

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
Кафедра факультетской терапии

Хронический гепатит

Профессор Галиева Г.А.

Уфа, 2022

Хронический гепатит.

Определение

- **Хронический гепатит - полиэтиологический диффузный воспалительный процесс в печени, продолжающийся более 6 месяцев, характеризующийся некрозами печеночных клеток, гистиолимфоцитарной инфильтрацией портальных полей, гиперплазией звездчатых ретикулоэндотелиоцитов, умеренным фиброзом в сочетании с дистрофией гепатоцитов при сохранении архитектоники (дольковой структуры) печени**

Эпидемиология ХГ.

- В мире насчитывается **350 млн. носителей HBs Ag**, у **3-7%** (биопсия) **цирроз печени, 30-35% -хронические гепатиты.**
- ВОЗ: **100 - млн. лиц с признаками гепатита С, в этой категории 60-70% - хронический гепатит С**
- **Аутоиммунные гепатиты:** в Северной Европе **170 на 1 млн населения**

ХГ. Эпидемиология

Распространенность ХГВ в различных регионах мира вариабельна. Выделяют три категории стран с учетом уровня данного показателя:

- страны с низкой распространенностью (США, страны Западной Европы, Австралия и Новая Зеландия), HBsAg в сыворотке крови выявляют примерно у 0,1-2% обследуемых;
- страны со средней распространенностью (страны средиземноморского региона, Япония, Индия, Сингапуре), HBsAg – у 3-5% обследуемых;
- страны с высокой распространенностью (страны Юго-Восточной Азии, африканские страны, расположенные южнее Сахары), HBsAg – у 10-20% населения.

ХГ. Эпидемиология

- По оценочным данным в мире у 1% населения (порядка 71 млн человек) выявляются антитела к ВГС (anti-HCV), среди которых 2/3 хронически инфицированы, и 1/3 выздоровели самостоятельно или вследствие излечения.
- Заболевание шире распространено в Африке и Азии (почти 3% населения), в то время как в Америке и Европе оно выявляется у 1,5-2,0%.
- Достоверная распространённость ХВГС в РФ остаётся неизвестной, расчетное число пациентов может достигать 4,9 млн. По данным Роспотребнадзора в субъектах РФ по состоянию на 01.01.2017 на диспансерном учёте состояло 591 830 пациентов с ХВГС

Этиология гепатитов

- Гепатотропные вирусы:

HAV, HBV, HCV, HEV, HDV,

Вирус гепатита В - HBV (ДНК-содержащий вирус)

Вирус гепатита D - HDV,

преимущественно парентеральный и половой пути передачи, от матери к плоду

Вирус гепатита С – HCV (РНК-содержащий вирус)

парентеральный (шприцевой, посттрансфузионный)

HAV, HEV – вирусы гепатита А и Е – не бывают причиной ХГ

Антигены вируса гепатита В

- **Ядерный антиген (HBsAg)** – 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.

Антигены вируса гепатита В

- **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.

Вирус гепатита С (HCV) – РНК-содержащий вирус

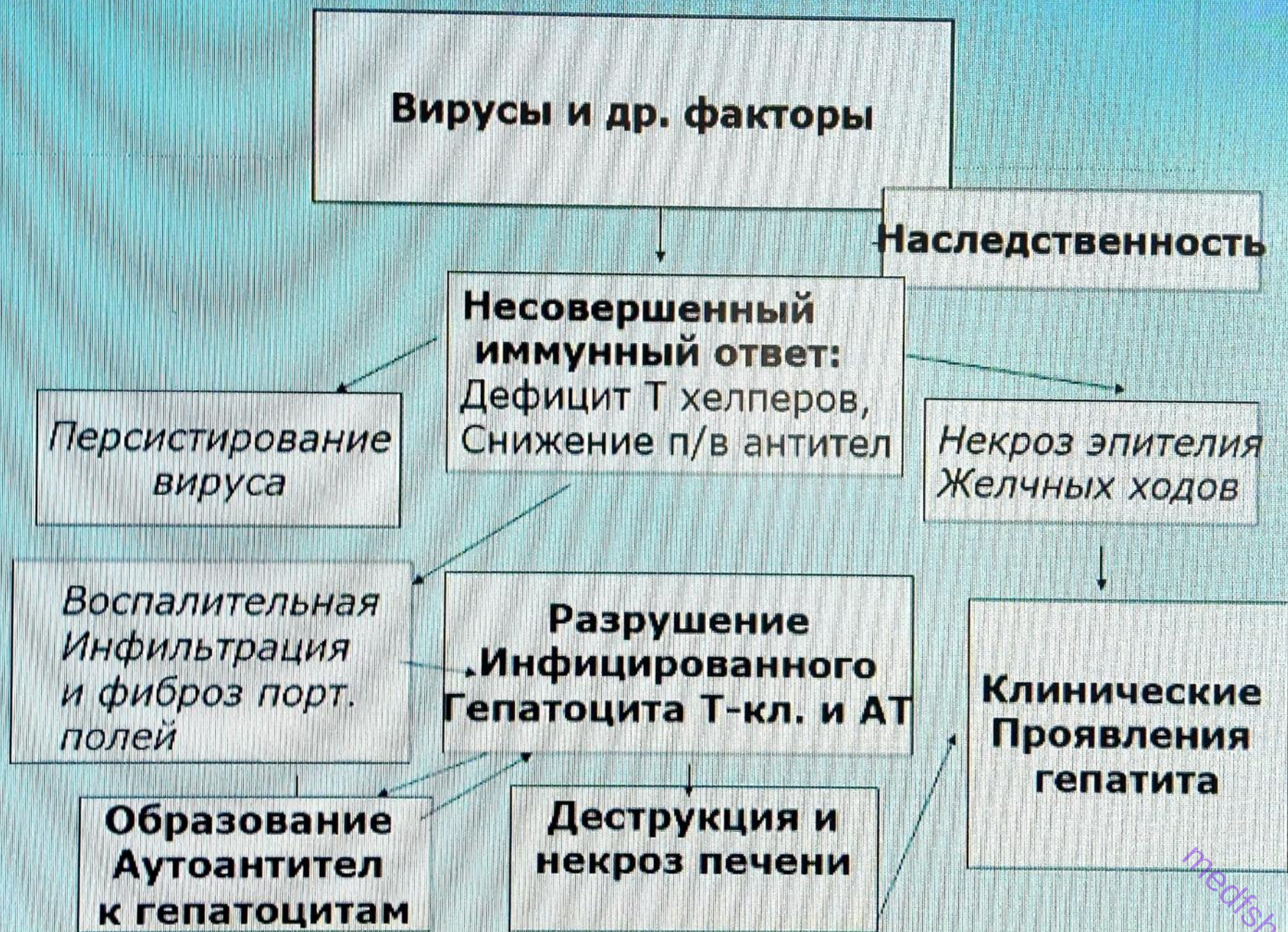
- HCV оказывает прямое цитотоксическое действие
- Вирус гепатита С обладает высокой лимфотропностью, геном обнаруживают в различных органах: селезенка, лимфоузлы, поджелудочная железа, костный мозг, мышцы и др., - это причина хронизации, длительной репликации и многогранности клинических проявлений.

Вирус гепатита D (ВГД) – РНК-содержащий вирус

- Вирус гепатита D является РНК-содержащим вирусом, обладает высокой инфекциозностью, является дефектным вирусом-спутником вируса гепатита В (вируса-помощника), требующим наличия поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) для построения оболочки и жизненного цикла (входа в клетку, секреции из клетки).

Факторы риска вирусного гепатита

- Инъекционная наркомания
- Переливание крови и её компонентов
- Стоматологические манипуляции и хирургические вмешательства
- Профессиональный – медицинские работники
- Беспорядочные сексуальные контакты и др.



Патогенез гепатитов.

Вирусная персистенция

- Существует в двух фазах:
- **А. Вирусная репликация** – воспроизведение вирусной ДНК (РНК), сопровождающееся цитолизом гепатоцитов, клинической активностью, маркерами активности (см далее)
- **Б. Вирусная интеграция** – встраивание ДНК (РНК) вируса в геном гепатоцита, нет признаков цитолиза, клинической активности, отсутствие маркеров активности в крови

Этиология гепатитов.

- **Гепатотоксичные препараты:** (более 1000 торговых марок медикаментов)
- **Антибиотики**- тетрациклины, аминогликозиды, противотуберкулезные АБ- рифампицин, изониазиды
- **Салуретики** (тиазидные)
- **Психотропные** (галоперидол, фенотроп и т.д.)
- **НПВС** (салицилаты, парацетамол, индометацин)
- **Цитостатики** (метотрексат и др.)
- **Гормональные контрацептивы**
- **Статины**

Основной механизм токсического действия вызван развитием внутрипеченочного холестаза, реже прямым повреждением гепатоцитов

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.

КЛАССИФИКАЦИЯ

(Лос-Анджелес, 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

КЛАССИФИКАЦИЯ

(Лос-Анджелес, 1994 г.)

По этиологии и патогенезу:

- 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

Классификация гепатитов

– По степени активности:

- **Минимальная (персистирующий ХГ)**
- **Слабо-выраженная**
- **Умеренно-выраженная**
- **Выраженная (активный ХГ)**

Классификация гепатитов

(морфологическая)

По стадии

- 0 – без фиброза
- 1 – слабовыраженный перипортальный фиброз
- 2 – умеренный фиброз с портокавальными септами
- 3 – выраженный фиброз с портоцентральными септами
- 4 – цирроз печени

Классификация гепатитов

По фазам (при вирусном гепатите)

- А. Репликация
- Б. Интеграция

Пример формулировки диагноза:

- *Хронический вирусный гепатит В, выраженная активность, фаза репликации, с умеренно-выраженным фиброзом*

Классификация хронического гепатита по МКБ-10 (K73.0-K73.9)

- **K73.0.** Хронический персистирующий гепатит.
- **K73.2.** Хронический активный гепатит.
- **K73.1.** Хронический лобулярный гепатит.
- **K73.9.** Хронический гепатит неуточненный.

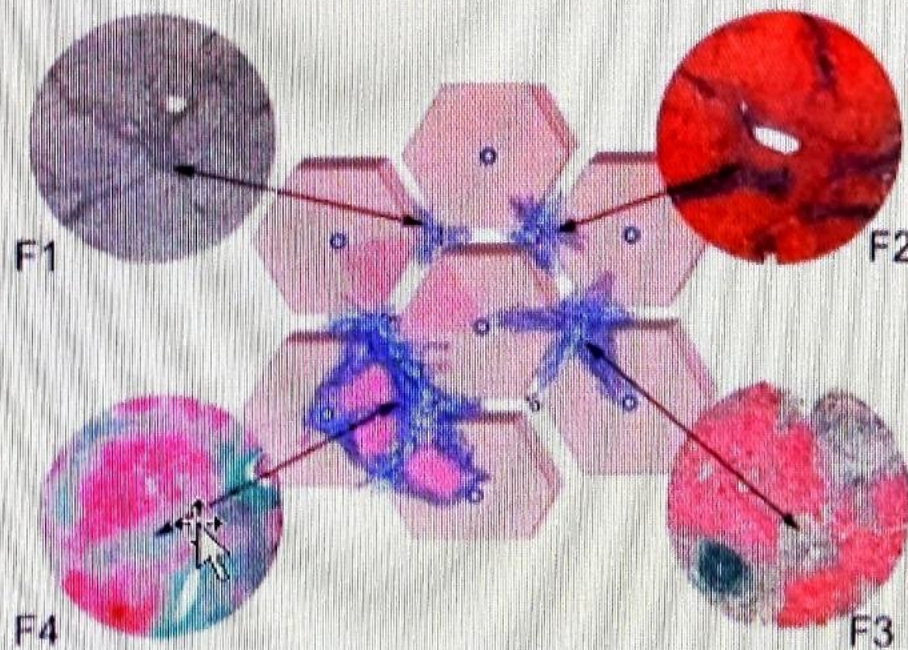
Морфология.

Хронический лобулярный гепатит ХЛГ

Гистологические изменения в дольках печени:

- Белковая дистрофия гепатоцитов, мелкофокусные (пятнистые) некрозы, лимфоидно-клеточная инфильтрация в дольке и портальных трактах, без повреждения пограничной мембраны, отсутствие (или слабая выраженность) фиброза.

Гистологическая оценка фиброза печени (шкала METAVIR)



F0 – нет фиброза

F1 – портальный фиброз без септ

F2 – портальный фиброз с септами

F3 – портальный фиброз с

многочисленными септами

F4 – цирроз (грубое нарушение
архитектоники печени, ложные
дольки, мостовидные фиброзы)

Клиника гепатитов.

Основные синдромы

- **Неспецифические:**
астеновегетативный, болевой,
диспепсический, мезенхимально-
воспалительный; геморрагический
(редко при тяжелом течении)
- **Специфические: холестатический,**
цитолитический, синдром
недостаточности гепатоцитов (при
тяжелом течении)

Клиника гепатитов.

Жалобы и анамнез

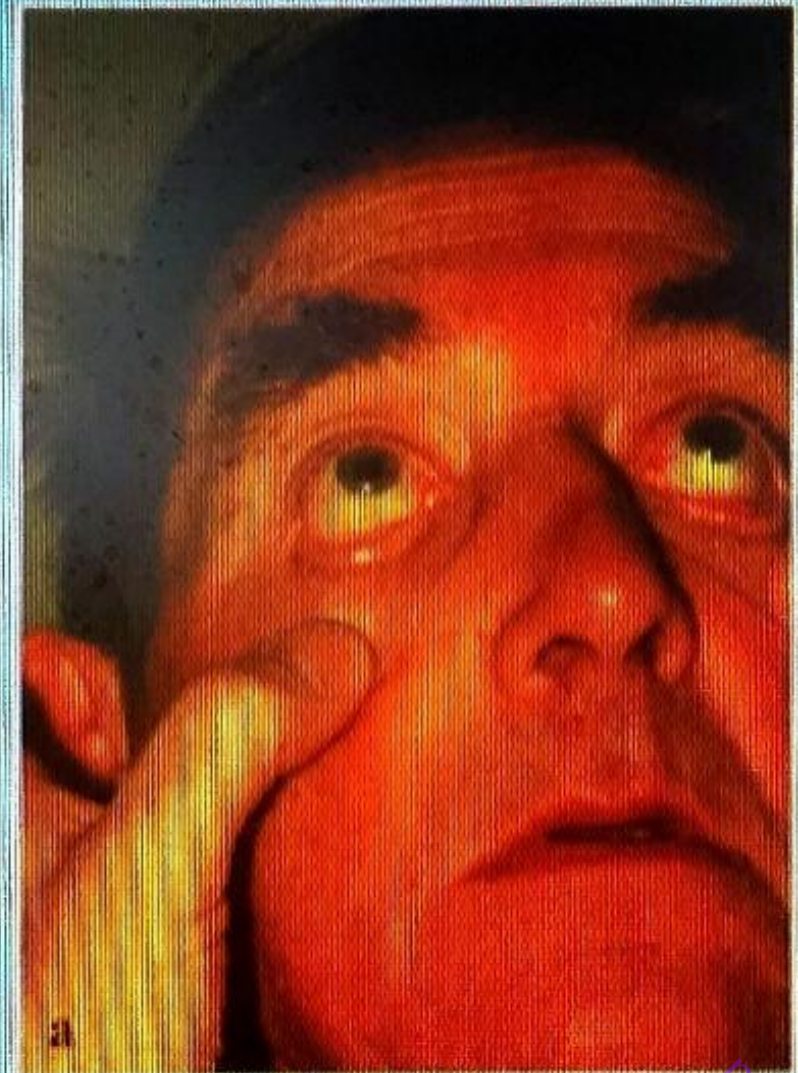
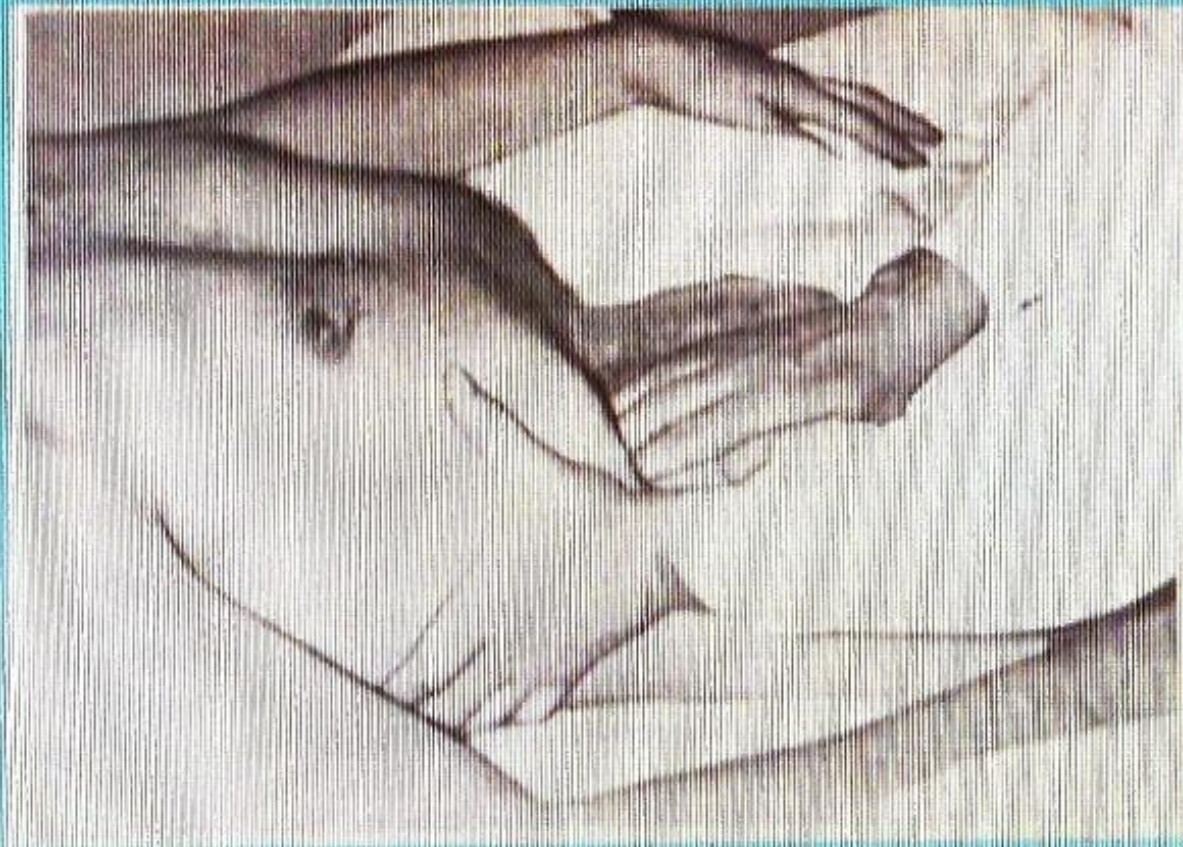
- ! обратить внимание на факт перенесенной ВГВ-инфекции у пациента или ближайших родственников пациентов
- ! обратить внимание на различные парентеральные вмешательства и манипуляции, переливание крови или ее компонентов, операции, нанесение татуировок, пирсинг и т. д.; случайные половые контакты или частую смену половых партнеров в течение жизни

Клиника гепатитов.

Жалобы и анамнез

! обратить внимание на общее недомогание, повышение температуры, утомляемость, анорексию, тошноту, рвоту, периодическое появление желтухи и/или потемнения мочи, увеличение живота в размерах, появление отеков, периодических спонтанных кровотечений и/или кровоизлияний

Методы диагностики ХГ. Обследование больного



Клиника гепатитов

- **Гепатомегалия** — главный симптом заболевания, может быть единственным клиническим признаком хронического вирусного гепатита. Печень пальпируется из-под реберного края в пределах от 0,5 до 8 см, умеренной плотности, край закругленный или заострен, болезнен при пальпации. В большинстве случаев отмечается равномерное увеличение правой и левой долей печени.

Клиника гепатитов

- Спленомегалия типична для хронического вирусного гепатита, но не столь постоянна, как увеличение печени, поэтому наблюдается не у всех больных (у 1\4-1\5 больных)

Клиника гепатитов.

- **Боли при ХГ** связаны с растяжением фиброзной капсулы печени при ее увеличении, ощущается как тяжесть в правом подреберье.
- **Астенический синдром** – слабость, утомляемость, снижение настроения, апатия

Клиника гепатитов.

- **Холестатический** (внутрипеченочный холестаз): желтуха, кожный зуд, повышение содержания прямого билирубина, холестерина, щелочной фосфатазы **ЩФ**, γ -глутамилтранспептидазы **ГГТП**

Клиника гепатитов.

- **Цитолитический:** желтуха, повышение температуры тела; снижение массы тела, пальмарная эритема, телеангиэктазии
- повышение трансаминаз – **АЛТ** (более чем в 2 раза), АСТ, ЛДГ



Клиника гепатитов.

Снижение функции печени синтетической и детоксицирующей

- Интоксикация, появление «печеночного» запаха, появление геморрагий
- Гипоальбуминемия, гипохолестеринемия, снижение протромбина, V и VIII факторов свертывания крови



Клиника гепатитов.

- **Иммуновоспалительный (мезенхимально-воспалительный) синдром** – лихорадка, артралгии, васкулиты
- Повышение гамма-глобулинов, антитела к ДНК, гладкомышечным клеткам, появление LE-клеток

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%

Диагностика хронического гепатита. Вирусные гепатиты

- В процессе диагностики и дифференцировки вирусных гепатитов выделяют 3 этапа:
- I. Выявление **патологии печени** - по синдромам и дополнительным методам;
- II. Лабораторное подтверждение инфицированности пациента конкретным типом вируса гепатита – исследование на **маркеры вирусных гепатитов**;
- III. **Оценка активности** патологического процесса, обусловленного выявленным возбудителем вирусного гепатита.

Диагностика гепатитов. I этап.

- Анализ жалоб, анамнеза, основных клинических синдромов,
- биохимическое исследование крови (белок, билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ и др.)
- Маркеры цитолиза – АЛТ, АСТ, ЛДГ
- Маркеры холестаза –ЩФ, ГГТП, повышение холестерина

Коэффициент де Ритиса

$$\text{АСТ} / \text{АЛТ} = 1,33$$



**При заболеваниях сердца –
увеличивается ($> 1,33$)**

**При заболеваниях печени –
уменьшается ($< 1,33$)**

FibroTest

рассчитывается по результатам шестипараметрического анализа крови, включает оценку следующих шести биохимических показателей крови: альфа2 макроглобулин, гаптоглобин, аполиipoproteин A1, ГГТ (гамма глутамилтрансфераза), общий билирубин и АЛТ (аланинаминотрансфераза).

Алгоритм вычислений защищён патентом.

Неинвазивные: FibroTest (ЕС)/FibroSURE (США)

Запатентован биомаркерный тест, результат которого вычисляется по 6 показателям сыворотки:

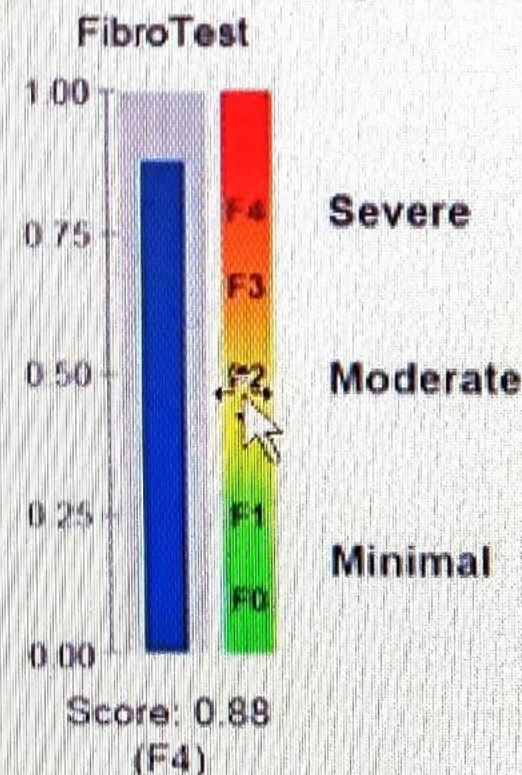
- общий билирубин
- АЛТ
- ГГТ
- аполипопротеин А1
- Гаптоглобин
- α_2 -макроглобулин.

Вычисляемый индекс колеблется от 0 до 1,0

Результат является количественным косвенным показателем:

- фиброза печени
- некрОВОспалительной активности

Оценка результата
ФиброТест



Расчет индекса фиброза **APRI**

$$\text{APRI} = \left(\frac{\text{АСТ}}{\text{ВГН АСТ}} \right) * 100 / \text{тромбоциты (109/л)}^I$$

- АСТ – значение аспарагиновой аминотрансферазы пациента
- ВГН АСТ – верхняя граница нормы АСТ
- Тромбоциты (109/л) – число тромбоцитов пациента в 1 л крови

Расчет индекса фиброза **APRI**

Значение APRI	Вывод	Шкала оценки
$>2,0$	F4	METAVIR
$\geq 1,5$	F3-F4	METAVIR
0,5-1,5	Сомнительный результат	
$<0,5$	F0-F2	METAVIR

Расчет индекса фиброза FIB-4

$$\text{FIB-4} = \text{Возраст (лет)} * \text{АСТ} / \text{тромбоциты (109/л)} * \sqrt{\text{АЛТ}}$$

- *Возраст* – возраст пациента (лет)
- *АСТ* – значение аспарагиновой аминотрансферазы пациента
- *Тромбоциты (109/л)* – число тромбоцитов пациента в 1 л крови
- $\sqrt{\text{АЛТ}}$ – квадратный корень значения АЛТ пациента

Диагностика

Исследование системы гемостаза пациентам с наличием геморрагического синдрома:

- выявляется снижение фибриногена и факторов свертывания: II, V, VII, VIII, IX, X, снижение протромбинового времени, удлинение периода свертывания крови, снижение ПТИ, увеличение МНО

Диагностика

- Рекомендовано определить уровень альфа-фетопротейна пациентам с выраженным фиброзом печени для диагностики гепатоцеллюлярной карциномы



Диагностика гепатитов. I этап.

- УЗИ
- Эластография печени
- Радиоизотопное сканирование печени
- Компьютерная томография
- для дифференциальной диагностики –
ФГДС, лапароскопия (по показаниям
биопсия)

Диагностика гепатитов. I этап.

- **УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства** проводится для диагностики увеличения и изменения структуры печени, увеличения селезенки, увеличения диаметра сосудов, наличия жидкости в брюшной полости – асцита, исключения сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта,

Эластография печени

- отражает степень уплотнения и склерозирования печеночной паренхимы, так как склерозированная ткань более интенсивно отражает ультразвук, чем непораженная или воспалительная ткань без выраженных признаков фиброза. Этот метод дает информацию о степени фиброза /цирроза.

Эластометрия



Таблица 4а.

Индекс фиброза (F)

F0: нормальная фиброза отсутствует

F1: нормальная фиброза без scars

F2: нормальная фиброза с небольшими количеством scars

F3: умеренно-повышенное количество фиброза

F4: cirrhosis

Источник: Sandrin et al., 1999 г. [1]

LB x 100

Probe

2.5 cm

Volume

1 cm

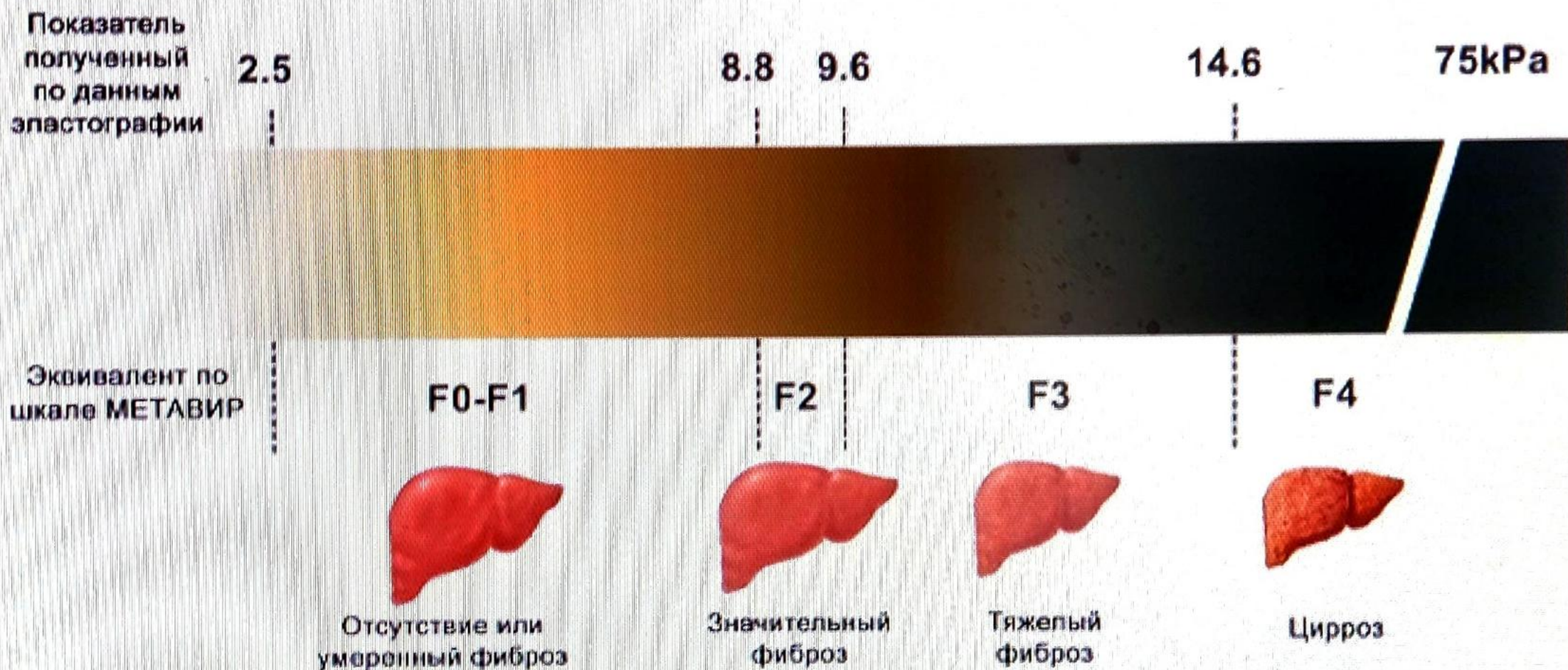
4 cm

Sandrin et al. Ultrasound Med Biol 2003;29:1-8

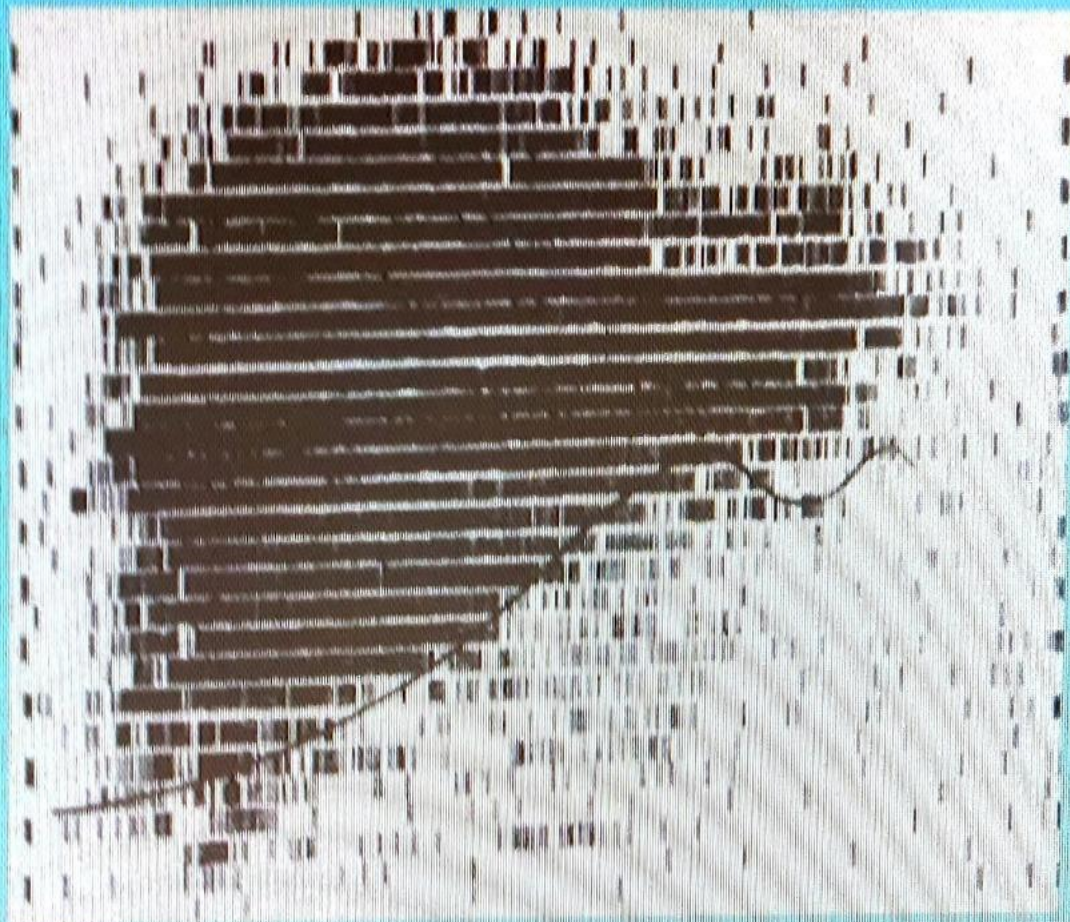
Эластометрия

- **Эластометрия (эластография, фибросканирование)** заменяет биопсию и является современным не травмирующим и наиболее точным методом обследования. Проводится на ультразвуковом аппарате ФиброСкан, который позволяет измерить плотность печеночной ткани (твердость, эластичность). Процедура занимает около 15 минут, для пациента напоминает УЗИ-диагностику и не имеет никаких ограничений. Результат измерений представлен в виде степени фиброза печени по шкале METAVIR

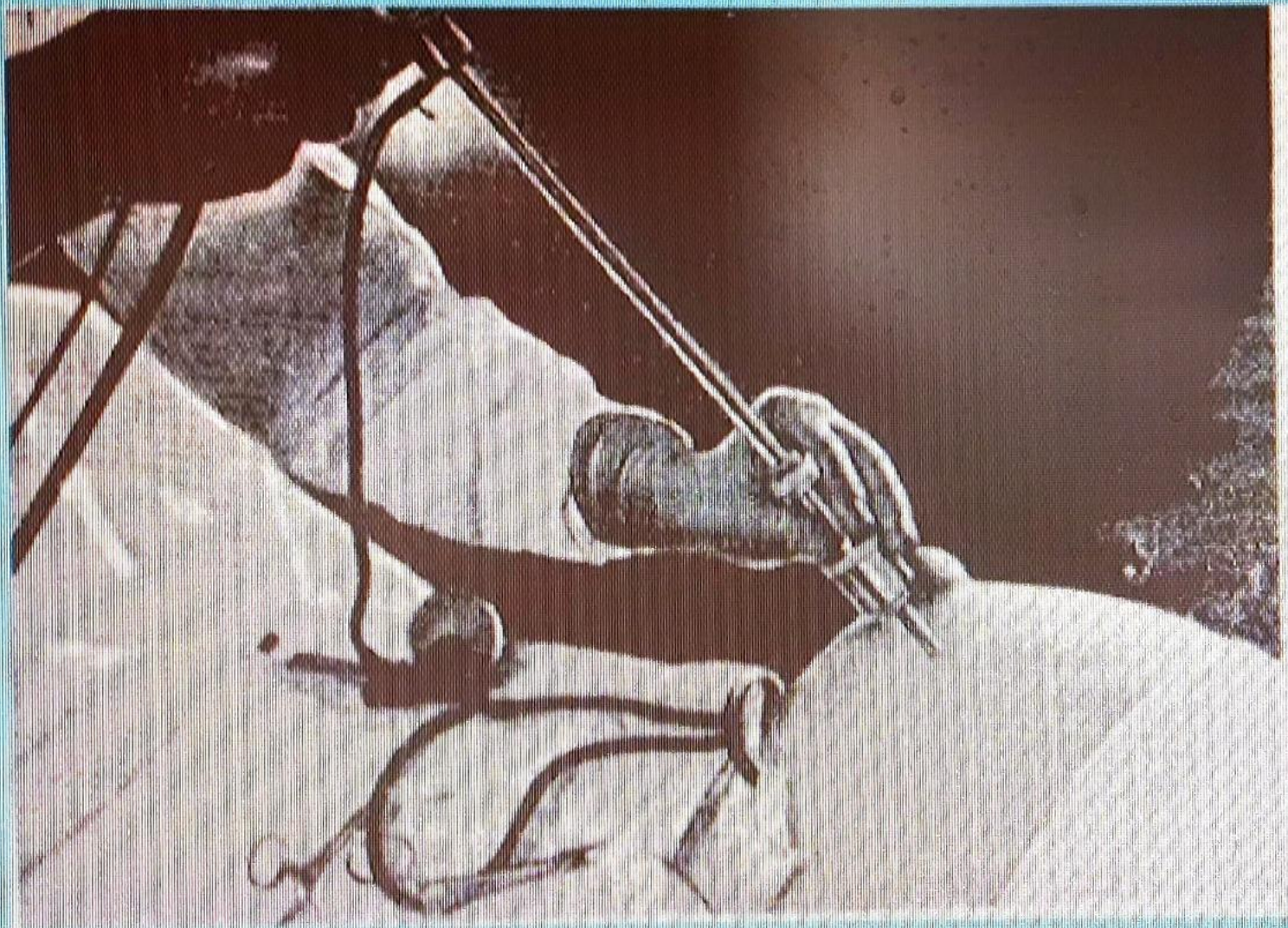
Заголовок слайда



Дополнительные методы исследования. Сканирование



Дополнительные методы диагностики. Лапароскопия с биопсией



Диагностика гепатитов. II этап.

Маркеры вирусных гепатитов.

- специфические для каждого вируса **антигены или антитела**, определяемые в крови (гепатоцитах) методом ИФА
- **фрагменты ДНК/РНК вирусов**, выявляемые у больного (методом ПЦР) в крови и др. биологических средах, гепатоцитах

Хронический вирусный гепатит В.

Клинические особенности

- Наличие эпидемиологического анамнеза
- Часто протекает малосимптомно, у большинства больных- безжелтушные формы
- Диагностика в основном лабораторная
- Гистологически часто ступенчатые некрозы в перипортальных зонах, внутридольковая и портальная лимфоцитарная инфильтрация
- Частый исход в макронодулярный цирроз печени

Хронический вирусный гепатит В

- **DNANBV** – дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) вируса гепатита В
- **HBsAg** – австралийский антиген
- **HBsAg(+)** – пациент с определяемым HBsAg в сыворотке крови
- **HBsAg(-)** – пациент с неопределяемым HBsAg в сыворотке крови
- **HBsAb** – антитело к австралийскому антигену
- **HBeAg** – внутренний антиген вируса гепатита В
- **HBeAg(+)** – пациент с определяемым HBeAg в сыворотке крови
- **HBeAg(-)** – пациент с неопределяемым HBeAg в сыворотке крови
- **HBeAb** – антитело к внутреннему антигену вируса гепатита В
- **HBcAg** – ядерный антиген вируса гепатита В
- **HBcAb** – антитело к ядерному антигену вируса гепатита В

Маркеры вирусных гепатитов на примере гепатита В.

- **HBsAg (ИФА);**
- **anti-HBcor IgG, Ig M (ИФА), anti-HBs IgG, Ig M**
- **HBeAg в крови (ИФА).**
- **HBcAg – определяется только в гепатоцитах**
- **anti-HBe IgG, Ig M (ИФА).**
- **DNA, DNA-р HBV**
- **Репликативная фаза** наличие в крови в большом титре **Ig M, HbsAg, HbeAg, HBV DNA, анти- HBc IgG**
- **Нерепликативная фаза** **HbsAg, анти-HBe, анти-HBc IgG («HBsAg – носитель»)**
- **Наличие HbeAg отражает контагиозность, репликацию вируса**

Хронический вирусный гепатит В

- **2. Фаза иммунной реактивности:** в крови имеются HBsAg, HBeAb, HBVDNA, HBcAb. Вирусная нагрузка меньше, чем в фазу иммунной толерантности. Уровень аминотрансфераз повышен постоянно или периодически. Клинически эта фаза обычно протекает неярко, поэтому может длительно не привлекать к себе внимания. Морфологически отчетливо выражены воспалительно-некротические процессы в печени с более быстрым прогрессированием фиброза (сравнительно с предыдущей фазой).

Хронический HBeAg-положительный гепатит В

- Продолжительность фазы составляет от нескольких недель до нескольких лет. Она часто наблюдается у лиц, инфицированных во взрослом состоянии

Хронический вирусный гепатит В

- **3. Фаза «неактивного носительства»:**
присутствие в крови HBsAg на фоне сероконверсии от HBeAg к HBeAb и наличия HBcAb. Уровень ДНК HBV неопределяемый или низкий (менее 10 000 коп на мл или 2000 МЕ/мл), аминотрансферазы в пределах нормы. Данная фаза характеризуется благоприятным долгосрочным прогнозом и выделяет пациентов, не нуждающихся в противовирусном лечении. Морфологически обычно отсутствует фиброз при явлениях дистрофии в паренхиме печени и незначительных признаках вирусной инфекции.
- Риск развития цирроза или ГЦК очень низкий.

Хронический вирусный гепатит В

4. Фаза «HBeAg-негативного ХГВ»: присутствие HBeAb при наличии в крови DNAHBV, HBsAg и HBeAb в сочетании с повышенным уровнем aminotransferаз. В сыворотке крови HBeAg не выявляется. Данная фаза характеризуется периодической реактивацией вируса, а также активным гепатитом с высоким риском развития цирроза или ГЦК. Длительные спонтанные ремиссии маловероятны.

Хронический гепатит В

5. HBsAg-негативная фаза ХГВ. Эту фазу также называют «скрытой», «латентной» или «оккультной» HBV-инфекцией. Эти названия указывают на неопределяемый HBsAg в сыворотке крови при наличии ДНК HBV в печени (с или без ДНК HBV в сыворотке крови). Обычно, клиническая симптоматика отсутствует, уровень трансаминаз чаще в пределах нормы. Согласно рекомендациям оккультный гепатит В обозначен как HBsAg-негативная фаза ХГВ (а не так самостоятельная нозоформа)

Хронический вирусный гепатит С.

Клинические особенности

- Частая заболеваемость в группах риска (наркоманы, гомосексуалисты и т.д.). Наиболее значимым является парентеральный путь передачи (при употреблении внутривенных наркотических препаратов, медицинских манипуляциях, травмирующих косметических процедурах, включая маникюр и педикюр, нанесение татуировок и установку пирсинга), существенно реже – половой и вертикальный пути передачи

I

Основной клинический синдром- астеновегетативный

У 40-50% больных внепеченочные проявления (артралгии, миалгии, аутоиммунный тиреоидит, синдром Шегрена, гломерулонефрит и др.)

Длительные периоды клинико-лабораторных ремиссий

Частый исход в микронодулярный цирроз печени

Хронический вирусный гепатит С.

- Всем пациентам с выявленными anti-HCV рекомендуется провести анализ РНК ВГС для подтверждения наличия текущей инфекции.
- Всем пациентам с выявленными anti-HCV и отрицательной РНК ВГС рекомендуется провести повторный анализ РНК ВГС через 12 и 24 недели, с тем чтобы подтвердить или опровергнуть наличие ХВГС

Хронический вирусный гепатит D.

- Хронический вирусный гепатит D (ХВГД) – заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита D у лиц с наличием в крови поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg-позитивных лиц), продолжающееся более 6 месяцев, проявляющееся морфологически воспалительными, некротическими и фибротическими изменениями ткани печени различной степени тяжести

Хронический вирусный гепатит D.

- Рекомендуется у всех лиц с наличием поверхностного антигена (HBsAg) вируса гепатита В в крови определение антител к вирусу гепатита D (Hepatitis D virus) в крови независимо от уровня ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus), активности aminotransferases в крови, наличия симптомов