

АО «Медицинский Университет Астана»  
Кафедра: внутренних болезней интернатуры

«Хронический гепатит В»

Выполнила: Цепелева Т.

Группа: 688 ВБ

Проверила: Горлова Т.Н.

Астана 2016г

# Содержание

## Введение

- \* Определение
- \* Этиология
- \* Пути передачи
- \* Патогенез
- \* Жалобы
- \* Общий осмотр
- \* Пальпация, перкуссия
- \* Лабораторно – инструментальная диагностика

## Список литературы

# Введение

- \* В мире насчитывают 300-400 млн человек инфицированных вирусом гепатита В. Распространённость носительства вируса варьирует в различных регионах; от 0,2-1% в Западной Европе и США до 8-15% на Дальнем и Среднем Востоке и Африке. В Казахстане также, несмотря на принимаемые меры, идет тенденция к распространению хронического вирусного гепатита В. Хронические гепатиты опасны тем, что зачастую приводят к развитию цирроза печени и являются фактором риска возникновения гепато – клеточной карциномы печени.

# Определение

- \* **Хронический гепатит** – группа заболеваний печени, которые вызваны различными причинами, характеризуется различной степенью выраженности печеночного некроза и воспаления (в инфильтрате преобладают лимфоциты и макрофаги) без нарушения архитектоники органа и протекающее без улучшений в течение 6 месяцев и более.
- \* **Хронический гепатит В** – некрвоспалительное заболевание печени, вызванное вирусом гепатита В, характеризующееся наличием определяемого поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) в крови или сыворотке длительностью более 6 месяцев

# ЭТИОЛОГИЯ

Вирус гепатита В (HBV) относится в семейству *Нepadnaviridae*.

## \* **Морфология:**

ДНК-содержащий вирус сферической формы среднего размера 42-45 нм. Состоит из сердцевины, состоящей из 180 белковых частиц, составляющих сердцевинный HBc-антиген и липидсодержащей оболочки, содержащей поверхностный HBs-антиген. Внутри сердцевины находятся ДНК, фермент ДНК-полимераза, обладающая ревертазной активностью, и концевой белок HBe-антиген

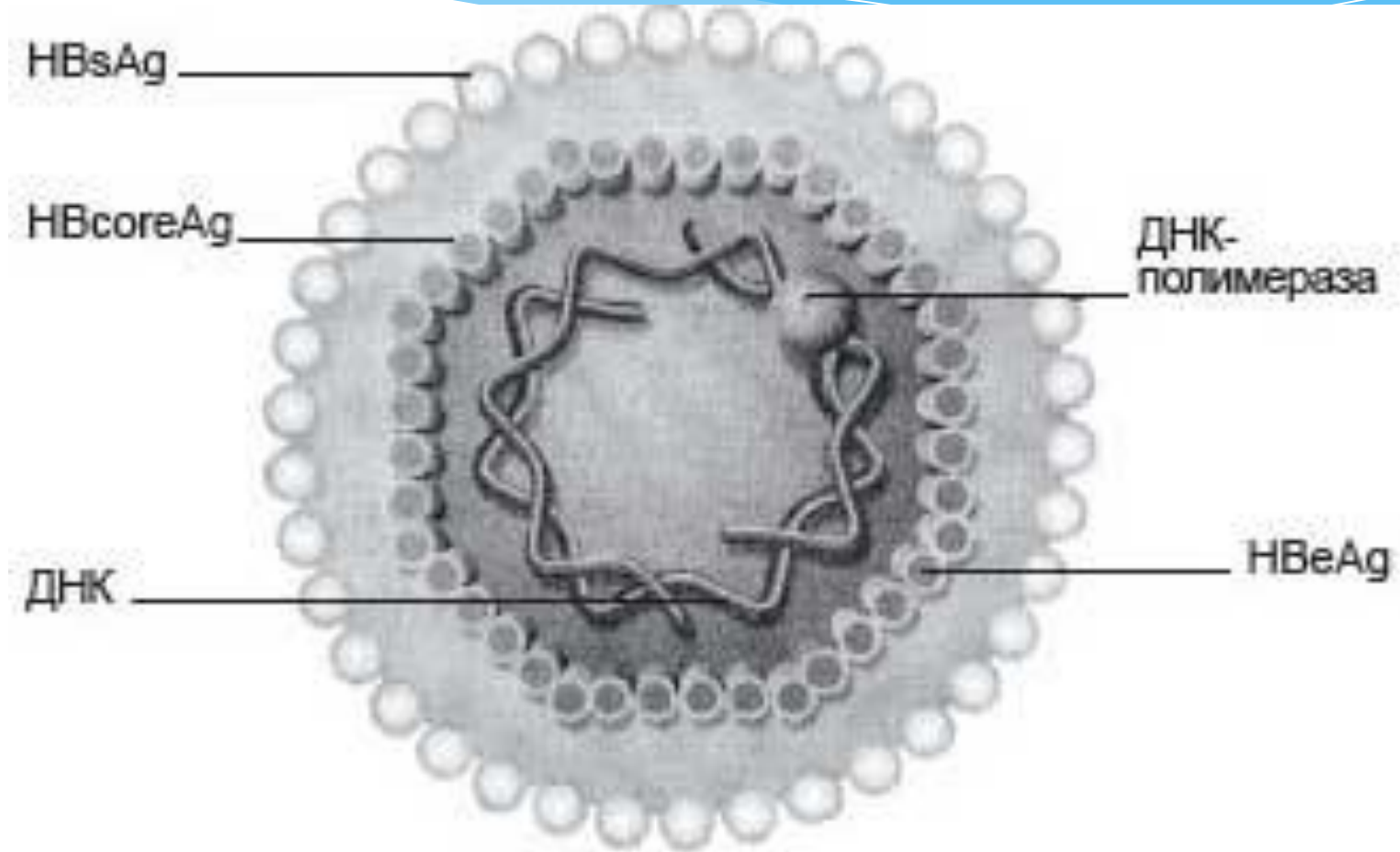
## \* **Культуральные свойства**

Не культивируется на куриных эмбрионах, не обладает гемолитической и гемагглютинирующей активностью. ВГВ культивируется только в культуре клеток.

## \* **Резистентность**

Высокая к факторам окружающей среды и дезинфицирующим веществам. Вирус устойчив к длительному воздействию кислой среды, УФ-излучению, действию спирта, фенола.

# Строение ВГВ



# Пути передачи

- \* Парентеральный

1) Медицинские манипуляции – переливание крови, контакт с инфицированным инструментарием, стоматологические манипуляции, оперативные вмешательства, аборты

2) Немедицинские манипуляции – инъекционные наркотики, татуировки, прокол ушей и др.

- \* Половой

- \* Вертикальный (от матери к плоду)

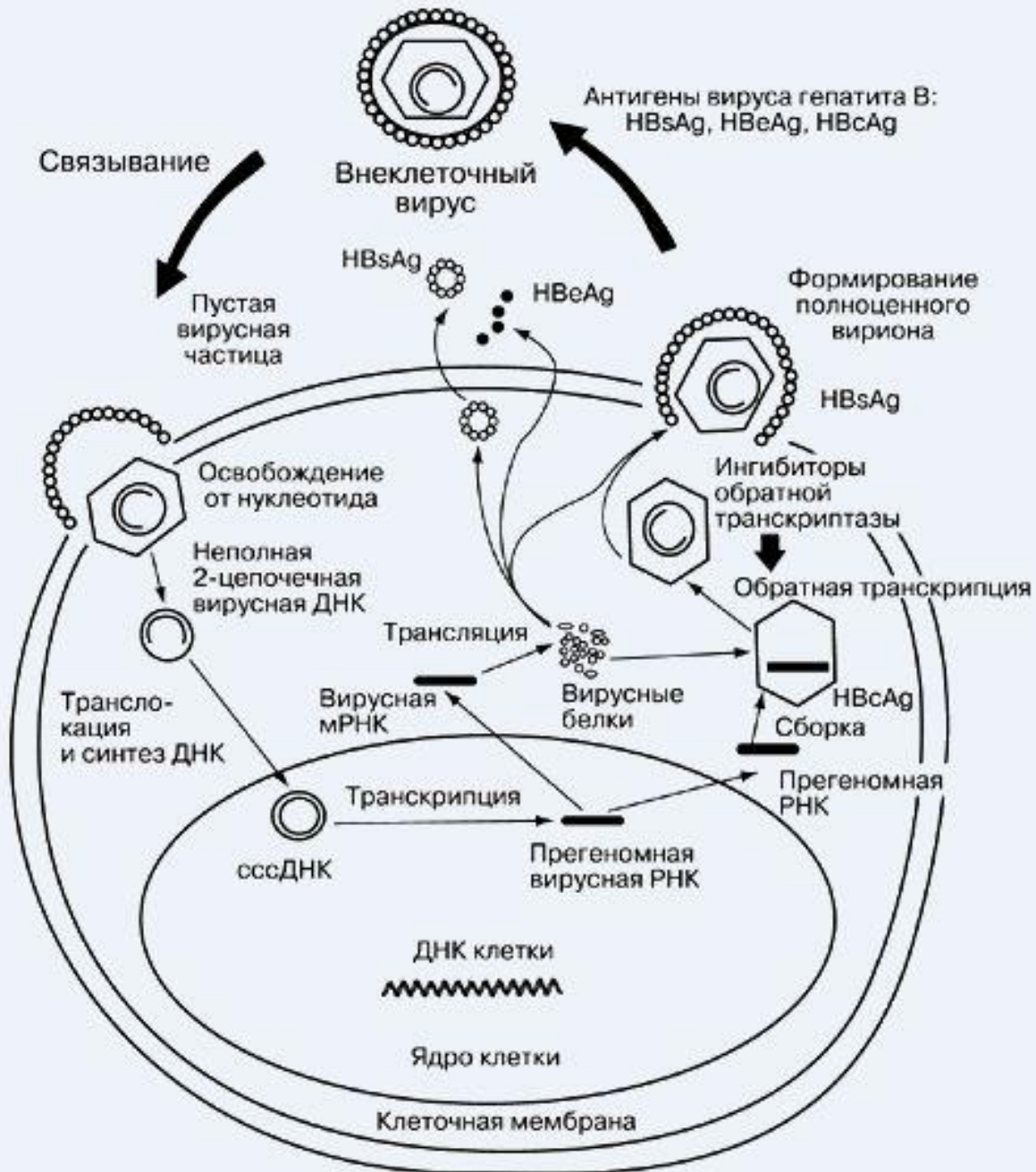
# Патогенез

- \* Играет роль жизненный цикл вируса и иммунный ответ организма. Вирус проникает в кровоток, с ним – в гепатоцит, внешняя оболочка вируса располагается в цитоплазме клетки и содержит поверхностный ген (HbsAg), а внутренняя часть вируса проникает в ядро гепатоцита и содержит сердцевинный антиген HBcorAg, HBeAg, ДНК ВГВ, ДНК – полимеразу.
- \* **Жизненный цикл** вируса состоит из фаз:
  - 1) Репликация (размножение)
  - 2) Интеграция (встраивание фрагмента вируса, несущего ген HbsAg в геном гепатоцита с последующим образованием HbsAg).
- \* **Иммунный ответ** включает 2 механизма
  1. Иммунокомплексный – образуются ЦИК, состоящие из Ag вируса и Ат, образовавшегося к нему, эти комплексы оседают на стенках сосудов, повреждают их и вызывают развитие васкулитов.
  2. Цитотоксический – обусловлен реакцией гиперчувствительности замедленного типа.



# Иммунный ответ





### Жизненный цикл вируса:

- \* 1. Репликация
- \* 2. Интеграция

# Жалобы

- \* Хронический гепатит В часто протекает бессимптомно на ранних стадиях заболевания; могут быть недомогание; усталость. На более поздних стадиях появляются симптомы, связанные с портальной гипертензией и терминальной стадии заболевания печени (желтуха, энцефалопатия, асцит, кровотечение из варикозных узлов и т.д.).

Хронический гепатит В может быть ассоциирован с внепеченочными проявлениями:

- \* апластическая анемия, папулезный акродерматит
- \* синдром Шегрена
- \* кожный васкулит, узелковый полиартериит
- \* полиартралгии, миалгии
- \* миокардит, гломерулонефрит
- \* фиброзирующий альвеолит,
- \* криоглобулинемия и др.

# Синдромы

- \* **1. Астеновегетативный** – слабость, утомляемость, снижение работоспособности, нарушение сна, раздражительность, подавленное настроение, головные боли. Обусловлен нарушением всех видов обмена веществ и печеночно – клеточной недостаточностью
- \* **2. Диспептический** – снижение аппетита, тошнота, рвота, отрыжка, горький вкус во рту, метеоризм, непереносимость жирной пищи, диареи/запоры. Обусловлен нарушением дезинтоксикационной и пищеварительной функции печени.
- \* **3. Болевой:**
  - \* 1) Локализация - в области печени и в верхней половине живота
  - \* 2) Характер – постоянная, ноющая, тянущая
  - \* 3) Иррадиация – в спину, под лопатку, в шею
  - \* 4) Интенсивность - может быть интенсивной
  - \* 5) Боль связана с раздражением брюшины и растяжением глицссоновой капсулы вследствие гепатомегалии
  - \* 6) Усиливаются после физической нагрузки, погрешностей в диете, приеме алкоголя
  - \* 7) Купируется – инъекционные спазмолитики, анальгетики
  - \* 8) Эквивалент боли – тяжесть и чувство переполнения в области правого подреберья

- \* 4. **Интоксикационный** – повышение температуры до субфебрильных цифр.
- \* 5. **Синдром холестаза** – упорный кожный зуд, расчесы с последующим инфицированием, ксантомы (кисти, локти, стопы), ксантелазмы (веки), гиперпигментация кожи, мальдигестия и мальабсорбция, желтуха, потемнение мочи, ахолия кала.
- \* 6. **Синдром «малой» печеночной недостаточности** – кровоточивость, желтуха, асцит, энцефалопатия. Малые печеночные признаки – сосудистые звездочки, ладонная эритема, лакированный язык, заеды в углах рта, вирилизация у женщин, феминизация у мужчин, гинекомастия у мужчин, нарушение менструального цикла у женщин, снижение половой функции.
- \* 7. **Синдром гепатомегалии** – диффузная (вся железа), парциальная (за счет левой/правой доли), умеренная – 1-2см, выраженная до 10см, диффузная более 10см.
- \* 8. **Гепатолиенальный синдром** – гепатоспленомегалия и гиперспленизм – анемия, лейкопения (снижение иммунитета), тромбоцитопения (геморрагический синдром).
- \* 9. **Синдром портальной гипертензии** – асцит, варикозно расширенные вены пищевода, геморроидальные вены, околопупочные вены.
- \* 10. **Гепаторенальный синдром** – признаки поражения печени и развитие ОПН.

# Анамнез

Необходимо уточнить следующие факторы риска заражения HBV-инфекцией :

- \* иммиграция из эндемичных стран по HBV-инфекции;
- \* наличие у родителей HBV-инфекции;
- \* контакт с HBV-носителем;
- \* сексуальный контакт с HBV-носителем, HIV;
- \* большое количество сексуальных партнеров;
- \* мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами;
- \* использование в прошлом или в данный момент внутривенных наркотиков;
- \* пребывание в местах заключения;
- \* проведение диализа;
- \* переливания крови, оперативные вмешательства, трансплантация органов и тканей.

# Общий осмотр

- \* При физикальном осмотре можно не обнаружить никаких специфических признаков или выявить стигмы хронического заболевания печени: желтуху, гепатомегалию, спленомегалию, пальмарную эритему, сосудистые звездочки, полиартрит. При развитии цирроза печени отмечаются симптомы, обусловленные дисфункцией печени и портальной гипертензией.
- \* **Общее состояние** – удовлетворительное, астеническое телосложение, при осмотре кожи и слизистых – желтушность склер, слизистой оболочки ротовой полости, мягкого неба. Язык может быть лакированный, малиновый, заеды – ангулярный стоматит в углах рта.
- \* **Кожные покровы** бледные, «грязного» вида, может быть гиперпигментация, на кожных покровах отмечаются расчесы с инфицированием и нагноением, петехиально – синячковая сыпь, ксантомы и ксантелазмы, сосудистые звездочки, ладонная эритема.
- \* Наблюдается гинекомастия у мужчин, феминизация у мужчин и вирилизация у женщин.
- \* Пальцы в виде барабанных палочек, ногти в виде часовых стеклышек.

- \* **Живот** может быть увеличен вследствие скопления жидкости в брюшной полости – асцит, в вертикальном положении выглядит отвисшим, в горизонтальном – распластан, боковые отделы выбухают, пупок выпяченный, отмечаются варикозно – расширенные вены на передней брюшной стенке – выше пупка (анастомоз воротной и верхней полой вен), ниже пупка (анастомоз воротной и нижней полой вен), в боковых отделах (кавакавальные анастомозы), расширенные околопупочные вены – голова медузы.
- \* Во время осмотра живота обнаруживается неравномерное увеличение отдельных его областей. При значительном увеличении печени и истощении больного наблюдается выпячивание правого подреберья и подложечной области. При тонкой брюшной стенке иногда можно увидеть неровную, бугристую поверхность печени. При значительном увеличении селезенки отмечается выбухание левого подреберья или всей левой половины живота.



# Перкуссия и пальпация

- \* Перкуторно определяется смещение нижней границы печени вниз, увеличение размеров печени.  
Определяется скопление свободной жидкости в брюшной полости – асцит.
- \* Пальпаторно – край печени заострен, плотноватой, плотной консистенции, с неровной, бугристой поверхностью.
- \* Толчкообразная ballotирующая пальпация – применяется для пальпации печени при выраженном асците.

# Лабораторная диагностика

- \* **ОАК** с подсчетом тромбоцитов: анемия, тромбоцитопения, лейкопения, лимфоцитоз, ускорение СОЭ.
- \* **ОАМ** – изменений может не быть, может быть: уробилиноиды (уробилиноген + стеркобилин), цилиндры, признаки ОПН при развитии гепаторенального синдрома.
- \* **Биохимический анализ крови** необходим для определения следующих биохимических синдромов:
  - *Синдром цитолиза*: повышение активности АЛТ, АСТ. По уровню АЛТ выставляется степень биохимической активности
  - *Синдром холестаза*: повышение активности ЩФ, ГТП, уровней прямого билирубина, холестерина;
  - *Синдром печеночно-клеточной недостаточности*: гипоальбуминемия, увеличение МНО, ПВ.
  - *Синдром шунтирования*: повышение уровня аммиака.
  - *Синдром иммунного воспаления*: ускорение СОЭ, гипергамма-глобулинемия, наличие аутоантител.



Кроме того, по биохимическому анализу крови проводят оценку тяжести заболевания печени:

– уровень АЛТ, как правило, выше, чем уровни АСТ, но соотношение может меняться при прогрессирующем фиброзе и циррозе;

– характерные признаки цирроза — прогрессирующее снижение уровня альбумина плазмы, удлинение протромбинового времени, снижением числа тромбоцитов.

- \* *Альфа-фетопроtein (АФП)* используется в качестве скринингового теста ГЦК
- \* *Показатели* сывороточного железа и ферритина необходимы в целях исключения гемохроматоза и синдрома вторичной перегрузки железом.
- \* *Показатели* церулоплазмина и меди для исключения болезни Вильсона – Коновалова.

- \* **Серологическая диагностика** проводится с использованием иммуноферментного анализа (ИФА); вирусологическая диагностика HBV-инфекции (в целях определения репликации вируса) проводится на основе полимеразной цепной реакции с использованием автоматизированных систем закрытого типа в режиме реального времени с нижним лимитом определения 6-10 МЕ/мл.

На основе серологической и вирусологической диагностики определяется фаза HBV-инфекции. В естественном течении хронического вирусного гепатита В выделяют несколько фаз

- Иммунотолерантная
- Иммунореактивная (иммунного клиренса или HBeAg-положительный ХГВ)
- Неактивное носительство HBsAg (низкорепликативная)
- HBeAg-негативный ХГВ (реактивации)
- HBsAg-негативная (паст-инфекция HBV, occultный ХГВ)

Установление фазы ХГВ важно для определения прогноза заболевания и показаний к противовирусной терапии.

- \* 1. Маркеры репликации: HBeAg, HBV – ДНК, антиHBeAg с Ig M, ДНК – полимеразы
- \* 2. Маркеры интеграции: HBsAg, HBeAg с Ig G, нет HBV – ДНК, ДНК – полимеразы

# Инструментальная диагностика

- \* **УЗИ** позволяет оценить структуру печени, признаки фиброза, перехода цирроза печени (неровный край, нодулярная структура, атрофия правой доли, наличия асцита, расширение и тромбоз сосудов печени и селезенки, наличие шунтов, спленомегалия и другие признаки портальной гипертензии), а также наличие объемных образований (ГЦК и др.) Для уточнения изменений кровотока целесообразно использование УЗДГ.
- \* Другие лучевые методы исследования (**КТ или МРТ** с внутривенным контрастным усилением) используются для верификации объемных образований и тромбозов.
- \* **Эндоскопические исследования** необходимы для диагностики ВРВ пищевода и желудка, портальной гастропатии, других сопутствующих поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, а также выявления расширения геморроидальных вен.

- \* Диагностика стадии фиброза проводится с помощью **пункционной биопсии печени и неинвазивных методик (НЭ, биомаркеров)**. Биопсия также может помочь выявить другие возможные причины поражения печени, такие как стеатоз, стеатогепатит, аутоиммунный гепатит и т.д. Несмотря на то, что биопсия печени - инвазивная процедура, риск тяжелых осложнений крайне низок (1:4000-10 000). Очень важно, чтобы при пункционной биопсии размер получаемого образца был достаточным для точного суждения о степени поражения печени и выраженности фиброза.
- \* Пункционная биопсия печени для уточнения стадии фиброза может быть рекомендована пациентам с результатами НЭ в области серой зоны (от 6 до 10 кПа). В ряде случаев, проведение биопсии целесообразно при результатах НЭ меньше 6 кПа у пациентов в возрасте младше 30 лет с уровнем ДНК HBV выше 2000 МЕ/мл и повышенным уровнем АЛТ ( $\geq 30$  МЕ/л у мужчин и  $\geq 19$  МЕ/л у женщин) по результатам 2 анализов, проведенных с интервалом в 3 месяца.
- \* Биопсия обычно не требуется у больных с клиническими признаками цирроза печени, а также у пациентов, которым терапия показана независимо от степени активности процесса и стадии фиброза. Проведение пункционной биопсии также не рекомендуется пациентам с результатами транзиторной эластографии менее 6кПа, нормальной активностью АЛТ и уровнем HBV-ДНК  $< 2000$  МЕ/мл, так как вероятность серьезного поражения печени и необходимости проведения противовирусной терапии у таких пациентов крайне мала. Оценка результатов ПБП проводится с применением полуколичественных шкал описания степени некрвоспалительных изменений и стадии фиброза ткани печени.

Таблица 4. Морфологическая диагностика степени некрвоспалительной активности гепатита

<b>Диагноз гистологический</b>	<b>METAVIR</b>	<b>Knodell (IV)</b>	<b>Ishak</b>
ХГ минимальной активности	A1	0-3	0-3
ХГ слабовыраженной активности	A1	4-5	4-6
ХГ умеренной активности	A2	6-9	7-9
ХГ выраженной активности	A3	10-12	10-15
ХГ выраженной активности с мостовидными некрозами	A3	13-18	16-18

Таблица 5. Морфологическая диагностика стадии заболевания печени (выраженности фиброза)

<b>Стадия фиброза</b>	<b>METAVIR*</b>	<b>Knodell (IV)</b>	<b>Ishak</b>
Нет фиброза	F0	0	0
Портальный фиброз нескольких портальных трактов	F1	1	1
Портальный фиброз большинства портальных трактов	F1	1	2
Несколько мостовидных фиброзных септ	F2	3	3
Много мостовидных фиброзных септ	F3	3	4
Неполный цирроз	F4	4	5
Полностью сформировавшийся цирроз	F4	4	6

\*Для определения стадии заболевания печени чаще применяется шкала METAVIR

- \* **Непрямая эластография (НЭ)** имеет большее клиническое значение, чем сывороточные биомаркеры фиброза печени. Позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и последующего их компьютерного анализа. Интерпретация результатов непрямо́й эластографии представлена в Таблице №6. Значение от <5-6 кПа часто указывает на отсутствие или минимальной степени фиброз печени, а > 12-14 кПа часто указывает на цирроз печени. В сомнительных случаях, если это повлияет на тактику ведения больного, рекомендуется биопсия печени. Среди больных хроническим гепатитом В с повышением уровня АЛТ, интерпретация данных НЭ должны проводиться с осторожностью, так как данные могут быть завышенными, даже в течении 3 – 6 месяцев после нормализации АЛТ

Таблица 6. Интерпретация результатов непрямо́й эластографии

Стадия фиброза по METAVIR	Результаты непрямо́й эластографии
F0 – F1	2,5 – 7,0 кПА
F2	7,0 – 9,5 кПА
F3	9,5 – 12,5 кПА
F4	> 12,5 кПА



\* **Биомаркеры включают:**

Индексы фиброза. Неинвазивные маркеры фиброза печени могут дать более развернутую оценку поражения печени. Эти методы более безопасные и дешевле, чем биопсия печени. Тест APRI использует только два параметра: АСТ и количество тромбоцитов.

\* Формула расчета:  $APRI = * (AST/ULN) \times 100) / \text{platelet count (109/L)}$

\* 0,3 - 0,5 исключают значимый фиброз и цирроз

\* >1,5 указывают на клинически значимый фиброз

# Список литературы

- \* 1. Жаманкулов К.А., Внутренние болезни, 2009г
- \* 2. Рябов С.И., Алмазов В.А., Внутренние болезни, 2005г
- \* 3. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Гастроэнтерология Национальное руководство, 2008г
- \* 4. Мартынов А.И., Мухин Н.А. Внутренние болезни, 2013г
- \* 5. Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Пропедевтика внутренних болезней, 1974
- \* 6. Клинический протокол диагностики и лечения хронического вирусного гепатита В у взрослых