

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического
факультетов

Научно-исследовательская работа на тему

«Хронический гепатит»

Выполнила: студент 9 группы,
4 курса, педиатрического факультета

Ефанова В.А.

Проверил: к.м.н., доцент Ягупов П.Р.

5



Волгоград 2018 г.

Оглавление	
Введение	3
Классификация хронических гепатитов.....	4
Хронический вирусный гепатит В.....	4
Хронический вирусный гепатит D.....	8
Хронический вирусный гепатит С.....	8
Хронический аутоиммунный гепатит.	11
Лекарственно-индуцированный хронический гепатит.....	12
Хронический алкогольный гепатит	15
Неалкогольный стеатогепатит.....	17
Хронический холестатический гепатит	17
Критерии диагноза хронического гепатита:	21
Формулировка развернутого клинического диагноза учитывает:	22
Лечение хронических гепатитов	22
Прогноз и профилактика.....	25

Введение

Хронический гепатит – это воспалительное поражение паренхимы и стромы печени, развивающееся под действием различных причин и продолжающееся больше 6 месяцев. Патология представляет серьезную социально-экономическую и клиническую проблему в связи с неуклонным ростом заболеваемости. По данным статистики, в мире зафиксировано 400 млн. больных хроническим гепатитом В и 170 млн. пациентов с хроническим гепатитом С, при этом ежегодно добавляется более 50 млн. впервые выявленных гепатитов В и 100-200 млн. гепатитов С. Все хронические гепатиты занимают примерно 70% в общей структуре патологических процессов печени. Болезнь встречается с частотой 50-60 случаев на 100 000 населения, заболеваемости в большей степени подвержены мужчины.

За последние 20-25 лет накоплено немало важных сведений о хроническом гепатите, стал понятен механизм его развития, поэтому разработаны более эффективные способы терапии, которые постоянно совершенствуются. Изучением вопроса занимаются врачи инфекционисты, терапевты, гастроэнтерологи и другие специалисты. Исход и эффективность терапии напрямую зависят от формы гепатита, общего состояния и возраста пациента.

Классификация хронических гепатитов

Классификация хронических гепатитов и цирроза печени (принята конгрессом гепатологов, Лос-Анджелес 1994).

По этиологии:

- аутоиммунный;
- хронический вирусный гепатит (с указанием вызвавшего его вируса В, С, Д);
- хронический вирусный гепатит (не идентифицируемый);
- хронический гепатит (не идентифицируемый ни как аутоиммунный, ни как вирусный);
- хронический медикаментозный, лекарственно-индуцированный гепатит;
- первичный билиарный цирроз;
- первичный склерозирующий холангит;
- болезнь Вильсона-Коновалова;
- болезнь недостаточности α 1-антитрипсина.

По морфологии:

- микронодулярный (мелкоузелковый);
- макронодулярный (крупноузелковый);
- смешанный (макро- и микронодулярный);
- причина не установлена.

По активности:

- неактивный;
- активный (минимальная степень активности, умеренная степень активности, резко выраженная степень активности).

Хронический вирусный гепатит В

Этиология

Этиологическим фактором ХВГ В является вирус гепатита В (HBV), относится к семейству гепаднавирусов, является ДНК содержащим вирусом. В настоящее время описаны 9 генотипов вируса гепатита В: А, В, С, D, Е, F,

G, H и w4B. Отмечено влияние генотипа вируса гепатита В на клиническое течение заболевания: устойчивая биохимическая ремиссия чаще наблюдалась при генотипе А. В тоже время смерть от печеночной недостаточности чаще ассоциировалась с генотипом F.

Вирус гепатита В состоит из внешней оболочки и сердцевинки, в которой находится ДНК вируса (HBV DNA) и ДНК-полимераза. Помимо определения HBV DNA, в клиническую практику вошло выявление частиц вируса гепатита В, обладающих антигенными свойствами. Антиген внешней оболочки вируса гепатита В называется HBsAg (англ. superficial – поверхностный), антигенами сердцевинной оболочки являются – HBcAg (англ. core – сердцевина) и HBeAg.

Для данной инфекции характерен парентеральный путь заражения. Инфицирование вирусом гепатита В человека сопровождается реакцией системы иммунитета и образованием антител на антигены вируса: анти-HBs, анти-HBe, анти-HBcIgM, анти-HBcIgG.

Обнаружение HBV DNA в сыворотке крови и ткани печени с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), антител в сыворотке крови с помощью метода иммуноферментного анализа (ИФА) позволяет определить активность вирусной репликации, контагиозность пациента, наличие иммунитета, а также показания к использованию противовирусных препаратов.

- ПЦР-диагностика – это метод молекулярной биологии, позволяющий с помощью амплификации ДНК (многократное копирование с помощью ДНК-полимеразы) диагностировать любую инфекцию. Данный метод идентификации генома возбудителей инфекции на сегодняшний день является наиболее чувствительным, так как выявляет единичные копии вирусного ДНК в биоматериалах.

- ИФА – иммунохимический метод, основанный на реакции антиген-антитело и позволяющий выявлять антигены возбудителей различных инфекций и антитела классов IgA, IgM, IgG к этим антигенам. Поскольку

чувствительность ИФА при определении антигенов невысока, данный метод чаще используется для идентификации антител.

Наличие HBV DNA, HBcAg (в ткани печени), HBeAg, анти-HBc класса IgM свидетельствует об активной репликации вируса и контагиозности пациента. Появление анти-HBe указывает на снижение степени репликации вируса, снижение контагиозности пациента. Свидетельством перенесенного острого вирусного гепатита В в прошлом с выздоровлением и развитием иммунитета является обнаружение анти-HBs и анти-HBcIgG. Вместе с тем, выявление анти-HBcIgG в высоком титре без анти-HBs свидетельствует о персистенции вируса.

Поствакцинальный иммунитет характеризуется появлением анти-HBs.

Патогенез

В настоящее время полагают, что вирус гепатита В не оказывает непосредственного цитопатического действия на ткань печени. Развитие патологического процесса обусловлено, главным образом, участием клеток иммунной системы организма человека. При попадании инфекта в организм человека и активной репликации вируса гепатита В, на поверхности гепатоцита появляются вирусные антигены, которые выполняют роль мишеней для эффекторных иммунных клеток. Сенсибилизация лимфоцитов к данным антигенам приводит к гибели инфицированных гепатоцитов и очищению организма от инфекции. Однако, в случае дефекта цитотоксических клеток, а также возможного развития аутоиммунного ответа на собственные антигены, отмечается персистенция патологического процесса и развитие хронического гепатита. Основную роль в патогенезе ХВГ В играют реакции гиперчувствительности замедленного типа, однако не последнее место занимают антителозависимые цитотоксические и иммунокомплексные реакции системы иммунитета.

Клиника

ХВГ В не имеет характерных клинических проявлений, по которым можно было бы предположить наличие у больного поражения печени. У

большинства пациентов постепенно, без отчетливой первичной манифестации, появляются признаки астеновегетативного синдрома: нарушение сна, утомляемость, потливость, эмоциональная лабильность. Обычно, чуть позже, а иногда и одновременно с астеновегетативным синдромом, присоединяются проявления диспепсического (тошнота, отрыжка, горечь во рту, нарушение стула) и малого абдоминального болевого синдрома (тупая боль в правом подреберье, возникающая после еды), часто трактуемых как дисфункция желчного пузыря. И лишь при тщательном обследовании, иногда по поводу какой-либо другой патологии и обнаружении гепатомегалии, а иногда и спленомегалии возникает предположение о хроническом гепатите. У части больных заболевание может дебютировать появлением лихорадки неясного генеза или болей в суставах. Развитие иктеричности кожи и склер, зуда кожи обычно не характерно для ранней стадии, однако, их наличие дает серьезные основания заподозрить поражение печени раньше. В далеко зашедшей стадии заболевания может отмечаться системность поражения органов и систем, обусловленная участием аутоиммунных реакций и иммунных комплексов в патогенезе заболевания.

Без специальных методов исследования предположить этиологический фактор не представляется возможным, за исключением тех случаев, когда в анамнезе у больного отмечается острый вирусный гепатит В.

Диагностика

Маркеры вируса гепатита В в сыворотке крови: HBsAg, HBeAg, анти-HBe, анти-HBcIgG- и IgM-классов, HBV DNA

Функциональные пробы печени: гипербилирубинемия (чаще за счет неконъюгированной фракции), гиперферментемия (увеличение уровня АСТ и АЛТ), при наличии синдрома холестаза повышается уровень щелочной фосфатазы, 5-нуклеотидазы (5-НТ), холестерина.

Морфология: портальный и перипортальный гепатит со ступенчатыми некрозами и эрозией пограничной пластинки,

гистиолимфоцитарная инфильтрация фиброзно измененных портальных трактов. Маркеры вируса гепатита В в ткани печени (наличие «матовостекловидных» гепатоцитов, «песочных» ядер, положительная окраска по Shikata).

Хронический вирусный гепатит D

Этиология

Этиологическим фактором хронического вирусного гепатита D является вирус гепатита D (HDV). Он представляет собой частицу, которая содержит РНК, покрытую внешней оболочкой вируса гепатита В (HBsAg), в связи с этим, для репликации вируса гепатита D необходимо наличие вируса гепатита В.

Патогенез

Патогенез хронического вирусного гепатита D остается не вполне ясным, не исключено непосредственное цитопатическое действие вируса на ткань печени. Суперинфекция HDV практически всегда сопровождается утяжелением течения патологического процесса у больных с хроническими заболеваниями печени, индуцированными вирусом гепатита В (вне зависимости от тяжести предшествующей патологии: от бессимптомного носительства HBsAg, до тяжелых форм поражения печени).

Клиника

Суперинфекция вирусом гепатита D приводит к утяжелению состояния больных с HBV-инфекцией, вплоть до развития фульминантного гепатита. Это проявляется нарушением показателей функционального состояния печени (увеличения уровня билирубина, повышение активности АСТ, АЛТ). Соответственно, при ухудшении состояния больных с HBV-инфекцией необходимо исключить суперинфекцию HDV.

Хронический вирусный гепатит С

Этиология

Вирус гепатита С (HCV) является этиологическим фактором хронического вирусного гепатита С и представляет собой небольшой вирус, покрытый липидной оболочкой, содержащей одноцепочечную РНК. HCV относится к флавивирусам. В настоящее время идентифицировано, как минимум, шесть основных генотипов вируса гепатита С, обозначаемых арабскими цифрами от 1 до 6. наибольшее распространение имеют генотипы 1a, 1b, 2a, 2b и 3a, в России доминирует генотип 1b. Большинство исследователей полагают, что с определенными генотипами HCV связаны различные исходы HCV-инфекции и неодинаковая эффективность интерферонотерапии при ХВГ С (пациенты с генотипом 1b имеют более тяжелое течение заболевания и более резистентны к лечению).

Источниками инфекции являются больные всеми формами острого и хронического гепатита С. Вирус попадает в кровь при любых парентеральных манипуляциях: гемотрансфузии, инъекциях при посещении стоматолога и гинеколога, оперативном вмешательстве, зондовом обследовании и т.д. К группе риска относятся больные, находящиеся на гемодиализе (инфицированность составляет 25–50 %), страдающие гемофилией (70–80 %) и другими заболеваниями крови, получающие плазму, гемоконцентраты, иммуноглобулины. Наркоманы, употребляющие наркотики внутривенно, в 60–80 % случаев инфицированы HCV. Медицинские работники, имеющие контакт с кровью, например сотрудники отделений гемодиализа станций переливания крови, клинических лабораторий, хирурги, стоматологи и т.д., также входят в группу риска.

Инфекция HCV приводит к появлению антител – анти-HCV. Обнаружение антител к HCV в крови доноров позволяет исключить данную кровь для переливания и тем самым предотвратить развитие посттрансфузионного гепатита. Вместе с тем, анти-HCV является лишь маркером вируса гепатита С и может свидетельствовать как о продолжающейся репликации вируса, так и быть свидетельством перенесенной инфекции. В связи с этим,

необходимым является исследование крови на наличие HCV RNA методом ПЦР.

Патогенез

Патогенез хронического гепатита С остается не вполне ясным. Предполагается как участие самого вируса в развитии деструкции гепатоцитов, так и участие клеток иммунной системы в развитии поражения печени. Представляет интерес факт развития HCV не только в клетках печени, но и в иммунокомпетентных клетках.

Клиника

Клинические признаки хронического вирусного гепатита С (ХВГ С), как и признаки ХВГ В не имеют специфических черт, позволяющих без специальных методов исследования установить диагноз и определить этиологическую принадлежность заболевания.

Основными проявлениями ХВГ С являются астено вегетативный (немотивированная слабость, повышенная утомляемость) и диспепсический синдромы (тошнота, снижение аппетита, горечь во рту), тяжесть в правом подреберье. У большинства больных выявляется гепатомегалия, редко - спленомегалия. Следует отметить, что довольно часто заболевание протекает бессимптомно и манифестирует лишь на стадии цирроза печени.

Диагностика

Маркеры вируса гепатита В в сыворотке крови: HBsAg, HBeAg, анти-HBe, анти-HBc, HBV DNA (но чаще HDV угнетает репликацию HBV и HBeAg, анти-HBe, HBV DNA могут отсутствовать).

Функциональные пробы печени: гипербилирубинемия (чаще за счет конъюгированной фракции), гиперферментемия (увеличение уровня АСТ и АЛТ более чем в 5-10 раз, увеличение уровня щелочной фосфатазы, 5-НТ).

Маркеры вируса гепатита D в сыворотке крови: HDAg, анти-HD IgG- и IgM-классов, HDV RNA.

Морфология: ступенчатые, мостовидные, мультилобулярные некрозы с разрушением пограничной пластинки, лимфоплазмочитарная инфильтрация

зон некрозов, возможно наличие холестаза, маркеры вирусов гепатита В и D в ткани печени.

Хронический аутоиммунный гепатит.

Хронический аутоиммунный гепатит – это хроническое воспалительное заболевание печени неясной этиологии, обусловленное нарушениями в системе иммунитета и развитием аутоиммунных реакций к антигенам собственного организма, в том числе и печени. Чаще болеют женщины, обычно в период гормональной перестройки (пубертатный период, менопауза)

Патогенез

Этиологический фактор хронического аутоиммунного гепатита не установлен. Основная роль в деструкции гепатоцитов принадлежит клеткам, принимающим участие в развитии антителозависимой клеточной цитотоксичности и реакциях гиперчувствительности замедленного типа. Основной антиген, сенсibilизация к которому способствует гибели печеночной клетки, не установлен, возможно, это печеночно-специфический липопротеин. Причина нарушения толерантности к собственным антигенам остается неясной, однако, ведущим в генезе заболевания остается нарушение иммунорегуляции. Это не только способствует прогрессивности аутоиммунной деструкции, но и обуславливает появление большого количества органонеспецифических и органоспецифических аутоантител (ANA - антинуклеарные, SMA – антитела к гладкой мускулатуре, PCA – антитела к париетальным клеткам желудка, анти-LKM – антитела к микросомам почек и печени, анти-LSP – антитела к печеночно-специфическому липопротеину). Роль органонеспецифических аутоантител остается неясной, возможно они являются свидетелями деструкции патологического процесса; органоспецифические аутоантитела, возможно, имеют значение при развитии антителозависимой цитотоксичности.

Образующиеся иммунные комплексы обуславливают системность поражения.

Большое значение в генезе заболевания имеет генетическая предрасположенность, однако триггеры, запускающие аутоиммунный процесс, остаются неясными. Не исключено, что это гиперреакция на антигены (например, вирусов), дающие перекрестную реакцию с антигенами печени.

Клиника

Для аутоиммунного гепатита, наряду с астеновегетативным и диспепсическим синдромами, желтухой, характерны многочисленные системные проявления заболевания (дерматит, артрит, полимиозит, пневмонит, плеврит, перикардит, миокардит, тиреоидит Хашимото, гломерулонефрит, язвенный колит, сахарный диабет и пр.).

Диагностика

Маркеры вируса гепатита С в сыворотке крови: HCV RNA, анти-HCV.

Функциональные пробы печени: гипербилирубинемия (чаще за счет неконъюгированной фракции), гиперферментемия (увеличение уровня АСТ и АЛТ)

Морфология: изменения в ткани печени от минимальных до тяжелых форм поражения печени (признаки дистрофии гепатоцитов, гистиолимфоцитарная инфильтрация портальных трактов, некрозы паренхимы).

Лекарственно-индуцированный хронический гепатит

Лекарственно-индуцированный хронический гепатит – это поражение печени, обусловленное прямым токсическим действием гепатотропных лекарств и их метаболитов на печень и/или реакцией идиосинкразии к ним.

Патогенез

Патогенез медикаментозных поражений печени, несмотря на многочисленные исследования, изучен недостаточно. Выделяют три механизма медикаментозного поражения печени:

- прямое токсическое действие препарата на клетки печени
- токсическое действие метаболитов лекарственных средств
- иммуноаллергические поражения печени

Прямое токсическое действие препаратов на гепатоциты в настоящее время встречается крайне редко, вследствие ужесточения контроля побочного действия лекарственных препаратов. В качестве примера лекарственного средства, вызывающего подобные негативные эффекты, можно привести галотан.

Токсическое действие метаболитов лекарственных средств можно представить в следующей последовательности: первая фаза — метаболизм лекарственных препаратов; вторая фаза — биотрансформация лекарственных метаболитов; экскреция продуктов биотрансформации с желчью или мочой.

В патогенезе лекарственного поражения печени имеет значение именно первая фаза. В результате работы основных систем, метаболизирующих лекарства (к ним относятся монооксигеназы со смешанной функцией, цитохром С — редуктаза, цитохром Р450, кофактором служит восстановленный НАДФ в цитозоле), последние подвергаются гидроксильрованию или окислению, что обеспечивает усиление их поляризации. В результате данного процесса, в ряде случаев, могут появиться метаболиты, обладающие гепатотоксичностью, что и приводит к поражению печени.

Имуноаллергические поражения печени связывают с метаболитом, который может оказаться гаптеном (неполный антиген) для белков клеток печени и вызвать их иммунное повреждение. При наличии генетического дефекта в печени лекарство превращается в токсический метаболит, ковалентно связывается с клеточным белком (глутатионом), приводя к некрозу гепатоцита, а также стимулирует образование антигена и сенсibiliзирует Т-лимфоцит, который индуцирует иммунную гепатотоксичность. Повторная экспозиция (назначение лекарственного препарата) приводит к усилению иммунной реакции.

Идиосинкразия к диуретикам и тиениловой кислоте сопровождается появлением аутоантител, взаимодействующих с микросомами печени.

Лекарственные поражения печени могут развиваться в зависимости от свойств лекарственного препарата, особенностей больного и прочих факторов. Известно, что вероятность побочных реакций возрастает с увеличением количества одновременно принимаемых лекарств. Установлено, что, если больной принимает одновременно шесть или более препаратов, вероятность побочных воздействий у него достигает 80%.

Беременность, стресс, бедное белками питание увеличивают риск проявления токсичности медикаментов. Медикаменты, которые являются энзиматическими индукторами, могут потенцировать действие другого препарата.

Клиника

Для хронического лекарственного гепатита характерно появление клинико-биохимических признаков поражения печени после длительного приема лекарственных препаратов. Наиболее часто поражение печени отмечается после длительного приема нестероидных противовоспалительных средств, антибиотиков, гипотензивных средств и пр. Поражение печени обычно проявляется в виде диспепсического синдрома, иногда признаков холестаза (иктеричность кожи и слизистых оболочек, зуд кожи), гепатомегалии. Следует отметить, что клиника лекарственного гепатита, в ряде случаев, мало отличается от острого вирусного гепатита. И, лишь, отсутствие маркеров вирусной репликации и тщательно собранный анамнез, свидетельствующий о приеме лекарственных препаратов, позволяет заподозрить лекарственное поражение печени. Регресс клинических симптомов после отмены препарата, повторение признаков поражения печени при использовании прежних лекарственных средств являются веским доказательством развития лекарственного гепатита у пациента.

Диагностика

Функциональные пробы печени: гипербилирубинемия, (чаще за счет неконъюгированной фракции, при непосредственном токсическом эффекте лекарственного средства, преобладает прямая фракция билирубина), гиперферментемия (увеличение уровня АСТ и АЛТ, ЛДГ и ГГТП).

Маркеры вирусов гепатитов В и С, а также маркеры аутоиммунного поражения печени отсутствуют.

Морфология: в зависимости от лекарственного препарата можно обнаружить ацинарное и перипортальное поражение. инфильтраты плазматических клеток, фиброз, признаки холестаза. При поражении по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа выявляются «пестрые» некрозы, вовлечение в процесс желчных канальцев, эозинофильную инфильтрацию печеночной паренхимы; возможно формирование гранулем.

Хронический алкогольный гепатит

Хронический алкогольный гепатит, наряду с острым алкогольным гепатитом, жировой дистрофией печени и циррозом печени, служит локальным проявлением системного действия алкоголя на организм больного.

Клиническая картина хронического алкогольного гепатита складывается из клинических и лабораторных проявлений алкоголизации (часто алкоголизма) и симптомов поражения печени.

Больные предъявляют жалобы на тяжесть в правом подреберье постоянного характера, чувство переполнения в эпигастральной области, тошноту, снижение аппетита, вздутие живота после еды, плохую переносимость жирной пищи.

Диспептические жалобы в основном обусловлены алкогольным хроническим гастритом и панкреатитом. У части больных жалобы отсутствуют.

При проведении первого этапа диагностического поиска следует помнить, что пациенты могут скрывать злоупотребление алкоголем; здесь очень важен так называемый объективный алкогольный анамнез, т.е. сведения, полученные от родственников.

На втором этапе диагностического поиска выявляют как стигматы алкоголизма, так и признаки поражения печени. К первым относятся контрактура Дюпюитрена, гипертрофия околоушных слюнных желез, полиневропатия с парестезиями, нарушением чувствительности в конечностях. Следует обратить внимание на одутловатость и гиперемию лица, гипергидроз, тахикардию, измененное поведение - эйфорию, фамильярность или депрессию. У мужчин часто наблюдают гиперэстрогемию (женский тип оволосения, пальмарная эритема, гинекомастия) при отсутствии цирроза печени. При объективном физическом обследовании в 80-100% случаев удается обнаружить гепатомегалию. Спленомегалию выявляют редко (примерно у 15% пациентов). Пальпация позволяет выявить «заинтересованность» желудка, поджелудочной железы, кишечника.

Третий этап диагностического поиска позволяет уточнить этиологию и определить характер поражения печени. Биохимические маркеры алкоголизма - повышение активности ГГТП, высокий уровень IgA, повышение активности АСТ, превышающее повышение АЛТ в 2 раза. Хронический алкогольный гепатит протекает с умеренным повышением трансаминаз.

Клинический анализ крови демонстрирует макроцитоз. В отличие от других хронических гепатитов, при алкогольном гепатите наблюдают лейкоцитоз.

Хронический алкогольный гепатит протекает с нарушением липидного обмена, у больных повышена в крови концентрация холестерина и триглицеридов.

Биопсия печени подтверждает этиологию, определяет морфологический статус печени. Для алкогольного гепатита характерны резко выраженная жировая дистрофия, мелкие очаги некроза, значительный фиброз, наличие в гепатоцитах алкогольного гиалина

Неалкогольный стеатогепатит

Неалкогольный стеатогепатит - заболевание, при котором морфологические изменения печени, активность в крови АЛТ, АСТ, ГГТП аналогичны алкогольному гепатиту, но больные не употребляют этанол в гепатотоксичных дозах. Неалкогольный стеатогепатит составляет 9-10% больных хроническим гепатитом, что подтверждается результатами пункционной биопсии печени. Этиологические факторы - ожирение, сахарный диабет II типа, гиперлипидемия, прием амиодарона, глюкокортикоидов, тетрациклина, НПВС.

Основным звеном патогенеза служит накопление в гепатоците свободных жирных кислот, которые являются высокоактивными субстратами перекисного окисления липидов (ПОЛ), что ведет к «окислительному стрессу» с повреждением мембран гепатоцитов и некрозу. По клинической картине и результатам биохимических исследований неалкогольный стеатогепатит не отличается от хронического алкогольного гепатита, только отсутствует употребление алкоголя в дозах, приводящих к печеночному и цитолитическому поражению. Объективизировать этиологию помогают лабораторные маркеры хронической алкогольной интоксикации:

- повышение активности в крови ГГТП;
- повышение содержания в крови IgA;
- увеличение среднего объема эритроцитов;
- повышение в крови активности АСТ, превышающее АЛТ;
- повышение содержания в крови трансферрина.

Хронический холестатический гепатит

Хронический холестатический гепатит - полиэтиологический вариант хронического гепатита с внутрипеченочным холестазом, т.е. уменьшением или прекращением тока желчи вследствие либо нарушения экскреторной способности гепатоцитов, либо поражения холангиол. Внутрипеченочный

холестаза сопровождается регургитацией составных компонентов желчи в кровотоке.

В международной классификации хронический холестатический гепатит не выделен. При этом гистологическая картина его заметно отличается от картины, характерной для хронических гепатитов. К основным морфологическим признакам внутрипеченочного (гепатоцитарного) холестаза относят:

- накопление зерен желчных пигментов в гепатоцитах у билиарного полюса клетки;
- укрупнение гранул пигмента и появление их в желчных капиллярах;
- концентрация желчи в расширенных желчных капиллярах в виде сгустков (желчные тромбы).

Клиническая картина хронического холестатического гепатита отличается выраженностью синдрома холестаза. На первом этапе диагностического поиска выявляют основной клинический симптом холестаза - кожный зуд (наблюдается у всех больных). Он не купируется симптоматическими препаратами, носит мучительный характер, служит нередко причиной бессонницы и депрессии, зуд часто за месяцы и даже годы предшествует желтухе, заставляя длительно лечиться у дерматолога. Желтуха может развиваться медленно, не сопровождается похуданием.

При длительном холестазе возможно появление жалоб, связанных с нарушением всасывания в кишечнике жирорастворимых витаминов А, D, E, К: расстройство сумеречного зрения, кровоточивость десен и кожи, боли в костях и пр.

На этом же этапе имеется возможность уточнить этиологические факторы:

- длительный прием лекарственных препаратов - хлорпромазина (аминазина*), сульфаниламидных, противодиабетических препаратов, а также диуретиков, антибиотиков, контрацептивов и прочее, вызывающих аллергический холестаз, а также метилтестостерона, анаболических

стероидов, вызывающих простой неаллергический холестаз, непереносимость их;

- токсическое воздействие (алкоголь, ядохимикаты и прочие токсичные вещества);
- вирусный гепатит;
- эндокринные изменения (прием гормональных препаратов, пероральных контрацептивов, эндокринные заболевания). Последние 4 мес беременности могут протекать с холестазом.

В ряде случаев этиология может остаться неизвестной (так называемый идиопатический холестаз). Это не исключает предположения о первичном холестазе. Тщательно выясняют наличие заболеваний, которые могли бы привести к вторичному холестазу, возникающему при обструкции внепеченочных желчных путей (желчнокаменная болезнь, опухоли гепатобилиарной системы, хронический панкреатит и др.). В таких случаях диагноз хронического холестатического гепатита маловероятен. На последующих этапах производят уточняющие исследования.

На втором этапе диагностического поиска выявляют другие проявления холестаза: желтуху, пигментацию кожи (чаще генерализованную), ксантелазмы и ксантомы (приподнятые светло-желтые узловатые мягкие образования - отложения липидов в коже). Обнаруживают расчесы кожи.

«Печеночные ладони», сосудистые звездочки не характерны для хронического холестатического гепатита: единичные внепеченочные знаки встречаются у небольшого числа больных.

Печень увеличена незначительно, плотная, с гладким краем. У части больных наблюдают незначительное увеличение селезенки (в фазе обострения).

Наибольшее значение в диагностике имеет третий этап диагностического поиска.

При подозрении на вторичный холестаз основным в диагностике становятся инструментальные методы исследования, позволяющие отвергнуть (или

установить) существование причин, приводящих к внепеченочному холестазу.

Биохимическое исследование крови выявляет:

- повышение активности щелочной фосфатазы, ГГТП;
- гиперхолестеринемию, повышение уровня фосфолипидов, бета-липопротеидов, желчных кислот;
- гипербилирубинемия (в основном за счет связанного билирубина);
- умеренное повышение уровня аминотрансфераз как проявление поражения гепатоцитов.

Иммунологическое исследование крови позволяет обнаружить митохондриальные антитела, которые служат характерным серологическим маркером внутрипеченочного холестаза. В моче - уменьшенное содержание уробилина, могут встретиться желчные пигменты.

Биохимические и ферментативные тесты дифференциально-диагностического значения в разграничении внепеченочного и внутрипеченочного холестаза не имеют. Основная роль принадлежит инструментальным методам.

Всем больным с желтухой неясного происхождения, прежде всего, необходимо проводить эхографию печени, желчного пузыря и поджелудочной железы для исключения патологических изменений в этих органах, которые могут послужить причиной внепеченочного холестаза.

УЗИ - наиболее применяемый и важный метод диагностики. Расширение внутрипеченочных желчных протоков свидетельствует об обструкции крупного протока (вторичный, подпеченочный холестаз). УЗИ не позволяет уточнить состояние дистального отдела желчных путей, поэтому в план обследования при вторичном холестазе включают компьютерную томографию (КТ), магнитнорезонансную томографию (МРТ).

Ретроградная панкреатохолангиография или чрескожная гепатохолеграфия: эти методы позволяют установить уровень обтурации желчных протоков.

Разрешающая способность сцинтиграфии желчных путей с радиофармпрепаратами уступает другим методам визуализации.

При нерасширенных желчных протоках для уточнения характера процесса производят пункционную биопсию печени или лапароскопию с биопсией.

Следует отметить, что прижизненное морфологическое исследование печени имеет для диагностики холестаза второстепенное значение, поскольку констатируемые при световой микроскопии изменения (накопление компонентов желчи в гепатоцитах, желчных ходах и др.) появляются значительно позже биохимических и клинических признаков.

Кроме того, пункционная биопсия печени противопоказана при склонности к кровоточивости, что нередко отмечается у больных с холестазом.

Исключение причин внепеченочного холестаза достаточно для диагностики первичного внутрипеченочного холестаза

Диагностика

Ведущий фактор диагностики хронических гепатитов - результат морфологического изучения биоптата.

Важные данные гистологического исследования должны дополняться другими характеристиками, т.е. учитывать клиническую картину заболевания, показатели лабораторных исследований - гематологического, биохимического, вирусологического.

Критерии диагноза хронического гепатита:

- дистрофические изменения и некроз гепатоцитов, воспалительные инфильтраты портальных трактов, фиброз без нарушения дольковой структуры (архитектоники) печени;
- лабораторные проявления цитолитического, иммуновоспалительного и холестатического синдромов;
- гепатомегалия, спленомегалия, «внепеченочные» знаки;

- подтвержденные этиологические факторы (HBV, HCV, высокая концентрация антител к гладкой мускулатуре, ДНК, к митохондриям печени и почек).

Формулировка развернутого клинического диагноза учитывает:

- этиологическую характеристику;
- индекс гистологической активности;
- гистологическую оценку степени фиброза;
- клиническую активность.

Лечение хронических гепатитов

Лечебные мероприятия при хроническом гепатите имеют следующие задачи:

- ликвидацию воздействия этиологического фактора;
- снижение активности воспалительного процесса;
- улучшение функционального состояния печени.

Все лечебные воздействия преследуют главную цель - предотвратить развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Характер проводимой терапии зависит:

- от этиологии;
- варианта течения и результатов предшествующей терапии;
- гистологической и клинической активности;
- преобладания каких-либо клинико-биохимических синдромов;
- сопутствующих заболеваний.

Больным ХГ противопоказаны вакцинации, инсоляция, какое-либо активное физиотерапевтическое лечение, тяжелая физическая нагрузка. Следует избегать переохлаждения, перегревания. Необходимо полностью исключить употребление алкоголя.

Режим физической нагрузки определяется степенью клинико-биохимической и гистологической активности. Постельный режим показан при выраженном цитолитическом и иммуновоспалительном синдроме.

В России при хроническом гепатите принято назначать диету № 5, суточный рацион которой содержит белков 100 г, жиров - 80 г, углеводов - 450-600 г, что составляет 3000-3500 ккал. Исключают жирные сорта мяса, острые блюда, соленые, копченые и жареные продукты.

Лечение хронического гепатита В

Лечение хронического гепатита В включает использование противовирусных интерферонов и аналогов нуклеотидов. Интерферон-альфа-2 применяют либо ежедневно по 5 МЕ в виде подкожных инъекций, либо по 10 МЕ в виде подкожных инъекций 3 раза в неделю. Курс лечения составляет 4-6 мес.

Применяют также пэгинтерферон альфа-2а - препарат интерферона пролонгированного действия, инъекции проводят 1 раз в неделю.

Из противовирусных лекарственных средств используют ламивудин по 100 мг в сутки не менее 12 мес.

К прогностическим факторам хорошего ответа на терапию интерфероном относят высокую активность АЛТ, низкую вирусемию, высокий индекс гистологической активности, женский пол, небольшую длительность болезни (менее 5 лет), отсутствие суперинфекции HCV, HDV, ВИЧ. Хороший ответ на терапию при этом (исчезновение HBeAg и HBV-ДНК, уменьшение воспаления и гепатоцеллюлярного некроза) приближается к 50%.

Лечение интерфероном сопровождается значительным количеством побочных эффектов. Это гриппоподобный синдром, миалгии, головная боль, уменьшение массы тела, миелосупрессия, диарея, алопеция, тревожность, депрессия.

Лечение хронического гепатита С

В настоящее время мировым стандартом в лечении HCV-инфекции является комбинированная терапия интерфероном с рибавирином. Важно отметить, что противовирусный эффект рибавирина при HCV-инфекции реализуется только в присутствии интерферона. Комбинированную терапию хронической HCV-инфекции, вызванной HCV генотипа I, проводят при низком уровне вирусемии в течение 24 нед, при высоком уровне - 48 нед. При хронической

НСV- инфекции, вызванной НCV генотипов II или III, лечение продолжают 24 нед (более продолжительные курсы необходимы только при циррозе печени). Дозы препаратов зависят от генотипа и массы тела больного. Возможно включение в терапию третьего противовирусного препарата - римантадина. Рибавирин назначают по 600-1200 мг/сут на тот же срок.

Цель противовирусной терапии хронического вирусного гепатита:

- элиминация или прекращение репликации вируса;
- купирование или уменьшение степени активности воспаления;
- предупреждение прогрессирования гепатита с развитием отдаленных его последствий, включая цирроз печени и печеночно-клеточный рак.

Даже если не происходит полной элиминации вируса, проведение курса приводит к улучшению морфологических проявлений.

Противопоказания к назначению интерферона-альфа-2: печеночно-клеточная недостаточность, лейкопения, тромбоцитопения, психическая патология.

Эффект лечения проявляется в нормализации АЛТ, исчезновении РНК-НСV из крови и снижении активности процесса в печени, однако результаты лечения все же нельзя назвать удовлетворительными.

Лечение хронического аутоиммунного гепатита

Медикаментозная терапия глюкокортикоидами продлевает жизнь при этом тяжелом заболевании. Лечение требует длительного курса глюкокортикоидов. Обычная начальная доза преднизолона 30-40 мг/сут, длительность назначения данной дозы определяется динамикой лабораторных показателей и клинических симптомов. При достижении эффекта дозу очень медленно снижают до 10-15 мг, такое количество препарата необходимо принимать не менее 2-3 лет после наступления ремиссии.

При недостаточной эффективности преднизолона, рецидивировании гепатита на фоне уменьшения дозы, а также при развитии осложнений глюкокортикоидной терапии проводят комбинированное лечение

преднизолоном и азатиоприном. К преднизолону в суточной дозе 30 мг добавляют азатиоприн в дозе 50 мг, длительность приема азатиоприна составляет от нескольких месяцев до 1-2 лет (в комбинации с преднизолоном). Монотерапию азатиоприном в настоящее время не используют. Начинать и отменять иммуносупрессивную терапию следует только в условиях стационара. Длительная иммуносупрессивная терапия способствует наступлению ремиссии у большинства больных с хроническим аутоиммунным гепатитом.

Лечение хронического алкогольного гепатита

При хроническом алкогольном гепатите проводят лечение так называемыми гепатопротекторами (средствами, влияющими на обменные процессы в гепатоците, уменьшающими ПОЛ и стабилизирующими биологические мембраны). Используют эссенциальные фосфолипиды - эссенциале форте Н* по 6-8 капсул в день в течение 2-3 мес или растительные флавоноиды - силимар*, хо- фитол* по 6-9 таблеток в сутки в течение 2 мес. Применяют также тиоктовую кислоту (липоевую кислоту*, липамид*) по 0,025-0,05 г 3 раза в день в течение 1 мес.

При холестатическом синдроме помимо препаратов, воздействующих на обмен печеночных клеток, и средств, оказывающих иммунодепрессивное и противовоспалительное действие (при активности процесса), назначают вещества, непосредственно устраняющие синдром внутрипеченочного холестаза. Это препараты урсодезоксихолевой кислоты - урсофальк*, принимают его по 250-500 мг на ночь.

Прогноз и профилактика

Прогноз

Наименее благоприятный прогноз при хроническом аутоиммунном гепатите. При вирусных гепатитах продолжающаяся репликация вируса приводит также к циррозу печени.

Профилактика

- Исключение вирусной инфекции (HCV).
- Вакцинация от гепатита В.
- Отказ от употребления алкоголя.
- Нормализация жирового и углеводного обмена.
- Исключение приема гепатотоксичных лекарственных препаратов.

Литература:

1. Мукомолов С.Л., Калинина О.В., Ликий И.В. и др. Молекулярно-биологическая характеристика хронических гепатитов. Профилактическая и клиническая медицина. 2008; 3: С. 27-30.
2. Семенов А.В., Арсентьева Н.А., Елезов Д.С. и др. Особенности популяционного состава CXCR3-положительных лимфоцитов периферической крови больных хроническим гепатитом С. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2013; 6: С. 69-76.
3. Мукомолов С.Л., Tallo T., Синайская Е.В. и др. Молекулярная эпидемиология гепатита С в центрах гемодиализа в Санкт-Петербурге. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2014; 6: С. 27 – 34.
4. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В. и соавт. Хронические гепатиты в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012; 3: С. 4 – 9.
5. Жданов К.В., Лобзин Ю. В., Гусев Д.А., Козлов К.В. Хронические гепатиты. СПб.: Фолиант, 2011. – 304 с.
6. Елезов Д.С., Кудрявцев И.В., Арсентьев Н.А. и др. Анализ популяций Т-хелперных клеток памяти, экспрессирующих хемокиновые рецепторы CXCR3 и CCR6, в периферической крови больных хроническим гепатитом С. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015; 160 (8): С. 204-208.
7. Дудина К.Р., Царук К.А., Шутько С.А. и др. Факторы прогрессирующего течения хронического гепатита. Ж. Лечащий врач. 2013; 10: С. 36.
8. Сухорук А.А., Герасимова О.А., Эсауленко Е.В. Цирроз печени как исход хронического гепатита. 2014; 6(1): С. 67-71.
9. Протоколы диагностики и лечения заболеваний МЗ РК (Приказ №239 от 07.04.2010)
10. МакНелли, П. Секреты гастроэнтерологии / П. МакНелли ; пер. с англ. под ред. З. Г. Апросиной. М. : Бином, 2015. 908 с.

Рецензия на НИР

студента 4 курса педиатрического факультета __9__ группы

Ефанова Виктория Алексеевна

(по результатам прохождения производственной клинической практики
помощник врача стационара, научно-исследовательской работа)

Представленная научно-исследовательская работа полностью соответствует предъявляемым требованиям и выданному заданию.

Исследуемая проблема имеет высокую актуальность, а также большую теоретическую и практическую значимость.

Содержание работы отражает хорошее умение и навыки поиска информации, обобщения и анализа полученного материала, формулирования выводов студентом. Работа структурна, все части логически связаны между собой и соответствуют теме НИР.

В целом работа выполнена на высоком уровне и заслуживает оценки «отлично» (5).



(подпись)