевания курс введения препарата до 11 дней.

Цитофлавин® Россия. Применяют только внутривенно капельно в разведении на 100-200 мл 5-10 % раствора декстрозы или 0,9 % раствора натрия хлорида.

При токсической и гипоксической энцефалопатии, ОНМК и его последствиях, препарат вводят в объёме 10 мл на введение два раза в сутки через 8-12 часов в течение 5 дней. При коматозном состоянии в объёме 20 мл на введение в разведении на 200 мл раствора декстрозы

Цитиколин «цераксон®» [Nycomed](#)

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг в 4 мл:

способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, ингибирует действие фосфолипаз, препятствуя избыточному образованию свободных радикалов, а также предотвращая гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза – при ОНМК, его последствиях, и др. энцефалопатиях