

**ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО**  
**кафедра инфекционных болезней**

# **ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ**

**Профессор Домашенко О.Н.**

**Хронические гепатиты – диффузное воспали-  
тельно-дистрофическое поражение печени  
(лимфогистио-плазмоцитарная инфильтрация  
портальных трактов, гиперплазия ретикуло-  
эндолиоцитов, дистрофия печеночных клеток,  
умеренный фиброз) при сохранении дольковой  
структуры печени**

# Актуальность

- **Хронические гепатиты** – серьезная социально-экономическая проблема здравоохранения, что обусловлено широким распространением гемоконтактных вирусов (В, С, D, G, F), ростом заболеваемости и летальности
- **Хронические гепатиты** занимают значительное место в структуре заболеваний органов пищеварения. На долю вирусных гепатитов (HBV, HCV, HDV) приходится около 70 % поражений печени

# КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ

(Международный конгресс гастроэнтерологов,  
Лос-Анджелес, 1994)

## **ПО ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗУ:**

- хронический вирусный гепатит В
- хронический вирусный гепатит С
- хронический вирусный гепатит D
- хронический вирусный гепатит неопределенный (Е, G и др.)
- аутоиммунный гепатит:
  - а) тип 1 (анти-SMA, анти-ANA позитивный)
  - б) тип 2 (анти-LKM позитивный)
  - в) тип 3 (анти-SLA позитивный)
- лекарственно индуцированный

- криптогенный
- недостаточность  $\alpha$ 1-антитрипсина
- болезнь Вестфаля-Коновалова-Вильсона
- первичный склерозирующий холангит
- первичный билиарный цирроз

### ***ПО КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИМ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИМ***

### ***КРИТЕРИЯМ :***

- по активности (определяется тяжестью некрОВОспалительного процесса в печени):
  - ◆ минимальная
  - ◆ слабовыраженная
  - ◆ умеренно выраженная
  - ◆ выраженная

## **СТАДИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА**

*(определяется распространенностью фиброза и развитием цирроза):*

**0 – фиброз отсутствует**

**1 – слабовыраженный перипортальный фиброз**

**2 – умеренный фиброз с портопортальными септами**

**3 – выраженный фиброз с портоцентральной септами**

**4 – цирроз печени**

## БИОХИМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ АКТИВНОСТИ ХГ И ИХ ОРИЕНТИРОВОЧНОЕ СООТНОШЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИМ КРИТЕРИЯМ АКТИВНОСТИ

Биохимическая активность	Уровень АЛТ крови	Морфологическая активность по ИГА
Не выявляется	Норма	Нормальная печень или ХГ с минимальной активностью, реже – более выраженная активность
ХГ со слабой активностью	Повышена менее чем в 3 раза	Слабо выражена
ХГ с умеренной активностью	Повышена в 3-10 раз	Умеренно выражена
ХГ с высокой активностью	Повышена более чем в 10 раз	Выражена

## СИНДРОМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ

- **ЦИТОЛИЗ** – повышение проницаемости клеточных мембран, дистрофия, некроз гепатоцитов различной этиологии (вирусной, токсической, аутоиммунной и т.д.)
- **Снижение дезинтоксикационной функции печени:** слабость, тошнота, рвота, желтуха, лихорадка
- **Повышение индикаторных ферментов:** АЛТ, АСТ, ГГТ, СДГ, ЛДГ, альдолаза, билирубин



## СИНДРОМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ

- **ХОЛЕСТАЗ** – уменьшение потока желчи и ее поступления в двенадцатиперстную кишку;
- **Симптомы:** кожный зуд, желтуха, ксантомы, ксантеклазмы, темная моча, острая почечная недостаточность, язвы, эрозии желудка, кровотечения, эндотоксикоз
- **Повышение экскреторных ферментов:** ЩФ, ГГТ, холестерин,  $\beta$ -липопротеиды, фосфолипиды, связанный билирубин, желчные кислоты

## СИНДРОМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ

- **ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ** – снижение белковосинтетической функции печени
- **Симптомы:** кровотечения, подкожные гематомы, геморрагии, отеки, слабость, сонливость;
- **Снижение инкреторных ферментов:** общий белок, альбумин, ПТИ, фибриноген, церулоплазмин, холинэстераза, холестерин, **повышение**  $\gamma$  - глобулина

# СИНДРОМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ

- **ПЕЧЕНОЧНАЯ ГИПЕРАЗОТЕМИЯ** (при гепатаргии или шунтировании печени) – комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, развивающихся при печеночно-клеточной недостаточности и/или портосистемном шунтировании крови
- **ТИПЫ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ:**
  - ◆ острая
  - ◆ латентная (у 70-80 % больных циррозом печени)
  - ◆ хроническая
  - ◆ рецидивизирующая
  - ◆ редкие формы (гепатоцеребральная дегенерация, спастический парапарез)
- системном шунтировании крови

# СИМПТОМЫ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Стадия	Состояние сознания	Интеллект	Поведение	Нейромышечные нарушения
0 (латентная)	Не изменено	Не изменен	Не изменено	Клинически не определены
I (легкая)	Изменение ритма сна	Снижение внимания	Неврастения	Изменение почерка, тремор
II (средняя)	Летаргия	Отсутствие ощущения времени, нарушение счета	Страх, апатия	Астериксис, смазанная речь

# СИМПТОМЫ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Стадия	Состояние сознания	Интеллект	Поведение	Нейромышечные нарушения
III (тяжелая)	Дезориентация	Невозможность счета, глубокая амнезия	Неадекватное	Повышение рефлексов, спастичность
IV (кома)	Отсутствие сознания и реакции на боль	Отсутствует	Отсутствует	Арефлексия потеря тонуса

# СИНДРОМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ

- **ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ**  
**(поликлональная гаммапатия)** – повышение проницаемости клеточных мембран, дистрофия, некроз гепатоцитов различной этиологии (вирусной, токсической, аутоиммунной и т.д.)
- **Снижение дезинтоксикационной функции печени:**  
слабость, тошнота, рвота, желтуха, лихорадка;
- **Повышение:** увеличение общего белка, гамма-глобулинов, Ig G, M, A, осадочные пробы+, РФ+, RW+, SMA+, ANA+, LKM+, SLA, LP+

# СИНДРОМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ

## • **СИНДРОМ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

обусловлен повышением гидростатического давления в бассейне воротной вены в связи с блокированием кровотока разной локализации (в сосудах портальной системы, печеночных венах, нижней полой вены)

**Симптомы ПГ:** коллатеральный кровоток, асцит, спленомегалия, кровотечение из ВРВП

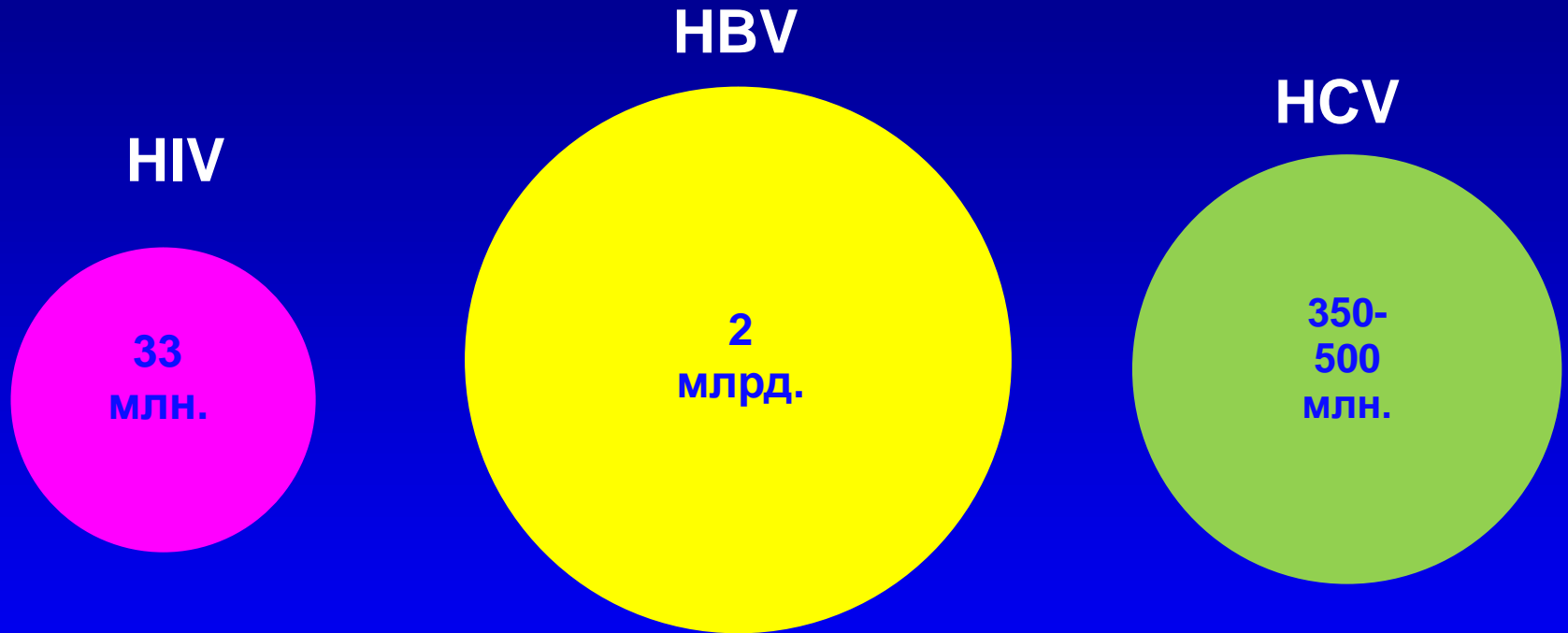
*ПГ – синдром, характерный для ЦП, реже развивается при тяжелом ХГ.*

# СИНДРОМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ

- **СИНДРОМ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ И ОПУХОЛЕВОГО РОСТА** характеризуется **повышением АФП** – онкофетального антигена, т.е. в норме характерного для эмбриональной ткани
- чувствительность АФП при ГЦК 50-75 %
- специфичность – 90 %
- 20-200 нг/мл нередко при ХГ
- > 400 нг/мл – подозрение на ГЦК

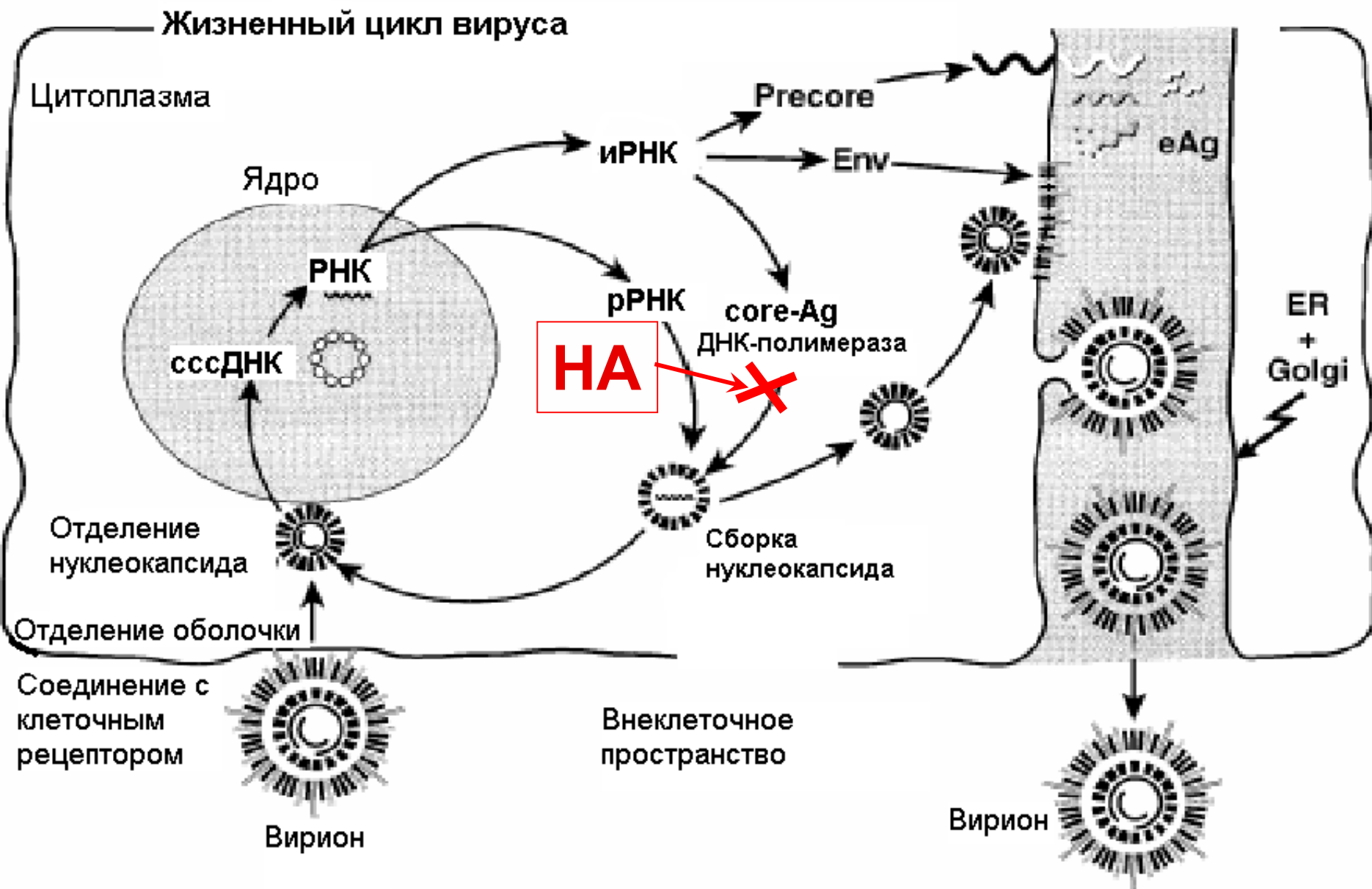


# РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОСНОВНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ



WHO

# Механизм репликации HBV



# ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В (ХВГВ)

- **ПАТОГЕНЕЗ:**
- репликация вируса в печени
- внепеченочная репликация вируса
- гетерогенность генотипов и мутация генома вируса
- прямой цитотоксический эффект вируса
- индуцированные вирусом иммунные нарушения
- иммуногенетическая основа больного

# ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В (ХВГВ)

- **ФАЗЫ ХРОНИЧЕСКОЙ HBV-инфекции:**
- **I фаза иммунной толерантности** – активная репликация вируса: HBcAg в гепатоцитах, HBsAg, HBeAg в сыворотке, высокий уровень DNA HBV. Морфологическая картина реактивного гепатита.
- **II фаза иммунной элиминации (сероконверсии)** – лизис HBcAg-содержащих гепатоцитов, повышение АЛТ, различная активность гепатита и фиброзирования, элиминация HBeAg в сыворотке.
- **III фаза интеграции** – наблюдается интеграция DNA в геном гепатоцита, виремия отсутствует, HBeAb+, HBsAg+, возможно здоровое носительство.

**ВГВ можно обозначить как «скрытый ретровирус», о чем свидетельствуют:**

- **Наличие этапа обратной транскрипции ВГВ в однонитчатую РНК**
- **Хронизация инфекции**
- **Возможность заражать клетки, не разрушая их**
- **Клиническое соответствие медленным инфекциям**
- **Быстрое формирование резистентности к нуклеозидным аналогам**

# ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ НВV-ИНФЕКЦИИ



EASL Consensus Guidelines. *J Hepatol* 2003;  
Lok, McMahon. *Hepatology* 2004 (AASLD Guidelines)

# Варианты хронической HBV инфекции

## По форме инфекционного процесса:

- вирусоносительство («неактивное носительство»)
- хронический гепатит В
- суперинфекция дельта
- ДНК ВГВ-положительный цирроз печени
- первичная гепатокарцинома (HBsAg +)

## По типу репродукции вируса:

- репликативной
- интегративная

# Диагностические критерии интегративной ВГВ-инфекции

- ДНК ВГВ отрицательная (или  $<2000$  МЕ/мл)
- нормальный уровень АЛТ
- отсутствуют воспалительно-некротические изменения в биоптатах печени



# ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ВГВ

- ДНК вируса в крови
- HBsAg
- HBsAb
- HBcAb
- HBeAg
- HBeAb
- Пункционная биопсия печени (фибротест)

# Классификация хронической ВГВ-инфекции в зависимости от спектра ее маркеров

	HBsAg	Анти-HBs	Анти-HBcor	HBeAg	Анти-HBe	ДНК ВГВ
Острый Гепатит В	+	-	+ IgM + IgG	+	-	+
<b>Хроническая репликативная инфекция:</b>						
HBeAg + больные	+	-	+ IgG	+	-	+
HBeAg - больные	+	-	+ IgG	-	+	+
Скрытая (Occult) ВГВ- инфекция	-	-	+ IgG	-	+	+
						(только чувствительными методами)
Иммунотолерантная ( <b>интегративная</b> ) ВГВ- инфекция	+	-	+ IgG	-	+	-
Иммунологическая память	-	+	+ IgG	-	+	-

# ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВГВ

- Предупреждение прогрессирования гепатита в цирроз
- Предупреждение декомпенсации цирроза и развития ГЦК

# ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХВГВ

- ПЕГ-ИФН- $\alpha$  2a
- ИФН
- АНАЛОГИ НУКЛЕОЗИДОВ:
  - *Нуклеозиды* - ламивудин, телбивудин, эмтрицитабин, энтекавир
  - *Нуклеотиды* - адефовир, тенофовир

# Естественное течение гепатита С



Hoofnagle JH. *Hepatology*. 1997;26(suppl 1):15S-20S;  
Di Bisceglie AM. *Hepatology*. 2000;31: 1014-1018;  
Di Bisceglie AM. *Hepatology*. 1997;26:34S-38S;  
Chen SL et al. *Int J Med Sci*. 2006;3:47-52;  
Alberti A. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Nov;22(suppl):74-78.

# Естественное течение гепатита С

Частота в год



\*ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

Hoofnagle JH. *Hepatology*. 1997;26(suppl 1):15S-20S; Di Bisceglie AM. *Hepatology*. 2000;31: 1014-1018; Di Bisceglie AM. *Hepatology*. 1997;26:34S-38S; Chen SL et al. *Int J Med Sci*. 2006;3:47-52; Alberti A. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Nov;22(suppl):74-78.

# Хронический гепатит С

- В Европе ХГС - причина 70% случаев хронического гепатита, 40% случаев терминального цирроза печени, 60% случаев ГЦК и 30% случаев трансплантации печени
- У 40-60% впервые диагностированных пациентов с ХВГС уровень АЛТ - в пределах нормы, однако 70% этих пациентов имели гистологические признаки заболевания печени
- 75% лиц не подозревают что они являются инфицированными ВГС
- Клиническая картина характеризуется высокой частотой внепеченочных проявлений (до 47% по данным клиники им. Е.М. Тареева)

# Частота внепеченочных проявлений HBV и HCV-инфекции

**HCV – 38-74 %**

**HBV – 25-35 %**

по данным литературы

**HCV (n=229) – 47 %**

по данным клиники им. Е.М. Тареева

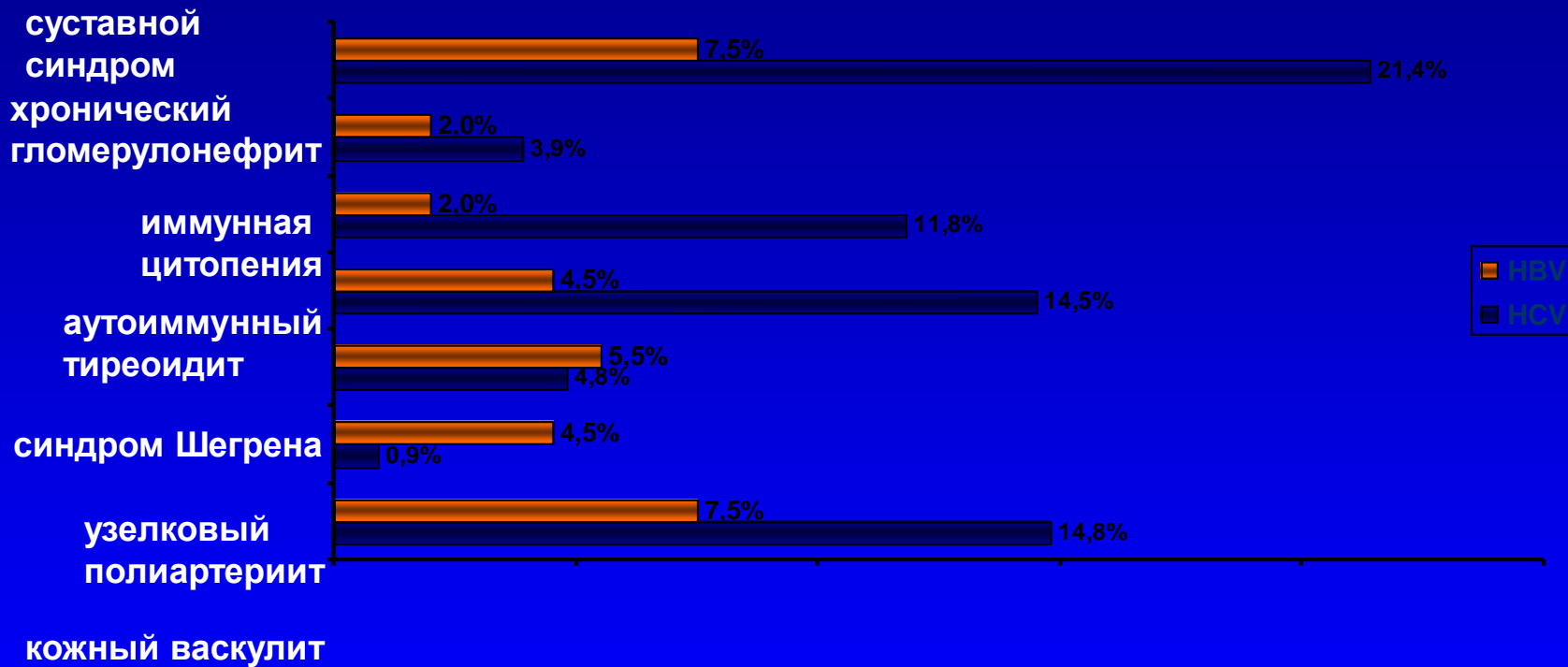


# Значение внепеченочных поражений

Могут приобретать ведущее значение в клинической картине заболевания и быть причиной позднего распознавания хронического вирусного гепатита



# Внепеченочные проявления при хронических гепатитах В и С



По данным клиники Е.М. Тареева

# Лечение вирусного гепатита С

## Цель лечения ВГС:

полная эрадикация вируса, или **устойчивый вирусологический ответ (УВО)**

**УВО определяется как отсутствие РНК ВГС в сыворотке крови пациента через 24 недели после окончания терапии**

**Стандартом терапии вирусного гепатита С в настоящее время является использование пегилированных интерферонов в комбинации с рибавирином и нуклеотидными аналогами**

**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!**

