

**Конспект лекции для студентов 4 курса лечебного факультета по дисциплине
«Факультетская терапия» «Хронические диффузные заболевания печени.
Хронические гепатиты».**

Проф. Кривошеев А.Б.

Актуальность проблемы. Вирусные гепатиты - это группа инфекционных заболеваний печени с различными механизмами передачи, вызываемые мельчайшими внутриклеточными паразитами – вирусами. К настоящему времени наиболее полно изучены вирусы гепатитов А, В, С, D, G, E, F, активно изучаются вирусы TTV и SEN. По данным ВОЗ 1/3 населения мира инфицирована различными видами гепатотропных вирусов. По экспертным оценкам имеется 400 млн. носителей вируса гепатита В (HBV) и 300 млн. носителей вируса гепатита С (HCV), из которых до 97,8% - это лица в возрасте 19-39 лет. Из общего числа инфицированных HBV не менее 21,1 млн. нуждаются в лечении, на долю хронического вирусного гепатита С приходится более 70 % всех хронических заболеваний печени. HCV является также этиологическим фактором 40% случаев цирроза печени и 60-70% гепатоцеллюлярной карциномы.

ПУТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ ГЕПАТОТРОПНЫМИ ВИРУСАМИ

- Половой (гомо- и гетеросексуальный) до 40% особенно при HBV
- Перинатальный (беременность, роды) HBV
- Переливание крови и ее компонентов
- Гемодиализ
- Инъекции нестерильными иглами (наркоманы)
- Повреждение кожных покровов (медицинский персонал)
- Татуировки, проколы ушей, маникюр и др.
- Передача со слюной, укусы
- Трансплантация органов

Хронический гепатит это диффузное воспалительное заболевание печени длительностью более 6 месяцев, морфологически характеризующееся различной степенью выраженности дистрофии и некроза гепатоцитов, междольковой и внутридольковой воспалительно - клеточной инфильтрацией. Фиброзом стромы и сохранением общей архитектоники печени.

Классификация	хронических	гепатитов
(Лос-Анджелес, США, 1994 г.)		

По этиологическим и патогенетическим критериям:

1. Хронические вирусные гепатиты В, С, D, микст-инфекция
2. Неопределенный хронический вирусный гепатит
3. Криптогенный хронический гепатит
4. Аутоиммунный гепатит (тип I – анти-SMA и анти-ANA;
тип II – анти-LKM; тип III – анти-SMA и др.)
5. Лекарственный гепатит

Степень активности:

1. Минимальная; 2. Слабая; 3. Умеренная; 4. Выраженная

Стадии:

0 – без фиброза;

1 – слабовыраженный перипортальный фиброз;

2 – умеренный фиброз с портопортальными септами;

3 - выраженный фиброз с портоцентрными септами;

4 – цирроз печени

Симптомы гепатита С

- Слабость,
- Плохое самочувствие,
- Утомляемость, недомогание, прогрессирующее снижение трудоспособности,
- Нарушение сна,
- Снижение аппетита, похудание,
- Иногда отмечается субфебрилитет,
- Увеличение и уплотнение печени
- Мышечные и суставные боли
- Внепеченочные проявления

Маркеры гепатита С

- Суммарные АТ HCV положительные;
- HCV-РНК положительные;
- Генотип 1a, 1b, 2a, 2b и 3a;
- Вирусная нагрузка от 10^3 до 10^6 копий/мл.

Симптомы гепатита В

- часто имеет клинически сглаженное моносимптомное течение,
- чаще протекает без желтухи.
- быструю утомляемость, ухудшение общего самочувствия, слабость, головные боли, снижение толерантности к обычным физическим нагрузкам, чувство усталости уже в утренние часы.
- Реже присоединяются диспепсические расстройства - ухудшение аппетита, горечь во рту, подташнивание, тяжесть в эпигастральной области.
- непостоянно субфебрилитет,
- аллергические реакции, миалгия, арталгия, зуд кожи, геморрагический синдром.

Маркеры гепатита В

- HBV-ДНК – абсолютный критерий репликативной инфекции и вирусемии.

- HBsAg –является первым маркером, который появляется в крови при острой HBV-инфекции. Персистирование HBsAg в крови в течение более 6 месяцев указывает на хроническую HBV-инфекцию.
- HBcAg – можно получить специальным разрушением вириона.
- HBeAg –индикатором вирусной репликации, контагиозности крови и активности острой и хронической HBV-инфекции.
- Анти- HBs Они служат маркером иммунного ответа и разрешения острой HBV-инфекции.
- Анти-HBc указывает на недавно перенесенную HBV-инфекцию.
- Анти-HBe – это антитела к HBeAg. Элиминация HBeAg в сочетании с появлением Анти-HBe (сероконверсия) обычно ассоциируется со стойким подавлением репликации вируса

Инструментальные методы диагностики

1. Ультрасонография (УЗИ):

- размеры печени и селезенки
- диаметр v. Porte, v. Lienalis
- признаки жировой дистрофии
- объемные образования

2. КТ. Позволяет определить те же параметры. Исследование более дорогостоящее, имеется лучевая нагрузка. Поэтому всем больным проводить нецелесообразно.

3. Радиоизотопное исследование (сцинтиграфия) печени с радиоактивным золотом или технецием. При хроническом гепатите дает недостаточную информацию.

4. ФГС (гастроскопия) проводится всем больным, т.к. возможны эрозивно-язвенные поражения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, а также регистрация варикозно расширенных вен пищевода.

Лабораторные исследования

При ХГ из многочисленных биохимических тестов, которые характеризуют функцию печени наибольшее значение имеют аминотрансферазы – АсАТ и АлАТ. Именно по уровню аминотрансфераз (в большей степени АлАТ)оценивают активность воспалительного процесса в печени:

- 1. Минимальная активность процесса АлАТ < 3 норм.
- 2. Умеренно выраженная активность АлАТ составляет 3-10 норм
- 3. Выраженная активность АлАТ>10 норм.

Морфологическое исследование

В настоящее время показания к проведению биопсии печени у пациентов хроническими гепатитами значительно расширены.

Основные из них:

1. Патоморфологическое подтверждение диагноза ХГ

2. Выявление маркеров ХГ различной этиологии
3. Определение степени активности ХГ
4. Определение стадии процесса
5. Определение показаний к терапии ХГ
6. Контроль за эффективностью терапии ХГ по патоморфологическому исследованию парных биопсий.

Лечение

Показания для противовирусной терапии при хроническом гепатите В

- Повышение активности АлАТ в 2 раза и более;
- Умеренная или высокая активность печеночного процесса по данным биопсии;
- Наличие перипортального фиброза;
- Концентрация HBV-ДНК $> 10^5$ копий в 1 мл или > 203 МЕ/мл
- Небольшая длительность заболевания (менее 5 лет)
- Молодой возраст (менее 45 лет)
- Отсутствие гистологических признаков ЦП
- Низкая активность аминотрансфераз (не более 3 норм)

Противопоказания для противовирусной терапии при хроническом гепатите В

- Декомпенсированный ЦП
- Тяжелые сопутствующие заболевания ССС
- Психические заболевания
- Наркомания
- Алкоголизм
- Аутоиммунные заболевания
- Хроническая болезнь почек тяжелой степени (4-5 ст.)

Цель противовирусной терапии хронического гепатита В

- Подавление репликации HBV (сероконверсия HBeAg \rightarrow HBeAb, исчезновение HBV-ДНК из сыворотки и ткани печени);
- Уменьшение воспалительных изменений в ткани печени (нормализация активности аминотрансфераз, уменьшение индекса гистологической активности);
- Уменьшение степени фиброза печени

Для лечения хронического гепатита В применяются

- Стандартный интерферон- α – обладает широким иммуномоделирующими свойствами и подавляет репликацию вируса
- Пегилированный интерферон $\alpha 2a$ – обладает свойствами стандартного интерферона- α . Однократное введение препарата обеспечивает эффект в течение недели (48 нед)
- Тимозин – иммуностимулятор, усиливающий специфический Т-хелперный ответ;
- Ламивудин 100 мг – аналог нуклеозидов, ингибирующий ДНК-полимеразу и обратную транскрипцию

- Телбивудин (Себиво) 600 мг – Гепатит В с подтвержденной репликацией вируса и активным воспалительным процессом в печени
- Энтекавир (Бараклюд) 0,5 и 1,0 мг - Подавляет репликацию вируса гепатита В, предотвращает развитие резистентности, активен в отношении резистентных к ламивудину штаммов вируса гепатита В

Цель противовирусной терапии хронического гепатита С

- Подавление репликации и элиминация HCV (исчезновение HCV-РНК из сыворотки крови и ткани печени);
- Предотвращение прогрессирования заболевания
- Уменьшение воспалительных изменений в ткани печени (нормализация активности аминотрансфераз, снижение активности индекса гистологической активности)
- Снижение степени фиброза печени

Противопоказания для проведения противовирусной терапии С

- Декомпенсированный цирроз печени (класс С по Чайлд-Пью);
- Асцит;
- Варикозное расширение вен пищевода и опасность кровотечения;
- Энцефалопатия;
- Аутоиммунные заболевания (аутоиммунный гепатит, тиреоидит и др.);
- Заболевания сердца, легких, почек в стадии декомпенсации;
- Психические заболевания в анамнезе;
- Беременность;
- Заболевания крови (гемоглобинопатии)
- Активная наркомания

Рекомендации Европейской ассоциации специалистов по лечению ХГС с учетом имеющегося генотипа

ПегИФН/рибавирин + софосбувир: 12 нед. (A1)
ПегИФН/рибавирин + симепревир: 12 нед., далее 12 нед. ПегИФН/рибавирин ранее не леченым пациентам или пациентам с рецидивом после лечения (A1), или 36 нед. пегИФН/рибавирин пациентам с предыдущим частичным ответом и при нулевом ответе (B1)
ПегИФН/рибавирин + даклатасвир (только генотип 1b; B1): 12 нед, далее 12 нед ПегИФН/рибавирин или следующие 12 нед. пегИФН/рибавирин + даклатасвир (терапия согласно вирусологическому ответу) (B2)
Софосбувир + рибавирин: 24 нед. только для пациентов с непереносимостью/противопоказаниями для интерферона, когда другие варианты без интерфероновой терапии недоступны (B2)
Софосбувир + симепревир: 12 нед. (рибавирин может быть добавлен для «неответчиков» на предыдущий курс пегИФН/рибавирин и пациентов с циррозом (B1)
Софосбувир + даклатасвир: 12 нед. у ранее не леченных пациентов; 24 нед. у ранее леченных пациентов (включая не ответивших на терапию телупревиром/боцепревиром), рибавирин может быть добавлен «неответчикам» и больным циррозом печени (B1)

Софосбувир + рибавирин: 24 нед. (неприменимо (без альтернативы) для ранее леченных больных циррозом) (A2)

ПегИФН/рибавирин + софосбувир: 12 нед. (A2)

Софосбувир + даклатасвир: 12 нед. (24 нед. для ранее леченных пациентов) (B1)
