Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра внутренних болезней №2 с курсом ПО

Кафедра внутренних болезней №1

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ**

**ДЛЯ ОБУЧАЮЩИХСЯ**

**по дисциплине «Факультетская терапия, профессиональные болезни»**

**для специальности**  **060101.65** – Лечебное дело (очная форма обучения)

**К КЛИНИЧЕСКОМУ ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗАНЯТИЮ № 20**

**ТЕМА**: «Хронический гепатит»

Утверждены на кафедральном заседании

протокол № \_ от « \_» 2014 г.

протокол № \_ от «\_ » 2014 г.

Заведующий кафедрой внутренних болезней №2 с курсом ПО

д.м.н., проф. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Демко И.В.

Заведующий кафедрой внутренних болезней №1

д.м.н., проф. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Никулина С.Ю.

Составитель :

к.м.н. ,асс. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Путинцева И.В.

Красноярск

2014

**1. Занятие № 20**

**Тема: «Хронические гепатиты».**

**2. Форма организации занятия:** практическое / клиническое

**3. Значение изучения темы** **–** в последние годы наблюдается рост заболеваемости хронических вирусных, алкогольных, лекарственных гепатитов. В связи с этим врач любой специальности должен уметь своевременно диагностировать данную патологию, грамотно определять этиологию заболевания.

**Цели обучения:** - **общая цель**: обучающийся должен обладать следующими компетенциями: ОК-1,ОК-8,ПК-3,ПК-5,ПК-6,ПК-11,ПК-12,ПК-15, ПК-16,ПК-17,ПК-20,ПК-22.

Студент должен знать этиологию хронических гепатитов, принципы патогенеза, современные методы диагностики, в том числе, морфологическую верификацию заболевания. Базисную и симптоматическую терапию хронических гепатитов.

**5. План изучения темы:**

**5.1. Контроль исходного уровня знаний.**

**1.** КАКОЙ ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР ЧАЩЕ ВСЕГО ЛЕЖИТ В ОСНОВЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА?

1. Вирус гепатита А
2. Вирус гепатита С
3. Алкоголь
4. Описторхоз
5. Несбалансированное питание

2. ГЕПАТИТ D РАЗВИВАЕТСЯ:

1. При обязательном наличии в организме HBV инфекции
2. При суперинфекции HDV
3. При всех перечисленных выше обстоятельствах

3. У БОЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ БИЛИРУБИН СЫВОРОТКИ КРОВИ 14,6 МКМОЛЬ/Л, СВЯЗАННЫЙ 8,1 МКМОЛЬ/Л, АСТ 2,0 ММОЛЬ, АЛТ 3,5 ММОЛЬ. ОПРЕДЕЛИТЕ СИНДРОМ:

1) Цитолиз

2) Холестаз

3) Синдром мезенхимального воспаления

4) Гепатодепрессивный синдром

5) Синдром трудно определить

4. ДЛЯ МИНИМАЛЬНОЙ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ ГЕПАТИТА ХАРАКТЕРНА СЛЕДУЮЩАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА:

1. Мостовидные некрозы, диффузная инфильтрация
2. Ступенчатые некрозы, диффузная инфильтрация
3. Узлы регенерации, разрастание соединительной ткани
4. Очаговая лимфо-гистиоцитарная инфильтрация по портальным трактам с единичными внутридольковыми некрозами

5. ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХР. ВИРУСНОГО С ГЕПАТИТА КАКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ОТДАДИТЕ ПРЕДПОЧТЕНИЕ?

1. Плазмаферез
2. Интерферон, аналоги нуклеозидов
3. Глюкокортикоиды
4. Цитостатики

6. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ИНТЕРФЕРОНОМ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ ВСЕ ПЕРЕЧИСЛЕННЫЕ, КРОМЕ:

1. Клиническая картина
2. Динамика уровня АСТ
3. Динамика уровня АЛТ
4. Динамика вирусной нагрузки
5. Динамика морфологической картины активности в печеночном биоптате

7. ЛЕКАРСТВЕННОМУ ГЕПАТИТУ С СИНДРОМОМ ХОЛЕСТАЗА СООТВЕТСТВУЕТ СИМПТОМОКОМПЛЕКС

1. Желтуха, зуд, ксантомы, гепатоспленомегалия, высокие активность щелочной фосфатазы, гамма-ГТП и уровень холестерина
2. Желтуха, анорексия, тошнота, мягкая печень, высокая активность трансаминаз и нормальная активность щелочной фосфатазы
3. Желтуха, гепатоспленомегалия, умеренно увеличенная активность трансаминаз, гипер-γ-глобулинемия, положительная реакция на антитела к гладкой мускулатуре
4. Желтуха, лихорадка, гепатомегалия, почечная недостаточность, кома, изменение ЭЭГ и умеренно повышенная активность трансаминаз
5. Желтуха (не всегда), боль в правом верхнем квадранте живота, живот мягкий, лейкоцитоз

8. ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ГЕПАТИТА С СИНДРОМОМ ХОЛЕСТАЗА НЕОБХОДИМО ИСКЛЮЧИТЬ

1. Вирусный цирроз печени с холестазом
2. Хронический склерозирующий холангит и перихолангит
3. Механическую желтуху
4. Все перечисленное
5. Ничего из перечисленного

9. ЛЕКАРСТВЕННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПЕЧЕНИ ВЫЗЫВАЕТ ВСЕ, КРОМЕ:

1. Туберкулостатики
2. Парацетамол
3. Люминал
4. Фторотан
5. Кордарон

10. ПЕРЕЧИСЛИТЕ СИМПТОМЫ, ИМЕЮЩИЕ МЕСТО ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛЕКАРСТВЕННОМ ГЕПАТИТЕ В ФАЗЕ ОБОСТРЕНИЯ, ЭТО

1. Транзиторная желтуха
2. Асцит
3. Увеличение печени
4. Повышение в крови АЛТ и АСТ
5. все перечисленное

**5.2. Основные понятия и положения темы**

Хронический гепатит - диффузное воспалительное заболевание печени полиэтиологической природы, длящееся 6 месяцев и более, способное привести к циррозу печени или быть ассоциированным с ним. Морфологическим субстратом этого процесса являются различной степени выраженности дистрофические изменения и некроз гепатоцитов, междольковая и внутридольковая инфильтрация.

Хронические гепатиты по своей природе разнородны. Руководствуясь особенностями этиологии, различают 5 основных разновидностей заболевания: хронические вирусные гепатиты (70-80%), лекарственные, аутоиммунные (10%), метаболические (болезнь Вильсона, гемохроматоз, 1-2%), другие факторы (алкоголь, дефицит α1-антитрипсина, идиопатические - 10%).

Хронический гепатит чаще всего связан с гепатотропными вирусами. В настоящее время идентифицировано 8 гепатотропных вирусов человека: A (HAV), B (HBV), C (HCV), D (HDV), E (HEV), G (HGV), TTV, SEN. Однако установлено, что хронизация процесса развивается только при сывороточных гепатитах с парентеральным механизмом заражения. Это гепатиты В, С, Д и, возможно, G. Последние 3 вируса (G, TTV, SEN) идентифицированы в последние годы, изучены недостаточно. Поэтому однозначно ответить на вопрос: вызывают ли эти вирусы хронический гепатит - в настоящее время не представляется возможным.

**Вирусный гепатит В.**

Хронический гепатит В -воспалительное заболевание печени, вызванное вирусом гепатита В, текущее без улучшения в течение 6 месяцев и более.

**Классификация.**

Общепринятая классификация отсутствует.

Хронический гепатит В подразделяют на следующие критерии:

1.Вирусологическая характеристика:

А.HBV-ДНК – позитивный ( фаза репликации) и HBV-ДНК –негативный (фаза интеграции);

Б. HB℮-Ag-позитивный и HB℮-Ag-негативный.

2.Биохимическая активность: низкая, умеренная, высокая.

3.Гистологическая активность: низкая, умеренная, высокая.

4.Стадия фиброзирования ткани печени (зависит от используемой градации).

**Этиология.**

Возбудитель - ДНК- содержащий вирус диаметром 42 нм семейства Hepadnaviridae. Липопротеидная оболочка содержит поверхностный антиген (НВѕAg), в структуру нуклеокапсида входят ДНК, ДНК- полимераза, протеинкиназа, ядерный антиген (НВсAg) и его секретируемая субъединица (НВе Ag).

**Патогенез.**

Вирусы не оказывают прямого цитопатического действия на печеночные клетки. Ведущая роль в патогенезе повреждения печени принадлежит Т- клеточным иммунным реакциям.HBV- инфекция обладает способностью к репликации в мононуклеарных фагоцитах. Внепеченочные проявления инфекции (например, кожная сыпь, артралгии, гломерулонефрит, миокардит, узелковый периартериит и др.) представляют собой иммунокомплексные синдромы.

Хронизация острого гепатита В обусловлена слабым гуморальным (низкая продукция анти-НВ, приводит к персистенции внеклеточного вируса) и клеточным иммунным ответом (низкая продукция сенсибилизированных к НВсAg Т-хелперов и цитотоксических Т- лимфоцитов обусловливает персистенцию внутриклеточного вируса).

**Клиника.**

Специфичские симптомы хронического гепатита В отсутствуют. В большинстве случаев клинических признаков заболевания нет. Ряд пациентов имеют повышенную утомляемость, мышечные и суставные боли, клинические проявления цирроза печени. У отдельных больных могут быть внепеченочные проявления: узелковый периартериит, гломерулонефрит, криоглобулинемия, папулезный акродерматит, апластическая анемия и др.

**Диагностика.**

Анамнез. - Позволяет получить сведения о возможном пути инфицирования и /или перенесенном остром гепатите В.

Физикальное обследование.

На доцирротической стадии малоинформативно, может быть незначительная гепатомегалия. Появление желтухи, спленомегалии, телеангиэктазий указывает на декомпенсацию функции печени или присоединение острого гепатита другой этиологии (HDV, алкогольного, лекарственного и др.).

Лабораторные исследования.

Биохимический анализ крови: цитолитический синдром отражает активность трансаминаз (АЛТ и АСТ). Однако их нормальные показатели не исключают гистологическую активность.

Серологические исследования: по наличию НВѕAg устанавливают диагноз хронического вирусного гепатита В. В фазе репликации выявляют HBV-ДНК и HB℮-Ag, причем при инфицировании мутантным по *precore* области генома вирусом HB℮-Ag может отсутствовать.

Инструментальные исследования.

УЗИ и КТ позволяют определить гепатомегалию (как правило, незначительную), диффузные изменения паренхимы печени. На стадии цирроза печени указанными методами выявляют спленомегалию (может быть и на доцирротической стадии), расширение системы воротной вены печени, асцит.

С помощью ФЭГДС можно обнаружить признаки портальной гипертензии (варикозное расширение вен пищевода и желудка).

Биопсия печени — при гистологическом исследовании биоптата находят дистрофию (преимущественно гидропическую) и некроз гепатоцитов, воспалительную клеточную инфильтрацию и фиброзные изменения в дольках, а также портальных трак­тах. На HBV-инфекцию может указывать выявление матово-стекловидных гепатоцитов (содержат HBsAg) при окрашивании по Шикату. Для полуколичественной оценки степени активности воспаления и выраженности фиброза определяют индекс гисто­логической активности.

• Индекс гистологической активности хронического гепатита по Кнодель оценивают в баллах от 0 до 18:

* 1-3 балла — с минимальной активностью процесса;
* 4-8 баллов — слабовыраженный;
* 9-12 баллов — умеренный;
* 13-18 баллов — тяжелый.

• Индекс фиброза по Кнодель оценивают в баллах 0 до 4:

* 0 баллов — фиброз отсутствует;
* 1 балл — слабовыраженный (фиброз и расширение пор­тальных трактов без образования септ);
* 2 балла – умеренный фиброз
* 3 балла — выраженный (наличие портопортальных и/или портоцентральных септ; предцирроз);
* 4 балла — цирроз.

В биоптате печени могут быть определены маркеры вируса гепатита В (HBsAg, HBcAg и HBV-ДНК), однако в клинической практике эти исследования не используют.

Неинвазивные методы оценки выраженности фиброза подраз­деляют на два типа:

- основанные на определении эластичности ткани печени (фиброэластометрия);

- основанные на исследовании сывороточных маркеров фиброгенеза (гиалуроновая кислота, проколлаген-Ш-пептид, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ и др.) и/или косвенных показателей печеночного фиброза (например, APR1 — индекс соотношения активности ACT и количества тромбоцитов).

**Лечение**

Основу лечения хронического вирусного гепатита В составляет противовирусная терапия, направленная на элиминацию виру­са и подавление вызванного им воспалительного процесса, что предотвращает прогрессирование заболевания до терминальной стадии — цирроза печени и его осложнений. В исследованиях последних лет указано на увеличение риска развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы при вирусной нагрузке, соответ­ствующей концентрации сывороточной HBV-ДНК 104 копий/мл и более, у пациентов с постоянно нормальным уровнем АЛТ. Эта группа больных также подлежит противовирусному лечению.

Цели лечения

* Нормализация активности сывороточных трансаминаз.
* Элиминация сывороточной HBV-ДНК или снижение ее кон­центрации до безопасного уровня (<104 копий/мл).
* Наступление сероконверсии HBеAg —> анти-НВе.
* Улучшение гистологической картины печени.
* Предотвращение осложнений (цирроза, рака печени).
* Снижение смертности.

Немедикаментозное лечение

Диета с ограничением животных жиров, необходимо ис­ключить алкоголь. При асците — ограничение потребления по­варенной соли и жидкости. При высокой активности гепатита и декомпенсации цирроза печени показан полупостельный режим.

Медикаментозное лечение

Противовирусная терапия включает применение интерферонов альфа или нуклеозидных аналогов. Интерфероны альфа

Благоприятные прогностические факторы при лечении интерферонами:

- низкая вирусная нагрузка (<105 копий/мл);

* высокая активность АЛТ;
* инфицирование в зрелом возрасте;
* небольшая длительность болезни (<5 лет);
* отсутствие цирроза печени;
* отсутствие коинфекции HCV, HDV;
* женский пол;
* неазиатская этническая принадлежность.

При инфицировании НВеAg-позитивным вирусом применяют пегилированный интерферон альфа (пегасис или пег-интрон) в виде внутримышечных или подкожных инъек­ций в течение 48 нед.

При инфицировании HBеAg-негативным вариантом — интер­ферон альфа по той же схеме в течение 48 нед.

У HBеAg-позитивных больных исчезновение HBV-ДНК и сероконверсия по HBеAg происходят в 25-40% случаев, при этом у 80-90% наблюдают устойчивый ответ. У HBеАg-негативных па­циентов прекращение репликации вируса происходит в 38-90% случаев, однако частота рецидивов после окончания курса дости­гает 25-89%.

Пегинтерферон альфа-2а назначают в дозе 180 мкг в неделю, а пегинтерферон альфа-2в — в дозе 1,5 мкг/кг еженедельно в виде подкожных инъекций в область передней брюшной стенки или бедра. Устойчивый вирусологический ответ после 48-недельного курса лечения составляет от 17 до 44%.

У 2-11% больных хроническим гепатитом В на фоне терапии как обычными, так и пегинтерферонами возможно достижение сероконверсии по HBsAg, что является оптимальным результатом лечения и приравнивается к клиническому выздоровлению.

Нуклеозидные аналоги

Ламивудин назначают внутрь взрослым и подросткам (16 лет и старше) в дозе 100 мг/сут, детям — 2-3 мг/кг в день на протяже­нии 48 нед и более (причем его можно применять в стадии деком-пенсированного цирроза печени). Курс лечения — не менее 12 мес, однако при длительном лечении следует учитывать высокую веро­ятность селекции мутантных по гену ДНК-полимеразы штаммов вируса, обладающих более низкой чувствительностью к ламивудину. Ламивудин нормализует активность АЛТ при хроническом вирусном гепатите В у 41-72% больных, снижает индекс гисто­логической активности — у 49-70%, уменьшает индекс фибро­за—у 34-47%, причем при инфицировании HBеАg-позитивным вирусом в 86-90% случаев регистрируют исчезновение HBV-ДНК и сероконверсию по HBеAg. Однако у большинства пациентов ви­русологический ответ нестойкий, а частота рецидивов достигает 80% и более. В 10-15% случаев рецидив репликации HBV насту­пает на фоне лечения, что обусловлено селекцией резистентных штаммов вируса. Эта селекция чаще происходит у пациентов, по­лучающих противовирусное лечение после трансплантации пече­ни, что, вероятно, связано с усиленной репликацией HBV на фоне медикаментозной иммуносупрессии.

Энтекавир. Стандартная дозировка составляет 0,5 мг/сут внутрь; для пациентов, резистентных к ламивудину — 1 мг/сут. У HBе-позитивных больных лечение продолжается по меньшей мере до достижения стойкой сероконверсии по HBеAg и исчез­новения HBV-ДНК или до появления анти-НВs (последний вари­ант, как указывалось ранее, оптимальный). У HBeAg-негативных больных — до исчезновения HBV-ДНК или до появления анти-НВs. Последнее наблюдается очень редко.

В большом сравнительном исследовании у первичных HBeAg-noзитивных пациентов энтекавир продемонстрировал более высокую частоту снижения концентрации HBV-ДНК до неопределяемого уровня по сравнению с ламивудином (80 и 39% соответственно).

Телбивудин\*' применяют в дозе 600 мг 1 раз в сутки внутрь не­зависимо от приема пищи. Использование телбивудинар ассоци­ируется с более низким уровнем развития резистентности и более низкой частой неудач терапии, чем при применении ламивудина (4 против 8%), а также существенно более редким возникнове­нием выраженного повышения активности АЛТ, обусловленного резистентностью. Накопленные данные об эффективности ком­бинированного лечения указанными нуклеозидными аналогами противоречивы.

Прогноз

В 70-80% случаев заболевание протекает как бессимптомное носительство, у 10-30% инфицированных развивается хрониче­ский гепатит, в редких случаях возможно самостоятельное раз­решение хронической HBV-инфекции со стойкой элиминацией HBAg.

При отсутствии медикаментозного лечения у 20-30% больных хроническим вирусным гепатитом В формируется цирроз печени, причем злоупотребление алкоголем увеличивает частоту и ско­рость его развития. Риск развития гепатоцеллюлярной карцино­мы на фоне цирроза печени составляет 2-6% в год.

Профилактика

Неспецифическая профилактика включает соблюдение стан­дартных гигиенических правил по предотвращению инфициро­вания возбудителями с парентеральным механизмом передачи, в частности:

❖ использование разового медицинского инструментария;

индивидуальные предметы личной гигиены у носителей ви­руса;

❖ контактную контрацепцию при половом контакте с инфи­цированными и др.

Активная профилактика — иммунизация против HBV-инфекции. Перед вакцинацией необходимо исследовать сыворо­точные маркеры вирусного гепатита В.

Вакцину для профилактики вирусного гепатита В взрослым и детям с 16 лет вводят в дозе 20 мкг HBsAg (1 мл), новорожден­ным и детям до 15 лет — 10 мкг НВ Ag (0,5 мл). Взрослым и де­тям старшего возраста инъекцию делают в область дельтовидной мышцы, детям до 2 лет — в переднебоковую поверхность бедра. Рекомендована следующая схема иммунизации: 1-я доза — в вы­бранную дату, 2-я доза — через 1 мес, 3-я доза — через 6 мес. Эф­фективность вакцинации составляет 95-99%, однако через 5 лет у 25% вакцинированных возможно снижение титра анти-НВ,, ниже протективного уровня. Ревакцинацию целесообразно проводить спустя год после 3-й дозы первичной иммунизации.

Новорожденным от матерей-носителей HBV-инфекции, а также, случайно инфицированным гепатитом В вводят вакцину в сочетании с иммуноглобулином против гепатита В (содержит повышенный титр анти-НВ5). Инъекцию иммуноглобулина дела­ют как можно раньше, по возможности в течение 24-48 ч после заражения, взрослым — в область дельтовидной мышцы в дозе 0,04-0,07 мг/кг, новорожденным — 0,5 мл в переднебоковую часть бедра. Контралатерально вводят вакцину для профилакти­ки вирусного гепатита В по рекомендованной схеме. Защитный эффект комбинации составляет 95% и более.

**Вирусный гепатит С.**

Синоним

Хроническая HCV-инфекция (от англ. hepatitis С virus).

Определение

Хронический гепатит С — воспалительное заболевание печени, вызванное вирусом гепатита С, текущее без улучшения в течение 6 мес и более.

Классификация

Общепринятая классификация отсутствует.

Хронический гепатит С подразделяют на следующие критерии.

• Вирусологическая характеристика:

-генотип;

-вирусная нагрузка (количественное содержание HCV-РНК в 1 мл крови).

* Биохимическая активность: низкая, умеренная, высокая.
* Гистологическая активность: низкая, умеренная, высокая.
* Стадия фиброзирования ткани печени (зависит от исполь­зуемой градации).

Этиология

Возбудитель — покрытый оболочкой РНК-содержащий вирус диаметром 55 нм семейства Flaviviridae. Вирус характеризуется высокой частотой мутаций участков генома, кодирующих белки Е1 и E2/NS1, что обусловливает его значительную изменчивость и возможность одновременного инфицирования разными типами вируса.

Патогенез

Основной механизм повреждения печени — иммуноопосредованное повреждение гепатоцитов. Вирус обладает способностью к внепеченочной репликации, что может приводить к развитию раз­нообразных системных клинических проявлений. Наиболее хо­рошо изучена связь длительно персистирующей HCV-инфекции со смешанной криоглобулинемией.

Хронизация гепатита С происходит в случае, если в острую фазу заболевания не было активного вирусспецифического СВ4+-Т-клеточного ответа. При этом характерно преобладание T-хелперов 2-го типа и продуцируемых ими цитокинов. Полага­ют, что вирус способен влиять на процесс активации Т-хелперов, нарушая их взаимодействие с цитотоксическими лимфоцитами, вероятно, вследствие процессинга неиммуногенных фрагментов вирусных белков и нарушения их распознавания.

Гуморальный иммунный ответ при HCV-инфекции включает продукцию антител, направленных против структурных и не­структурных антигенов вируса гепатита С, но он не защищает от повторного инфицирования даже гомологичными штаммами ви­руса. В экспериментальных исследованиях установили образова­ние специфических антител к белкам вирусной оболочки Е1 и Е2 (преимущественно к гипервариабельному региону HVR1), обла­дающих способностью к нейтрализации вируса. Однако высокая гетерогенность HVR1 в совокупности с чрезвычайной изменчиво­стью вируса обусловливают неэффективность гуморального им­мунного ответа.

Клиническая картина

В большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно. У 6% больных выявляют астенический синдром. Часто наблю­дается тупая непостоянная боль или тяжесть в правом подре­берье (эти симптомы напрямую не связаны с HCV-инфекцией), реже — тошнота, снижение аппетита, кожный зуд, артралгии и миалгии.

Внепеченочные клинические проявления вирусного гепатита С:

- часто смешанная криоглобулинемия — проявляется пурпурой, артралгиями, поражением почек и редко нервной системы;

- мембранозный гломерулонефрит;

-синдром Шегрена;

- красный плоский лишай;

- аутоиммунная тромбоцитопения;

- поздняя кожная порфирия.

Диагностика

Анамнез

Анамнез позволяет получить сведения о возможном пути ин­фицирования, а иногда о перенесенном остром гепатите С.

Физикальное обследование

На доцирротической стадии малоинформативно, может быть незначительная гепатомегалия. Появление желтухи, спленомегалии, телеангиэктазий указывает на декомпенсацию функции печени или присоединение острого гепатита другой этиологии (HDV, алкогольного, лекарственного и др.).

Лабораторные исследования

Биохимический анализ крови: цитолитический синдром от­ражает активность трансаминаз (АЛТ и ACT). Однако их нор­мальные показатели не исключают гистологическую активность гепатита.

При хроническом гепатите С активность АЛТ редко достигает высоких значений и подвержена спонтанным колебаниям. Посто­янно нормальная активность трансаминаз в 20% случаев не кор­релирует с выраженностью гистологических изменений. Только при повышении активности АЛТ в 10 раз и более можно с высо­кой степенью вероятности предполагать наличие мостовидных некрозов.

Серологические исследования: основной маркер наличия ви­руса в организме — HCV-PHK. Анти-HCV могут не выявляться у лиц с врожденным или приобретенным иммунодефицитом, у но­ворожденных от матерей-носителей или при использовании не­достаточно чувствительных методов диагностики. Перед началом противовирусной терапии необходимо определить генотип HCV и вирусную нагрузку (количество копий вирусной РНК в 1 мл крови; показатель также может быть выражен в ME). Например, генотипы 1 и 4 хуже поддаются лечению интерферонами. Значе­ние вирусной нагрузки особенно велико при инфицировании HCV с генотипом 1, поскольку при ее значении ниже 2х106 копий/мл (600 МЕ/мл) возможно сокращение курса лечения.

Инструментальные исследования

Инструментальные исследования аналогичны таковым при хроническом вирусном гепатите В, включая методы неинвазивной диагностики фиброза печени.

Гистологическая картина не имеет патогномоничных призна­ков, однако для HCV-инфекции характерно, помимо неспеци­фических воспалительно-некротических изменений, сочетание жировой и гидропической дистрофии, а также образование лимфоидных фолликулов. В ряде работ установлена четкая кор­реляция выраженности воспаления и фиброза с вероятностью формирования цирроза.

Классификации индекса гистологической активности и фибро­за — см. «Хронический гепатит В».

Лечение

Лечению подлежат пациенты с высоким риском формирова­ния цирроза печени, определяемым по биохимическим и гисто­логическим признакам.

Терапия хронического гепатита С направлена на достижение устойчивого вирусологического ответа, т.е. элиминации сывороточной HCV-PHK через 6 мес после окончания противовирусной терапии, поскольку в этом случае рецидивы заболевания редки.

Вирусологический ответ сопровождается биохимическими (нормализацией АЛТ и ACT) и гистологическими (снижением индекса гистологической активности и индекса фиброза) из­менениями. Гистологический ответ может быть отсроченным, особенно при исходном фиброзе высокой степени. Отсутствие биохимического и гистологического ответа при достижении ви­русологического требует тщательного исключения других причин повреждения печени.

Цели лечения

* Нормализация активности сывороточных трансаминаз.
* Элиминация сывороточной HCV-PHK.
* Нормализация или улучшение гистологической структуры печени.
* Предотвращение осложнений (цирроза, рака печени).
* Снижение смертности.

Немедикаментозное лечение

См. «Хронический гепатит В».

Медикаментозное лечение

Противовирусная терапия хронического гепатита С включает применение интерферонов альфа (простых или пегилированных) в комбинации с рибавирином.

Схема фармакотерапии зависит от генотипа HCV и массы тела пациента. Препараты применяют в комбинации:

* рибавирин внутрь 2 раза в сутки во время еды в следующих дозах: при массе тела до 65 кг — 800 мг/сут, 65-85 кг — 1000 мг/сут, 85-105 кг - 1200 мг/сут, выше 105 кг -1400 мг/сут;
* интерферон альфа в дозе 3 млн ME 3 раза в неделю в виде внутримышечных или подкожных инъекций, подкожно пегинтерферон альфа-2а в дозе 180 мкг 1 раз в неделю и подкожно пегинтерферон альфа-2Ь в дозе 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю.

При инфицировании HCV с генотипом 1 или 4 продолжитель­ность курса комбинированного лечения составляет 48 нед. При инфицировании HCV с другим генотипом эту схему лечения при­меняют в течение 24 нед.

В настоящее время идет разработка новых противовирусных препаратов — ингибиторов ферментов HCV (протеаз, геликаз, полимераз). Предварительные результаты исследований свиде­тельствуют о наибольшей их эффективности в комбинации с пег-интерферонами.

Выделяют быстрый и ранний вирусологический ответ.

* Быстрый — снижение концентрации HCV-PHK в сыворотке крови до неопределяемого уровня через 4 нед от начала про­тивовирусной терапии. При его наличии вероятность устой­чивого вирусологического ответа после завершения полного курса лечения составляет 90%. При инфицировании HCV с генотипом 1 и низкой вирусной нагрузке (<2х106 копий/мл) возможно сокращение курса терапии до 24 нед.
* Ранний — снижение концентрации HCV-PHK в сыворотке крови до неопределяемого уровня или в 100 раз и более че­рез 12 нед от начала противовирусной терапии. Если ранний ответ не достигнут, продолжение противовирусной терапии в целях достижения устойчивого вирусологического ответа нецелесообразно (вероятность <10%). Однако при высоком риске прогрессирования HCV-инфекции возможно продол­жение противовирусной терапии для улучшения биохими­ческой и гистологической картины (профилактика цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы).

При компенсированном циррозе печени в исходе хрониче­ского гепатита С противовирусное лечение проводят по общим принципам. При этом вероятность достижения устойчивого ви­русологического ответа ниже, а частота побочных эффектов от приема лекарственных средств выше, чем при лечении пациентов без цирроза печени.

При декомпенсированном циррозе печени противовирусную терапию начинают с низких доз интерферона альфа (1 млн ME) с постепенным их повышением до стандартных, а затем добавляют рибавирин.

Профилактика

Неспецифическая профилактика — см. «Хронический гепатит В». Результаты исследований свидетельствуют о низкой вероят­ности передачи HCV-инфекции половым путем. Вакцина для про­филактики гепатита С находится в стадии разработки.

**Вирусный гепатит Д.**

Синоним

Хроническая HDV-инфекция (от англ. hepatitisD virus).

Определение

Хронический гепатит D — воспалительное заболевание печени, вызванное вирусами гепатитов D и В (ко- или суперинфекция), текущее без улучшения в течение 6 мес и более.

Классификация

Общепринятая классификация отсутствует. В диагнозе указы­вают выявленные маркеры HBV и HDV-инфекции, биохимиче­скую и/или гистологическую активность, индекс фиброза.

Этиология

Возбудитель — неполный РНК-содержащий вирус, для экс­прессии и проявления патогенности которого необходимо на­личие HBV. В вирусе домены pre-Sl и pre-S2 представлены в небольшом количестве, поэтому гепатотропность ему создает оболочка, состоящая из HBsAg. Антигенный ядерный фосфоли-попротеин HDAg связан с РНК. Выделяют один серотип и три ге­нотипа HDV.

Патогенез

Репликация HDV происходит только в пределах гепатоцита. Основную роль в патогенезе поражения печени при хронической HDV-инфекции играет иммуноопосредованный лизис инфициро­ванных гепатоцитов, хотя не исключено и прямое цитопатическое действие вируса.

Хронизация коинфекции HBV+HDV происходит редко (в 2% случаев), тогда как суперинфекция HDV имеет высокий риск раз­вития хронического гепатита D (90%).

Клиническая картина

В 15% случаев хронический гепатит D протекает доброкаче­ственно, однако у большинства больных наблюдают быстрое, в течение 3-5 лет, прогрессирование заболевания с формирова­нием цирроза печени. При неблагоприятном течении (преиму­щественно у наркоманов) развитие печеночной недостаточности происходит в сроки от нескольких месяцев до двух лет. В то же время у некоторых пациентов функция печени остается стабиль­ной в течение десятилетий, несмотря на цирроз. Частота развития гепатоцеллюлярной карциномы сходна с таковой при хрониче­ском гепатите В.

Диагностика

Анамнез

Анамнез позволяет установить факт ко- или суперинфекции HDV.

Физикальное обследование

При физикальном обследовании у 70-80% больных выявляют признаки цирроза печени уже через 3-5 лет после инфицирова­ния.

Лабораторные исследования

Биохимический анализ крови: активность АЛТ и ACT, как пра­вило, повышена.

При формировании цирроза и портальной гипертензии зако­номерно проявляются признаки печеночной недостаточности и гиперспленизма (1-3-ростковые цитопении).

Серологические исследования: при хронической HDV-инфекции в крови выявляют высокий титр анти-HDV IgG. О реплика­ции HDV свидетельствует наличие HDV-PHK в сыворотке крови.

Инструментальные исследования

См. «Хронический гепатит В».

Лечение

Цели лечения

* Нормализация активности сывороточных трансаминаз.
* Элиминация сывороточной HDV-PHK.
* Улучшение гистологической структуры печени.
* Предотвращение осложнений (цирроза, рака печени).
* Снижение смертности.

Немедикаментозное лечение

См. «Хронический гепатит В».

Медикаментозное лечение

Противовирусная терапия хронического гепатита D включает применение интерферонов альфа в высокой дозе длительными курсами.

Применяют пегин­терферон альфа-2а в дозе 180 мкг в неделю или пегинтерферон альфа-2Ь в дозе 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю в виде подкожных инъ­екций. Продолжительность курса — 48 нед и более. Отсутствие вирусологического ответа (элиминации HDV-PHK) на противо­вирусную терапию в ряде случаев может быть сопряжено с био­химическим и гистологическим ответом, в том числе с обратным развитием выраженного фиброза и даже цирроза печени.

В случае безуспешной противовирусной терапии возможно неопределенно длительное назначение интерферонов альфа в низких дозах в целях профилактики прогрессирования фиброза и развития гепатоцеллюлярной карциномы. Назначение аналогов нуклеозидов (ламивудина и др.) целесообразно только в случа­ях одновременной репликации вирусов гепатита В и D. Доказа­тельств эффективности подобной комбинации недостаточно.

Профилактика

Используют меры иммунопрофилактики, направленные про­тив HBV-инфекции.

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Определение

Алкогольная болезнь печени (АБП) — группа нозологических форм, обусловленных повреждающим действием этанола на клет­ки печени. По клиническим и морфологическим критериям вы­деляют три ее основные формы: стеатоз, гепатит и цирроз.

Классификация

* Алкогольный стеатоз печени (жировой гепатоз).
* Алкогольный гепатит.
* Алкогольный цирроз.

Алкогольный гепатит нередко, особенно в отечественной лите­ратуре, подразделяют на острый и хронический. При этом следует учитывать отсутствие в ряде случаев четкой границы между эти­ми нозологическими формами.

Этиология и патогенез

Употребление более 40 г чистого этанола в день представля­ет риск развития АБП, употребление более 80 г чистого этанола на протяжении 10 лет и более повышает вероятность формиро­вания цирроза печени. Однако прямой корреляции между степе­нью поражения печени и количеством принимаемого алкоголя нет: менее 50% употребляющих его в опасных дозах страдают от тяжелых форм повреждения печени — гепатита и цирроза. В развитии тяжелых форм АБП играют роль такие сопутствующие факторы, как генетическая предрасположенность, женский пол, инфицирование вирусами гепатита В и С, трофологическая недо­статочность, пищевой дисбаланс.

Окисление этанола происходит при участии алкогольдегидро-еназы и системы микросомального этанолового окисления с во­влечением этанолиндуцибельного цитохрома Р-450 (CYP2E1). Оба ферментативных пути генерируют токсический метаболит этанола — ацетальдегид, который обладает способностью к об­разованию комплексов с белком, что сопровождается многочис­ленными патологическими метаболическими эффектами. К ним относятся активация ферментов, подавление репарации ДНК, продукция антител, истощение глютатиона, разобщение окисле­ния и фосфорилирования, нарушение утилизации кислорода и повышенный синтез коллагена. Развитие алкогольного гепатита сопровождается секрецией цитокинов с признаками острофазо­вого ответа, что проявляется повышением уровней ИЛ-1, ИЛ-6, TNF-oc. Во многом это обусловлено избыточной стимуляцией купферовских клеток печени липополисахаридами кишечного происхождения.

Клиническая картина

Алкогольный стеатоз печени у большинства больных проте­кает бессимптомно и его обнаруживают случайно при обследо­вании. Иногда пациенты отмечают дискомфорт, тупую ноющую боль в правом верхнем квадранте живота, тошноту.

Клинические признаки алкогольного гепатита варьируют от полного отсутствия каких-либо симптомов до классической картины тяжелого поражения печени с симптомами печеночной недостаточности. Пациенты жалуются на слабость, отсутствие ап­петита, тошноту и рвоту, нарушение ритма сна и бодрствования, повышение температуры тела, кровоточивость, иногда кожный зуд. Следует учитывать, что острый алкогольный гепатит часто наслаивается на фоновый цирроз печени, значительно утяжеляя его течение.

Алкогольный цирроз характеризуется широким спектром кли­нических признаков — от практически бессимптомного течения до тяжелых прогрессирующих форм с высокой смертностью. В ряде случаев диагноз устанавливают только при появлении симптомов декомпенсации заболевания. Выраженность диспепсии, появляю­щейся на более ранних стадиях заболевания, увеличивается. Асцит появляется раньше, чем при вирусных циррозах печени.

Диагностика

Анамнез

Сбор анамнеза имеет важнейшее значение для диагностики АБП, так как именно на этом основано установление этиологи­ческого фактора заболевания. Учитывая, что пациенты нередко склонны скрывать злоупотребление алкоголем, целесообразен расспрос родственников и использование специальных анкет.

Физикальное обследование

При стеатозе печени пальпаторно печень увеличена, гладкая, с закругленным краем. Осмотр пациента с тяжелым алкогольным гепатитом позволяет выявить желтушность кожи и слизистых, яркие множественные телеангиэктазии, гепатомегалию (на ста­дии цирроза — спленомегалию и асцит), гинекомастию, контрак­туру Дюпюитрена, периферическую полинейропатию, признаки печеночной энцефалопатии. При физикальном обследовании обращают внимание на вышеуказанные стигмы злоупотребления алкоголем и кожные проявления цирроза (сосудистые звездочки, пальмарная эритема). Характерны увеличение печени и селезен­ки, часто встречается желтуха. Клиническую картину заболева­ния дополняют осложнения цирроза. К ним относят портальную гипертензию с отеками, асцитом, варикозным расширением вен пищевода и желудка, печеночную недостаточность с коагулопатией и энцефалопатией, спонтанный бактериальный перитонит, гепаторенальный синдром.

Лабораторные исследования

При алкогольном стеатозе лабораторные показатели, как пра­вило, не изменены. Возможно увеличение среднего объема эри­троцитов и активности у-ГТ. Повышение ферментов цитолиза (АЛТ, ACT) свидетельствует о развитии следующей стадии АБП, т.е. гепатита. На злоупотребление алкоголем указывает повыше­ние уровня углеводдефицитного (десиализированного) трансферрина.

Для алкогольного гепатита характерны макроцитарная ане­мия, лейкоцитоз со сдвигом формулы влево. Изредка отмечают лейкопению, которая исчезает при прекращении приема алкого­ля. Приблизительно у 10% больных отмечают тромбоцитопению, причиной которой является либо прямое токсическое действие алкоголя на продукцию мегакариоцитов, либо гиперспленизм. В биохимических тестах обычно повышено значение ACT, однако редко более чем в 10 раз. Изменяется соотношение ACT и АЛТ в пользу первого показателя. К характерным признакам алкоголь­ного повреждения печени относится повышение -у-ГГ. У 60-90% больных повышен сывороточный билирубин; десятикратное и более увеличение этого показателя в комбинации с удлинением протромбинового времени (увеличением протромбинового ин­декса) свидетельствует о тяжелом алкогольном гепатите с риском летального исхода более чем в 50% случаев. Даже при отсутствии цирроза печени у 50-75% больных алкогольным гепатитом от­мечается снижение сывороточного альбумина при умеренном по­вышении уровня у-глобулинов.

Изменения при алкогольном циррозе аналогичны таковым при гепатите, однако на первый план выходят проявления не воспале­ния, а печеночной недостаточности и портальной гипертензии. Активность ферментов цитолиза определяется выраженностью сопутствующего гепатита и оставшейся функционирующей пече­ночной паренхимой. Умеренно повышен уровень у-глобулинов и иммуноглобулинов, преимущественно класса А. Нарушение син­тетической функции печени выражается в снижении сывороточ­ного альбумина, холинэстеразы и удлинении протромбинового времени (снижении протромбинового индекса).

Инструментальные исследования

При УЗИ в случае алкогольного стеатоза обнаруживают уве­личенную печень повышенной эхогенности. Биопсия печени по­зволяет обнаружить жировые включения, которые локализуются преимущественно в гепатоцитах 2-й и 3-й зон печеночного ацинуса, в более тяжелых случаях капли жира распределяются диффузно. Чаще всего жировые включения большие (крупнокапельное ожирение, или макровезикулярный стеатоз). Мелкокапельное ожирение (микровезикулярный стеатоз) ассоциировано с по­вреждением митохондрий и имеет худший жизненный прогноз.

Ультрасонография позволяет дифференцировать алкогольный гепатит от билиарной обструкции (важно для больных с желту­хой), выявить субклиническую форму асцита. КТ с внутривенным контрастированием и МРТ позволяют выявить степень развития коллатерального печеночного кровотока и сопутствующую па­тологию ПЖ. При гистологическом исследовании гепатоциты находятся в состоянии баллонной и жировой дистрофии; практи­чески обязательное присутствие последней послужило поводом для введения термина «алкогольный стеатогепатит». В цитоплаз­ме гепатоцитов находят алкогольный гиалин (тельца Мэллори), который представляет эозинофильные включения, состоящие из конденсированных промежуточных микрофиламентов цитоске­лета

Тельца Мэллори характерны для алкогольного повреждения печени, но могут встречаться и при других ее болезнях. Имеются в той или иной степени выраженный перивенулярный и периси-нусоидальный фиброз, локализованный преимущественно во­круг центральных вен, очаговая инфильтрация нейтрофилами с некрозом гепатоцитов в зоне инфильтрации.

При алкогольном циррозе ультрасонография и другие мето­ды визуальной диагностики (КТ, МРТ) позволяют подтвердить диагноз цирроза, уточнить характер структуры печени и степень портальной гипертензии, выявить субклинический асцит и диф­ференцировать алкогольный цирроз печени от других форм ее повреждения, в частности от гепатоцеллюлярной карциномы. Цветная дуплексная сонография дает возможность выявить на­правление печеночного кровотока, степень развития коллате­рального кровообращения, наличие тромбов в сосудах печени. ФЭГДС проводят в целях обнаружения варикозного расширения вен пищевода и желудка и определения его степени, выявления портальной гастропатии (эрозивно-геморрагический гастрит) и оценки риска кровотечения. Ректоскопию применяют для вы­явления аноректальных варикозных узлов. Лапароскопия с би­опсией печени позволяют описать поверхность печени, размеры узлов регенерации и морфологически подтвердить диагноз. Эти исследования проводят только при отсутствии противопоказаний к ним. Чрескожная пункционная биопсия печени часто невыпол­нима из-за противопоказаний (в первую очередь коагулопатии) и сопряжена с большим количеством диагностических ошибок.

Лечение

Немедикаментозное лечение

Полное исключение алкоголя, ограничение животных жиров; при высокой активности и декомпенсации цирроза — полупостель­ный режим. При асците - ограниченное употребление поварен­ной соли и жидкости. При тяжелом течении гепатита необходимо обеспечить пациенту полноценное питание с достаточным ко­личеством углеводов, протеинов и жиров, чтобы предупредить эндогенный катаболизм белков и обеспечить полноценный глюконеогенез для предотвращения гипогликемии. Калорийность суточного рациона должна рассчитываться исходя из 40 ккал/кг и 1,5-2,0 г белка на килограмм (при отсутствии печеночной энце­фалопатии дозу белка подбирают индивидуально в зависимости от переносимости).

Медикаментозное лечение

Алкогольный стеатоз

Применяют одну из следующих схем:

-адеметионин (гептрал) - 400-800 мг 2 раза в день не позднее 18 ч в течение 1-3 мес;

- эссенциальные фосфолипиды — 600 мг 3 раза в день во вре­мя еды в течение 3-6 мес;

- урсодезоксихолевая кислота (урсофальк) - 15 мг/кг в день 3 раза в день в течение 3-6 мес;

Необходимо полноценное питание с добавлением поливитаминов (первую очередь фолиевой кислоты и тиамина). При выполнении всех рекомендаций стеатоз регрессирует с восстановлением нормальной структуры печени.

Алкогольный гепатит

При анорексии применяют сбалансированное зондовое или па­рентеральное питание исходя из указанной выше калорийности. Показано назначение витаминов, особенно фолиевой кислоты и витаминов группы В, микроэлементов (цинка, селена).

Глюкокортикоиды назначают больным тяжелым алкоголь­ным гепатитом с нарушением функции печени, т.е. при индексе Мэддрея >32 (см. «Прогноз») и/или наличием спонтанной пе­ченочной энцефалопатии. У таких пациентов применение глюкокортикоидов позволяет улучшить краткосрочный жизненный прогноз.

Метилпреднизолон внутрь в дозе 32 мг/сут (или эквивалент­ные дозы преднизолона) в течение 4-6 нед с постепенным сниже­нием дозы и ее отменой. Длительные курсы лечения глюкокортикоидами нецелесообразны.

При отсутствии снижения уровня сывороточного билирубина более чем на 25% исходного на 6-9-й день терапии глюкокортикоидами:

* пентоксифиллин внутрь по 400 мг 3 раза в день в течение 4-6 нед;
* возможна комбинация глюкокортикоидов и пентоксифиллина.

В комплексной терапии целесообразно назначение препаратов метаболического действия:

* адеметионин внутримышечно или внутривенно по 400-800 мг/сут в течение 2-3 нед с последующим назначением внутрь 800-1600 мг/сут в течение 1-3 мес;
* силимарин по 140 мг 3 раза в сутки после еды 3-6 мес;
* эссенциальные фосфолипиды внутривенно струйно, медлен­но или капельно по 500-1000 мг (10-20 мл) в сутки в тече­ние 2-3 нед с последующим назначением внутрь 1800 мг/сут в течение 3-6 мес.

Холестатическая форма алкогольного гепатита

Адеметионин (гептрал\*) внутримышечно или внутривенно 400-800 мг/сут в течение 2-3 нед с последующим назначением внутрь 800-1600 мг/сут в течение 1-3 мес.

Урсодезоксихолевая кислота (урсософальк) по 15 мг/кг массы тела в сутки 3 раза в день в течение 3-6 мес.

Печеночная энцефалопатия

Припрекоме или коме назначают Орнитин аспартат (гепа-мерц) по 20-40 г/сут внутривенно медленно (мак­симальная скорость — 5 г/ч) в зависимости от степени нарушения сознания; при уменьшении степени энцефалопатии внутрь 5 г 2-3 раза в день, предварительно растворив в 100-200 мл жидкости. Следует отметить, что орнитин аспартат, помимо влияния на ме­ханизмы развития печеночной энцефалопатии, обладает также гепатопротективными свойствами.

В качестве базисной профилактики печеночной энцефалопатии назначают лактулозу: по 20-30 г порош­ка или 30-50 мл сиропа 3 раза в сутки, затем — в индивидуальной поддерживающей дозе для достижения полуоформленного сту­ла (в среднем две дефекации в день). Возможно использование лактулозы в виде ректальных клизм (300 мл сиропа на 700 мл воды).

Отечно-асцитический синдром

* Мочегонные препараты в индивидуально подобранной дозе до достижения положительного диуреза (в среднем + 300-500 мл/сут).

Внутрь принимают:

- спиронолактон (верошпирон) по 100-400 мг/сут;

- фуросемид (лазикс) по 40-160 мг/сут внутрь или внутривенно в эк­вивалентных дозах либо

Заместительная терапия внутривенными инфузиями 10 или 20% раствора альбумина; доза и длительность введения препарата устанавливаются индивидуально в зависимости от клинического состояния и уровня сывороточного альбу­мина. Средняя разовая.

**5.3. Самостоятельная работа по теме:**

- курация больных;

- заполнение историй болезни;

- разбор курируемых больных.

**5.4. Итоговый контроль знаний:**

- ответы на вопросы по теме занятия;

- решение ситуационных задач, тестовых заданий по теме.

**Вопросы по теме занятия:**

1. Современные представления об патогенезе хронических вирусных гепатитов (ХГ).

2. Особенности хронического гепатита В

3. Особенности хронического гепатита С

4. Особенности хронического гепатита Д

5. Клинические проявления ХВГ.

6. Диагностика ХВГ.

7. Современные подходы к терапии ХГ В

8. Современные подходы к терапии ХГС

9. Современные подходы к терапии ХГД

10. Этиология и патогенез лекарственных и аутоиммунных гепатитов

11. Механизмы токсического воздействия лекарственных препаратов на печень

12. Формы лекарственных поражений печени

13. Лекарственные препараты, наиболее часто приводящие к повреждению печени

14. Диагностика и лечение лекарственных гепатитов

15. Классификация аутоиммунных гепатитов

16. Особенности клиники аутоиммунных гепатитов

17. Диагностика аутоиммунных гепатитов

18. Лечение аутоиммунных гепатитов

**Ситуационные задачи по теме:**

###### Задача 1.

Больной Х., 33 лет впервые отметил появление лихорадки до 39 С с ознобом, примесь крови в стуле, боли в животе в околопупочной области, диареи 3-4 раза в сутки, похудание за 2 недели перед поступлением. В настоящее время появилась истеричность склер, кожный зуд. При поступлении состояние средней тяжести, имеется желтушность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, следы расчесов на коже. При пальпации отмечается болезненность вокруг пупка, печень увеличена на 2 поперечных пальца из-под края реберной дуги, край закруглен, плотно-эластической консистенции, селезенка не пальпируется. Тахикардия до 90 ударов в минуту, ритм сохранен, АД – 110/70 мм рт ст. Патологии со стороны системы органов дыхания не выявлено.

Результаты дополнительных методов исследования: Hb – 110 г/л, эр – 3,0 х 1012/л, Л – 3,9 х 109/л, СОЭ – 55 мм/ч. Общий билирубин крови: 93,4 мкмоль/л, прямой – 80 мкмоль/л, непрямой – 13,3 мкмоль/л, тимоловая проба – 44 ед. Общий белок – 56 г/л, альбумины – 45%, глобулины - 1 – 4,2%, 2 – 6,3%,  - 10,3%,  - 34,2%, ПТИ – 90 %. Щелочная фосфатаза – 1246 ед, гамма ГТП – 267 ед, холестерин – 7,96 мммоль/л, бета-липопротеиды – 99 ед, АСТ -61, АЛТ 126 ед. По данным УЗИ – печень несколько увеличена, больше за счет левой доли, селезенка, поджелудочная железа – без патологических изменений, желчный пузырь- размеры в пределах нормы, стенка -4 мм, конкрементов не найдено. По данным колоноскопии и ФГС – преимущественно сегментарное поражение подвздошной и 12-перстной кишки виде эрозий и единичных щелевых язв на фоне гиперемии СО. Биопсия СО кишечника не проводилась.

По данным пункционной биопсии печени – дольковое строение сохранено, портальные тракты расширены, за счет склероза. Предуктально определяются мощные тяжи соединительной ткани, просвет желчных протоков сужен. Эпителий в отдельных протоках пролиферирует, имеются скопления лимфоидных элементов. АМА-1 отрицательные, сывороточные маркеры вирусных гепатитов отрицательные

1) Ваш предположительный диагноз?

2) Какие дополнительные методы исследования следует провести?

3) Какие морфологические данные Вы ожидаете получить при биопсии СО кишечника?

4) С какой патологией нужно провести дифференциальный диагноз?

5) Необходимые лечебные мероприятия?

**Задача 2.**

Больной 28 лет, переведен из инфекционной больницы. Жалобы на слабость, плохой аппетит, желтушность кожи и склер. 5 дней назад появились головные боли, тошнота, ноющие боли в эпигастральной области, повышение температуры до 38 ­­0­С. Через 2 дня желтуха с темной мочой и светлым калом. 3,5 месяца назад имел контакт с больным вирусным гепатитом. Направлен в инфекционную больницу, где при осмотре в приемном отделении диагноз вирусного гепатита был снят и больной был направлен а терапевтическое отделение. Анамнез жизни без особенностей.

Объективно: выраженная желтушность кожи и склер. Температура нормальная. Живот мягкий, безболезненный, не вздут. Печень на 4 см. ниже края реберной дуги, плотная с острым краем. Селезенка не прощупывается. Лимфоузлы не увеличены.

Билирубин – 54,3 мкмоль/л, пр. 26.3. АЛТ– 2,10 мкмоль/л, АлАТ – 2,95 мкмоль/л, Щелочная фосфатаза – 470 ЕД, ГГТП - 59.

Назначено лечение: стол №5, преднизолон 30мг/сут, сирепар 1 мл в/м, аллохол 1 табл. х 3 раза, глюкоза 40% - 40.0 в/в., пенициллин 500 тыс. ЕД. х 6 раз в/м.

1) На каком основании в инфекционной больнице был снят диагноз вирусного гепатита?

2) Вероятный диагноз?

3) Какие биохимическое синдромы были выявлены?

4) Каков характер желтухи?

5) Оцените назначенное лечение?

**Задача 3.**

Больная С., 45 лет, жалуется на кожный зуд, тяжесть в правом подреберье, желтушное окрашивание кожных покровов, склер, похудание, слабость.

Больной себя считает около года, когда впервые стали беспокоить вышеуказанные жалобы. Последнюю неделю больная отмечает повышение температуры тела до субфебрильных цифр, кровоточивость из десен, выраженную утомляемость.

При осмотре: состояние больной удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые желтушны. Ксантомы на веках, локтях. Кожа на ладонях и подошвенной поверхности стоп пигментирована. Больная пониженного питания. Пульс 60 в мин, АД – 105/70 мм рт.ст. В легких без патологии. Живот болезнен в правом подреберье. Печень увеличена на 5 см из-под края реберной дуги, плотная, болезненная, желчный пузырь не пальпируется, селезенка увеличена, у края реберной дуги, плотная.

По данным УЗИ наличие камней в желчном пузыре не выявлено. Установлена гипербилирубинемия (общий билирубин 80 мкмоль/л, за счет прямой фракции), холестерин – 9,2 ммоль/л, ЩФ – 1200 ЕД, ГГТП – 240 ед/л, общий белок 60 г/л, альбумины 47,2%, глобулины – 52,8%, СОЭ – 36 мм/ч, антимитохондриальные антитела 1 в титре 1:67.

1) Ваш диагноз?

2) План обследования?

3) Лечение?

4) Показания к назначению кортикостероидов

5) Прогноз

**Задача 4**

Женщина, 32 лет, в течение 3-х лет страдает заболеванием печени с частыми рецидивами. При поступлении умеренная желтуха. Тоны сердца глухие. Печень по Курлову 16 х 14 х 10 см, уплотнена, селезенка на 2 см из -под реберной дуги. Рентгенологически в синусах небольшое количество выпота, дисковидные ателектазы, выпот в перикарде. Эритроциты 3,2 лейкоциты 3,9 СОЭ 44 мм тромбоциты 112, 2. Белок 72 г/л, альбумины 44%. Глобулины: а1 4% а.2 9% б 11% у 32%. Связанный билирубин 56 ммоль/л, свободный 38 ммоль/л. RW (+). ACT , АЛТ 206, ЦИК 908 у.е.

1) Диагноз, каков механизм и форма данного заболевания?

2) Какова форма желтухи?

3) Какие характерны иммунологические показатели для данной патологии?

4) План лечения больной (основная патогенетическая терапия).

5) Противопоказания к назначению кортикостероидов.

**Задача 5**

Больной М., 43 года, около 3-х лет назад перенес острый вирусный гепатит В. Через год при медицинских осмотрах стали находить увеличение печени. Больному было рекомендовано обследование в стационаре, но он продолжал работать. Последние полгода состояние ухудшилось: отмечает повышенную утомляемость, постоянно беспокоят тошнота, боль в правом подреберье, желтушность склер и кожных покровов.

При объективном обследовании: состояние больного удовлетворительное. Легкие и сердце без патологии. Пульс 80 ударов в минуту, ритмичный, АД – 120/80 мм рт.ст. На грудной клетке единичные сосудистые «звездочки». Живот при пальпации болезнен в правом подреберье. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3-4 см, умеренной плотности, болезненная, край закруглен. Селезенка не увеличена.

1) Ваш диагноз?

2) Дополнительные методы исследования?

3) Перечислите основные синдромы заболевания у данного больного?

4) Схемы противовирусной терапии ХГВ?

5) Профилактика ХГВ?

**6. Домашнее задание для уяснения темы занятия (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работе по теме следующего занятия)**

**7. Рекомендации по выполнению НИРС, в том числе список тем, предлагаемых кафедрой.**

1. Маркеры вирусных гепатитов
2. Современные подходы к противовирусной терапии гепатитов В и С.
3. Морфологические критерии диагностики гепатитов.

**8. Рекомендованная литература по теме занятия:**

**-обязательная**

1. Внутренние болезни : учебник : в 2 т. / ред. Н. А. Мухин, В. С. Моисеев, А. И. Мартынов. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - Т. 1. - 672 с.

2. Внутренние болезни : учебник : в 2 т. / ред. Н. А. Мухин, В. С. Моисеев, А. И. Мартынов. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - Т. 2. - 592 с.

3.Формулировка клинического диагноза (внутренние болезни, хирургические болезни, акушерство, гинекология) : метод. рекомендации для самостоят. работы студентов 4-6 курсов, обучающихся по специальности 060101 - Лечебное дело / сост. И. В. Демко, Д. Б. Дробот, О. В. Первова [и др.] ; ред. И. В. Демко ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2014. - 29 с.

4. Лекарственные средства : (сб. рецептов, изучаемых на циклах внутренние болезни, профпатология, эндокринология, хирургические болезни, акушерство и гинекология для самостоят. работы студентов 4-6 курсов, обучающихся по специальности 060101 - Лечебное дело): метод. пособие / сост. И. В. Демко, С. Ю. Никулина, И. И. Черкашина [и др.] ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2014. - 118 с.

**- дополнительная**

1. Дополнительные методы обследования больного в терапевтической практике : учеб. пособие для студентов мед. вузов : в 2 ч. / Л. С. Поликарпов, Н. А. Балашова, Е. О. Карпухина [и др.] ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2011. - Ч.2. - 156 с. : ил. : 54.70.

**- электронные ресурсы**

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";

2. ЭБС Консультант студента;

3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;

4. ЭНБ eLibrary