

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
Кафедра факультетской терапии

Хронический гепатит

Часть 2

Профессор Галиева Г.А.

Уфа, 2022

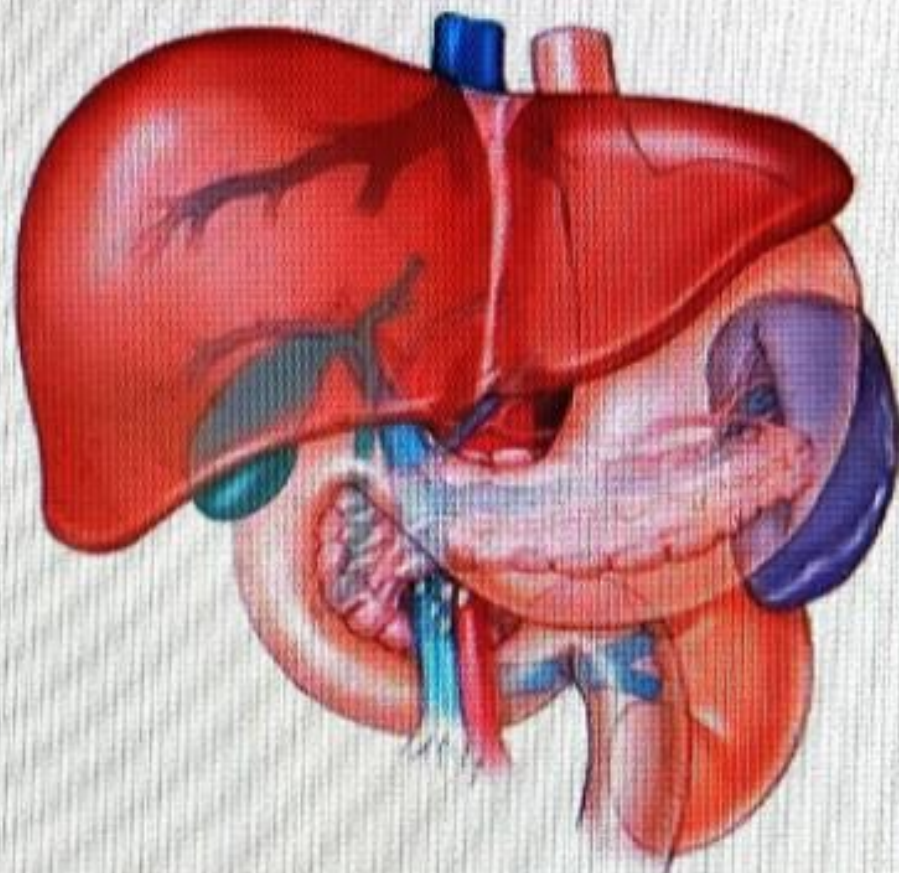
Хронический гепатит.

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**

Хронический гепатит –

это воспалительно-
дистрофическое
поражение печени с
сохранением её
дольковой
структуры.



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.

АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ (АИГ)

- Аутоиммунный гепатит (АИГ) – хроническое заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся перипортальным или более обширным воспалением, и протекающее со значительной гипергаммаглобулинемией и появлением в сыворотке широкого спектра аутоантител.
- Современные представления о патогенезе АИГ предусматривают взаимодействие факторов окружающей среды, нарушения механизмов иммунной толерантности и генетической предрасположенности. Это взаимодействие индуцирует Т-клеточные иммунные реакции против антигенов гепатоцитов, что ведет к развитию прогрессирующих некровоспалительных и фибротических изменений в печени.

АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ

Соответствует основным критериям аутоиммунного заболевания:

- Невозможность выявления этиологического фактора
- Увеличение СОЭ, гипер-γ-глобулинемия
- Появление в крови аутоантител
- Положительный терапевтический эффект от ГКС

АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ (АИГ)

- АИГ рассматривается как относительно редкая болезнь: его распространенность в Европе и США составляет 3-17 случаев на 100 000 населения, а ежегодная заболеваемость – 0,1-1,9 случаев на 100 000. По их данным больные АИГ составляют до 20% всех больных хроническим гепатитом.
- в РФ количество этих пациентов, по приблизительным подсчетам, составляет 10-20 тыс. Это сопоставимо с распространенностью других аутоиммунных заболеваний
- женщины болеют чаще мужчин (3-4 : 1).

АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ (ХАГ)

Особенности клиники, диагностики

- **Отсутствие вирусной этиологии** заболевания
- Преимущественно **аутоиммунный механизм патогенеза** – формирование аутоантител к гепатоцитам
- Частая распространенность **среди женщин молодого возраста,**
- **Наличие внепеченочных системных проявлений:** полисерозиты, тиреоидит, аутоиммунная гемолитическая анемия, гломерулонефрит, синдром Рейно, миозиты;
- **Непрерывно-прогрессирующее течение**

АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ

Особенности лабораторной диагностики

- маркеры – выраженная гипергаммаглобулинемия, гиперпротеинемия (90-100 г/л), высокая трансаминаземия (>10 раз)
- иммунологические показатели –
- гладкомышечные (SMA) и антиядерные (ANA) антитела при I типе заболевания;
- печеночно-почечные микросомальные антитела (LKM) при II типе АИГ;

АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ

1 тип

- 80% всех случаев АИГ относятся к 1-му типу. 70% пациентов – женщины, пик заболеваемости приходится на возраст от 16 до 30 лет. 50% пациентов старше 30 лет, 23% старше 60 лет.
- Часто (15-34% случаев) встречаются ассоциации с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как аутоиммунный тиреодит, ревматоидный артрит, целиакия, язвенный колит и другие.

АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ

2 тип

- Подавляющее большинство (80-96%) больных АИГ 2-го типа – дети. Данный тип характеризуется высокой частотой сопутствующих иммуноопосредованных заболеваний, нередко острым дебютом и быстрым прогрессированием до стадии цирроза.

Лекарственные гепатиты

- Кодирование по МКБ 10
K71 – токсическое поражение печени.
- Острое ЛПП - изменение^I уровня АЛТ и ЩФ, развившееся в течение менее 3 мес. от начала приема ЛП
- Хроническое ЛПП - стойкое повреждение печени более чем через 1 год после начала приема ЛПП

Лекарственные гепатиты

- Не имеют специфической клинической картины
- Диагноз выставляется при наличии длительного (реже кратковременного) употребления **гепатотоксичных препаратов** в анамнезе после исключения вирусных и аутоиммунных механизмов, других заболеваний печени
- Назначение любых лекарственных препаратов на длительный срок требует контроля б/х крови – АЛТ, АСТ, ЩФ

Лекарственные гепатиты

К наиболее типичным и/или хорошо изученным веществам, вызывающим ЛПП, и связанные с ними типы повреждения печени относятся следующие

- Амоксициллин/клавуланат- Холестатический, однако, возможен и гепатоцеллюлярный; развитие ЛПП часто выявляется после отмены ЛП
- Изониазид - Острое гепатоцеллюлярное повреждение
- Кларитромицин - Гепатоцеллюлярный, холестатический гепатит

Лекарственные гепатиты

- Флуконазол - Повышение активности «печеночных трансаминаз», ЩФ, гипербилирубинемия, холестаз, желтуха, гепатоцеллюлярный некроз
- Циклоспорин - Повышение активности «печеночных трансаминаз», гипербилирубинемия
- Фибраты - Повышение активности «печеночных трансаминаз» образование желчных камней
- Статины - Повышение активности «печеночных трансаминаз»

Лекарственные гепатиты

- Интерферон - Гепатоцеллюлярный тип повреждения
- Экстракт зеленого чая (катехин) - Гепатоцеллюлярный
- Анаболические стероиды (часто являются компонентом повышающих силу и выносливость препаратов, принимающихся для улучшения спортивных результатов) - Холестатический
- Эстрогены, Эстрадиол - Холелитиаз
- Эстроген и гестаген содержащие - Холестатический синдром

Лекарственные гепатиты

- **Противоэпилептические лекарственные средства** - Гепатоцеллюлярный, смешанный либо холестатический, часто имеет иммуноаллергические черты (например, повышение температуры тела, сыпь, эозинофилия) (синдром гиперчувствительности к противоэпилептическим лекарственным средствам)
- **Парацетамол** - Повышение активности печеночных ферментов, развитие печеночной недостаточности, гепатитов, некроза печени, риск возникает на фоне прием алкоголя

Лекарственные гепатиты

- На долю антибиотиков и противосудорожных препаратов приходится более 60% всех ЛПП. Среди нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) лидируют диклофенак и нимесулид, в группе антибиотиков – амоксциллин клавуланат.
- Особого внимания заслуживают случаи ЛПП, ассоциированные с приемом различных биологически активных добавок (БАДов) и средств народной медицины. Их гепатотоксичность обычно недооценивается как пациентами, так и врачами.

Лекарственные гепатиты

- **Типы поражения печени (клинико-лабораторные варианты ЛПП) .**
- **1. Гепатоцеллюлярный** - Характеризуется повышением активности АЛТ более чем в 2 раза в сравнении с верхней границей нормы (N) или соотношением АЛТ/ЩФ ≥ 5 . Более тяжелая степень поражения печени по сравнению с холестатической и смешанной формами. Типично острое течение.

Лекарственные гепатиты

- Типы поражения печени (**клинико-лабораторные варианты ЛПП**)
- **2. Холестатический** Типично повышение активности ЩФ $> 2N$ или соотношение АЛТ/ЩФ ≥ 2 . Как правило, хроническое течение. I
- **3. Смешанный** - Свойственно повышение активности АЛТ $> 2N$ и соотношение $2 < \text{АЛТ/ЩФ}$ и < 5 . Характерно хроническое течение.

Лекарственный гепатит

- ▶ Всегда держать в уме как возможную причину гепатита
- ▶ Хорошей подсказкой может быть эозинофилия
- ▶ Клинически исключены другие причины
- ▶ - вирусный гепатит, аутоиммунный гепатит
- ▶ Хорошим источником информации о необычных побочных эффектах лекарств является Интернет

Алкогольная болезнь печени (АБП)

Развитие АБП не зависит от типа и вида алкогольсодержащего напитка.

Оценку количества употреблённого этанола рассчитывают в граммах (г) чистого спирта.

- Стандартная порция (единица) алкоголя равна 10 г чистого спирта (25 граммам 40% напитка (водки), 100 граммам 9-11% сухого вина или 200 граммам 3-5% пива)
- **Безопасной дозы алкоголя не существует.**

Алкогольная болезнь печени (АБП)

Факторы риска развития АБП

а) Пол. Женщины

б) Генетический полиморфизм метаболизирующих этанол ферментов. Риск АБП повышен у лиц с высокой активностью алкогольдегидрогеназы (АДГ) и низкой активностью ацетальдегиддегидрогеназы

с) Инфицирование гепатотропными вирусами.

д) Повышение токсичности лекарственных препаратов и других ксенобиотиков

Алкогольная болезнь печени (АБП)

- При объективном исследовании следует обращать внимание на так называемые **«алкогольные стигмы»** к которым относятся одутловатость лица, расширение сосудов носа и склер, увеличение околоушных слюнных желез, ринофима, атрофия мышц плечевого пояса, яркие сосудистые звездочки, гинекомастия, контрактура Дюпюитрена, тремор пальцев рук, атрофия яичек, гепатомегалия, «мраморность» кожных покровов, повышенная потливость, раздражительность

Дифференциальная диагностика хронического гепатита

- Хронические гепатиты **дифференцируются между собой** по указанным выше признакам
- С **первичным билиарным циррозом** печени (по гистологической картине, маркерам, антимитохондриальным АТ и др.)
- С **болезнью Уилсона-Коновалова** (по уровню церулоплазмина в крови и кольцу Кайзера-Фляйшера на роговице)
- С **алкогольным поражением печени** (жировой гепатоз)
- С **гепатоцеллюлярной карциномой** (определение α -фетопротейна)

Лечение

- базисная терапия включает в себя щадящий режим и диету. Из рациона исключают жареные, копченые, маринованные блюда, тугоплавкие жиры (свинина, баранина). Категорически запрещается алкоголь в любых видах.

Лечение хронических гепатитов.

Базисная терапия

- **введение растворов глюкозы, реамбирин** и др. парентерально с метаболической и дезинтоксикационной целью, витамины гр В
- **гепатопротекторы** – эссенциале, карсил, легалон, гептрал, гепамерц, фосфоглиф и др. для повышения резистентности гепатоцитов
- **лактолоза, ферментные препараты, эубиотики** и др. для лечения кишечного дисбиоза
- **препараты урсодезоксихолевой кислоты** – урсофальк 500-1000 мг/сут для устранения холестаза

Лечение вирусных гепатитов.

Хронический гепатит В

- Этиотропная (противовирусная) терапия

Показания к началу противовирусной терапии:

1. Согласие пациента на проведении противовирусной терапии;
2. Наличие фиброза печени: F2 и выше;
3. Уровень вирусной нагрузки >2000 МЕ/мл (при наличии цирроза – независимо от уровня вирусной нагрузки);
4. Отрицательный тест на беременность;
5. Отсутствие аллергической реакции в анамнезе на введение противовирусных препаратов.

Лечение вирусных гепатитов.

Хронический гепатит В

- при выявлении специфических маркеров репликации вируса - антигенов и/или фрагментов ДНК
- Ламивудин (зеффикс) - 100 мг 1 раз в день в течение 12 мес. (монотерапия).
- α -Интерферон (реаферон, интрон А, роферон А, веллферон и др.)
 - по 5-6 млн. МЕ в/м 3 раза в неделю в течение 6 мес. I
 - или по 10 млн. МЕ 3 раза в неделю в течение 3 мес. (при наличии противопоказаний к ламивудину)

Новое в лечении ХГВ, предпочтительные режимы (КР 2019,)

- **тенофовира алафенамид 25 мг 1 раз в день внутрь,**
- **тенофовира дизопроксила фумарат 300 мг 1 раз в день внутрь и энтекавир 0.5 мг 1 раз в день внутрь в качестве монотерапии,**
- не рекомендованные режимы: ламивудин и телбивудин,

Новое в лечении ХГВ, предпочтительные режимы (КР 2019,)

- Рекомендовано проводить лечение с использованием пролонгированных интерферонов пациентам с ХВГВ HBeAg+
- пэгинтерферон альфа-2a** 180 мкг 1 раз в неделю п/к в течение 48 недель,
- или
- пэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к течение 48 недель,

I

Хронический гепатит С. Лечение

- **Стартовая терапия:** α -Интерферон (реаферон, интрон А, роферон А, веллферон и др.) по 3 млн. МЕ в/м 3 раза в неделю в -3 мес. При положительном эффекте - в той же или более высокой дозе до 12 мес. При отсутствии эффекта –отмена препарата
- α -Интерферон в той же дозе и рибавирин 1000-1200 мг/сут. в течение 6 мес.
- **Индукционная (высокодозная) терапия:** α -Интерферон (или аналоги) по 6 млн. МЕ ежедневно в течение 2 нед., затем по 6 млн. МЕ 3 раза в неделю до 3 мес. с последующим введением по 3 млн. МЕ 3 раза в неделю до 12 мес.
- **Пегилированные пролонгированные интерфероны (пегасис)**

Препараты интерферона

- Побочные эффекты: гриппоподобный синдром, миалгии, головные боли, миелосуппрессия, алопеция, депрессия
- Противопоказания: лейкопения, тромбоцитопения, психическая патология

Лечение вирусных гепатитов.

- При развитии гриппоподобного синдрома при введении интерферона рекомендовано назначение жаропонижающих средств (ибупрофен)
- При развитии интерферон-индуцированной лейкопении рекомендовано снижение дозы интерферона и/или назначение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (филграстим** 30 мг (30 млн МЕ) 1 раз/неделю, молграмостим 350 мкг 1 раз/неделю)
- При развитии интерферон-индуцированной тромбоцитопении рекомендовано снижение дозы интерферона

Аутоиммунный гепатит.

Лечение

Преднизолон – 30-40 мг/сут в течение месяца, далее суточную дозу еженедельно уменьшают на 5 мг до поддерживающей (10-15 мг/сут), принимаемой несколько лет.

Азатиоприн – с начальной дозы 50 мг/сут, до поддерживающей 25 мг на несколько лет.



Лекарственный гепатит. Лечение

- **N-ацетилцистеин (НАС)** 50-150 мг / кг / день в течение как минимум 3 дней. Единственным специфическим средством, обладающим эффективностью в лечении ЛПП, вызванного парацетамолом, служит ацетилцистеин
- **L-карнитин** используется при вальпроат-индуцированном ЛПП
- **S –аденозилметионин (гептрал)**
- **Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)**
- **Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ).**
- **Ремаксол** (активные вещества: янтарная кислота 5,28 г; N-метилглюкамин (меглюмин), 8,725 г; рибоксин (инозин) 2 г; метионин 0,75 г; никотинамид 0,25 г)
- **Фолиевая кислота** в лечении лекарственного поражения печени, вызванного приемом метотрексата



Лекарственный гепатит. Лечение

- **N-ацетилцистеин (НАС)** 50-150 мг / кг / день в течение как минимум 3 дней. Единственным специфическим средством, обладающим эффективностью в лечении ЛПП, вызванного парацетамолом, служит **ацетилцистеин**
- **L-карнитин** используется при **вальпроат-индуцированном ЛПП**
- **S-аденозилметионин (гептрал)**
- **Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)**
- **Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ).**
- **Ремаксол** (активные вещества: янтарная кислота 5,28 г; N-метилглюкамин (меглюмин), 8,725 г; **рибоксин** (инозин) 2 г; метионин 0,75 г; никотинамид 0,25 г)
- **Фолиевая кислота** в лечении лекарственного поражения печени, вызванного приемом **метотрексата**

Алкогольная болезнь печени.

Лечение

- **Коррекция нутритивного статуса** - необходимо обеспечить достаточное содержание белка в дозе не менее 1-1,5 грамма на килограмм идеальной массы тела. Рекомендуются липотропные продукты, способствующие оттоку желчи (овсяная и гречневая крупы, изделия из творога, нежирные сорта рыбы).

Алкогольная болезнь печени.

Лечение

В составе комбинированной терапии рекомендуется:

- Адеметионин
- Ацетилцистеин курсом на 14 дней
- Орнитин
- Препараты на основе янтарной кислоты (ремаксол, цитофлавин)
- Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)
- Фосфолипиды

Профилактика

- стандартная схема вакцинации от гепатита В: 0-1-6 месяцев. Первую прививку делают еще в роддоме, вторую – по достижению месячного возраста, а третью – не раньше, чем через 5 месяцев (на 6 месяце жизни). Такая же схема используется для прививания детей старшего возраста и взрослых

Профилактика

- **Детей из группы риска** (мать болеет или является носителем гепатита В, мать не обследована во время беременности, в семье есть больной гепатитом, ребенок из неблагополучной семьи) прививают по другой схеме: **0-1-2-12 месяцев**.
- **Экстренная профилактика** - в случае если контакт с вирусом (с кровью, половой, бытовой) уже мог иметь место.

I

Профилактика

- Отказ от употребления алкоголя
- Нормализация жирового и углеводного обмена
- Исключение приема гепатотоксичных лекарственных препаратов. В случае необходимости их назначения – профилактический прием УДХК, гепатопротекторов.

Профилактика

- Информирование о выявленном ЛПП. Для сообщения о нежелательной реакции используется форма «Извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства», которая доступна на сайте Росздравнадзора <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/monitpringlp/faq/25>.