

Лекция №47

**Хронические гепатиты и цирроз**

**печени**



---

Кафедра внутренних болезней  
Дисциплина пропедевтика клинических  
дисциплин



# Цель и задачи дисциплины

**Цель** изучения дисциплины «Пропедевтика клинических дисциплин» - формирование важных профессиональных навыков обследования больного с применением клинических и наиболее распространенных инструментально-лабораторных методов исследования; выявление симптомов и синдромов как основ клинического мышления, характеризующих морфологические изменения органов и функциональные нарушения отдельных систем в целом.

## **Задачи дисциплины:**

- приобретение студентами знаний основных клинических симптомов и синдромов заболеваний внутренних органов и механизмов их возникновения;

обучение студентов методам непосредственного исследования больного (расспроса, осмотра, пальпации, перкуссии, аускультации), обеспечивающими формирование профессиональных навыков обследования больного;

- обучение студентов важнейшим методам лабораторной и инструментальной диагностики заболеваний внутренних органов;

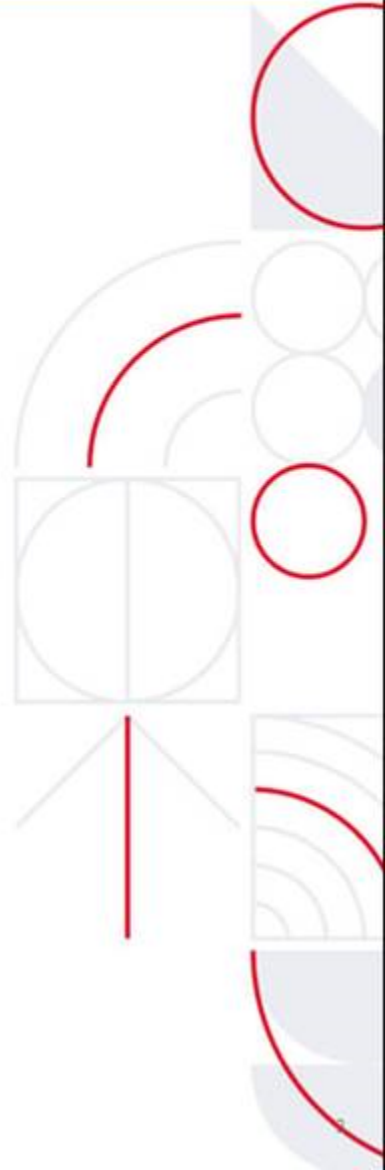
- формирование представлений об основных принципах диагностического процесса

- обучение студентов оформлению медицинской документации (истории болезни)



# План лекции

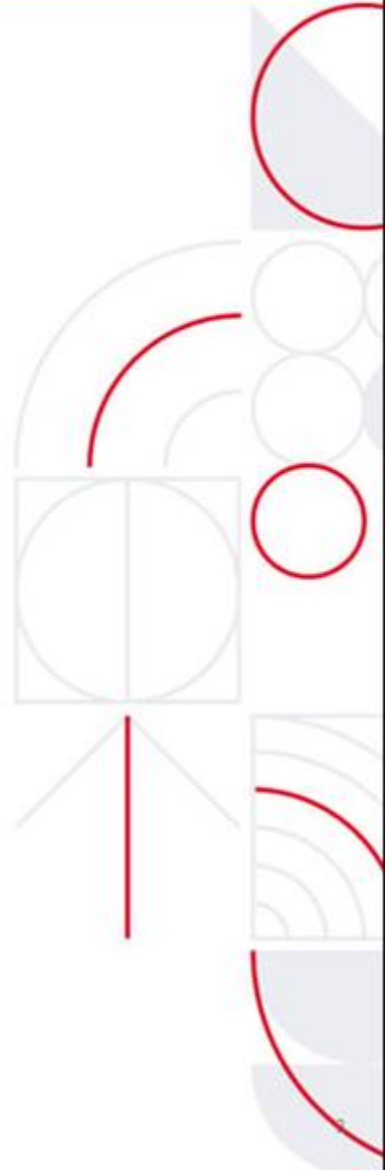
1. Проверка посещаемости
2. Хронические гепатиты
3. Синдромы болезни печени
4. Цирроз печени
5. Вирусные гепатиты А, Е
6. Вирусный гепатит В
7. Вирусный гепатит С





---

# Хронические гепатиты

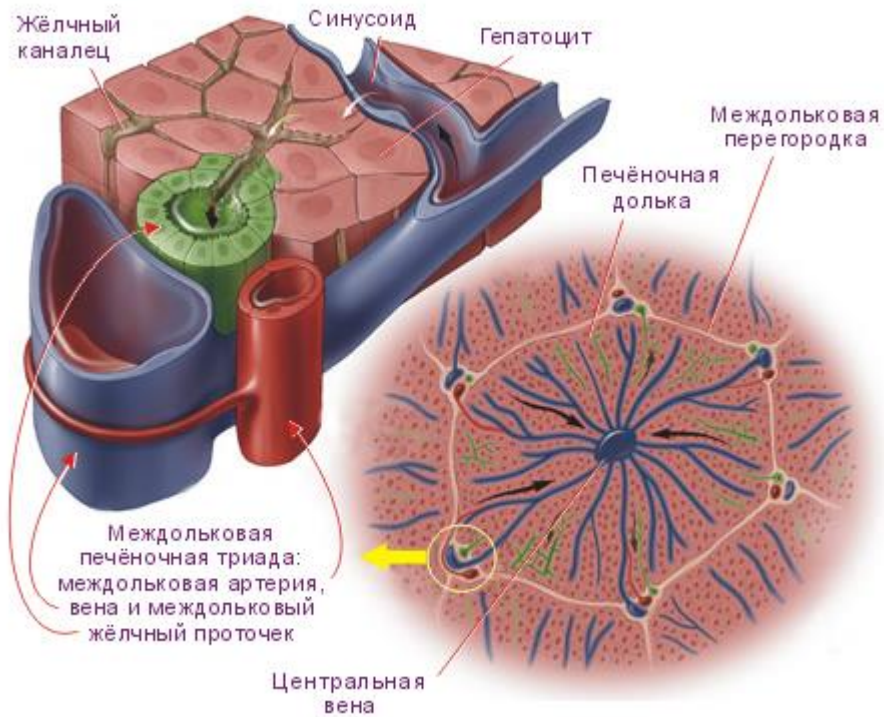


# Функции печени

## 1. МЕТАБОЛИЗМ

- метаболизм белков (синтез аминокислот, альбумина, иммуноглобулинов, факторов свертывания крови, гепарина, ферментов, распад белков);
- метаболизм углеводов (глюконеогенез, синтез гликогена и гликогенолиз);
- метаболизм липидов (синтез холестерина, триглицеридов, фосфолипидов, липопротеидов, желчных кислот, кетоновых тел из жирных кислот);
- метаболизм витаминов, ферментов микроэлементов (депонирование железа, меди, цинка, марганца, жирорастворимых витаминов);
- метаболизм гормонов (инактивация избытка глюкокортикоидов, альдостерона, половых гормонов, инсулина, глюкагона, серотонина, гистамина, катехоламинов, тиреоидных гормонов);

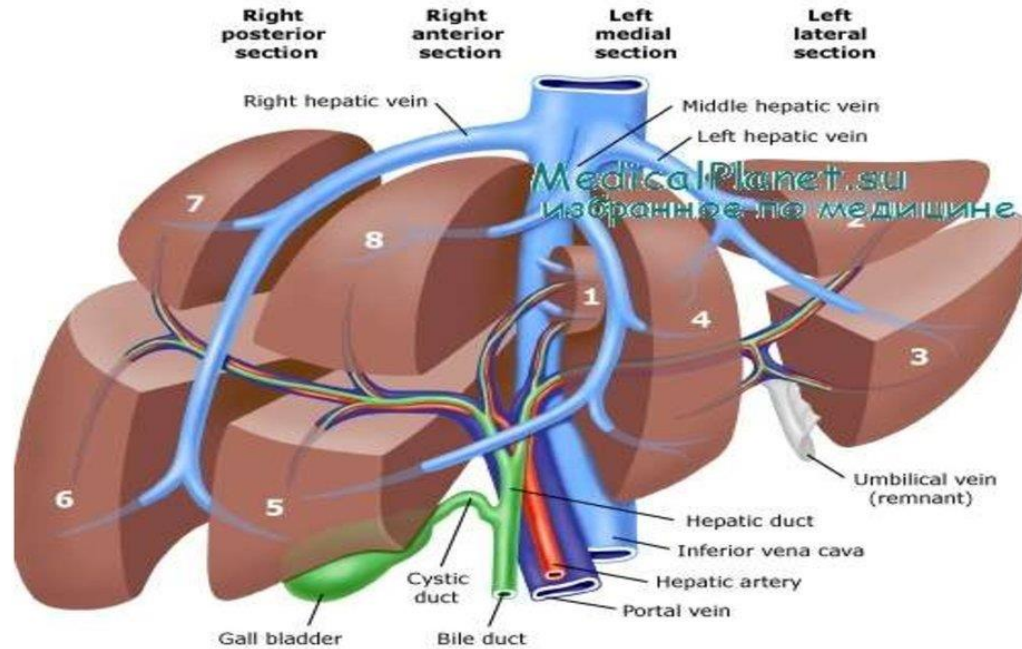
2. пигментный обмен (захват, конъюгирование и экскреция билирубина);
3. пищеварительная и экскреторная функции (синтез и выведение желчи, в
4. объеме 800-1500 мл/сут.);
5. детоксикационная и защитная функции (обезвреживание эндогенных и экзогенных токсических веществ: аммиака (путем синтеза мочевины), фенолов индола, продуктов жизнедеятельности кишечной микрофлоры, лекарственных препаратов, фагоцитоз микроорганизмов и их токсинов, иммунных комплексов; синтез иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента);
6. депонирование крови (до 20% объема); кроветворная функция у плода.



Основной морфо-функциональной единицей печени является печеночная долька, имеющая полигональную форму размером 1–2 мм (рис. 1). Дольки ограничены друг от друга перегородками из соединительной ткани, в которой располагаются портальные триады (желчный проток, междольковая артерия, вена портальной системы), а также нервные волокна и лимфатические сосуды. Основу дольки составляют гепатоциты, группирующиеся в виде балок.



## Сегментарное строение печени



- По v. porta в печень поступает венозная кровь от органов желудочно-кишечного тракта, селезенки.
- Кровь из портальной системы, проходя через паренхиму печени, впадает в нижнюю полую вену.
- При нарушении кровотока через печень, отток крови из воротной вены осуществляется через соустья между ветвями v. porta и верхней, нижней полых вен (портокавальные анастомозы).
- Уникальной особенностью воротной вены является то, что она начинается и заканчивается капиллярами.

Кровь от периферии дольки (от портальных вен) перемещается к ее центру к печеночной вене.

В синусоидах течет смешанная портальная венозная и артериальная кровь.

Стенки синусоида образованы эндотелиоцитами, не имеющими базальной мембраны.





## Синтез билирубина

---

Гемоглобин превращается в билирубин в ретикулоэндотелиальной системе, преимущественно в печени, селезенке и костном мозге, конечным продуктом распада является биливердин, не содержащий железа и белковой части.

Клетки ретикулоэндотелиальной системы выделяют в кровь непрямой, свободный билирубин.

За сутки у человека распадается около 1 % циркулирующих эритроцитов с образованием 100–250 мг билирубина.



PS.

---

*Значительно увеличивается образование раннего билирубина при болезнях, связанных с неэффективным эритропоэзом (железодефицитная анемия, пернициозная анемия, талассемия, сидеробластная анемия, эритропоэтическая порфирия, свинцовое отравление.*

*Больные с этой патологией имеют значительно увеличенную фекальную уробилиногенную экскрецию.*



## В печени -

---

- Свободный (непрямой) билирубин отделяется от альбумина, внутриклеточные протеины захватывают его и переносят в гепатоцит.
- Гепатоциты связывают билирубин и выделяют его в желчь. Некоторые вещества конкурируют с билирубином за путь выделения в желчь и могут вызвать желтуху.
- Связанный билирубин в желчи образует макромолекулярный комплекс (мицеллу) с холестерином, фосфолипидами и солями желчных кислот. С желчью билирубин выводится в тонкий кишечник. Кишечные бактерии восстанавливают пигмент с образованием уробилиногена.

- ХГ - это диффузное полиэтиологическое воспалительнодистрофическое поражение печени, продолжительностью более 6 месяцев, с развитием в ней фиброзных изменений и исходом в цирроз печени.
- Важнейшей особенностью ХГ, отличающей его от ЦП, является сохранение дольковой структуры печени.
- ХГ, в отличие от острого, это воспаление печеночной ткани длительностью более 6 месяцев без тенденции к улучшению.

ХГ занимают около 70% в общей структуре патологических процессов печени в РФ и встречаются с частотой 50-60 случаев на 100 тыс. населения.

По частоте распространенности лидируют вирусные гепатиты (более 50% случаев ХГ), на втором месте находится алкогольный гепатит (35-40%). Увеличивается за последние годы число пациентов с неалкогольная жировая болезнь печени: НЖБП охватывает 25% общей популяции, причем 25% из всех пациентов с НЖБП имеет неалкогольный стеатогепатит).

Распространенность НЖБП в РФ составляет 37,3% ( $\approx$  54 млн. человек).

## Этиология гепатитов:

1. Вирусы гепатитов В, С, D, F, G, TTV, SENV, Эпштейна-Бара, цитомегаловирус, Коксаки, герпеса, желтой лихорадки
2. Токсические факторы.
3. Лекарственные (допегит, тубазид, амиодарон, цитостатики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), антибактериальные препараты, антиконвульсанты, анаболические стероиды)
4. Алкогольный (гепатотоксичные дозы алкоголя – 40 г этилового спирта в сутки для мужчин, 20 г – для женщин;
5. Метаболические факторы: неалкогольный стеатогепатит (в рамках НЖБП) развивается на фоне перекисного окисления избыточно отложившихся в печени жирных кислот при метаболическом синдроме).
6. Нарушение венозного оттока крови от печени (застойная гепатопатия, гипоксический гепатит): синдром Бадда-Киари, веноокклюзионная болезнь, тяжелая правожелудочковая сердечная недостаточность, констриктивный перикардит.
7. Аутоиммунный, наследственный (НГ, болезнь Вильсона-Коновалова, дефицит антитрипсина, порфирии), другие: инфекции (сифилис, шистосомоз), саркоидоз, гипервитаминоз А, вторичный синдром перегрузки железом.



# Классификация хронических гепатитов (МКБ-10)

---

## ***По этиологии и патогенезу:***

- Хронический вирусный гепатит В (ХВГ)
- Хронический вирусный гепатит D (ХВД)
- Хронический вирусный гепатит С (ХВС)
- Неопределенный хронический вирусный гепатит (F, G, TTV)
- Аутоиммунный гепатит (тип 1, тип 2, тип 3)
- Лекарственно-индуцированный хронический гепатит
- Токсический гепатит
- Алкогольный гепатит
- Криптогенный гепатит



# Классификация хронических гепатитов

## ***По клинико-биохимическим и гистологическим критериям:***

- Степень активности, определяемая тяжестью некровоспалительного процесса:
  - а) минимальная;
  - б) умеренная;
  - в) выраженная
- Стадия, определяемая распространенностью фиброза и развитием цирроза печени:
  - 0 - фиброз отсутствует;
  - 1 - слабо выраженный перипортальный фиброз;
  - 2 - умеренно выраженный фиброз с порто-портальными септами;
  - 3 - выраженный фиброз с порто-центрными септами;
  - 4 - цирроз печени.

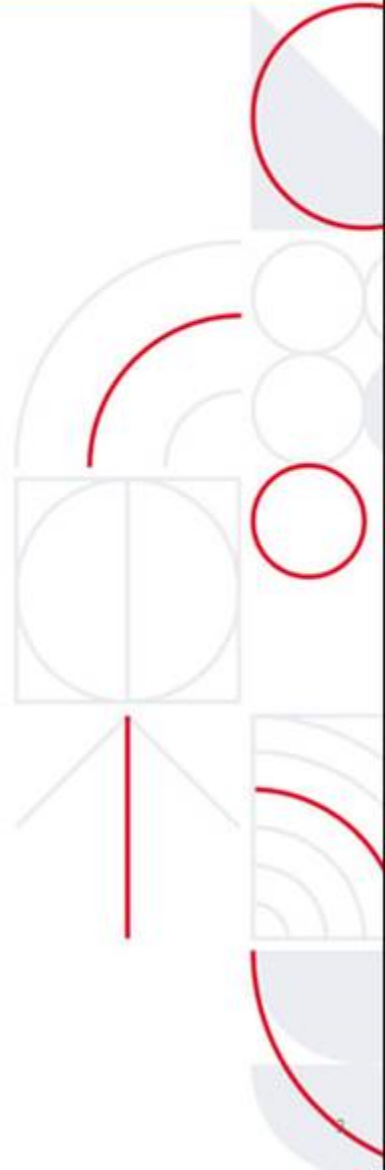


Действие повреждающего фактора в течение 6 и более месяцев приводит к повреждению гепатоцитов с развитием воспалительной инфильтрации тканей печени, дистрофических и некротических процессов. Ткань печени обладает высоким регенераторным потенциалом, однако, при длительном хроническом процессе компенсаторные механизмы становятся несостоятельными, и развивается неспецифическая реакция в виде формирования фиброза, с последующей трансформацией в ЦП и ГЦК.



---

# Синдромы болезней печени



**Желудочная диспепсия:** плохой аппетит, горечь во рту, тяжесть в эпигастрии, отрыжка, плохая переносимость жирной пищи, тошнота, иногда рвота;

**Кишечная диспепсия:** упорное вздутие живота, поносы, запоры.

*Наблюдается при многих заболеваниях печени и желчевыводящих путей, особенно при острых гепатитах, циррозе печени и холелитиазе.*

*Нередко сочетается с похуданием, которое может достигать до степени кахексии при циррозе печени и опухолях.*

## Астенодепрессивный синдром.

Слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности, подавленное настроение, раздражительность, злобливость, бессонница, головные боли, кардиалгия. Характерен для хронического гепатита и цирроза печени.

## Психоневрологический синдром.

Снижение памяти, нарушение мышления, сонливость, неадекватное поведение, периодическая дезориентация во времени и пространстве. Наблюдается при портосистемной энцефалопатии, развивающейся при циррозе печени

## Болевой синдром.

Чувство тяжести, давления и ноющая боль в правом подреберье обусловлены воспалительным поражением капсулы печени (перигепатит). Обычно при хроническом гепатите боли в правом подреберье не выраженные или отсутствуют. Интенсивная боль в правом подреберье (вызывается острым растяжением капсулы печени) возможна при остром гепатите.

Печеночная и желчная колика возникает при желчнокаменной болезни и гипермоторной дискинезии желчных путей.

## Лихорадка.

Повышение температуры тела может быть ремиттирующим или даже гектическим, с ознобом и потоотделением (свойственно холангиту, абсцессу печени).

Она возможна в преджелтушной стадии острого вирусного гепатита, при токсических поражениях печени, хроническом активном гепатите, активной стадии цирроза и раке печени.

## Желтуха —

один из важнейших симптомов болезней печени и может быть обнаружена на уровне билирубинемии 34,2 мкмоль/л, а становится явной при уровне билирубина 120 мкмоль/л. Раньше всего ее выявляют на склерах и слизистой оболочке мягкого неба. В отдельных случаях желтушное окрашивание бывает парциальным — в области носогубного треугольника, лба, ладоней. При интенсивной желтухе с наличием прямого билирубина цвет кожи со временем становится зеленовато-желтым из-за окисления билирубина в биливердин.

**Ксантомы** — внутрикожные бляшки, располагающиеся особенно часто на веках

**«Печеночные ладони» (пальмарная эритема)** — симметричное покраснение ладоней и подошв, особенно выраженное в области тенара и гипотенара, иногда сгибательных поверхностей пальцев.

**Сосудистые звездочки** (телеангиэктазии, звездчатые ангиомы)

**Гинекомастия и женский тип оволосения, атрофия яичек у мужчин (связанные с гиперэстрогемией), аменорея у женщин**

**«Малиновый язык»**

**Припухлость суставов («билиарный ревматизм»)**

**Кожный зуд сопровождает холестаза**

**Печеночный запах** — сладковатый, ароматический, ощущаемый при дыхании больных.

**Расширенные подкожные вены** на передней брюшной стенке живота

**Асцит** — проявление портальной гипертензии и поражения паренхимы печени.



## Синдром цитолиза.

Проявляется повышением содержания в крови внутриклеточных ферментов:

- фруктозомонофосфатальдолазы;
- сорбитдегидрогеназы;
- лактатдегидрогеназы (печеночной фракции);
- орнитинкарбомилтрансферазы;
- урокиназы;
- АлАТ;
- АсАТ.

*Выраженность синдрома цитолиза отражает тяжесть воспалительного процесса в печени.*

## Синдром мезенхимального воспаления.

- повышение температуры тела;
- лейкоцитоз;
- ускорение СОЭ;
- эозинофилию;
- увеличение показателя тимоловой пробы;
- повышение содержания в крови  $\alpha$ - и  $\gamma$ -глобулинов;
- повышение содержания в крови тромбоцитов и серотонина;
- положительный С-реактивный белок.

## Синдром холестаза.

- Внепеченочный холестаз связан с нарушением оттока желчи, вызванным механическими факторами.
- Внутрипеченочный холестаз в зависимости от уровня повреждения может быть классифицирован на внутридольковый (печеночно-канальцевый) и междольковый (протоковый).
- Клинические симптомы холестаза являются общими для всех форм и включают потемнение мочи, посветление кала, зуд кожи и желтуху.
- Накопление в сыворотке крови веществ, обычно экстрагируемых с желчью, — билирубина (конъюгированная фракция), желчных кислот, индикаторных ферментов холестаза (щелочная фосфатаза,  $\gamma$ -ГТП, 5-нуклеотидаза, ЛАП).

## Синдром печеночно-клеточной, или гепатоцеллюлярной недостаточности.

Клинические проявления:

- синдром «плохого питания» — плохой аппетит, тошнота, непереносимость алкоголя, табака, исхудание, сухая шелушащаяся кожа, полигиповитаминоз;
- лихорадка вследствие процессов аутолиза в печени;
- паренхиматозная желтуха;
- эндокринные нарушения (гинекомастия, атрофия яичек у мужчин, аменорея у женщин);
- печеночный запах изо рта;
- геморрагический диатез.

## Синдром печеночно-клеточной, или гепатоцеллюлярной недостаточности.

падение внутриклеточного уровня ферментов, синтезирующихся в печени —

трансаминазы, альдолазы, оксидазы;

– возрастание уровня неконъюгированного билирубина;

– снижение содержания в крови общего белка, альбуминов (гипоальбуминемия), факторов свертывания крови;

– нарушение захвата и выделения эндо- и экзогенных веществ;

– относительная гиперальдостеронемия;

– гипокалиемия;

– изменения кислотно-щелочного равновесия.

## Компенсированная (начальная) стадия печеночно-клеточной недостаточности.

Общее состояние удовлетворительное.

- Умеренно выраженные боли в области печени и эпигастрии, горечь во рту, вздутие живота. Снижения массы тела и желтухи нет.
- *Печень увеличена, плотная, поверхность ее неровная, край острый.*
- Показатели функционального состояния печени изменены незначительно.

Клинически выраженных проявлений печеночной недостаточности нет.

## Субкомпенсированная стадия.

Рвота, поносы, носовые кровотечения, кровоточивость десен, кожный зуд, головные боли, бессонница.

- Снижение массы тела. Желтуха.
- *Начальные проявления гиперспленизма*
- умеренная анемия, лейкопения, тромбоцитопения.
- Изменение показателей функциональной способности печени: уровень билирубина в крови повышен в 2,5 раза, АлАТ — в 1,5–2 раза по сравнению с нормой, тимоловая проба повышена до 10 ЕД, содержание альбумина снижено до 28 г/л.

## Стадия выраженной декомпенсации.

- Выраженная слабость, падение массы тела.
- Желтуха, кожный зуд.
- Геморрагический синдром.
- Отеки, асцит. Печеночный запах изо рта.
- Симптомы печеночной энцефалопатии.
- Выраженное изменение показателей функциональной способности печени:
- содержание билирубина в крови повышено в 3 и более раз, альбумина —
- ниже 28 г/л.



## Гепатолиенальный синдром (гепатоспленомегалия).

Основным симптомом гепатолиенального синдрома любой этиологии служит увеличение печени и селезенки. Размеры органов значительно варьируют.

*При заболеваниях печени консистенция обоих органов плотная, особенно при циррозах и раке печени; величина органов колеблется в зависимости от стадии заболевания и не всегда отражает тяжесть процесса.*

*На далеко зашедших стадиях цирроза печени она уменьшается в размерах.*

*Селезенка увеличивается позднее, чем печень.*

При застое в печени селезенка увеличивается незначительно и гиперспленизм отсутствует.



---

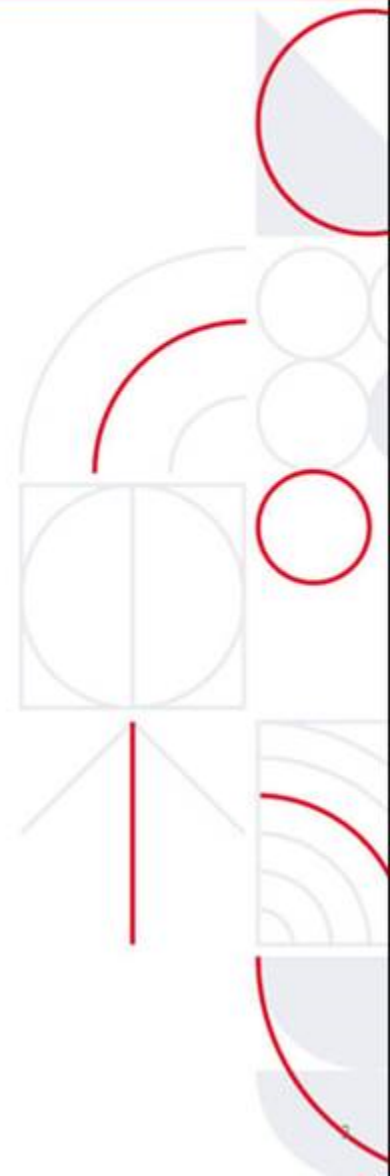
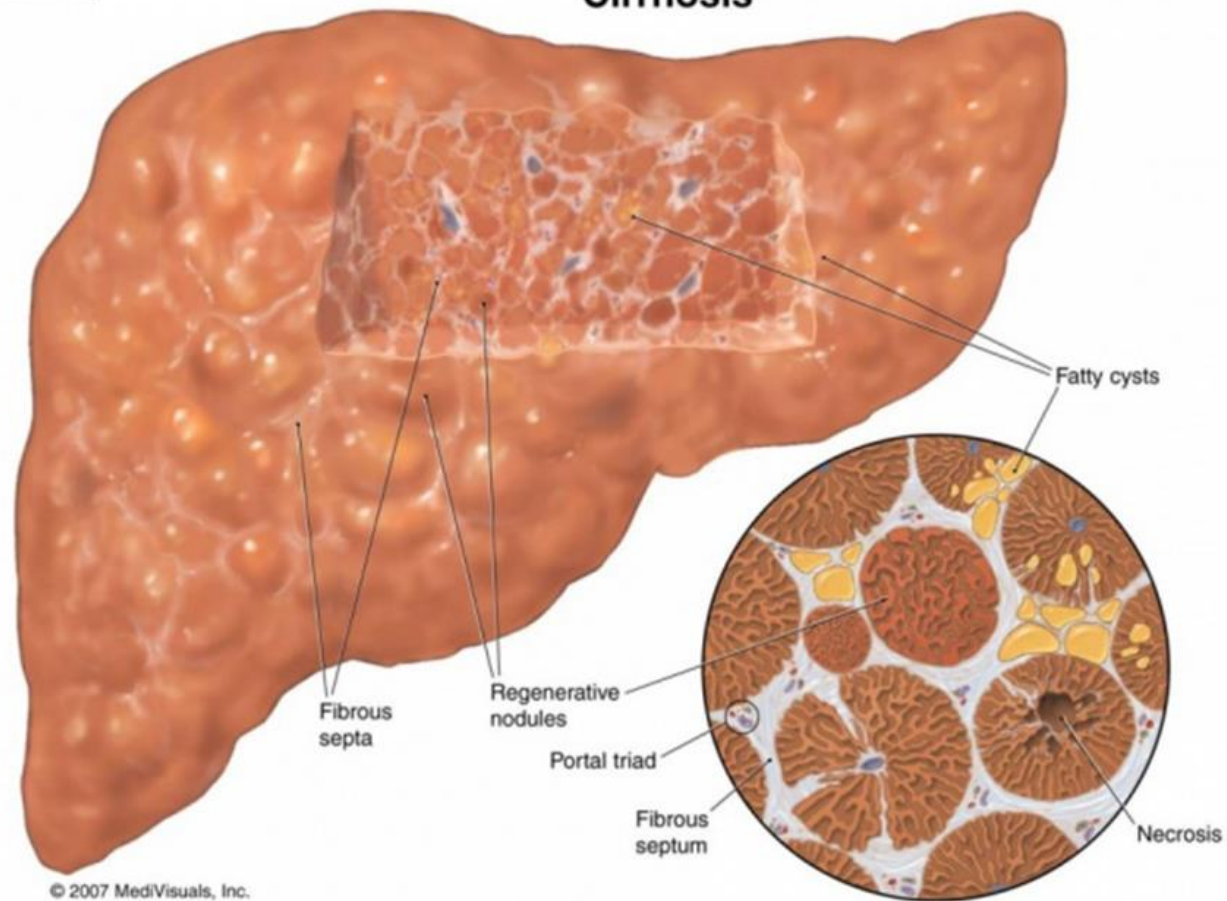
# Цирроз печени





Medicine Live

## Cirrhosis



Определение цирроза печени основано на морфологических критериях.

Признаками цирроза принято считать генерализованное вовлечение печени в одновременный процесс паренхиматозного некроза, диффузного фиброза, появления структурно аномальных узлов регенерации, в результате чего происходит перестройка дольковой архитектоники печени и нарушение ее функций. Основными клиническими проявлениями цирроза печени являются синдромы гепатоцеллюлярной (печеночно-клеточной) недостаточности, портальной гипертензии (асцит), портосистемной энцефалопатии.

Основными причинами развития цирроза печени признаются хроническая интоксикация алкоголем (40–60 %) и вирусные гепатиты (30–40 %). Особенно тяжелым течением отличаются алкогольно-вирусные циррозы печени, среди которых встречаются быстро прогрессирующие формы. Этиологическая роль вирусных гепатитов доказана случаями непосредственного перехода ОВГ с массивным некрозом паренхимы печени в цирроз (ранняя форма) и медленного развития цирроза при ХАГ вирусной этиологии (поздняя форма). Существенно реже в развитии цирроза играют роль болезни желчевыводящих путей (внутри- и внепеченочных), застойная недостаточность сердца, различные химические и лекарственные интоксикации.

Цирроз печени формируется в течение многих месяцев или лет. За это время изменяется генетический аппарат гепатоцитов и создаются поколения патологически измененных клеток. Этот патологический процесс в печени можно охарактеризовать как иммуновоспалительный. Важнейший фактор в генезе алкогольного цирроза — повреждение (некроз) гепатоцитов, обусловленное прямым цитотоксическим действием алкоголя, а также аутоиммунными процессами. Основной индуктор иммунопатологических сдвигов — алкогольный гиалин (тельца Маллори).

В развернутой стадии цирроза печени клиническая картина разнообразна и отражает вовлечение в патологический процесс почти всех органов и систем. Основные, наиболее характерные симптомы связаны с наличием печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии.

Наиболее частым объективным симптомом выступает гепатомегалия. Печень имеет уплотненную консистенцию, заостренный край, мало- или безболезненна.

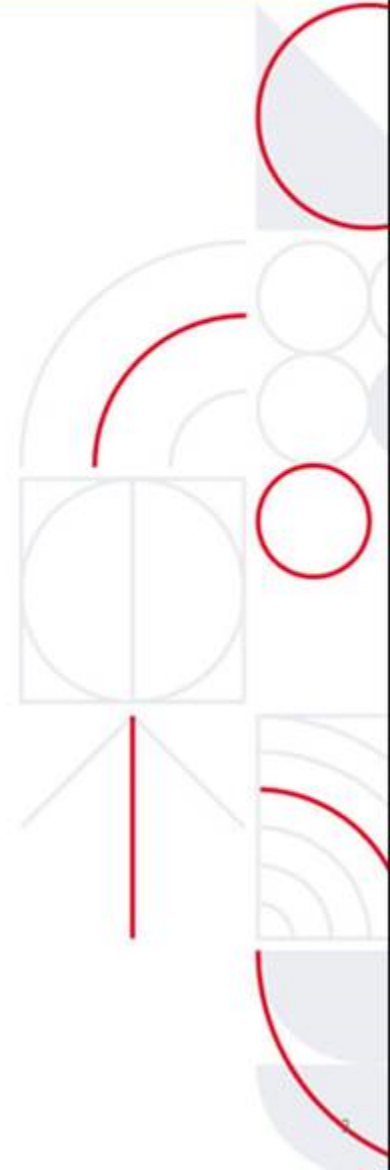
У 30 % больных пальпируют узловатую поверхность органа. В терминальной стадии болезни в 25 % случаев отмечается уменьшение размеров печени.

Спленомегалия выявляется у 50 % больных.



---

# Вирусные гепатиты А, Е







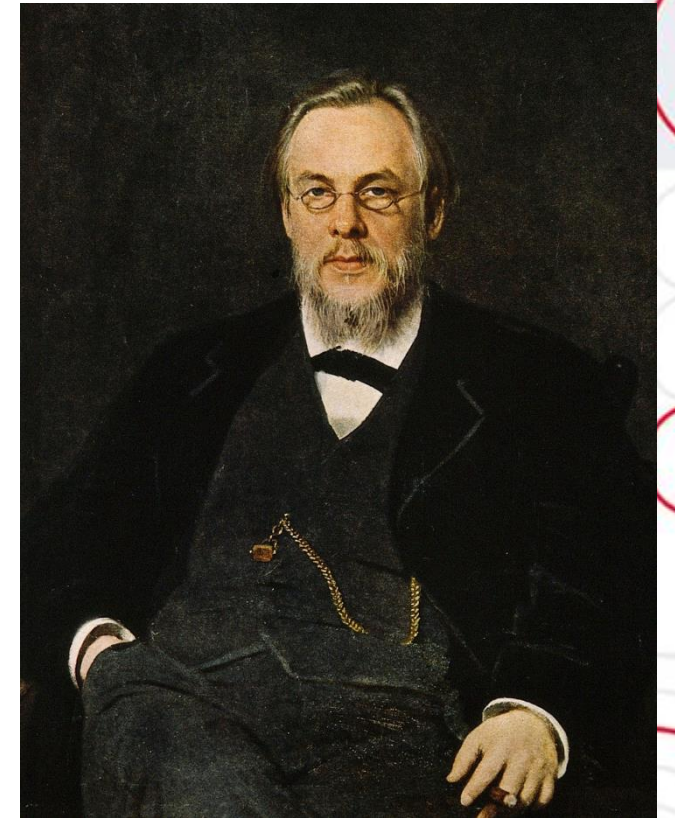
# ВИРУСЫ ГЕПАТИТОВ

<b>Вирус гепатита</b>	<b>Семейство</b>	<b>Нуклеиновая кислота</b>	<b>Размер (nm)</b>
<b>A-HAV</b>	<i>Picornaviridae</i>	<b>РНК</b>	<b>27-30</b>
<b>B-HBV</b>	<i>Herpadnaviridae</i>	<b>ДНК</b>	<b>42</b>
<b>C-HCV</b>	<i>Flaviviridae</i>	<b>РНК</b>	<b>30-60</b>
<b>D-HDV</b>	Не классиф.	<b>РНК</b>	<b>36</b>
<b>E-HEV</b>	Не классиф.	<b>РНК</b>	<b>27-34</b>
<b>G-GBV/HGV</b>	<i>Flaviviridae</i>	<b>РНК</b>	<b>150-250</b>
<b>TTV</b>	<i>Paracitoviridae</i>	<b>ДНК</b>	<b>30-50</b>
<b>SENV</b>	<i>Paracitoviridae</i>	<b>ДНК</b>	<b>30-50</b>



# Вирусный гепатит А

- Острое воспаление печени, вызываемое ВГА, передающееся преимущественно энтеральным путём
- Заканчивается самоизлечением
- Переход в хроническую форму отсутствует





# Болезнь Боткина

---

- До Сергея Петровича под этим недугом подразумевался желудочно-кишечный катар с задержкой желчи. Наблюдая за развитием патологии печени, он заметил, что она проявляется не только в возникновении желтухи – кроме того, увеличивается селезёнка, иногда начинается заболевание почек. Если болезнь затягивается, последствия могут оказаться самыми печальными, вплоть до возникновения цирроза печени.
- Тщательный анализ привёл Боткина к мысли о том, что такой вид катаральной желтухи носит инфекционный характер, а в роли источника заражения, как правило, выступают некачественные продукты.

# Этиология гепатита А

- ВГА – РНК-вирус, не имеет внешней оболочки
- Не имеет наружной гликопротеиновой оболочки
- Не обладает прямым цитопатическим действием
- Высоко иммуногенный
- Тропен к гепатоцитам и эпителию желчных протоков

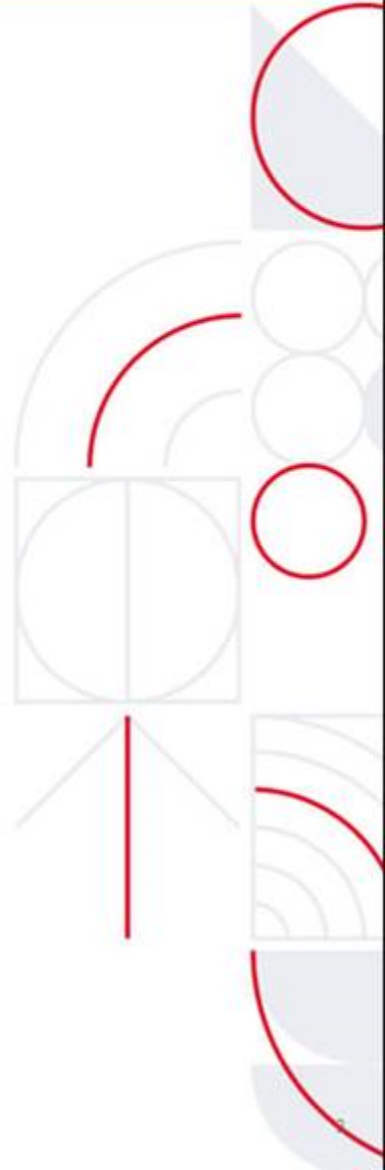




# Эпидемиология ГА

---

- Сезон: осень – зима
- Заболеваемость населения коррелирует
  - с возрастом,
  - социально-экономическим статусом,
  - с гигиеническими условиями





# Механизмы заражения и пути передачи ГА

## 1. фекально-оральный

пути : - водный

- пищевой (заморож.овоши и  
фрукты, моллюски)

- контактно- бытовой

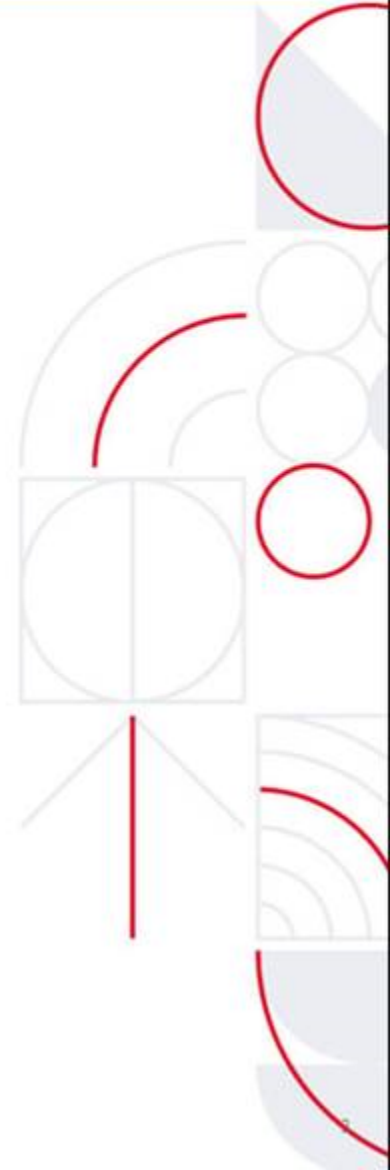
## 2. кровно-контактный

пути: - парентеральный в 5%

(при переливаниях крови, плазмы,  
факторов свертывания)

- наркоманы 19%

- половой (у 32% гомосексуалистов)





# Опасность для заражения окружающих

- Контактно-бытовым путем:  
конец преджелтушного – первые дни желтушного периода (через 14 дней после появления темной мочи выделение вируса прекращается)
- Парентеральным путем:  
на протяжении всего периода заболевания



# Факторы риска инфицирования ВГА

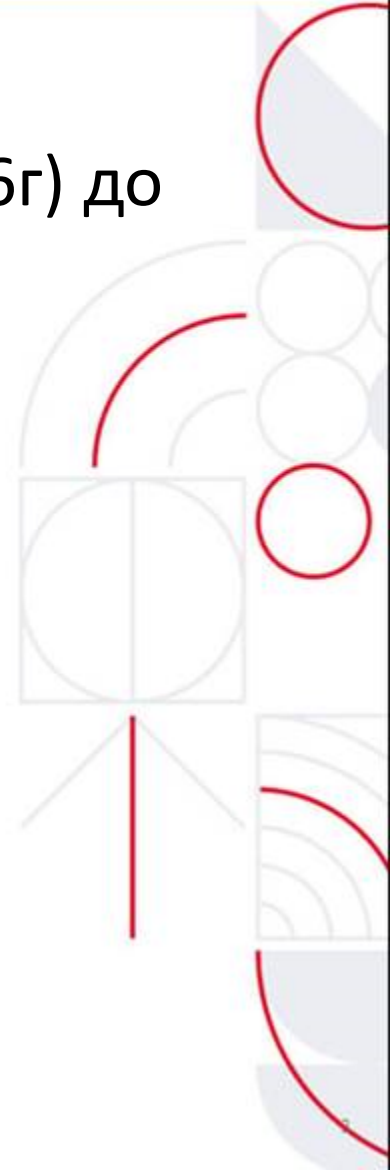
1. Бытовые контакты с больными 26%
2. Гомосексуальные контакты 15%
3. Поездки в страны с высоким уровнем заболеваемости ГА 14%
4. Контакты с детьми детских учреждений 11%
5. в/в употребление наркотиков 10%





Из Государственного доклада  
«О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской  
Федерации в 2007г»

- Рост заболеваемости ОГА среди детей до 14 лет с 28,1% (2006г) до 35,4% (2007г) на 100 тыс населения данного возраста





# Клиника ГА

- Клинически выраженный ГА у детей до 5 лет – 5-10%, у неиммунных взрослых до 75%
- Инкубационный период от 14 (21) до 42 дней
- Преджелтушный период 3-7 дней
- Острое начало
- Желтушный период 1-3 недели
- Ранняя реконвалесценция до 1,5 мес
- Затяжная реконвалесценция > 1,5 мес
- Поздняя реконвалесценция до 6-12 мес
- Клинические проявления от иннапарантной до фульминантной формы



# Основные клинические симптомы

---

- Потемнение мочи 94%
- Потеря аппетита 90%
- Тошнота 87%
- Желтуха 85%
- Слабость 77%
- Лихорадка 75%
- Рвота 71%
- Зуд 42%
- Боли в суставах 21%
- Диарея 25%
- Запор 29%
- Боли в горле 10%
- Кашель 7%

# Варианты течения ГА



- Холестатический – зуд, лихорадка, похудание
- Фульминантный от 1 до 8 случаев на 1000 больных ГА  
Преимущественно у лиц старше 40-50 лет, также у лиц, страдающих хронической патологией печени
- Дети – тяжелые желудочно-кишечные расстройства
- рецидивирующий гепатит - возраст от 20 до 40 лет, от 3 до 20% случаев между 4 и 15 неделями после первичной манифестации ГА
- Неврологические проявления : полиневрит, судороги, миелит



# Диагностика гепатита

---

- Определение активности АлТ – индикаторный фермент, указывает на симптом цитолиза
- Определение активности билирубина – повышение общего билирубина
- Определение изменения осадочных реакций (тимоловая проба, сулемовый титр)

# Показатели воспаления печени



- АЛТ измеряется в единицах (ед/л.);
- АЛТ является более специфичным маркером заболеваний печени, чем АСТ. В острых случаях активность фермента в сыворотке крови может превышать нормальные значения в 50-100 раз и более
- При вирусном гепатите активность фермента повышается в ранние сроки - в продромальный период (у 50% пациентов - за 5 дней, у 90% - за 2 дня до клинической манифестации заболевания).
- В динамике активность АЛТ медленно снижается до исходных значений в течение нескольких недель.

# Показатели воспаления печени



- При токсических гепатитах значения АЛТ и АСТ сходны с инфекционными гепатитами.
- Умеренное повышение активности АЛТ наблюдается при алкогольных гепатитах
- При циррозах печени - уровни активности трансаминаз варьируют в зависимости от стадии цирротического процесса, от верхней границы нормы до 4-5-кратного повышения (уровень АСТ при этом выше, чем АЛТ).
- АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса) в норме около 0,8-1, при острых вирусных и токсических гепатитах он может снижаться до 0,2-0,5, при ОПН повышается.



# Показатели воспаления печени

## Билирубин:

- образуется при разрушении эритроцитов;
- Связывается водится печенью.

## Щелочная фосфатаза:

- образуется в печени
- Выделяется в желчные пути

## γ-Глутамилтрансфераза:

- ГГТ содержится в мембране клеток
- Токсическое воздействие на печень сопровождаются умеренным увеличением активности ГГТ

При устранении холестаза активность ГГТ нормализуется быстрее, чем других ферментов.







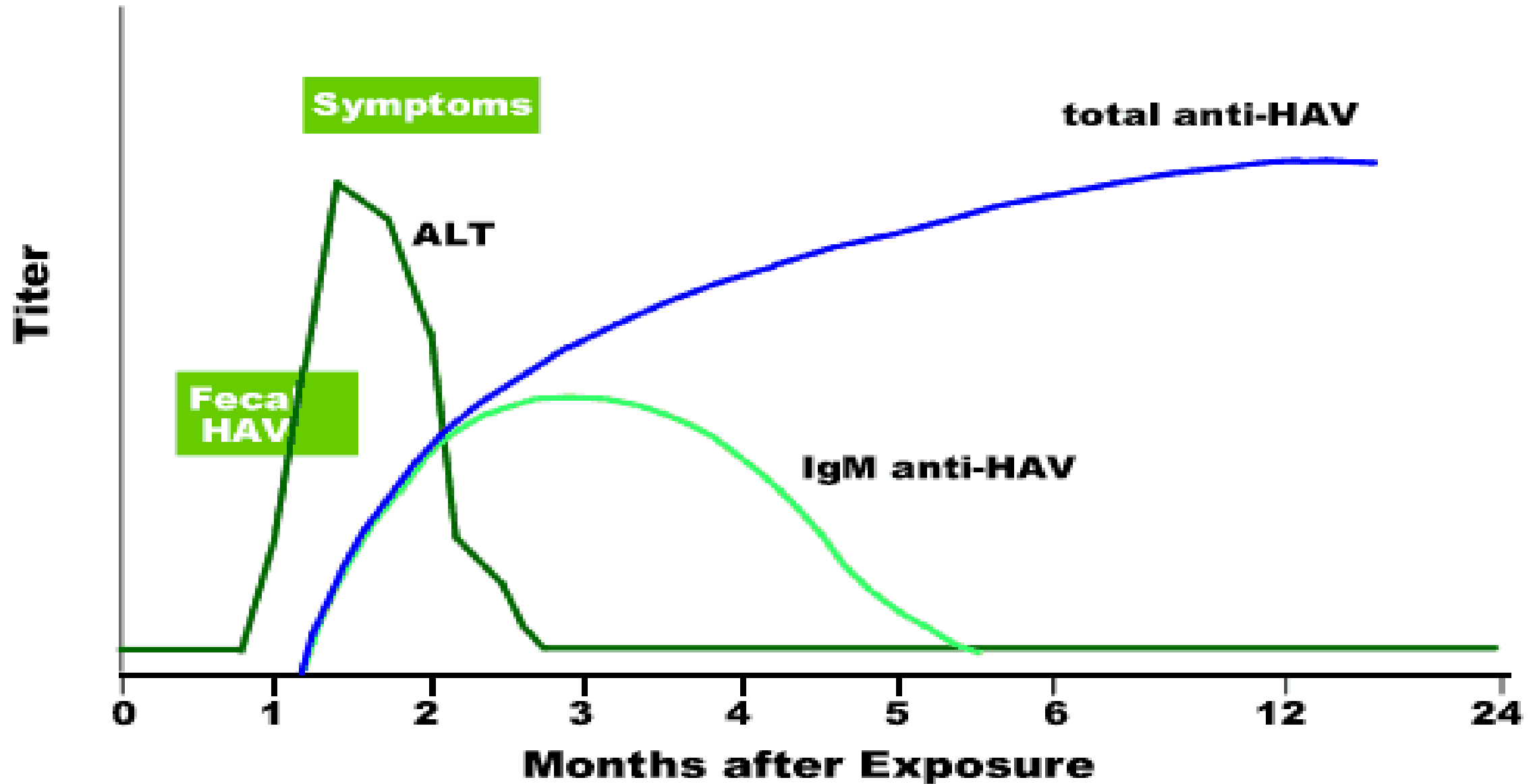
# Специфическая диагностика

---

- Определение анти-HAV IgM – появляются в преджелтушном периоде, могут сохраняться до 1,5 года
- анти-HAV IgG – показатель перенесённой инфекции, определяют иммунитет
- HA-Ag – антиген ГА, обнаруживается в кале в конце инкубационного периода и на начальной стадии острого процесса

# Hepatitis A Virus Infection

## Typical Serologic Course

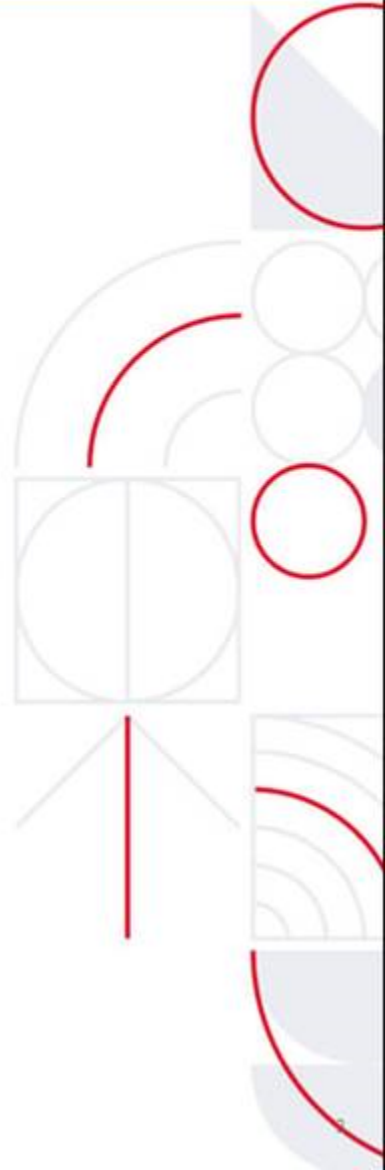




# Профилактика ГА

---

- Неспецифическая: направлена на предотвращение путей инфицирования
- Специфическая:
  - иммуноглобулинопрофилактика
  - вакцинопрофилактика

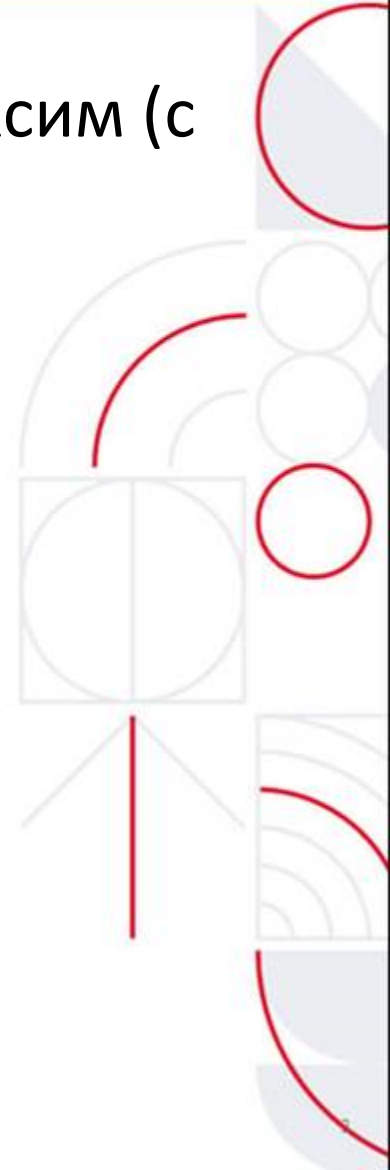




# Профилактика ГА

---

- Активная вакцинация - вакцины: ГЕП-А-ин-ВАК (с 3х лет), Аваксим (с 2х лет), ВАКТА (с 2х лет), Хаврикс –720 ед.(с 1года), 1440 ед.- взрослые.
- Базисная вакцинация – 2 инъекции (0 и 6 -12й месяцы)





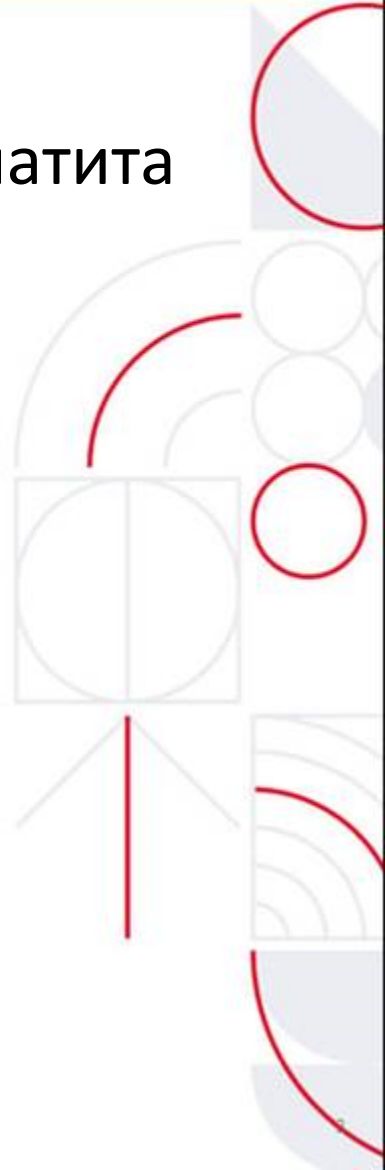
# Вирусный гепатит Е

---

Острое инфекционное заболевание, протекающее по типу гепатита А

Вызывается РНК-содержащим вирусом

Не переходит в хроническую форму





# Пути передачи

- Фекально-оральный
- Возможен вертикальный  
(предполагается, что при инфицировании в I или II триместрах беременности может наступать внутриматочная смерть плода и выкидыш)
- Половой путь



## Заражение ВГЕ людей от животных

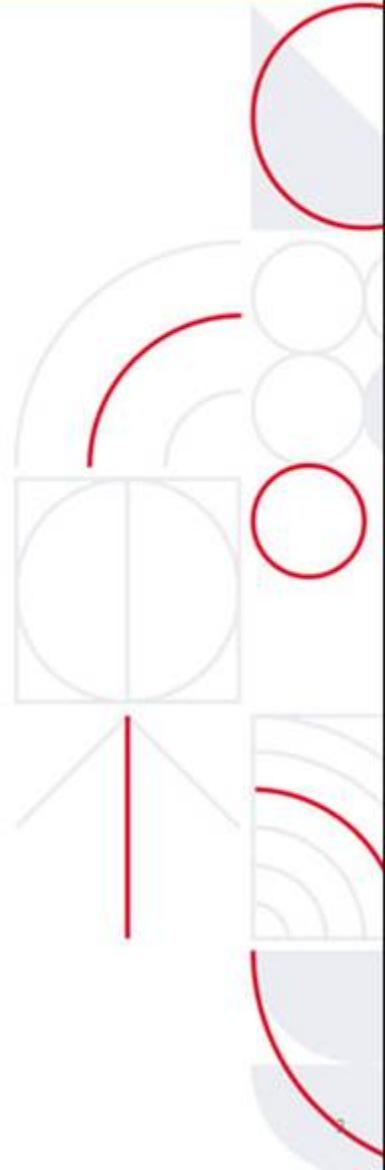
---

- Вспышка, описанная S.Tei и соавт. 2003г. 7 человек съели сырую печень оленя на Севере Японии (о.Хоккайдо). Заболели 5 человек. Показана идентичность ВГЕ у больных и оленя
- Вспышки ГЕ у людей после употребления в пищу сырой печени или плохо прожаренного мяса инфицированных ВГЕ свиней



# Клиника гепатита Е

- Наибольшая частота отмечается в возрасте 30-40 лет
- Пожизненный иммунитет вероятно отсутствует
- Инкубационный период от 17 до 75 дней, в среднем 42 дня
- Вирус может обнаруживаться в кале в течение 2х недель с момента появления симптомов заболевания



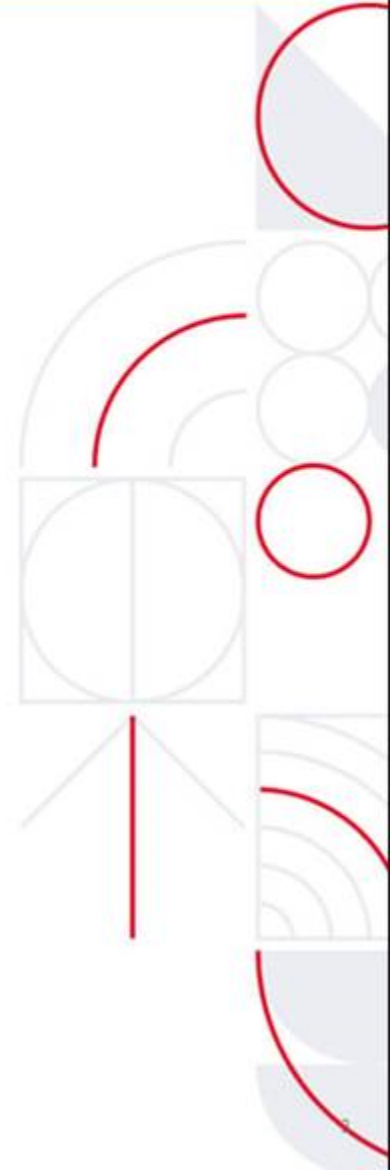




# Клиника

---

- Чаще болеют взрослые
- Соотношение манифестных и латентных форм у взрослого населения - 1 : 2,9;  
у детей - 1 : 13
- Безжелтушных форм в 5 раз больше, чем желтушных
- Появляется и прогрессирует слабость

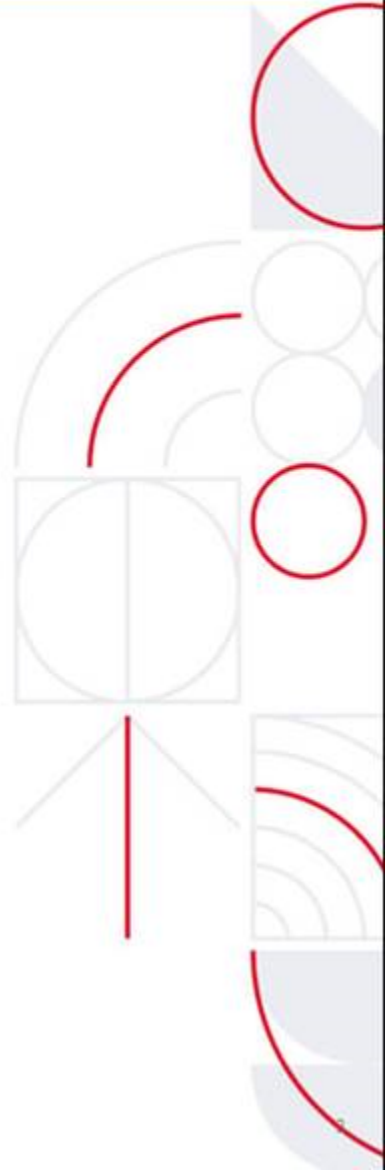




# Диагностика

---

- Пребывание в недавнем прошлом в эпидемически неблагополучных регионах
- Информация об источниках водоснабжения
- Клиническое течение
- Методы специфической диагностики





# Диагностика ВГЕ

---

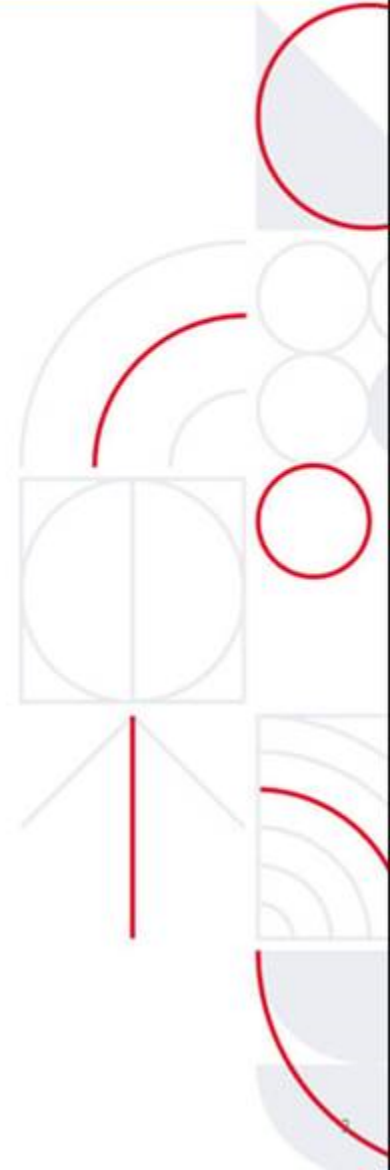
- Обнаружение анти-ВГЕ - IgM
- Обнаружение анти-ВГЕ - IgG на 41й день, сохраняются более 2х лет
- РНК ВГЕ обнаруживается на 22 й день





---

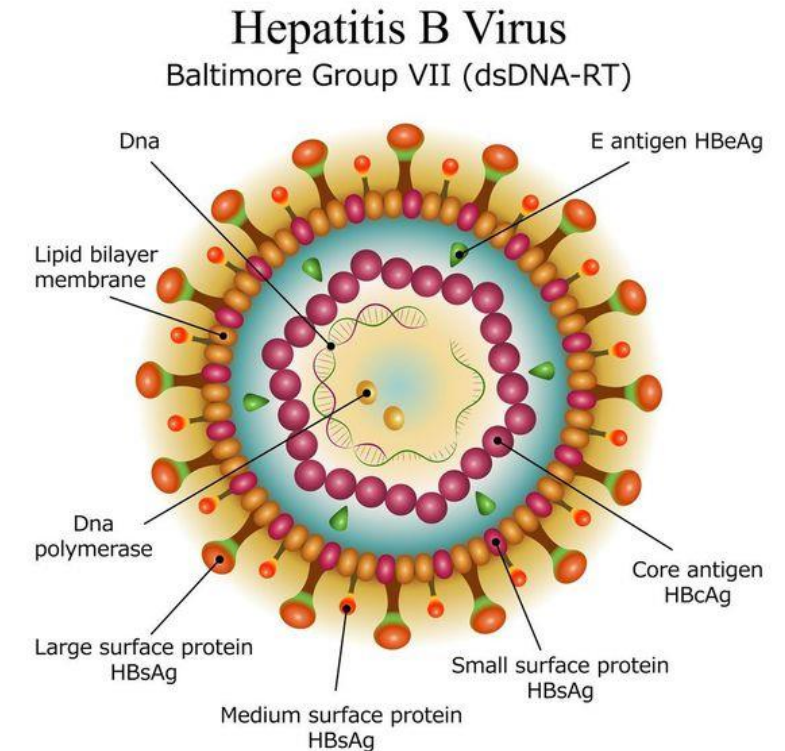
# Вирусные гепатиты В





## Группы риска по вирусным гепатитам В и С

- Группа риска по ИППП
- Члены семей где есть носитель вируса
- Дети, рожденные от матерей носителей вируса
- Часто болеющие
- Наркоманы и заключенные
- Больные на гемодиализе
- Дети закрытых медицинских учреждений
- Медицинские работники





# Характеристика вируса гепатита В

- В организме человека может существовать в двух состояниях – интеграции или репликации
- Скорость репликации  $10^9$ , скорость накопления в крови 1000 вирионов в день, период полу-жизни 26,4 ч., в 1мл крови может быть около  $10^{12}$  вирионов, минимальное количество крови 0,0001мл
- В сыворотке крови больного при хронической HBV-инфекции содержится вплоть до 200 млрд вирионов
- Период полу-жизни инфицированного гепатоцита от 10 до 100 дней
- В 100 раз по контагиозности превосходит ВИЧ



# Методы диагностики HBV

---

- **Определение антигенов и антител в сыворотке крови методом ИФА**
- **Определение наличия и сывороточной концентрации ДНК HBV методами молекулярной биологии**
- **Определение антигенов HBV в ткани печени методами иммуногистохимии**
- **Определение ДНК HBV и репликативных форм HBV в ткани печени методами молекулярной биологии**



## **HBsAg - поверхностный антиген HBV**

Отрицательный результат на HBsAg не исключает полностью диагноз инфекции HBV :

- пациент может находиться на серонегативной стадии инкубационного периода
- близких к очищению от ВГВ инфекции
- инфекция может быть латентной
- не секретирует в кровотоки носителей поверхностного антигена мутантного ВГВ;
- чувствительность тест-системы может быть недостаточной.





## НВеАg-антиген инфекционности

Секретируется в кровь при репликации вируса.

При ОГВ исчезать через 1,5 –2 месяца

НВеАg выявляется в крови, если есть НВsАg

Предполагают, что НВеАg

- \* связывает ЦТЛ

- \* является причиной развития персистирующей инфекции у детей от НВеАg-позитивных матерей



**Анти-НВе - антитела к «антигену инфекционности», маркер, свидетельствующий о возможно завершённой репликации «дикого» штамма вируса.**

Анти-НВе у больных хроническим гепатитом В и «носителей» НВsАg при положительной реакции ПЦР на ДНК ВГВ следует считать косвенным признаком инфекции рге-core-мутантом вируса.

При бессимптомном «носительстве» НВsАg и отсутствии ДНК ВГВ в крови анти-НВе могут рассматриваться как дополнительный показатель неактивной инфекции вирусом дикого типа.



# ДНК вируса (HBV DNA)

**Выявление HBV DNA свидетельствует о высокой репликативной активности вируса.**

**При остром гепатите В содержание HBV DNA в крови быстро возрастает в течение инкубационного периода и становится максимальным в начале периода разгара.**

**Циркуляция ДНК вируса более 5—6 месяцев является неблагоприятным прогностическим признаком и часто свидетельствует о хронизации гепатита В.**

# Анти-НВs -антитела к поверхностному антигену



Являются показателем иммунитета, определяются в крови через 3-4 месяца после исчезновения НВsAg

При остром гепатите В у 15% реконвалесцентов не развиваются;

В течение 6 лет после острого гепатита исчезают у 20% переболевших;

Иногда являются единственными маркерами латентной формы инфекции



# Анти-НВсIgM

Появляются в период разгара клинических симптомов, указывают на репликацию вируса.

Диагностическое значение имеют :

- \* когда диагностика гепатита В производится поздно,
- \* при остром гепатите у больного хроническим гепатитом В

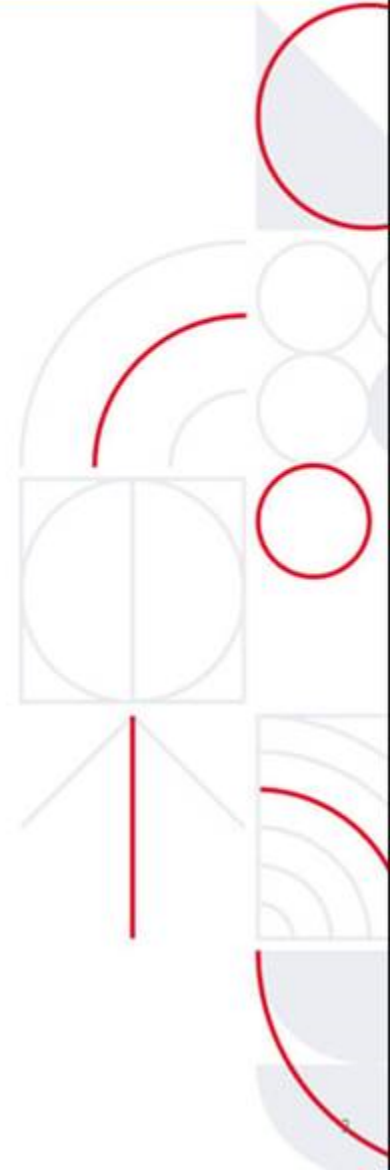
**Анти-НВс (антиНВс IgG) маркер перенесённой или латентной формы инфекции**

- \* анти-НВс могут быть в фазе «серонегативного окна»
- \* в эндемичных по гепатиту В районах у 20% населения могут обнаруживаться изолированно при отсутствии других маркеров инфекции

# Наиболее диагностически значимые ИФА маркеры гепатита В



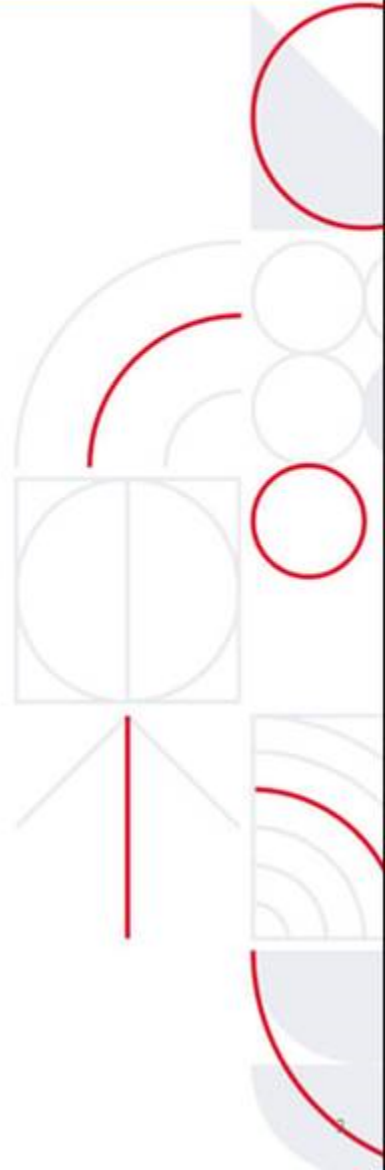
- HBsAg
- Anti-HBcor IgM
- Anti-HBcor IgG
- ДНК ВГВ





# Инфекция, вызванная вирусом гепатита В

- Острая форма -ОГВ
- Хроническая форма
- Внепеченочные проявления





# Клиника острого гепатита В

- Инкубационный период от 2 до 6 месяцев
- Соотношение клинически выраженного ОГВ к бессимптомному ОГВ – 1:5
- Ни в продромальную фазу, ни на клинической стадии практически не отличается от гепатита А
- В отличие от гепатита А лихорадка не характерна





# Течение и прогноз ОГВ

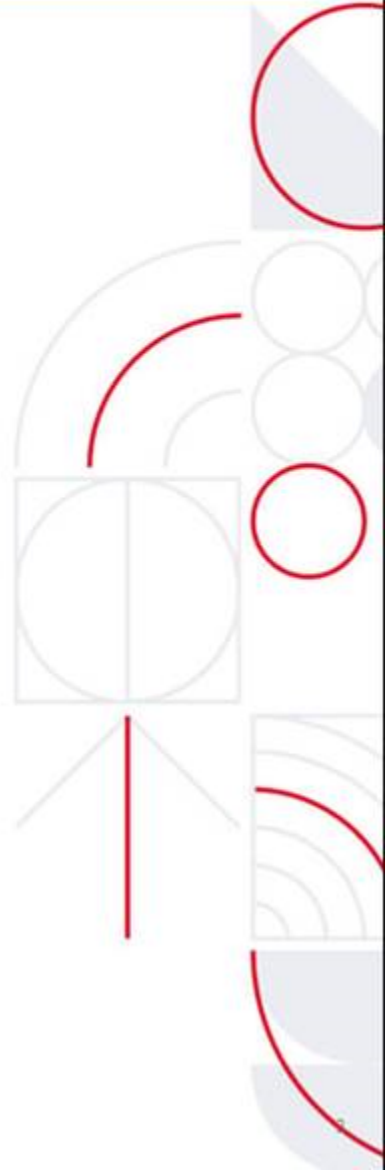
- Более тяжелое по сравнению с ГА и его трудно предсказать в начале заболевания
- Самоограничивающийся ОГВ – наиболее частая форма
- ОГВ с переходом в хроническую форму, около 6%
- Острый бессимптомный ГВ (появление анти-НВs, анти-НВс через 3 месяца после начала гепатита)
- Острый гепатит с развитием фульминантной формы (до 1%)
- Персистирующий НВsAg (-) гепатит  
(АлТ > n ), анти-НВs и анти-НВс (+), ПЦР +ДНК



# Диагностика ОГВ

---

- Анамнестические данные
- Определение активности АлТ
- Определение уровня билирубина
- Определение HBsAg
- Определение анти-HBc-IgM





Приказ МЗ РФ от ~~27.06.2001~~ № 229 «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям»

**Все новорожденные в первые 12 часов жизни (до прививки БЦЖ).**

**Схема 0-1-6 (0 -3 – 6- )**

**По эпидемическим показаниям (дети от инфицированных матерей, группа риска).**

**Схема 0-1-2-12**



# Плановая вакцинация

---

- Все лица ранее не вакцинированные до 55 лет ( по приказу)
- Старше 55 лет по желанию
- Схема 0-1-6 или 0-1-12
- Защитный титр не менее 10МЕ/мл
- Курс вакцинации не более 6 доз
- Пропущенные дозы вакцины, необходимые для завершения курса, можно вводить в течение последующих 4 лет без необходимости вновь начинать полный курс (европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем, 2006г).



# Экстренная вакцинация

- Осуществляется в первые 24-48 часов
- Вакцинация через 7 дней от контакта не эффективна
- По эпидемическим показаниям

Схема 0-1-2-12- месяцы

Схема 0-1-7-21 день – 12 месяцев

Желательно введение НВJg в дозе 0,05-0,07 мг/кг внутримышечно и повторное введение через 30 дней



# Нежелательные эффекты от вакцинации

- Местные – болезненность, зуд, эритема, припухлость, образование уплотнений
- Общие реакции – головная боль, субфебрилитет, потливость, лимфаденопатия, гипотония, головокружение, бессонница, ринит, кашель, боли в мышцах и суставах



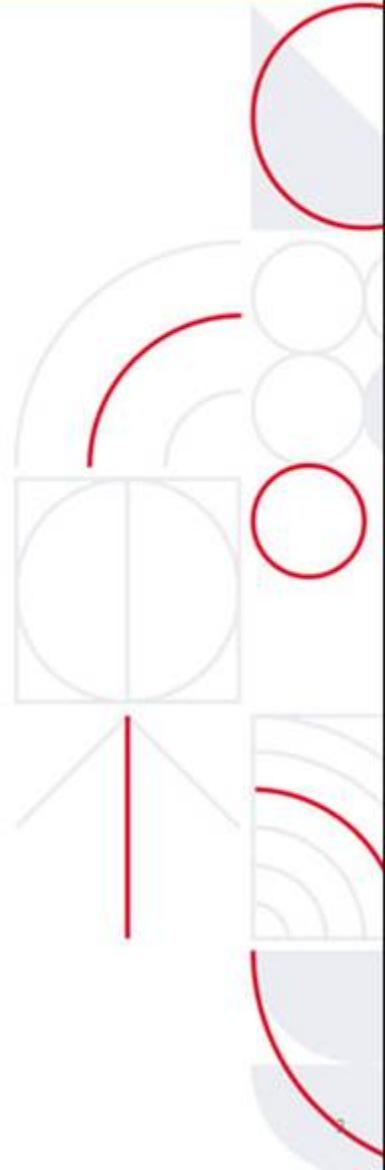
# Противопоказания к вакцинации

- Лихорадочные состояния
- Повышенная чувствительность к дрожжам или к компонентам вакцины
- Местная реакция на введение вакцины – гиперемия более 8 мм в диаметре и подъем температуры до 40°C



# Не являются противопоказаниями

- Период лактации
- Низкий вес новорожденного
- Физиологическая желтуха новорожденного

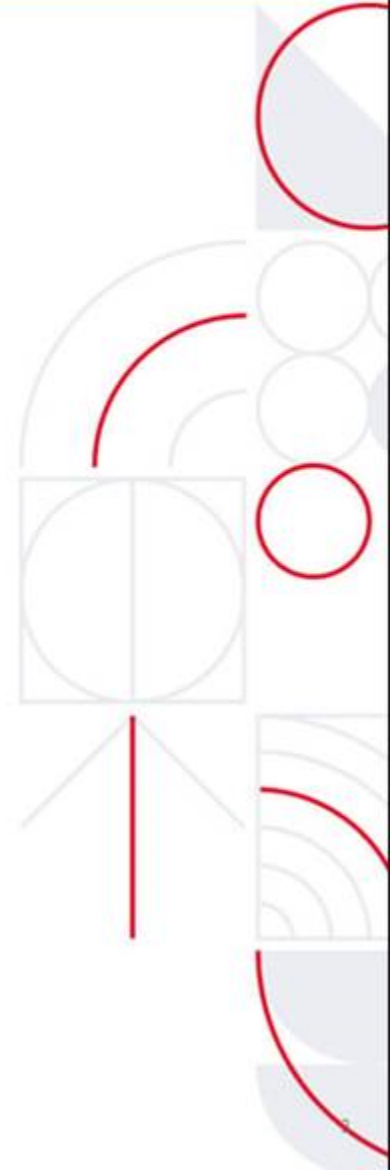






# Предрасположенность к хронической HBV

- **Возраст: новорожденные 90-100%**  
**взрослые – около 5%**
- **Пол: женский пол – 1-3%**  
**мужской пол – 5-10%**  
**дети – 20-30%**
- **Иммунный статус: нормальный- 5-10%**  
**сниженный – 30-80%**





# Клиника ХГВ

---

**В 2/3 случаев заболевание начинается незаметно и проявляется многообразной симптоматикой:**

**утомляемость – 67%**

**неопределенные боли в верхней**

**половине живота – 65%**

**«ревматические» жалобы**

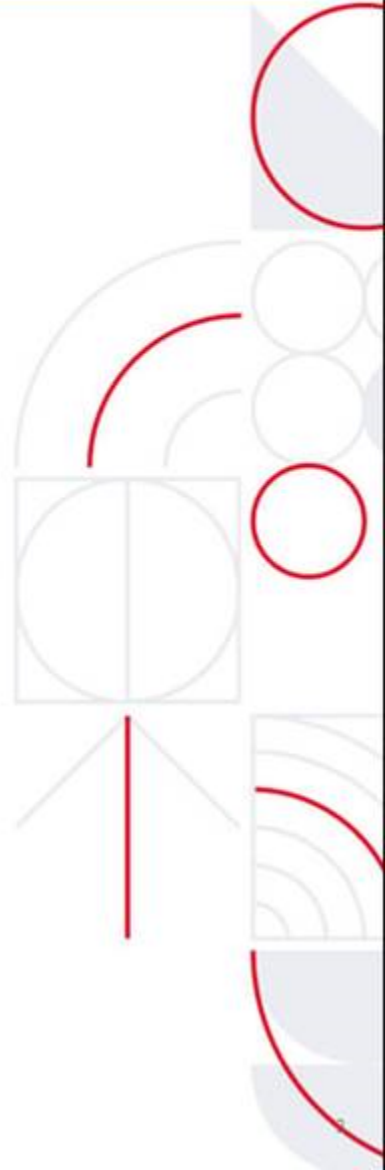
**Физикальные данные ХГ у 2/3 больных могут отсутствовать**



# Лабораторные данные

---

- **Определение уровня активности АлТ**
- **Исследование белков сыворотки:  
гипоальбуминемия,  
гипергаммаглобулинемия**
- **Определение уровня билирубина**
- **УЗИ брюшной полости**





# Серологические варианты хронического В гепатита

---

- При перинатальном инфицировании: активность АлТ в норме, высокое содержание в крови ДНК и HBeAg
- При горизонтальном заражении в детском возрасте: в крови повышенный уровень АлТ, сероконверсия HBeAg в анти- HBe происходит в пубертатном периоде
- При инфицировании во взрослом возрасте: в крови высокий уровень ДНК, повышенная активность АлТ



# Хроническая HBV-инфекции HBsAg носительство

## Нормальные биохимические показатели

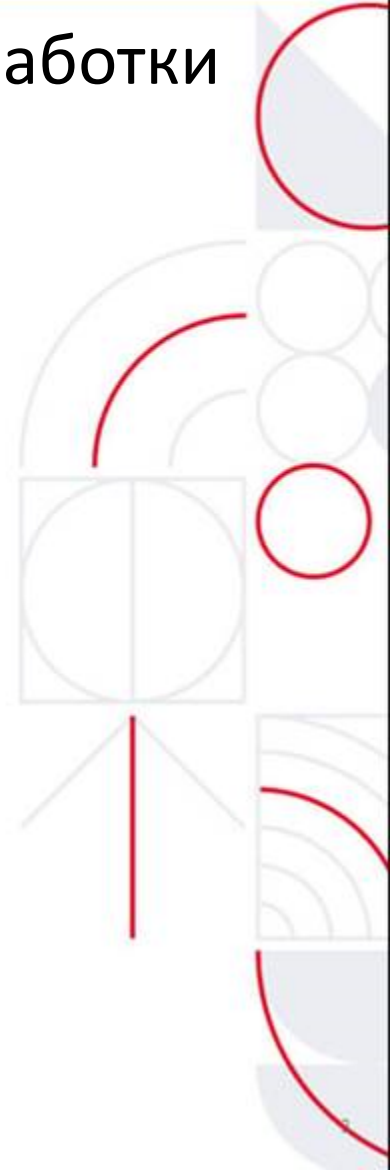
- Отсутствие активности морфологического процесса
- В крови – HBsAg, анти-HBeAb, анти-HBcor, могут быть анти-HBsAb
- Уровень HBV DNA в сыворотке крови менее 1000 копий/мл

# Хроническая HBV-инфекции латентная форма



Низкий уровень репликации HBV «глухой гепатит», снижение выработки маркеров.

ДНК (не всеми методами), редко анти- HBcor, отсутствие HBsAg



# Значение латентной HBV-инфекции для клинической практики

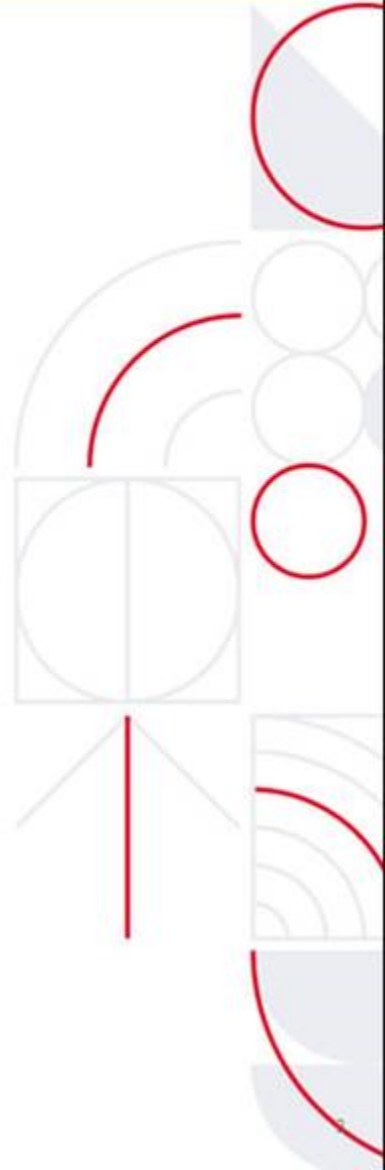


- Пересмотр роли HBsAg как главного маркера хронической инфекции
- Анти-HBs – не является абсолютным признаком освобождения от вируса
- Источник вируса при посттрансфузионном гепатите и поражении печени у реципиентов донорских органов. Для безопасности донорства необходимые маркеры:  
HBsAg, анти-HBcor, ДНК



---

# Вирусные гепатиты С

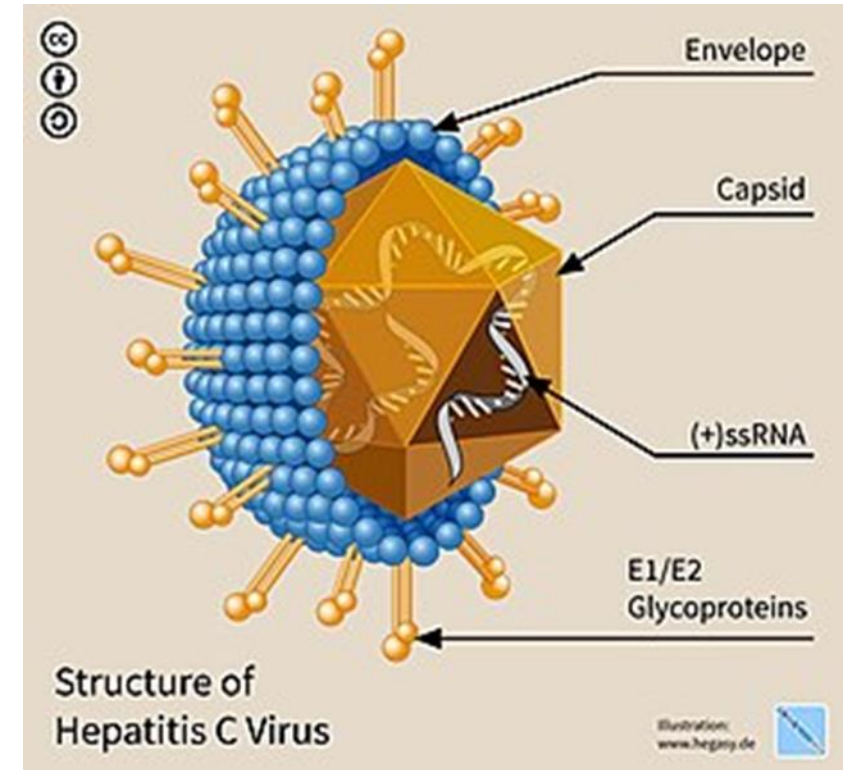






# Характеристика вируса гепатита С

- ВГС инактивируется при температуре +60°C – 30 минут, +100 °C – за 2 минуты
- Строение вируса: структурные Кор-белок, два оболочечных E1 и E2  
неструктурные белки – NS2, NS3, NS4a, NS5a, NS5b (p56 – РНК-зависимая РНК – полимераз)





# Характеристика вируса гепатита С

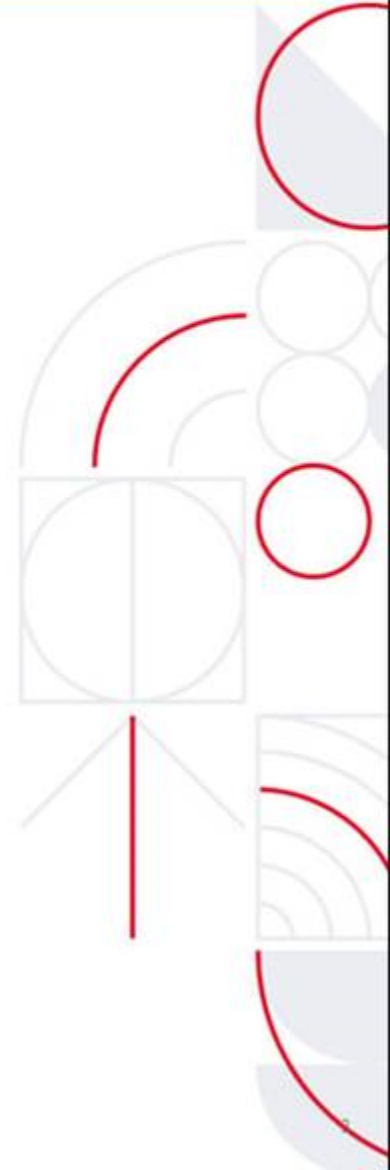
---

- Высокая генетическая гетерогенность
- 6 генотипов и около 100 субтипов
- Выраженные мутационные способности
- Циркуляция у одного больного нескольких мутантных штаммов
- Возможность репликации вне печени
- Тканевой тропизм
- Высокий процент развития хронической формы заболевания (85-100%)
- Отсутствие защитного иммунитета
- Отсутствие профилактики

# Генотипы ВГС



- Известно 6 генотипов, > 100 субтипов
- В мире 1а, 1в, 2а, 2в, 3а – 90%
- Генотип 4 – Египет
- Генотипы 5, 6 – Ю.Африка, Ю-В Азия





# Особенности репликации вируса гепатита С

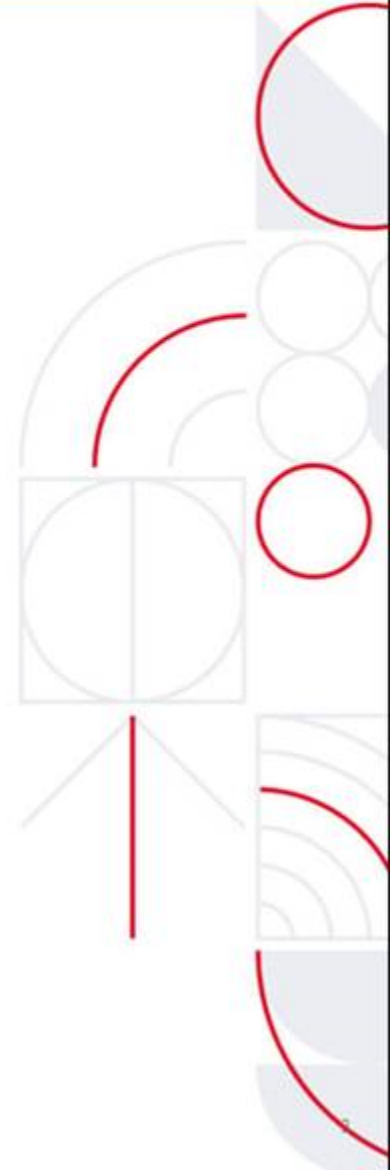
---

- Скорость репликации  $10^{11}$ - $10^{12}$  копий/мл
- Период полу-жизни вируса 2,7-7,2 часа
- Низкая концентрация в периферической крови
- Наибольший уровень репликации в печени
- Низкий при репликации вне печени
- Корреляции между активностью репликации и активностью гепатита НЕТ
- Низкий уровень репликации менее  $10^4$  копий/мл, высокий – более  $10^5$  копий/мл.



# Инфекция, вызванная вирусом гепатита С

- Острый вирусный гепатит С
- Хронический гепатит С
- Внепеченочные формы инфекции



# Клиника гепатита С



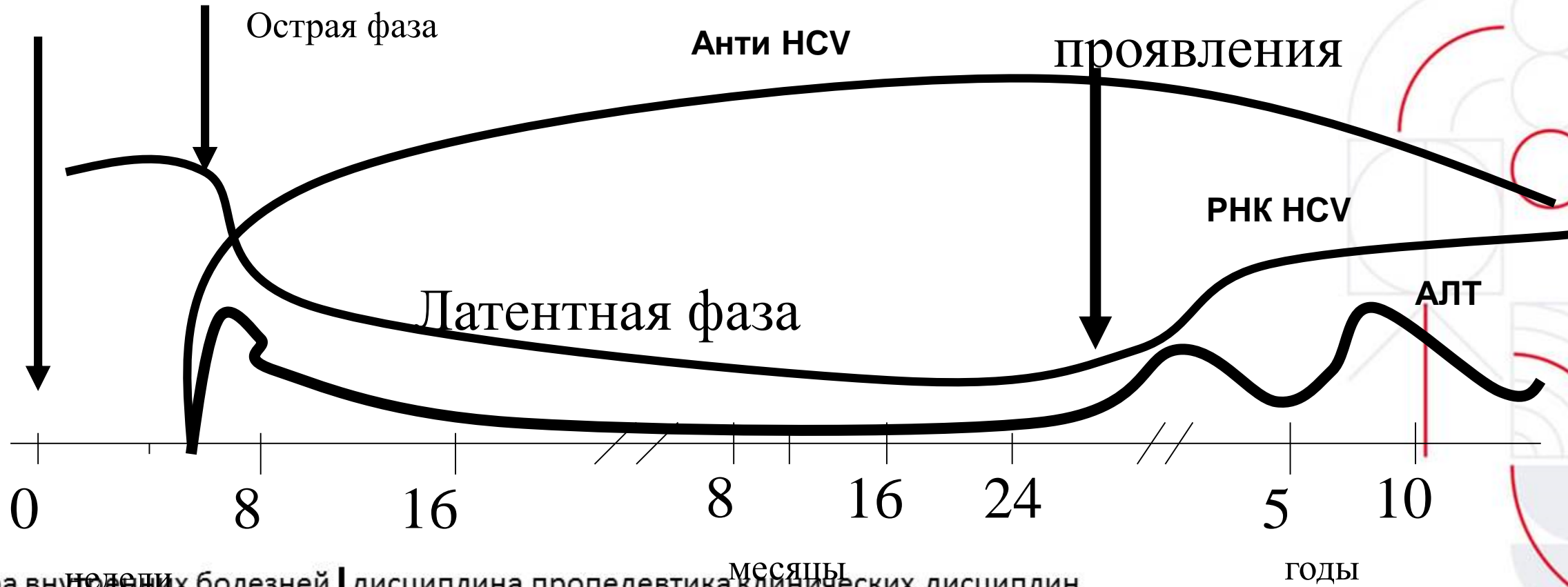
- Инкубационный период – 4-20 недель
- Острый гепатит – течение легкое, часто бессимптомное. Клинические симптомы не более, чем у 20% больных
- У 35% с нормальным уровнем сывороточной аминотрансферазы может быть клинически выраженное заболевание печени
- Хронический гепатит – ведущий симптом – общая утомляемость, гепато- и спленомегалия.





# Схема течения HCV инфекции

инфицирование



Острая фаза

Анти HCV

Клинические проявления

РНК HCV

Латентная фаза

АЛТ

0

8

16

8

16

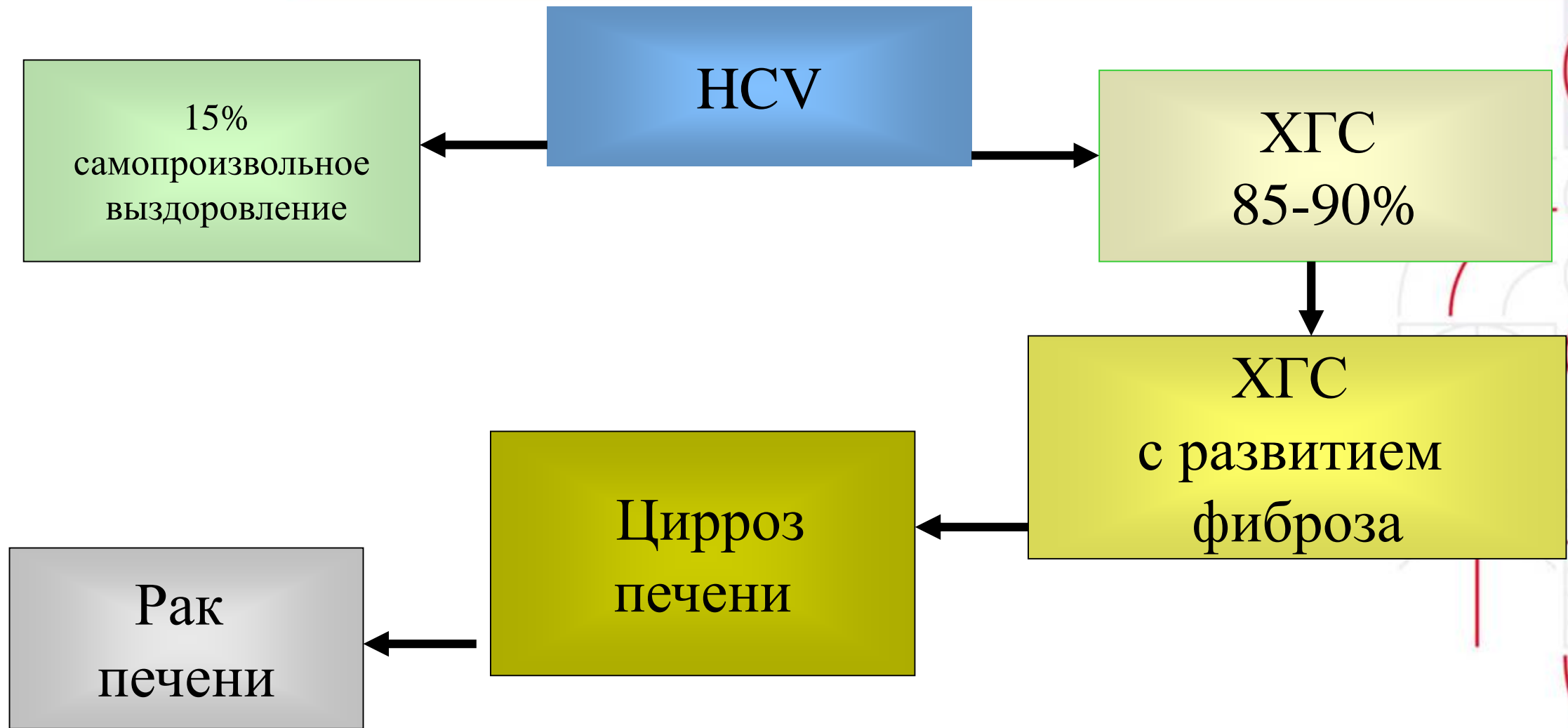
24

5

10



# Схема естественного течения гепатита С







# Факторы, определяющие хронизацию инфекции HCV

- **Вирус**

- генотип
- квазивиды

- **Хозяин**

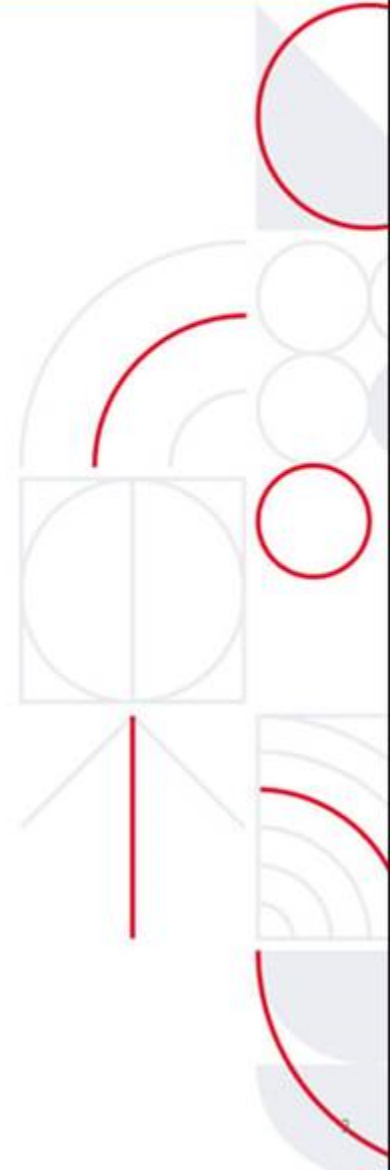
- возраст
- пол
- ожирение
- генетические факторы

- **Среда**

- алкоголь
- Наркомания
- лекарства

- **Другие факторы**

- коинфекция ВГВ
- коинфекция ВИЧ

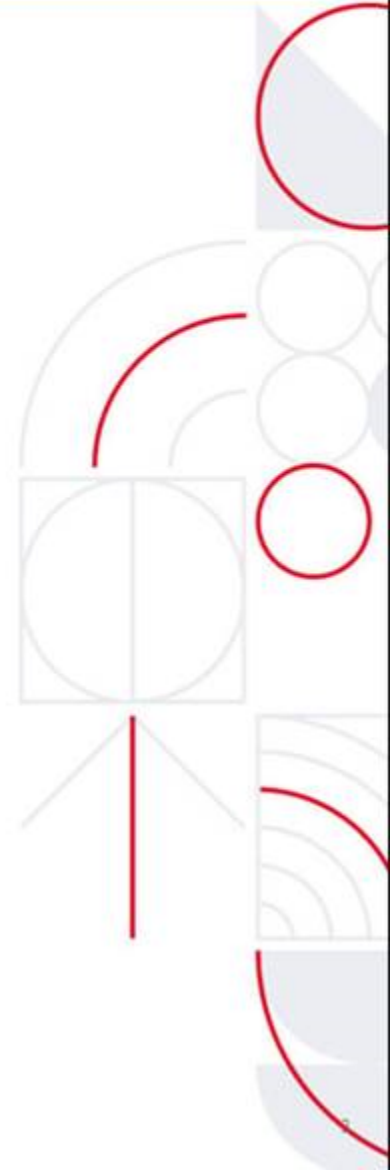




# Факторы, осложняющие течение ХГ вирусной ЭТИОЛОГИИ

---

- **Лекарственная непереносимость**
- **Физиотерапия, бальнеотерапия**
- **Инсоляция**
- **Алкоголь, наркотики**
- **Оперативные вмешательства**
- **Аборты, беременность ?**





# Диагностика гепатита С

- Скрининговый тест определение антител к поверхностным протеинам ВГС – появляются на 20-150 (90 – 270) день после инфицирования (анти-Core и NS5- раньше при ОГС?, NS4- при ХГС, анти- JgM). При положительном результате для подтверждения второй тест - рекомбинантный иммуноблоттинг (РИБ)
- ИФА-3 чувствительность и специфичность 95% и РИБ можно не делать
- Если ИФА-3 положительные 2х случаях с интервалом 6 месяцев, то можно говорить о хронической инфекции

# Диагностика гепатита С



- Показанием к тестированию на РНК ВГС являются пограничные значения положительного теста на антитела и другие сомнительные случаи.
- РНК ВГС определяется на 7-21 день инфицирования
- АлТ- повышается на 45-50 день
- Результаты тестов могут варьировать в зависимости от лаборатории, в которой проводилось тестирование (европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем, 2006г).



## Диагностика гепатита С

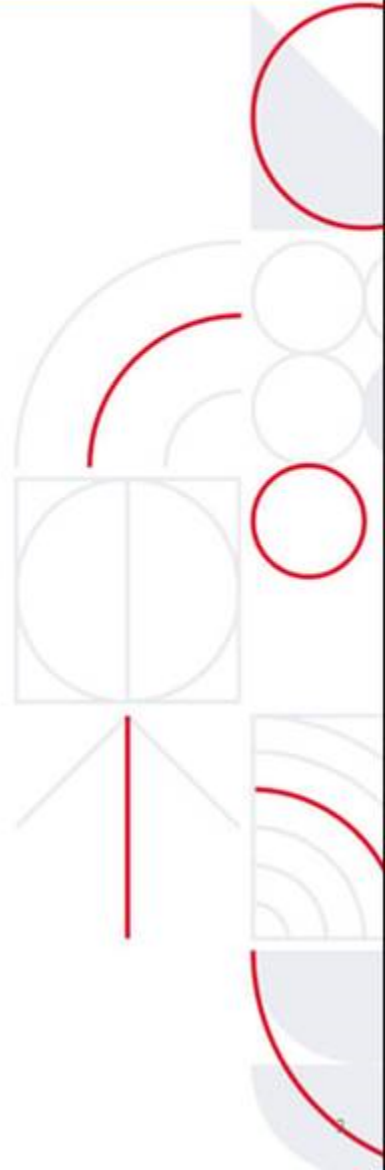
---

- Острый ГС – сывороточные aminотрансферазы (АЛТ или АСТ) повышены редко до **> 1000 ме/л**, сывороточный билирубин не более 300 мкмоль/л, протромбиновое время не менее 5 секунд
- Если реакция на антитела отрицательная повтор через 3 и 9 месяцев после начала желтухи или сразу же ПЦР.



# НСV у беременных

- Частота анти- НCV у беременных от 0,5 до 2,4%
- У 60% беременных с анти- НCV выявляется РНК НCV
- Риск инфицирования 1,7%, если только анти- НCV
- Риск инфицирования 5,6%, если определяется РНК НCV
- Внутриутробное инфицирование, если НCV инфицирует лимфоциты

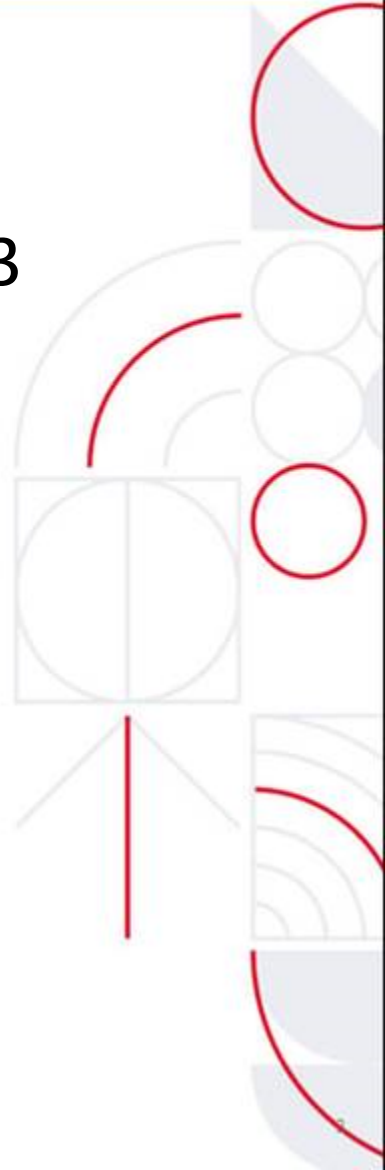




# Неонатальная HCV инфекция

---

- У неинфицированных детей анти- HCV сохраняются до 18 месяцев
- У 90% инфицированных детей HCV РНК обнаруживается в 1-3 месяца, 10% - к 1 году жизни
- Может быть транзиторная виремия до 6 месячного возраста

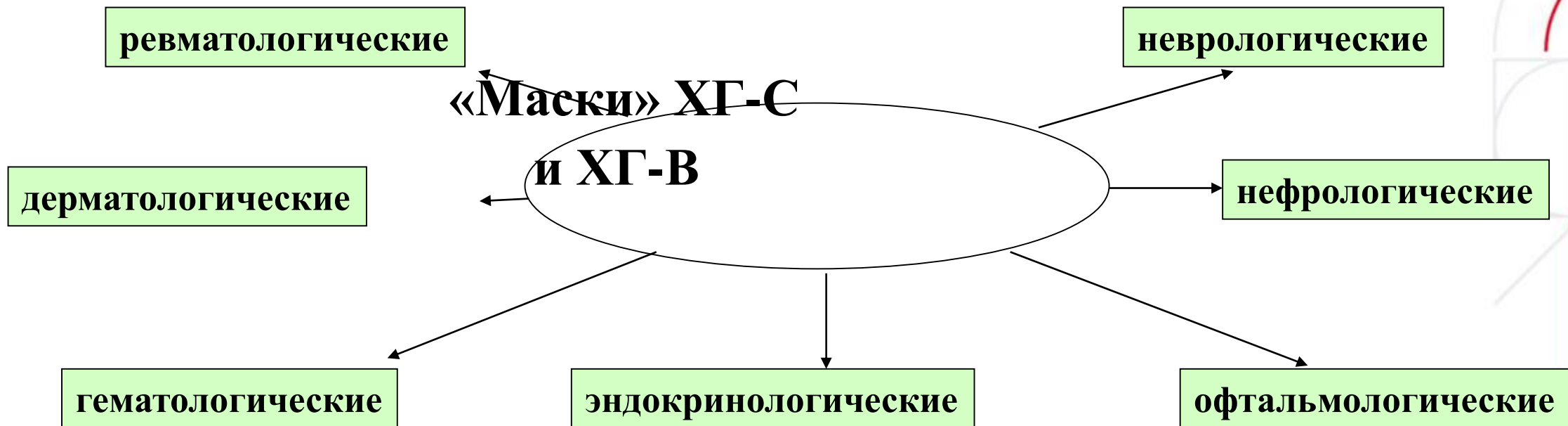




# Значение внепеченочных поражений

(Лопаткина Т.Н., 2006)

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







# Внепеченочные проявления хронической HBV инфекции

<b>Нейромышечные и суставные</b>	<b>Полимиозит, дерматомиозит Артриты, артралгии Ревматоидный артрит Синдром Гийена-Барре; полинейропатия Узелковый полиартериит (до 54%)</b>
<b>Почечные</b>	<b>Гломерулонефрит (до 14%) Интерстициальный нефрит</b>



# Внепеченочные проявления HCV-инфекции

## Гематологические

Смешанная криоглобулинемия  
Апластическая анемия  
Тромбоцитопения  
В-клеточная лимфома

## Кожные

Поздняя кожная порфирия  
Красный плоский лишай  
Кожная пурпура

## Почечные

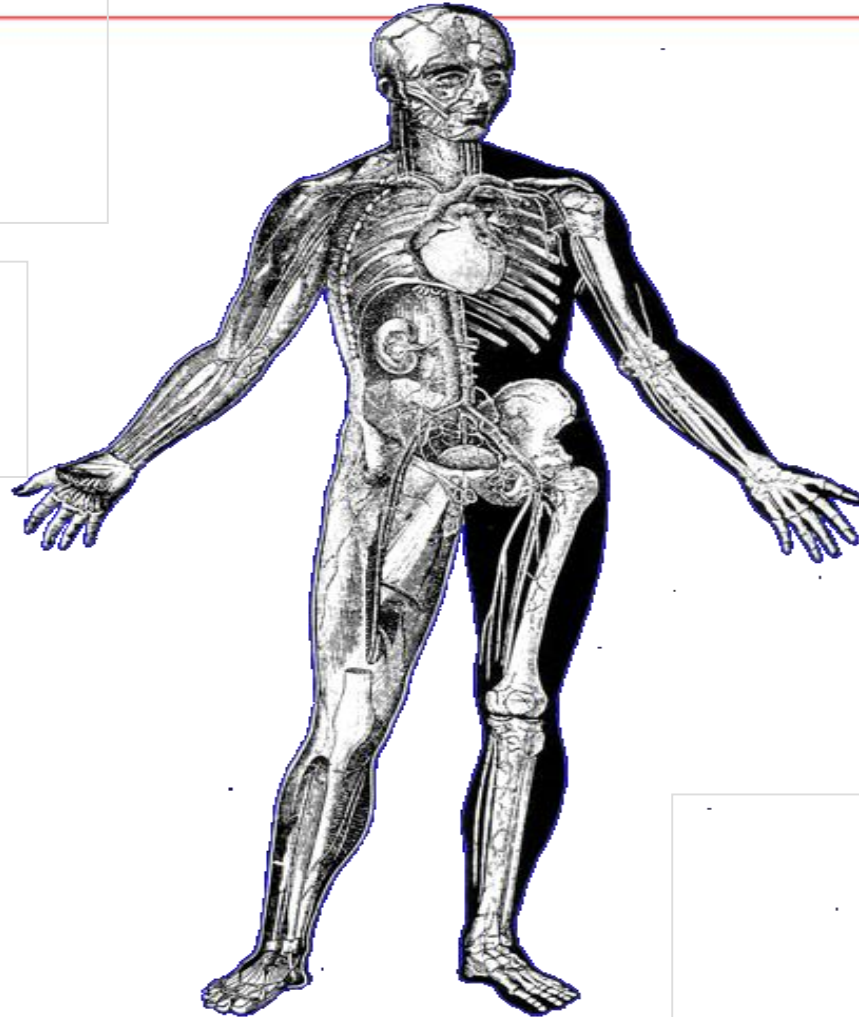
Гломерулонефрит  
Нефротический синдром

## Эндокринные

Аутоиммунный тиреоидит  
Сахарный диабет

## Экзокринные

Сиалоаденит



## Глазные

Язвы роговицы  
Увеит

## Нейромышечные

Миалгии  
Полинейропатия  
Артриты/артралгии

## Аутоиммунные нарушения

CREST синдром  
Гранулематоз  
Аутоантитела

## Сосудистые

Некротизирующий васкулит  
Узелковый полиартериит  
Фиброзирующий альвеолит



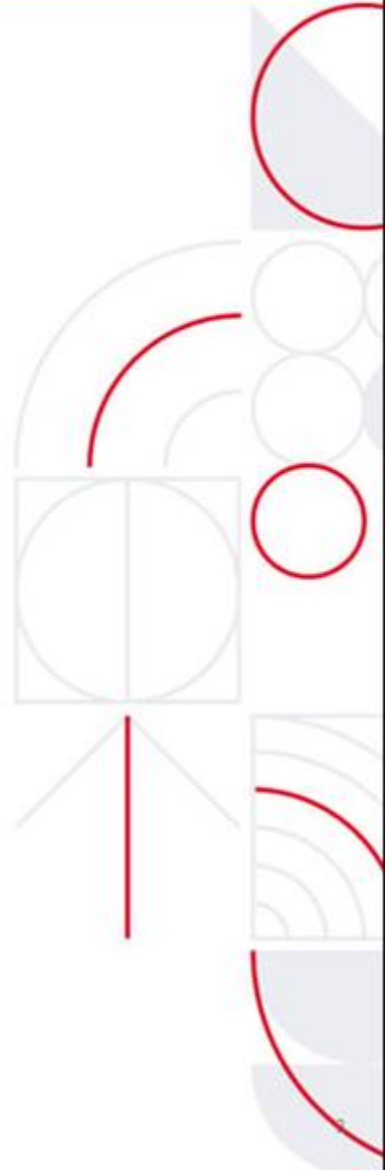
# Диагностический минимум перед назначении противовирусных препаратов

- Клинический анализ крови с тромбоцитами
- Биохимический анализ крови (N = АлАТ -30е/л (м), 19е/л (ж))
- Вирусологический анализ крови
- Гормоны щитовидной железы
- Анализ мочи
- Биопсия печени
- Тест на беременность
- Артериальное давление и пульс
- ЭКГ
- Рентгенография грудной клетки
- Иммунологический анализ крови



---

# Вирусные гепатиты С

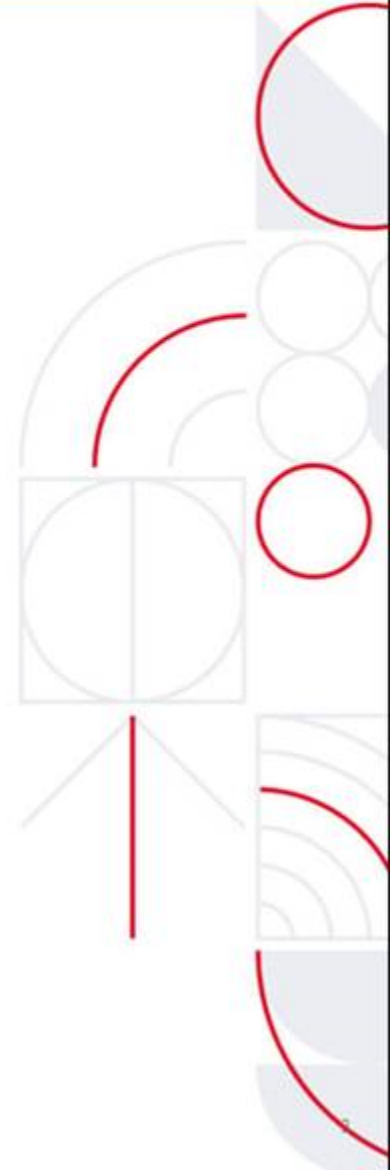




# Домашнее задание

---

- Изучить литературу по данной теме
- Повторить конспект лекции





# Список литературы

## Основная литература:

- 1. Пропедевтика внутренних болезней. Гребенев А. Л., 6-е изд. М., 2015.
- 2. Пропедевтика внутренних болезней. Мухин Н.А., Моисеев В.С., изд. дом ГЕОТАР-МЕД. М., 2017.
- 3. Пропедевтика внутренних болезней. Учебное пособие. Под ред. Шамова И. А., М., 2017.

## Дополнительная литература:

1. Пропедевтика внутренних болезней вопросы, ситуационные задачи, ответы. Учебное пособие. Ростов-на-Дону. «Феникс». 2023.
2. Пропедевтика внутренних болезней. Практикум. Ивашкин В. С., Султанов В. В., изд. «Литтерра», М., 2022.
3. Пропедевтика заболеваний внутренних болезней. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., ООО «Изд. дом» «М-вести». М. 2021.



**Спасибо за внимание!**

