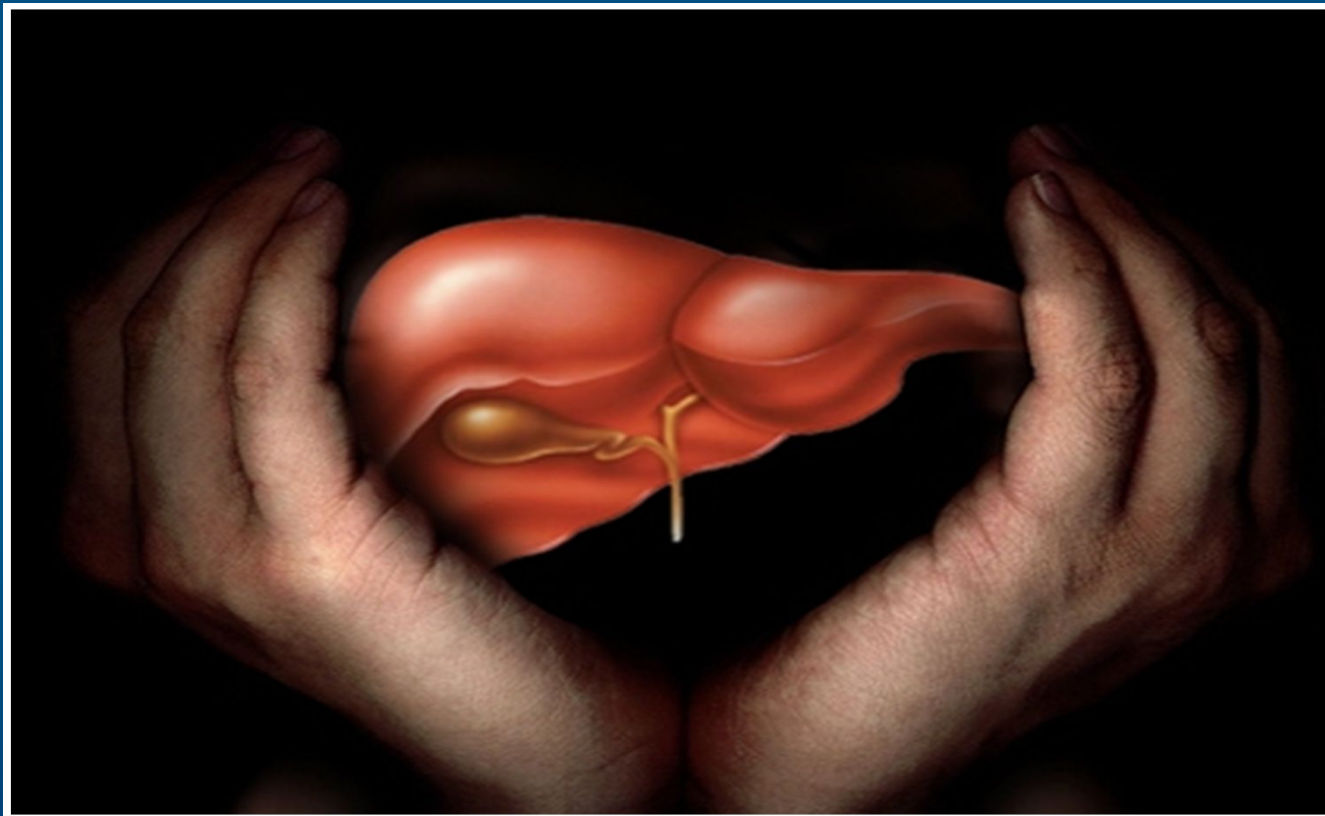


# *Принципы первичной профилактики заболеваний печени*



Ермолов С.Ю

# Гепатоло́гия



(от др.-греч. ἥπαρ, ἥπατος — печень и λόγος — учение) — раздел медицины, изучающий, строение и функцию органов гепатобилиарной зоны, диагностику, лечение и профилактику заболеваний печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей.

# Определение понятия.

*Хронический гепатит* - воспалительно-дистрофическое поражение печени, характеризующееся гистиолимфоцитарной инфильтрацией портальных полей, гиперплазией звездчатых ретикулоэндотелиоцитов, гепатоцеллюлярным некрозом, умеренным фиброзом в сочетании с дистрофией печеночных клеток при сохранении дольковой структуры печени.

*Хронический гепатит* представляет собой, клинικο-морфологический синдром, вызываемый разными причинами и характеризующийся различной степенью некроза гепатоцитов и воспаления.

# Основные этиологические факторы ХГ

1. Вирусы гепатита В, С, D, G, TTV.
2. Токсическое влияние химических веществ, гепатотоксичные препараты (антибиотики, сульфаниламиды, цитостатики и т.д.).
3. Злоупотребление алкоголем.
4. Неалкогольная жировая болезнь печени
5. Наследственная патология (болезнь Вильсона-Коновалова, гемохроматоз и т.д.).
6. Аутоиммунные гепатиты, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит

# **ФАКТОРЫ РИСКА**

## **развития хронических заболеваний печени**

### ***1. Модифицируемые***

- 1.** *Лекарственная токсичность*
- 2.** *Алкоголизм, наркомания*
- 3.** *Инфицированность гепатотропными вирусами (HCV, HBV)*
- 4.** *Сахарный диабет*
- 5.** *Дислиппротеидемия*
- 6.** *Ожирение/метаболический синдром*
- 7.** *Аутоиммунные болезни*

### ***Немодифицируемые***

- 1.** *Пожилкой возраст*
- 2.** *Мужской пол*
- 3.** *Расовые и этнические особенности*
- 4.** *Наследственные факторы (наследственные заболевания)*

# Анатомия печени человека

Клод Куино (1957)

По современной сегментарной схеме:

Печень разделяется на восемь сегментов, образующих правую и левую доли.

*Хвостатая - SI и квадратная доли – SIV*

*В левой доле выделяют SII и SIII* печени,

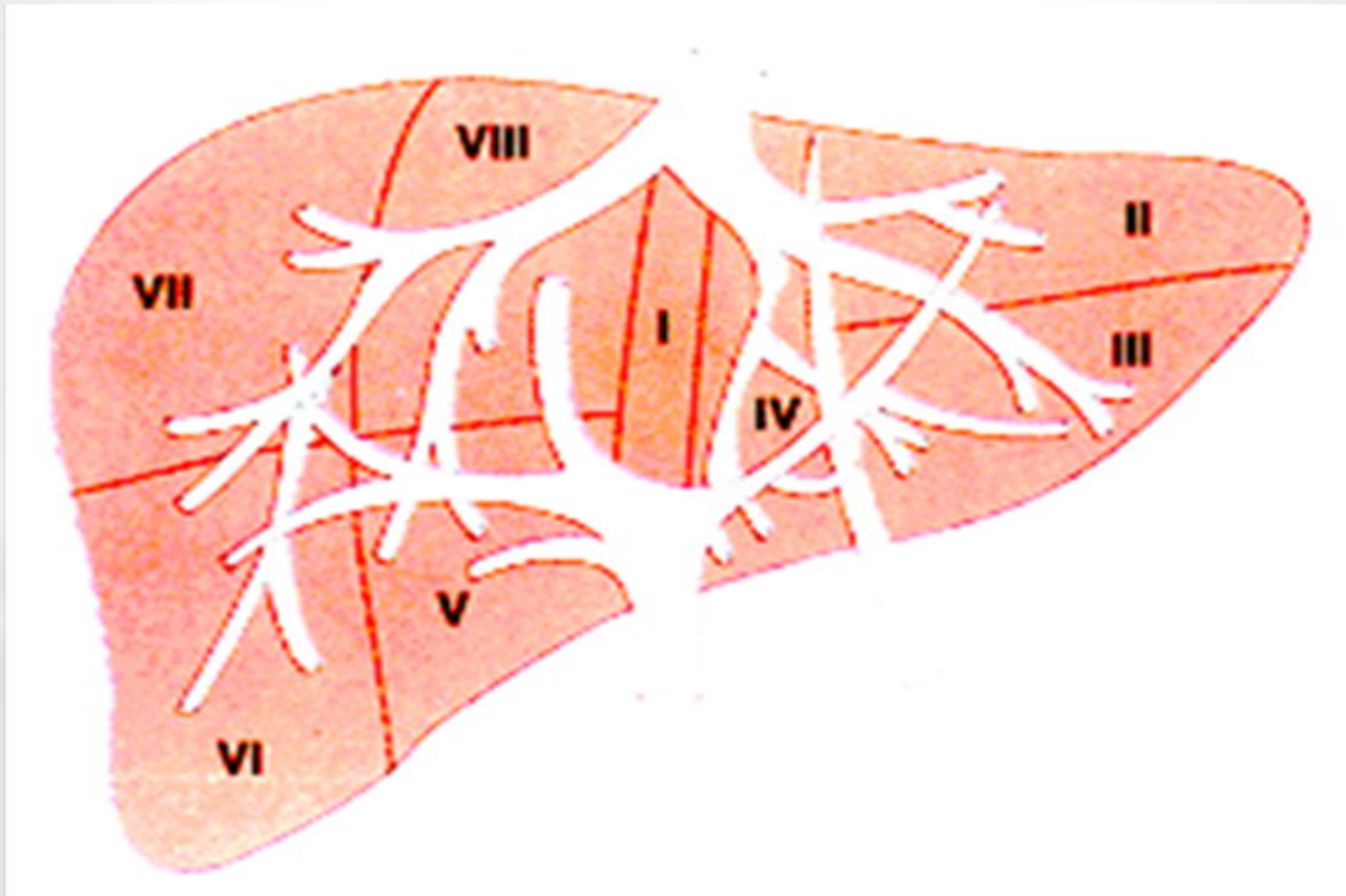
*Правая доля* делится на *SV — SVIII*,

пронумерованные вокруг ворот печени по ходу часовой стрелки.

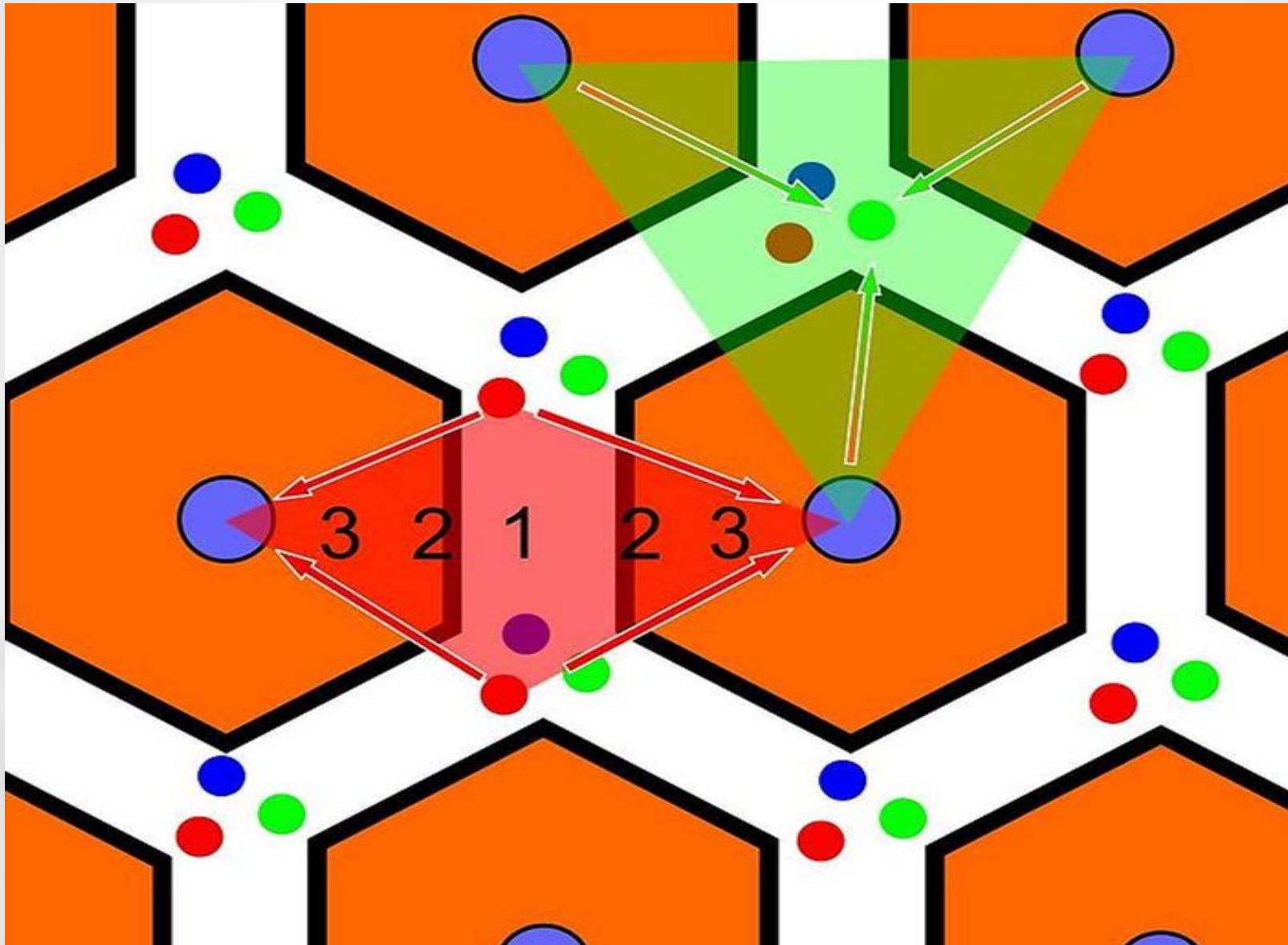


# Анатомия печени человека

## Клод Куино (1957)



# \* Основные модели строения печени





# Морфофункциональная гетерогенность гепатоцитов

## Схема печеночного кровотока

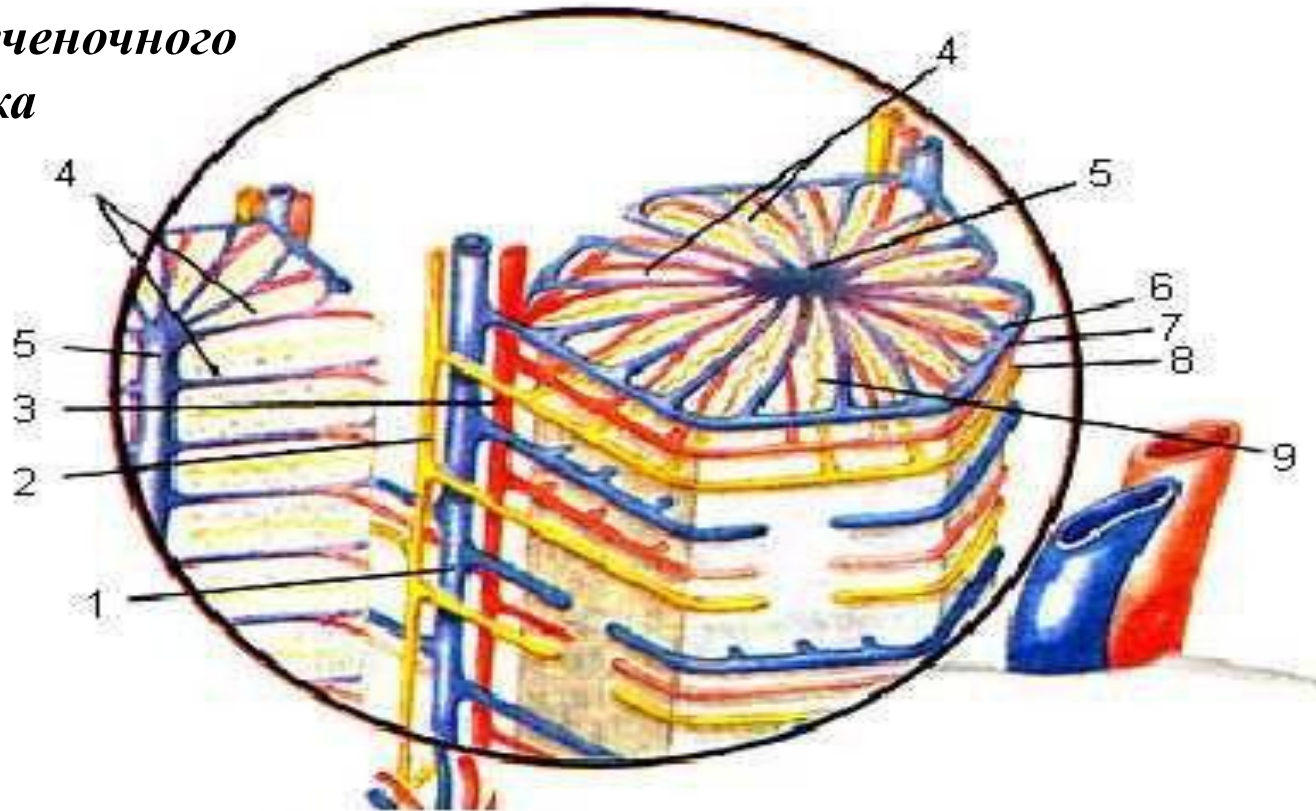
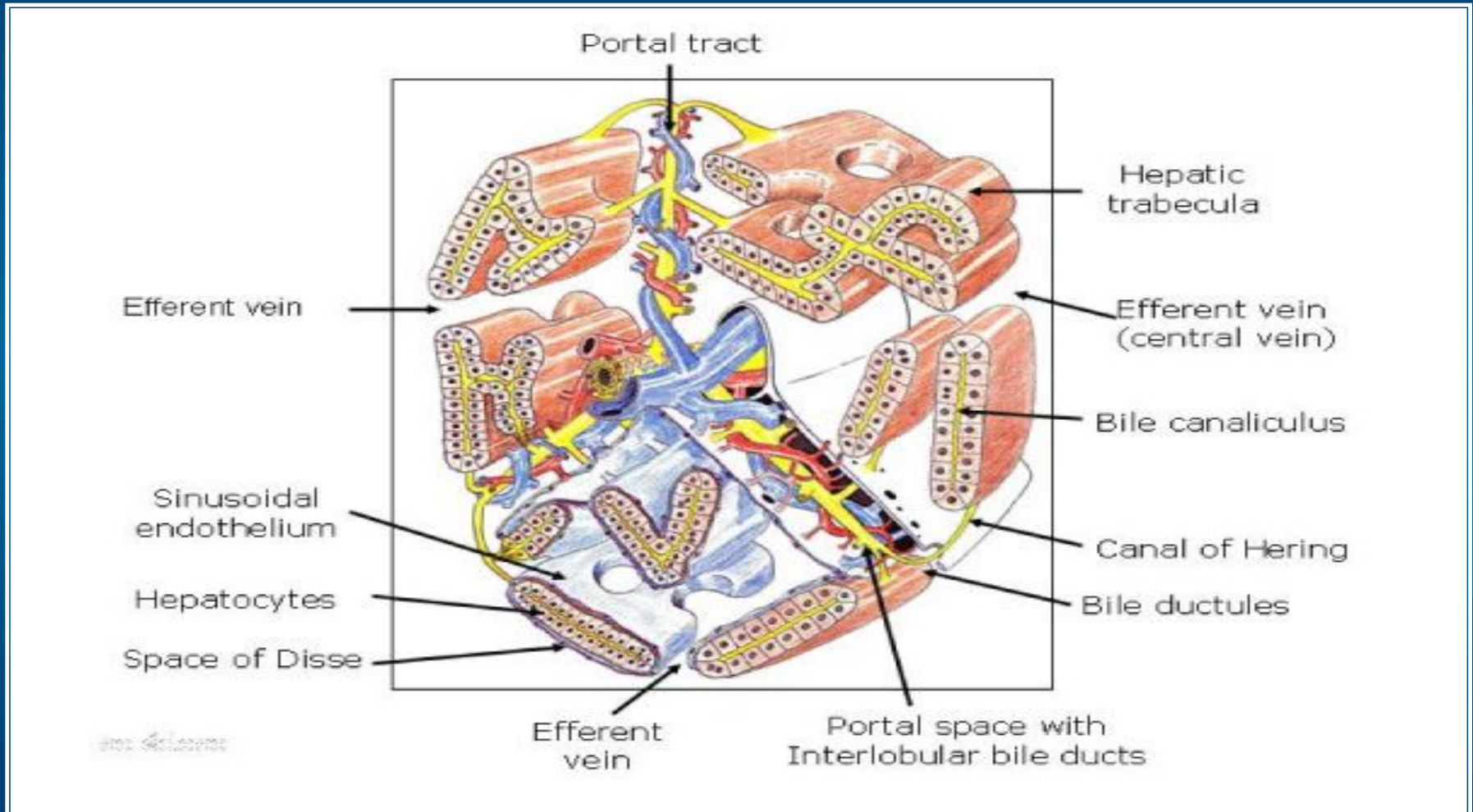


Схема печеночного кровотока: 1 — междольковая вена, 2 — междольковый желчевыводящий проток, 3 — междольковая артериола, 4 — синусоидальные сосуды, 5 — центральная вена, 6 — перегородочная венола, 7 — перегородочная артериола, 8 — междольковый проточек, 9 — желчевыносящий проточек

# 3D схема строения печеночного ацинуса по Rappaport



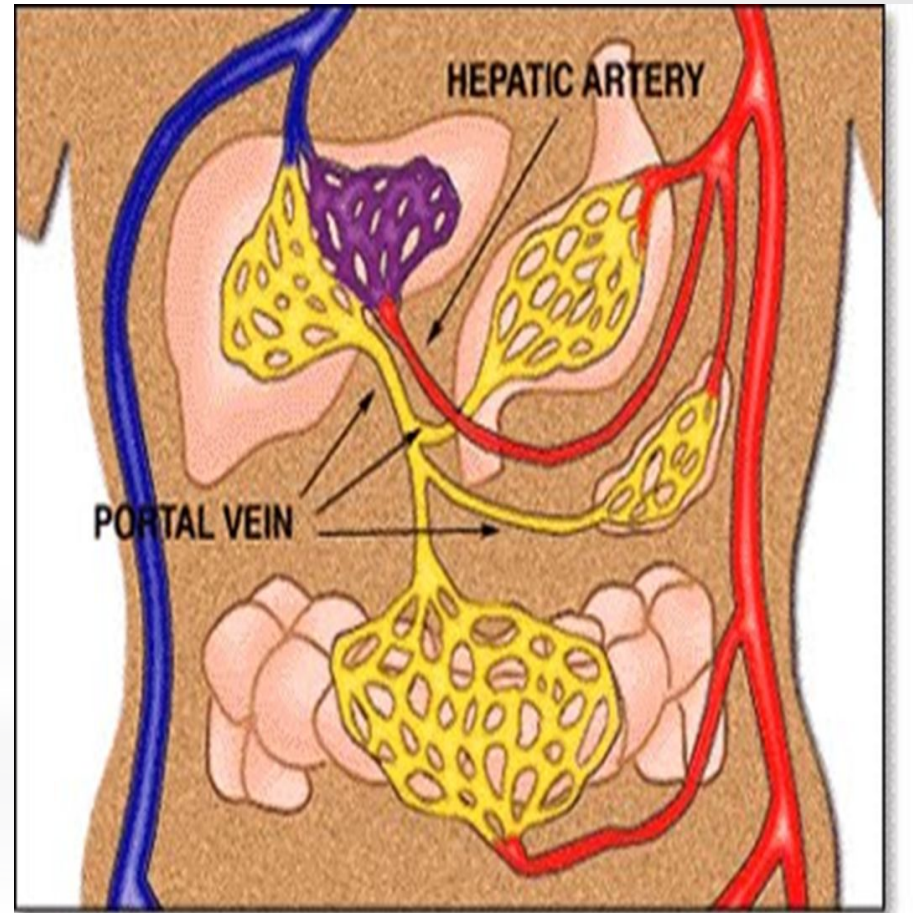
# Основные функции печени

1. Обезвреживание различных чужеродных веществ (ксенобиотиков), в частности, аллергенов, ядов и токсинов,
2. Обезвреживание и удаление из организма избытков гормонов, медиаторов, витаминов, токсичных промежуточных и конечных продуктов обмена веществ
3. обеспечение энергетических потребностей организма глюкозой и конвертация различных источников энергии (глюконеогенез);
4. синтез холестерина и его эфиров, липидов и фосфолипидов, липопротеидов и регуляция липидного обмена;
5. синтез жёлчных кислот и билирубина, продукция и секреция жёлчи;
6. Пополнение и хранение быстро мобилизуемых энергетических резервов в виде гликогена и регуляция углеводного обмена;
7. Пополнение и хранение депо некоторых витаминов (особенно велики в печени запасы жирорастворимых витаминов А, D, водорастворимого витамина В<sub>12</sub>), а также депо катионов ряда микроэлементов — металлов, в частности, катионов железа, меди и кобальта. Также печень непосредственно участвует в метаболизме витаминов А, В, С, D, Е, К, РР и фолиевой кислоты;
8. Участие в процессах кроветворения в частности, синтез многих белков плазмы крови — альбуминов, альфа- и бета-глобулинов, транспортных белков для различных гормонов и витаминов, белков свёртывающей и противосвёртывающей систем крови и многих других;
9. Служит депо для довольно значительного объёма крови, который может быть выброшен в общее сосудистое русло при кровопотере или шоке за счёт сужения сосудов, кровоснабжающих печень;
0. Синтез гормонов (например, инсулиноподобных факторов роста).

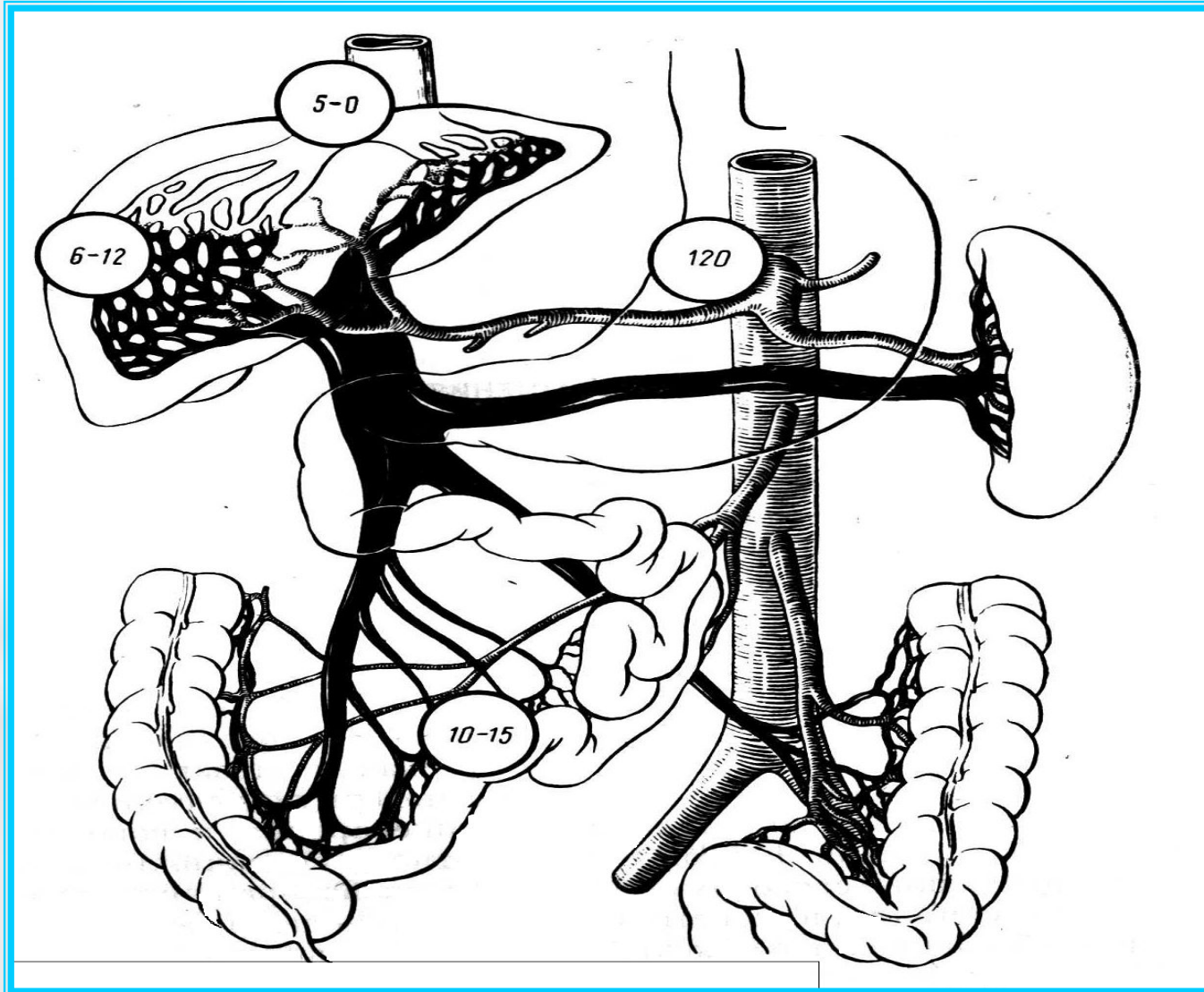


# \* Особенности сосудистой системы печени

1. *Сосудистая система печени - единственная в организме сосудистая сеть, работающая под очень низким давлением (всего около 10 см вод. ст.).*

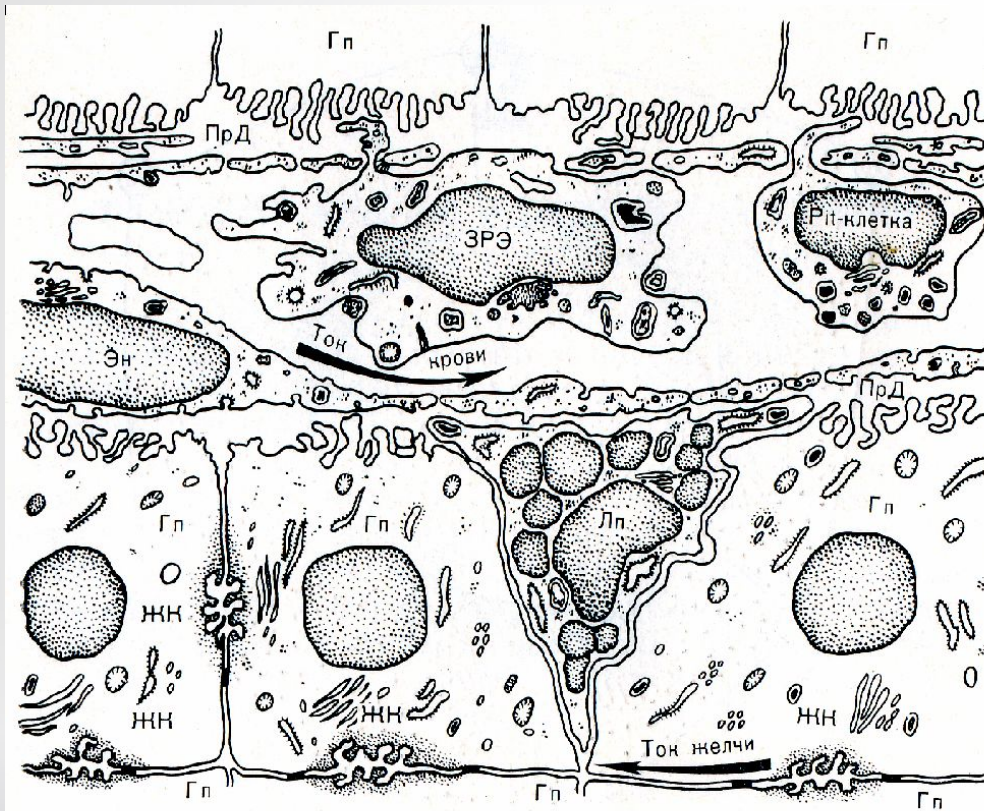


# Схема портопеченочного кровообращения и давления в мм. рт. ст.





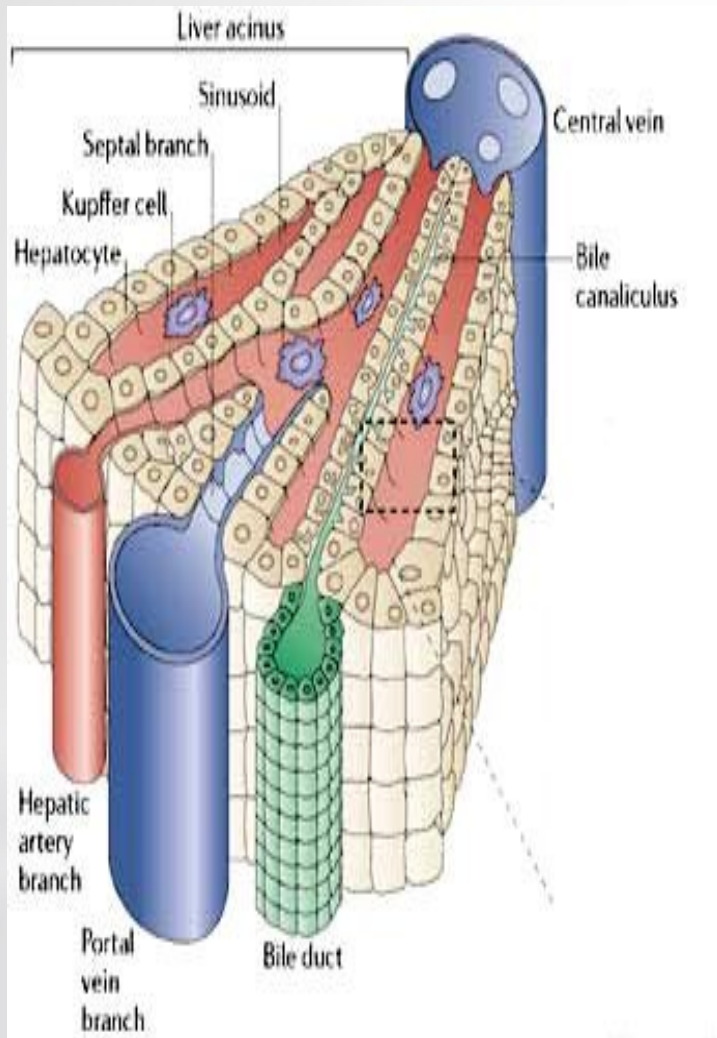
## \* 7. Регуляция кровотока на уровне синусоидов печени



Взаимоотношения печеночных балок и синусоидов (схема). Между двумя рядами гепатоцитов расположен синусоид, ограниченный синусоидальными клетками.

Эн — эндотелицит, ЗРЭ — звездчатый ретикулоэндотелицит, Рп — клетка, Лп — липид, ПрД — перисинусоидальное пространство Диссе. ЖК — желчные каналцы между двумя гепатоцитами печеночной балки; Гп — гепатоцит.

- Осуществляется звездчатыми клетками (ЗК).
- ЗК определяют то, что в каждый отдельный момент времени можно обнаружить синусоиды на разных этапах гемодинамического цикла.



ЗК обеспечивают колебания внутриорганного и внутрисосудистого давления в пределах 5–25 мм вод. ст., в режиме от 3 до 20 раз в минуту, по принципу ритмогенного аппарата сердечного синусового узла имеет название как **собственный печеночный автоматизм**

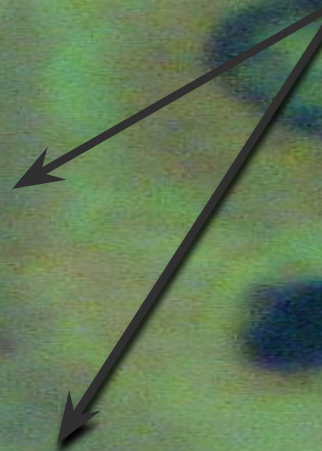
*(В.В. Парин и Ф.З. Меерсон, 1965; Сарбаш, 1987),*



**Звездчатая клетка**



**Эндотелиальные  
клетки**



**Слайдж  
эритроцитов**



\* Терапию и диагностику заболеваний печени (хронических вирусных и невирусных заболеваний печени, болезней желчного пузыря, желчевыводящих путей) осуществляет врач гепатолог.

**Врач гепатолог** – врач, имеющий специализацию по гастроэнтерологии или инфекционным болезням,

# ***Задачи которые решает гепатолог***

- 1.** Оценка функционального состояния печени
- 2.** Оценка рисков заболеваний печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей
- 3.** Оценка прогнозов заболеваний печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей
- 4.** Диагностика и лечение заболеваний гепатобилиарной системы.



# ***Когда нужно обратиться к гепатологу?***

## **Основные клинико-лабораторные синдромы при заболеваниях печени**

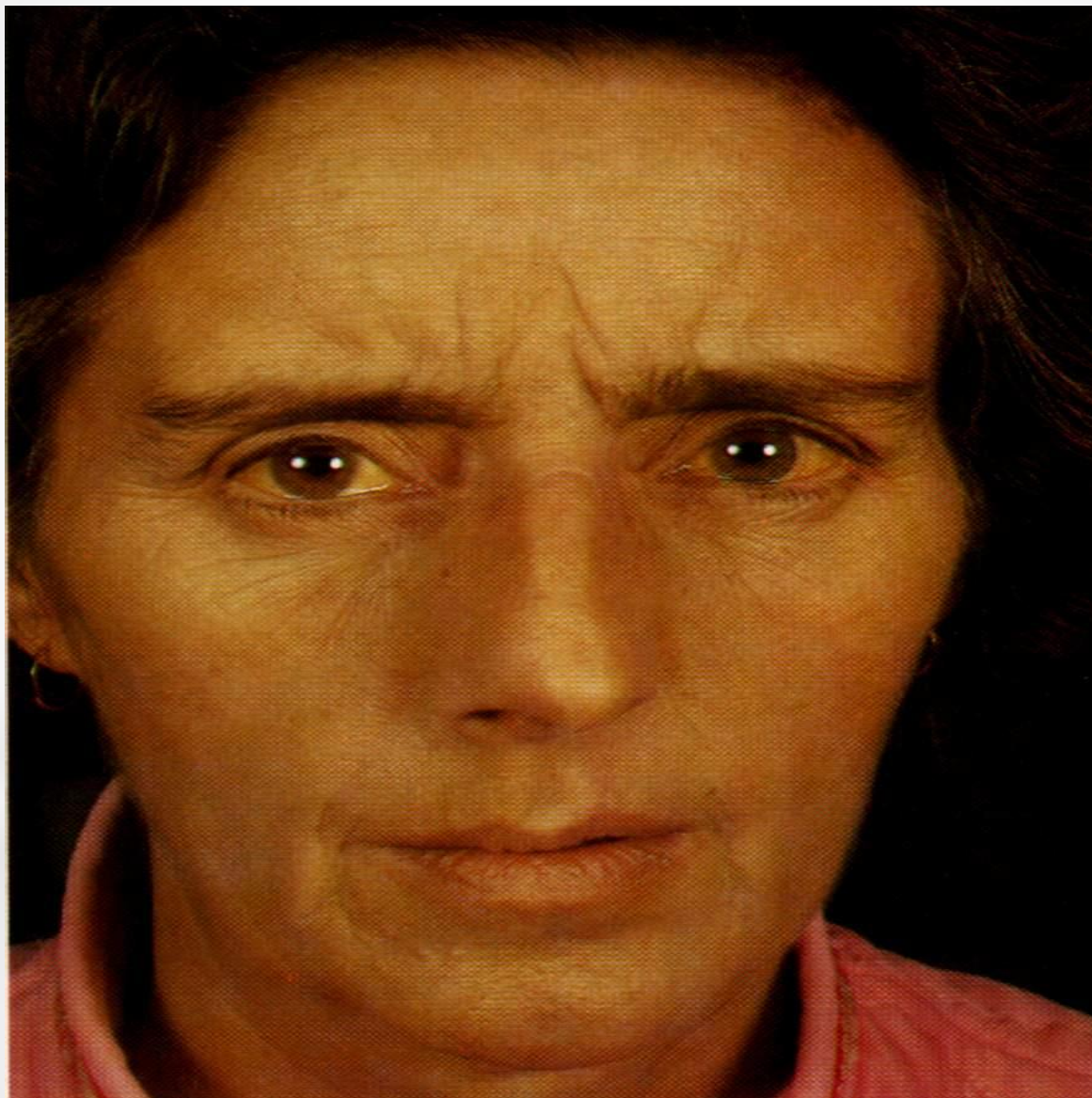
1. Астеновегетативный синдром
2. Диспепсический синдром
3. Болевой синдром
4. Синдрома холестаза
5. Отечно-асцитический синдром
6. Синдром портальной гипертензии
7. Геморрагический синдром
8. Синдром печеночной энцефалопатии

9. Гепаторенальный синдром характеризуется снижением функции почек,
10. Гепатопульмональный синдром
11. Интоксикационный синдром - лихорадка. Довольно часто заболевания печени характеризуются стойкой субфебрильной температурой.
12. Эндокринные нарушения: снижение либидо и потенции, гинекомастия, аменорея, женский тип оволосения, выпадение волос в подмышечных впадинах и в лобковой области, атрофия яичек, сосудистые «звездочки» пальмарная эритема («печеночные ладони»).
13. Дефицит массы тела.
14. Лимфоаденопатия, полиартрит, миалгии, миопатии,

# Объективные признаки ХГ, выявляемые при физикальном исследовании.

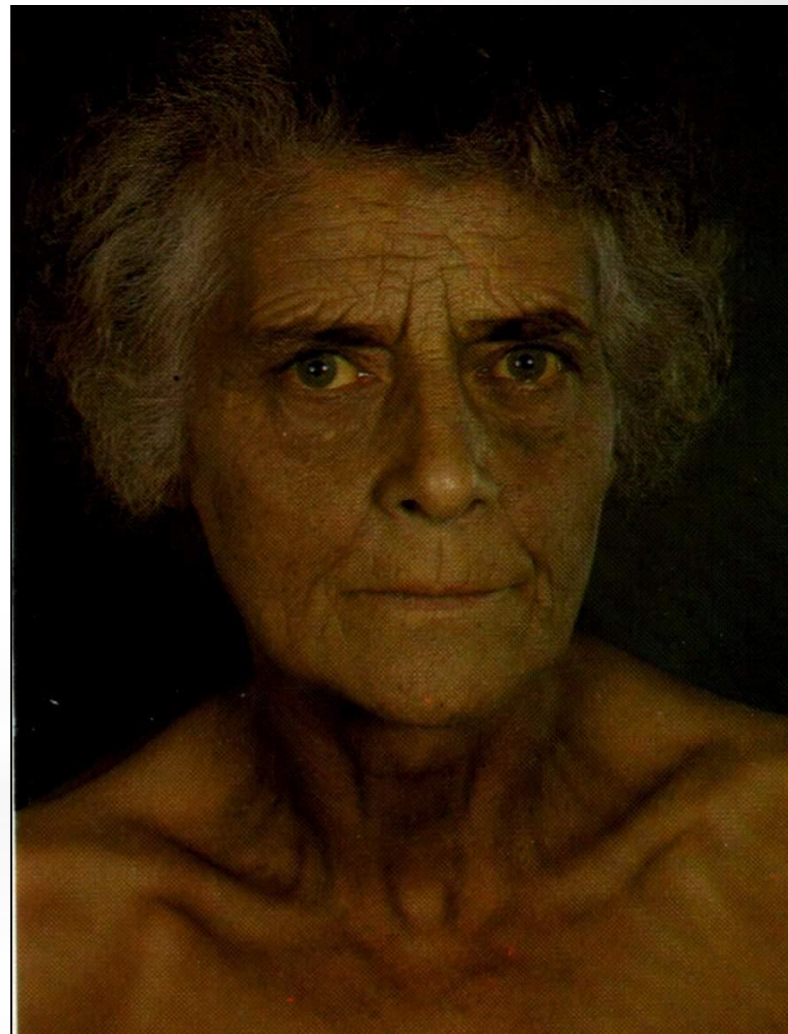
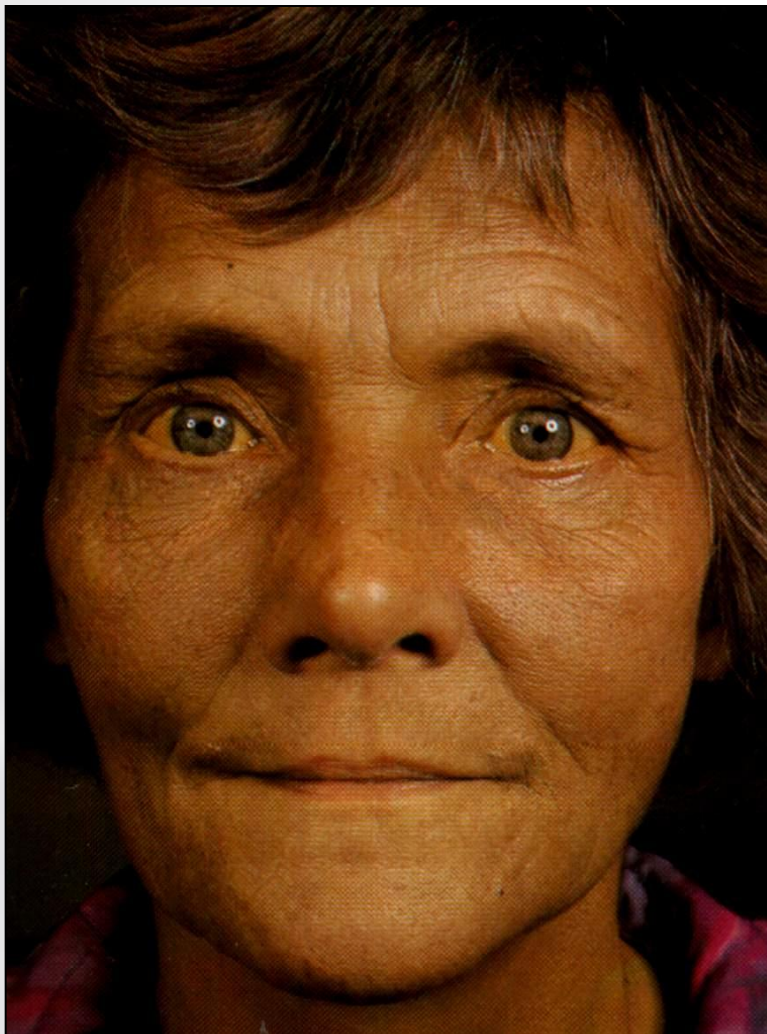
- желтуха, субиктеричность, ксантомы, ксантелазмы
- пальмарная эритема – симметричное пятнистое покраснение ладоней в области тенора и гипотенара.
- сосудистые звездочки на шее, лице, плечах, спине, слизистой оболочке рта.
- системные проявления ( лимфаденопатии, артралгии, миалгии, серозиты, миокардиты, синдром Шегрена, Рейно).
- Значительное число больных может иметь малосимптомное или латентное течение ХГ.
- гепатоспленомегалия.

# ЖЕЛТУХА



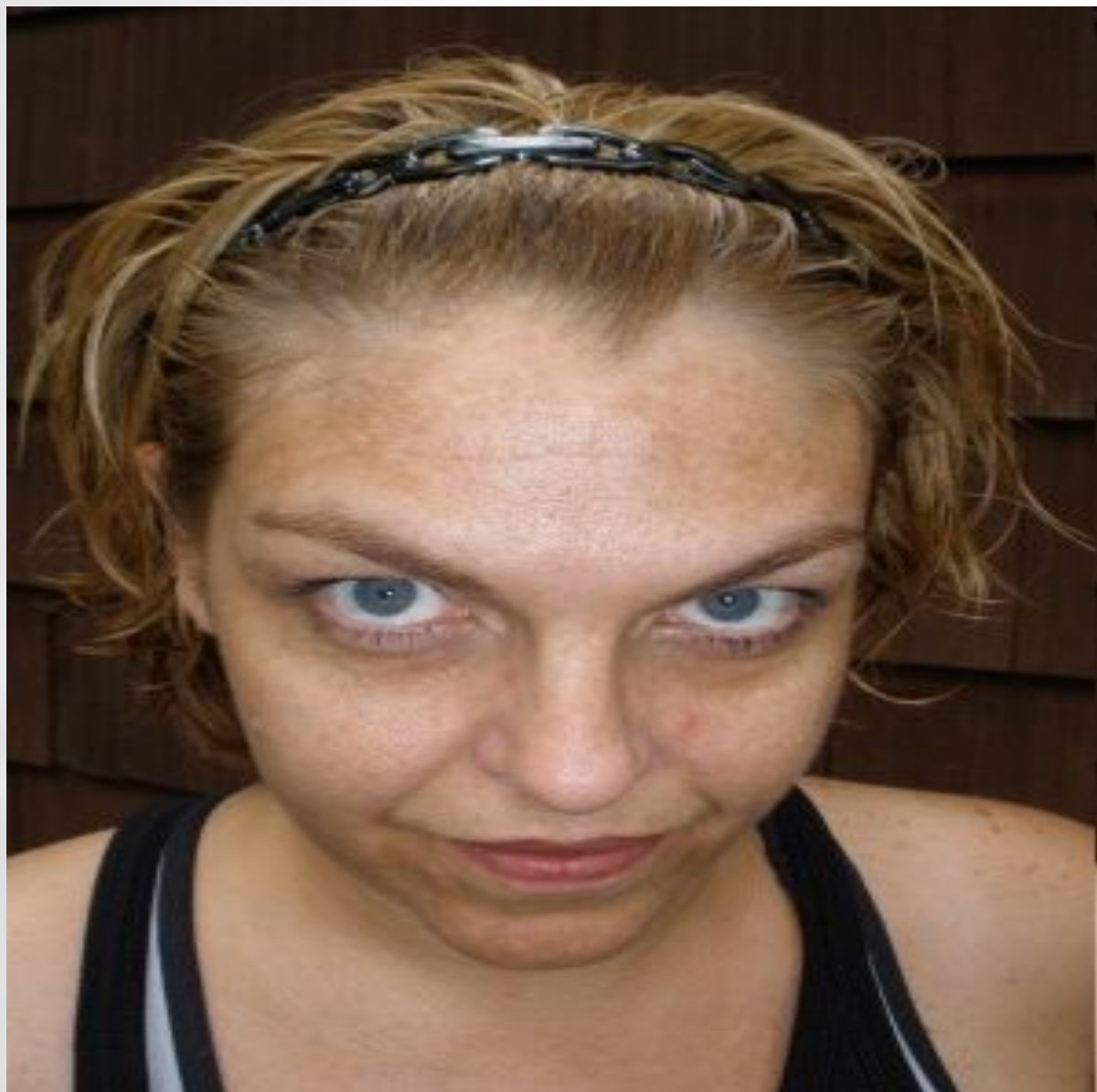


## ПИГМЕНТАЦИЯ КОЖИ ПРИ ХОЛЕСТАЗЕ





# Меландермия



Грифельно-серый  
с коричневым  
оттенком цвет

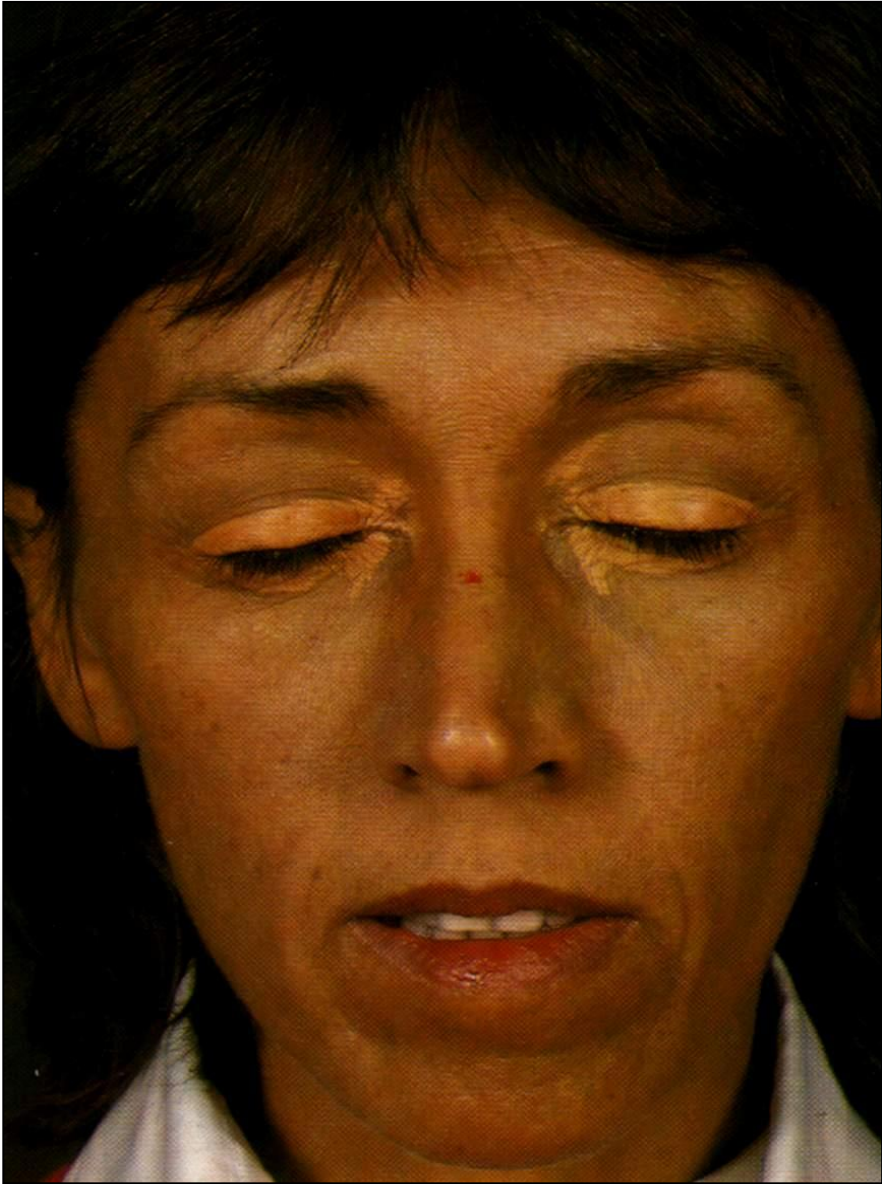
# ***РАСЧЕСЫ КОЖИ ПРИ ХОЛЕСТАЗЕ***





# Ксантомы ксантолазмы







# *Пальмарная эритема*





# Сосудистые звёздочки



# АРТРОПАТИЯ

- ✓ Симметрично поражают суставы.





# Асцит, гинекомастия



# «Голова медузы»





# Гепатоспленомегалия



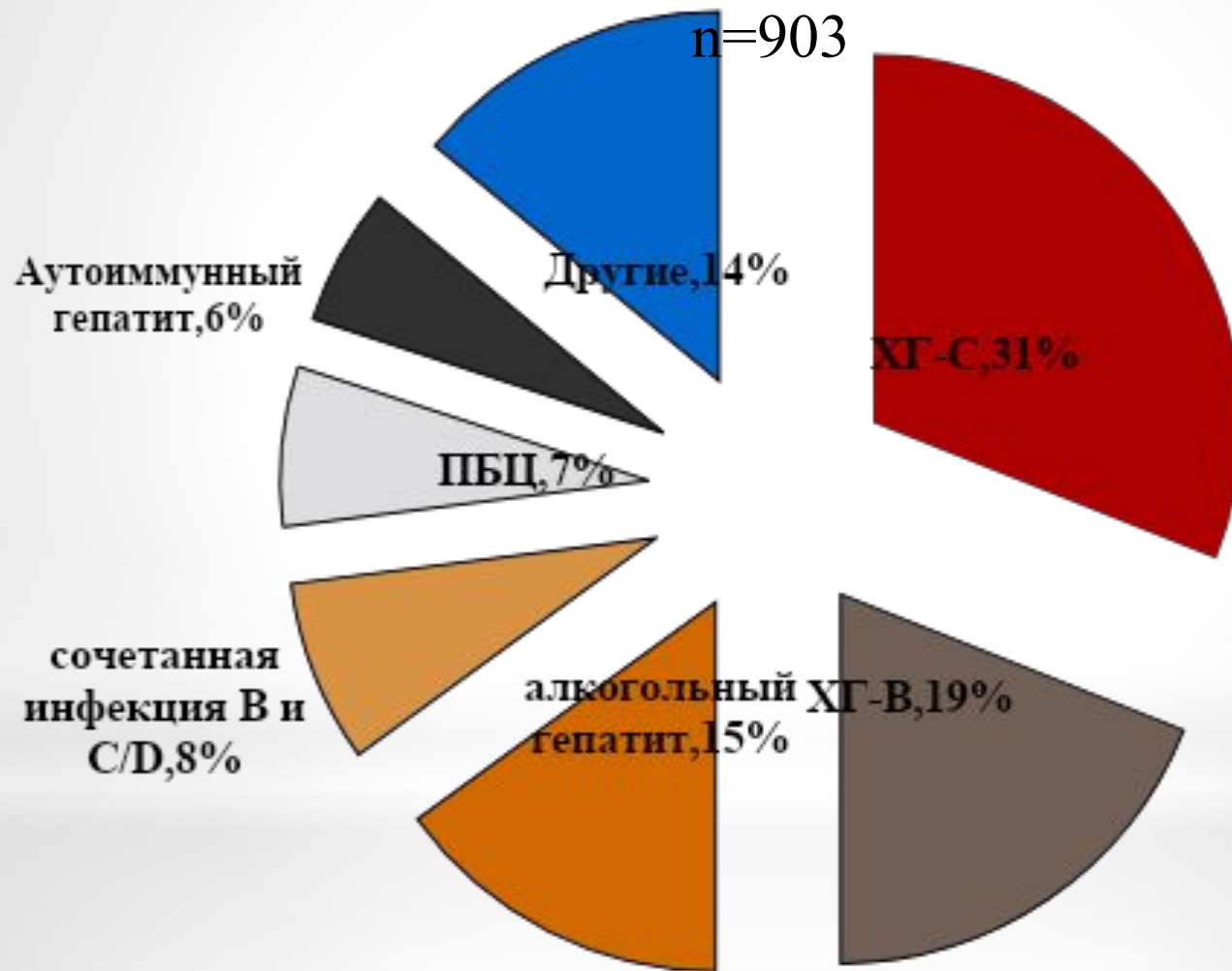
# **Лабораторно-инструментальная диагностика заболеваний печени**

- 1.** *Клинический анализ крови*
- 2.** *Биохимический анализ крови*
- 3.** *Серологические и молекулярно-генетические исследования*

# При биохимическом исследовании крови выделяют синдрома:

1. цитолитический,
2. Белково-синтетический
3. мезенхимально-воспалительный,
4. холестатический
5. печеночно-клеточной  
недостаточности.

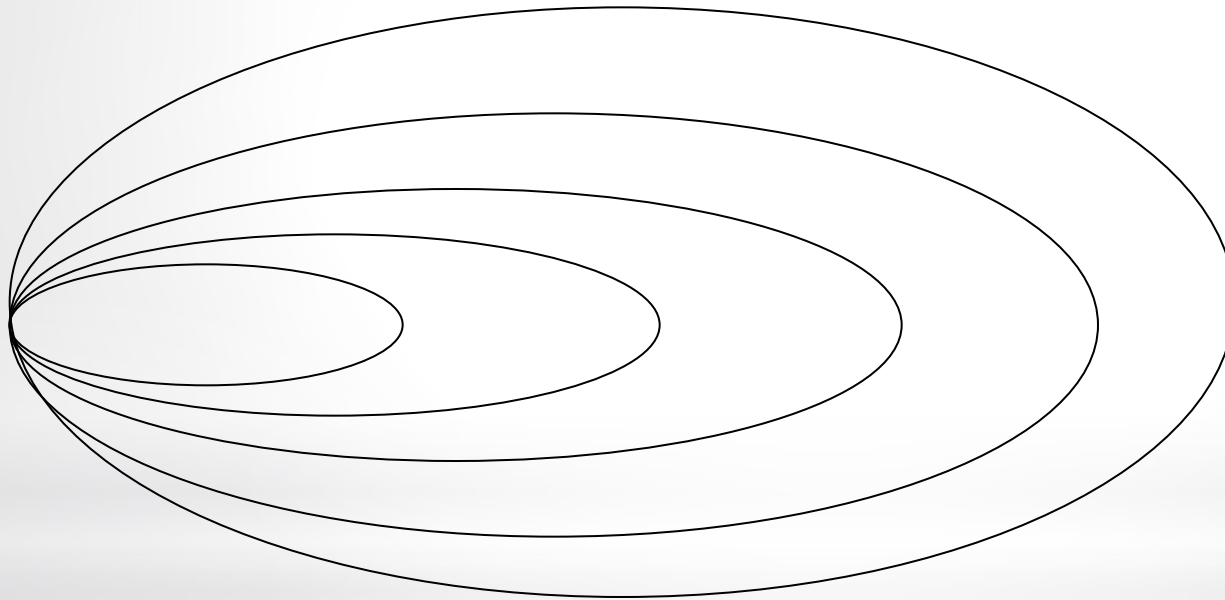
**Структура хронических заболеваний печени в клинике  
им. Е.М. Тареева ММА им. И.М. Сеченова (2011 г.)**





# Эволюция представлений о хронических вирусных заболеваниях печени

- Новые вирусы гепатита (HEV, HGV, TTV и др.)
- Эпидемиология
- Гетерогенность вирусной популяции
- Факторы прогрессирования ХВЗП
- Эффективность ПВТ



Катаральная  
желтуха  
20е годы

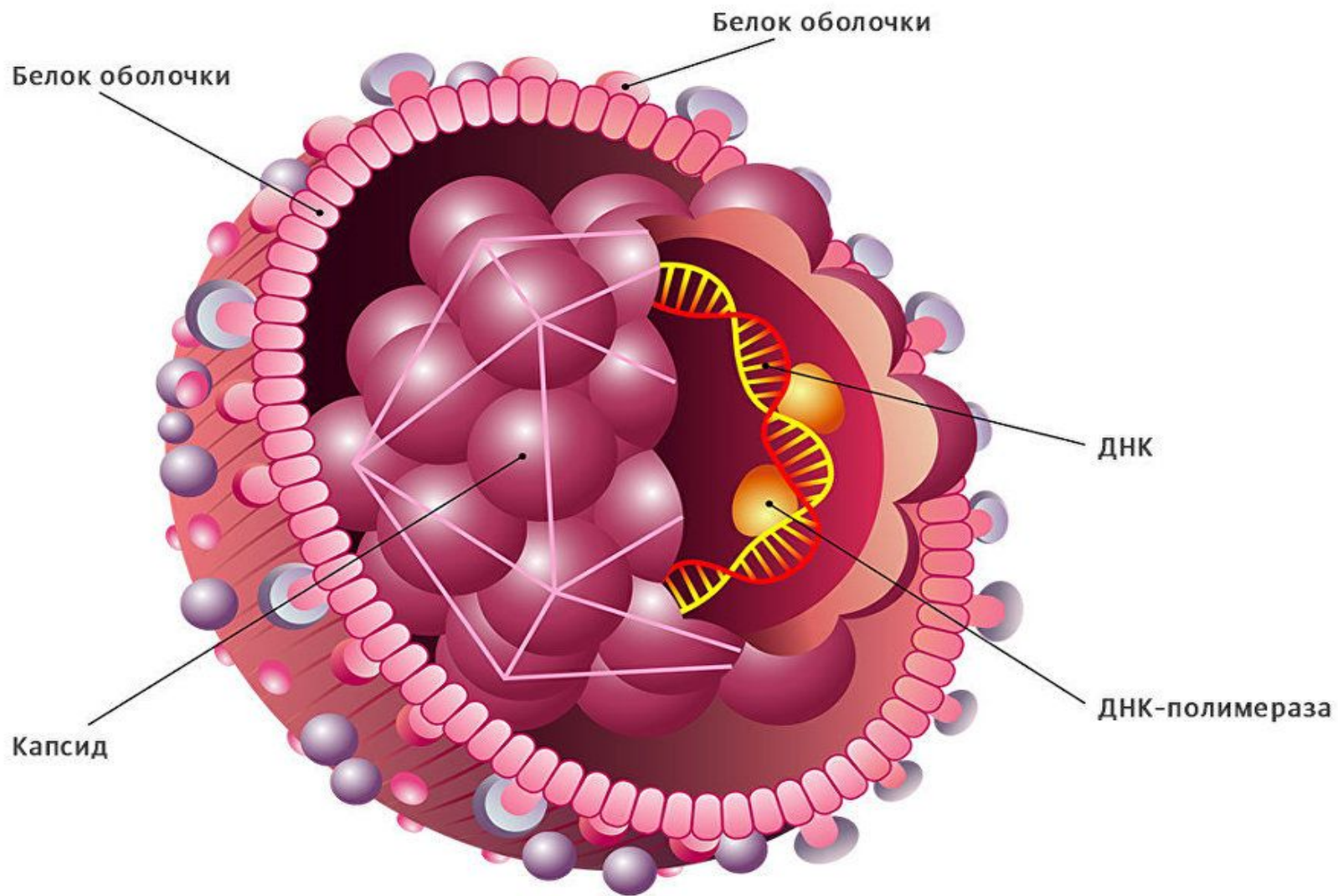
Сывороточный  
гепатит  
40е годы

*HBsAg*  
  
*1965*

*HDV*  
  
*1977*

*HCV*  
  
*1989*

# НВУ-инфекции



# Эпидемиология HBV-инфекции

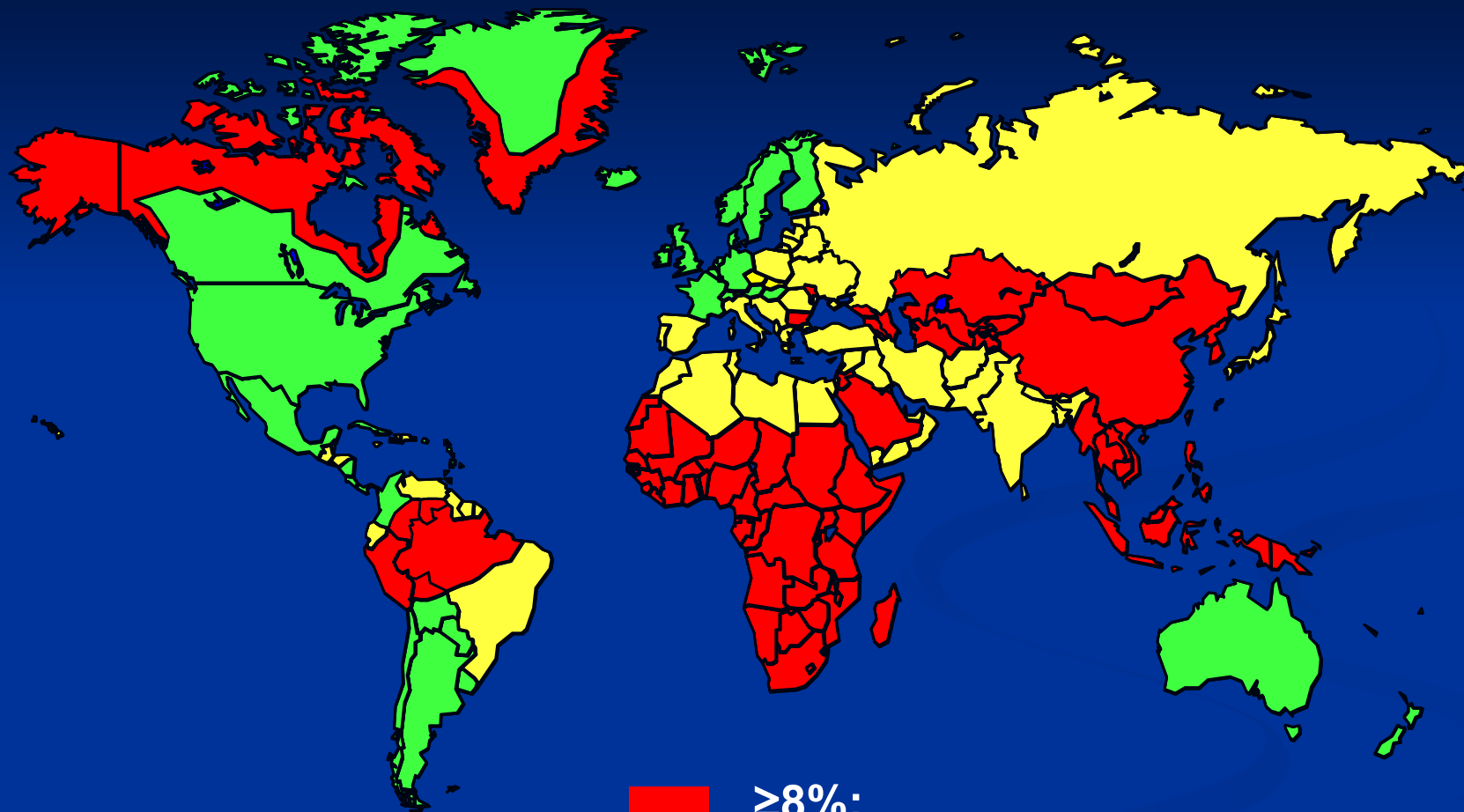
- 400 млн хронически инфицированных в мире
- более 75% инфицированных живет в Азиатско-Тихоокеанском регионе
- От заболеваний печени, вызванных HBV, в мире ежегодно умирает от 1 до 2 миллионов человек
- Среди всех причин смерти HBV занимает 9 место в мире

# *Эпидемиология HBV-инфекции*

- В России около 5 млн хронически инфицированных HBV
- Заболеваемость гепатитом В за 1991-2011 в России выросла вдвое (с 18 до 35 на 100 тыс населения)



# Распространенность HBV в мире



- ≥8%:  
высокая
- 2-7%: умеренная
- <2%:  
низкая

# Основные механизмы инфицирования

- *Парентеральный*
  - переливание крови и ее продуктов
  - инъекционная наркомания
  - медицинские манипуляции
- Перинатальный
- Половой
- Контактно-бытовой

# Риск заражения вирусами при уколе инфицированной медицинской иглой

- Для HBV – 30%
- Для HCV – 3%
- Для HIV – 0,3%

*Кроме того, риск инфицирования также зависит от диаметра иглы, количества инфицированного материала в игле и глубины укола*



# Частота основных путей инфицирования HBV в США

- Гетеросексуальные контакты – 42%
- Гомосексуальные контакты – 15%
- Инъекционная наркомания – 21%

*В США HBV-инфекция включена в список болезней, передающихся половым путем*

# \* Маркеры ВГВ

- ◆ HBsAg – основной маркер ВГВ, указывает на наличие вируса;
- ◆ Anti-HBs – указывают на разрешение ВГВ-инфекции и формирование иммунитета;
- ◆ HBeAg – маркер активного размножения вируса;
- ◆ Anti-HBe – обычно указывают на стихание активности процесса;
- ◆ Anti-HBc (IgM) – показатель острого гепатита В или активного течения хронического гепатита В;
- ◆ Anti-HBc (IgG) – маркер перенесенной или текущей ВГВ-инфекции ;
- ◆ ДНК HBV – генетический материал вируса; указывает на размножение вируса

# Механизмы персистенции НВУ

- Подавление иммунной системы

*инфицирование клеток периферической иммунной системы с их последующей гибелью путем апоптоза*

- Индукция толерантности иммунной системы

*НВеАг угнетает цитотоксический Т-клеточный ответ, направленный на элиминацию вируса*



# Частота внепеченочных проявлений HBV-инфекции

- **HBV – 25 – 35%**

по данным литературы

- **HBV (n=203) – 22%**

по данным клиники им. Е.М. Тареева

**Основные внепеченочные поражения у больных (n=203) с  
хронической HBV-инфекцией  
(данные клиники за 1995-2001 гг)**



# Помни!

***Всем больным хроническим  
гепатитом В,  
особенно при высокой активности  
печеночного процесса,  
необходимо обследование  
на вирус гепатита дельта***

# Вирусный гепатит D (Дельта -вирусная инфекция)

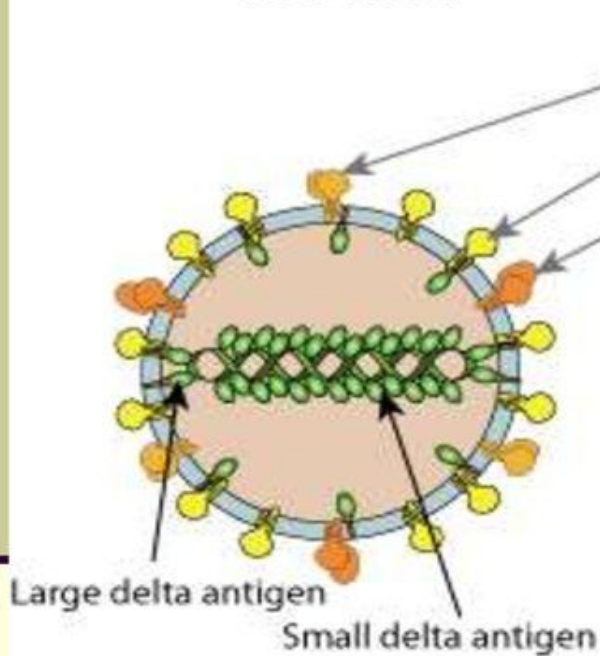
- 1.** *Вирусный гепатит с парентеральным механизмом передачи, для репликации которого необходим HBsAg.*
- 2.** *Характеризуется более тяжелым течением, чем другие вирусные гепатиты.*



# (Дельта -вирусная инфекция)

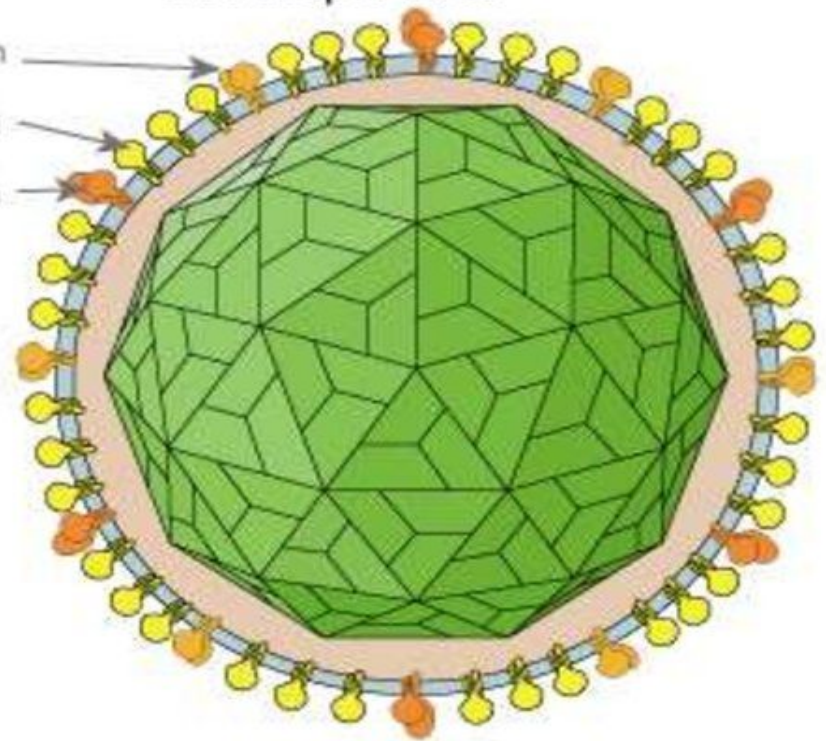
## Вирус гепатита D

HDV virion



HBV helper virus

M glycoprotein  
S glycoprotein  
L glycoprotein



© ViralZone 2008

Swiss Institute of Bioinformatics

# ЭТИОЛОГИЯ

1. Особенностью *HDV* - теснейшая связь с *HBV*
2. Зрелые вирионы, способны заражать новые клетки исключительно при наличии покровных белков, кодируемых *HBV*
3. *HDV* подавляет репликацию «вируса-помощника».
4. 3 генотипа *HDV* 1 (1a и 1в), 2,3.

# \* Свойства вируса

*Генотип I - Европа, Северная Америка, Средний Восток, Южная часть Тихоокеанского региона и Азии, Россия.*

*Субтипы Ia и Ib.*

*Ia - легче*

*Ib - тяжелее (чаще у наркоманов).*

*Генотип II - Япония.*

*Генотип III - Север Южной Америки.*

*Все генотипы относятся к одному серотипу*

# Маркеры вируса гепатита Д

1. *антиген вируса (HDAg),*
2. *Антитела anti-HDV IgM*
3. *anti-HDV IgG*
4. *ПЦР РНК ВДГ*
5. *маркеров HBV, особенно HBsAg.*
  1. *В первые 2 нед. - HDVAg и HDV-RNA.*
  2. *С 10-15 дня болезни - анти-HDV IgM.*
  3. *С 5-9 нед. - анти-HDV IgG.*



## *Различают :*

- 1. Коинфекцию** (одновременное возникновение у человека вирусного гепатита В и инфицирование HDV).
- 2. Суперинфекцию** (когда на фоне уже имеющейся инфекции вирусом гепатита В произошло инфицирование вирусом гепатита D).

# Варианты течения HDV-инфекции

КОИНФЕКЦ

ИЯ

HDV+HBV

4-6%

90%

3-4%

ХРОНИЧЕСКИЙ  
ГЕПАТИТ D

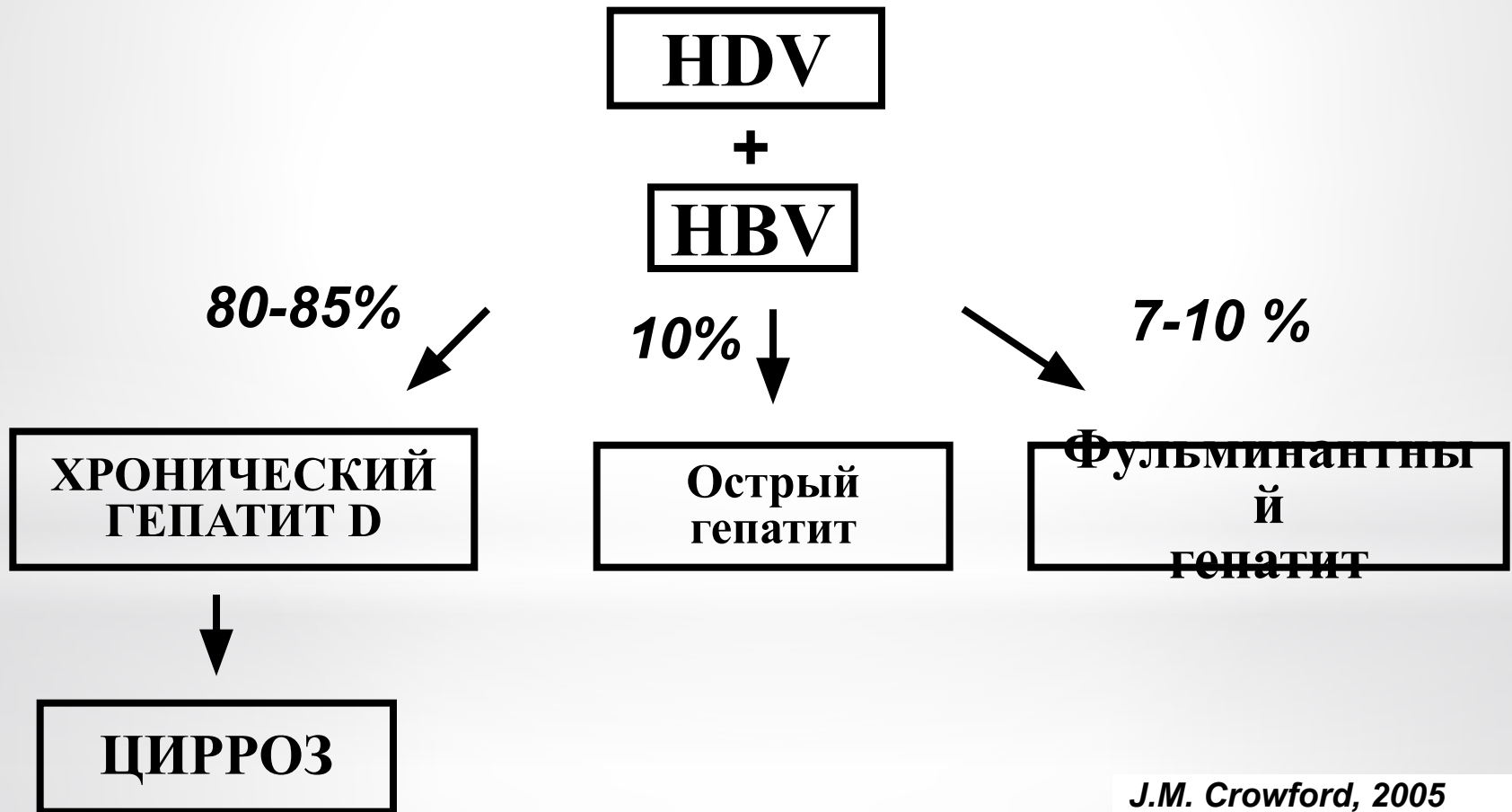
Острый  
гепатит

Фульминантный  
гепатит

ЦИРРОЗ

# Варианты течения HDV-инфекции

## СУПЕРИНФЕКЦИЯ



# **Возможные сочетания маркеров ВГВ + ВГД**

## **Ко-инфекция**

*ДНК ВГВ , HBsAg, HBeAg, anti- HBcorJgM,;*

*РНК ВГД, HDAg , anti-HDJgM, anti-HD (общ)*

## **Суперинфекция ВГД – ХГВ**

*ДНК ВГВ, HBsAg, HBeAg, anti-HBcorJgM , anti- HBcor(общ),  
anti-HBe ,*

*РНК ВГД, HDAg, anti-HDJgM, anti-HD(общ)*

## **Суперинфекция ВГД носителей HBsAg**

*HBsAg, anti-HBcor, anti-HBe,*

*РНК ВГД+, HDAg, anti-HDJgM, anti-HD (общ)*



# Как часто больной гепатитом В должен проверять наличие/отсутствие гепатита Д?

Угроза заражения гепатитом D всегда актуальной

1. Желательно проводить исследования 1 раз в 2 года.
2. Необходимо контролировать D-маркеры после инвазивных манипуляций спустя 1.5-2 мес.
3. При обострении хронического гепатита В.

**Профилактика заболеваний** — система мер медицинского и немедицинского характера, направленная на предупреждение, снижение риск развития отклонений в состоянии здоровья и заболеваний, предотвращение или замедление их прогрессирования, уменьшения их неблагоприятных последствий.

- **Медицинская профилактика** — система профилактических мер, реализуемая через систему здравоохранения.
- ***Медицинская профилактика разделяется на два вида: специфическая и неспецифическая.***

- *Специфическая*: Средство борьбы с инфекционными заболеваниями, цель которого - создание иммунитета против НИХ.
- *Неспецифическая*: Общие меры, которые влияют на эффективность распространения патогенного агента.

# Уровни профилактики

- 1. Государственный*
- 2. Трудового коллектива*
- 3. Семейный*
- 4. Индивидуальный.*





# Этапы профилактики

- Первичная
- Вторичная
- Третичная

# \* Первичная профилактика

## СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В

Вакцинация

Специфические иммуноглобулины

# Вакцинация выделяют три этапа применения вакцины

*Первый этап вакцинации (1990—1995)* проводился на отдельных административных территориях. Вакцинацией охватывали в первую очередь группы риска — это медицинские работники, контактирующие с кровью, и дети, родившиеся от матерей, больных хроническим ВГВ или «носителей» HBsAg. Заболеваемость в этих группах уменьшилась до 15-19 раз.

*Второй этап вакцинации (1996-1998)* характеризовался активной помощью государственных структур в решении проблемы вакцинации:

В 1996 г. вышел приказ Минздрава России «О введении профилактических прививок против гепатита В», а в 1997 г. вакцинация против гепатита В была включена в Национальный календарь профилактических прививок. Принципиальным отличием этого этапа начата иммунизация подростков.

*Третий (современный) этап* вакцинации начался в 1999 году. В результате проведения в стране массовой вакцинации против В. Уменьшение в 2,8 раза носительства с 2000 во 2008 год (Онищенко Г. Г. 2009)

И. В. Шахгильдяна и соавт. (2006)

Национальный календарь прививок действует с 2008 г., в 2011 г.  
внесены дополнения

*Приказ Минздравсоцразвития России № 51н от 31 января 2011 г.,*

Национальный календарь профилактических при обеспечивается  
федеральным финансированием.

**Согласно календаря прививок**

**1 (стандартную) вакцину против гепатита В  
рекомендуется вводит 0-1-6 мес.**

Серологический скрининг перед вакцинацией считается  
*необязательным*, так как вакцина не наносит вред носителям HBsAg

*Абсолютным противопоказанием* к вакцинации является аллергия на  
пекарские дрожжи или другие компоненты препарата.

*Относительные противопоказания*: острые и декомпенсированные  
формы хронических заболеваний В.



# Вакцины

*Вакцина против гепатита В рекомбинантная дрожжевая* ( Комбиотех Россия) ;

*Регевак* ( Биннофарм Россия) вводится лицам старше 18 лет.

*Энджерикс В* (ЗАО Глаксо СмитКляйн «Трейдинг», Россия) вводится лицам старше 0-16 лет.

## *Комбинированные*

*Бурбо М<sup>®</sup>*; ( +коклюш, дифтерия, столбняк) старше 6 лет

*Бурбо –Кок<sup>®</sup>* ( +коклюш, дифтерия, столбняк) младше 6 лет

*Противопоказания* повышенная чувствительность к компонентам препарата

*Все вакцины взаимозаменяемы*

# Специфические иммуноглобулины

\* Специфические иммуноглобулины содержат готовые антитела к возбудителю. Такой метод защиты относят к пассивному иммунитету. Такой метод обеспечивает иммунную защиту в течении нескольких недель.

\* *Антиген*<sup>®</sup> ФГПУ «НПО Микроген»

\* Реальный срок защиты не более 2 мес.

\* Препарат вводится внутримышечно лицам относящимся к группам высокого риска инфицирования (новорожденным от матерей носителей, до начала проведения сеанса гемодиализа, переливания крови и тд

# Пассивно-активная профилактика

Для увеличения числа защищенных до 99% во многих странах новорожденным с высоким риском заражения гепатитом В в первые 12 ч после рождения одновременно с первой вакциной против гепатита В проводится дополнительная иммунизация специфическим иммуноглобулином. Такая схема иммунизации защищает ребенка в течение первого месяца жизни, пока не появятся собственные антитела.

# Экстренная профилактика НВV-инфекции

- \* Это постэкспозиционная профилактика.
  - \* Которая должна быть осуществлена в первые 24-48 часов после предполагаемого заражения.
  - \* Выводиться вакцина по схеме: *0-1-2-12 мес.*
1. Мероприятия не проводятся лишь в случае, если имеется документальное подтверждение наличия у пострадавшего антител в достаточных для защиты в концентрациях.
  2. Если нет уверенности в том, что человек ранее был привит правильно, следует исходить из того, что у него нет иммунитета.
  3. Если пострадавший не был привит и источник вероятного инфицирования является носителем, обязательно используется иммуноглобулин вводится как минимум одна доза вакцины до выяснения всех необходимых показателей.



# НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА

*ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ИНСТРУКЦИЯМИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ЗАРАЖЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ  
ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ 2013*

- 1. К каждому пациенту и биоматериалу следует относиться как к потенциально инфицированному.*
- 2. При возникновении аварийной ситуации необходимо немедленно провести мероприятия согласно действующим инструкциям.*
- 3. Травмы медицинских работников должны регистрироваться в журнале аварийных ситуаций.*

# Вторичная профилактика

## Препараты для хронического гепатита В и D

1. *Энтекавир,*
2. *Тенофовир,*
3. *Пегинтерферон*
4. *Булевиртид* Мирклудекс Б® – противовирусное средство, активное в отношении вирусов гепатита В (HBV) и D (HDV).

# **Хронический вирусный гепатит С (ХВГС)**

Клинические рекомендации

EASL 2018г.

# ХГС: глобальная проблема

200 млн. инфицированных в мире,

3 - 4 млн. новых случаев/год



WHO 2014 CPG EASL 2017

# Этиология и патогенез

- Геном вируса гепатита С (ВГС) был идентифицирован методом клонирования ДНК-копии вируса в 1988г. группой американских исследователей под руководством М. Houghtona и Choo Q.
- ВГС является РНК-содержащим вирусом, обладает высокой генетической вариабельностью. Известно семь генотипов ВГС, нумеруемые от 1-го до 7-го, и большое количество подтипов (обозначаются строчными буквами).



- В Российской Федерации (РФ) распространены по убывающей частоте генотипы 1, 3, 2.
- Среди подтипов чаще встречается 1в, чем 1а, что аналогично европейской популяции, а также – 3а.
- Генотипы 4 – 6 практически не встречаются в популяции РФ.
- Для клинической практики достаточно разграничивать 5 субтипов ВГС: 1а, 1в, 2в, 2а, 3а, что имеет большое значение для прогноза эффективности терапии

- Ведущим патогенетическим механизмом служит нарушение взаимодействия иммунных клеток с содержащими вирус гепатоцитами.
- Переходу процесса в хронический способствуют аутоиммунные реакции, ведущие к появлению микросомальных антител I типа, рассматриваемых как маркеры аутоиммунного гепатита II типа.
- Излечение не приводит к формированию защитного иммунитета, возможна реинфекция

Kanto T., Hayashi N. Immunopathogenesis of C Virus Infection: Multifaceted strategies subverting innate and adaptive immunity. Intern. Med. 2006;45(4): P. 183 – 191.

- Непрерывная изменчивость ВГС-инфекции позволяет вирусу избегать гуморального и клеточного иммунного ответа.

Kanto T., Hayashi N. Immunopathogenesis of C Virus Infection: Multifaceted strategies subverting innate and adaptive immunity. Intern. Med. 2006;45(4): P. 183 – 191.

- Переходу процесса в хронический способствуют аутоиммунные реакции, ведущие к появлению микросомальных антител I типа, рассматриваемых как маркеры аутоиммунного гепатита II типа.

Lohr H.F., Elste C., Dienes H.P. et. al. The quantitative humoral immune response to the hepatitis C virus is correlated with disease activity and response to interferon-alfa. J. Hepatol.1996; 25(3):P.292 – 301.

# *Эпидемиология*

- Источником инфекции являются лица, инфицированные ВГС.
- Механизм заражения – парентеральный, пути передачи: искусственные и естественные.
- Основным фактором передачи возбудителя является кровь или ее компоненты.

- Передача ВГС от инфицированной матери ребёнку возможна во время беременности и родов (риск 1 – 5%).
- Случаев передачи ВГС от матери ребенку при грудном вскармливании не описано.
- Половой путь передачи существует социальная закономерность: Гетеросексуальные пары – менее, чем в 10% Гомосексуалисты-мужчины заражаются приблизительно в 95 – 99%
- Неблагополучными территориями по заболеваемости ХВГС и г. Санкт-Петербург (94,4 на 100 тыс. населения), Сахалинская область (91,0 на 100 тыс. населения)
- Низкая заболеваемость ХВГС в Чеченской республике (0,97 на 100 тыс. населения) и г. Севастополе (3,86 на 100 тыс. населения)

году:

О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015

потребителей и

Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав

благополучия человека, 2016. – 200 с.



# ***Первичная профилактика вирусного гепатита С***

- 1. Специфическая профилактика вирусного гепатита С в настоящее время не разработана.***
- 2. Рекомендуется активное выявление источников инфекции*** (обследование лиц, подверженных повышенному риску инфицирования и/или имеющие особую эпидемиологическую значимость).
- 3. Рекомендована профилактика искусственного механизма передачи*** (переливание крови только по жизненным показаниям, обоснованность инвазивных методов обследования, использовании одноразового инструментария, строгое соблюдение режимов обработки медицинского инструментария и оборудования, использование защитных средств медработниками)
  - (уровень достоверности доказательств – 1)***

# **Диагностика: Скрининговое обследование на ВГС**

- Беременные женщины (в I и III триместрах беременности); Дети в возрасте до 12 месяцев. Реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей
- Персонал медицинских организаций
- Больные с хроническими заболеваниями поражением печени. Пациенты наркологических и кожно-венерологических диспансеров, Контактные лица в очагах острого и хронического гепатита С
- Лица, находящиеся в местах лишения свободы
- Доноры крови (ее компонентов), органов и тканей, спермы ;
- Больные с иммунодефицитом

# ***Лабораторная диагностика***

- клинического анализа крови с определением лейкоцитарной формулы; общего анализа мочи; биохимического анализа крови:
- определение антител к антигенам ВГС: ВГС IgG
  - ***(уровень достоверности доказательств – 1a)***

и Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В. и соавт. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики надзора. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012; 3:С. 4 – 9.

Молекулярно-биологического и молекулярно-генетического исследований ВГС: РНК ВГС (качественный тест), РНК ВГС (количественный тест – при положительном результате качественного теста и планируемой ПВТ), генотип ВГС (при планируемой ПВТ).

*(уровень достоверности доказательств –1a)*

- уровень альфа-фетопротейна пациентам с выраженным фиброзом печени. **(уровень достоверности доказательств –1b)**

**Комментарий:** *Риск развития ГЦК на стадии цирроза составляет приблизительно 1–5% в год.*

*Вероятность смертельного исхода в течение первого года после постановка диагноза у пациентов с ГЦК составляет 33 %*

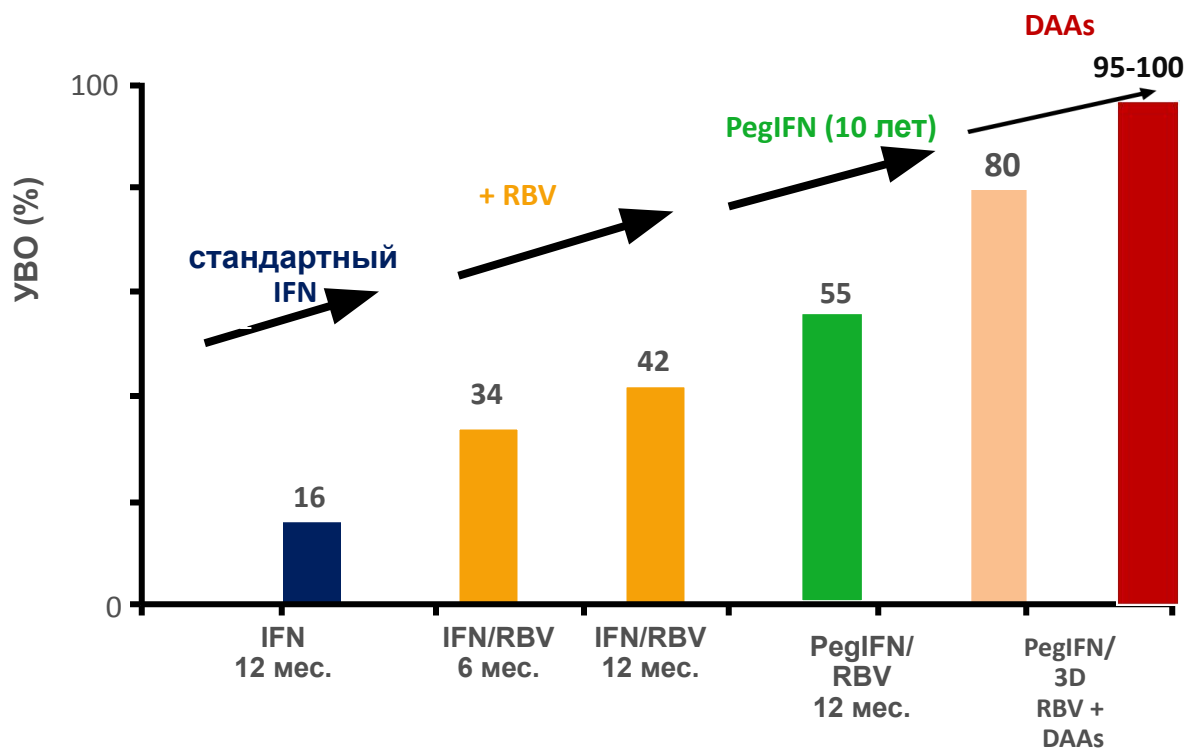
# ***Вторичная профилактика-Терапия***

## ***Цель лечения***

- устойчивый вирусологический ответ (SVR 24) При этом возможна элиминация вируса.
- предупреждение прогрессирования заболевания в цирроз печени, развития ГЦК, появления экстрапеченочных осложнений.
- возможна регрессия степени фиброза печени и улучшение общего состояния пациента.



# Эволюция противовирусной терапии ХГС при 1 генотипе.



Adapted from the US Food and Drug Administration, Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting, April 27-28, 2011, Silver Spring, MD.

# Регистрация в РФ (ЛП-002965 от 21.04.2015)

<http://www.grls.rosminzdrav.ru/>

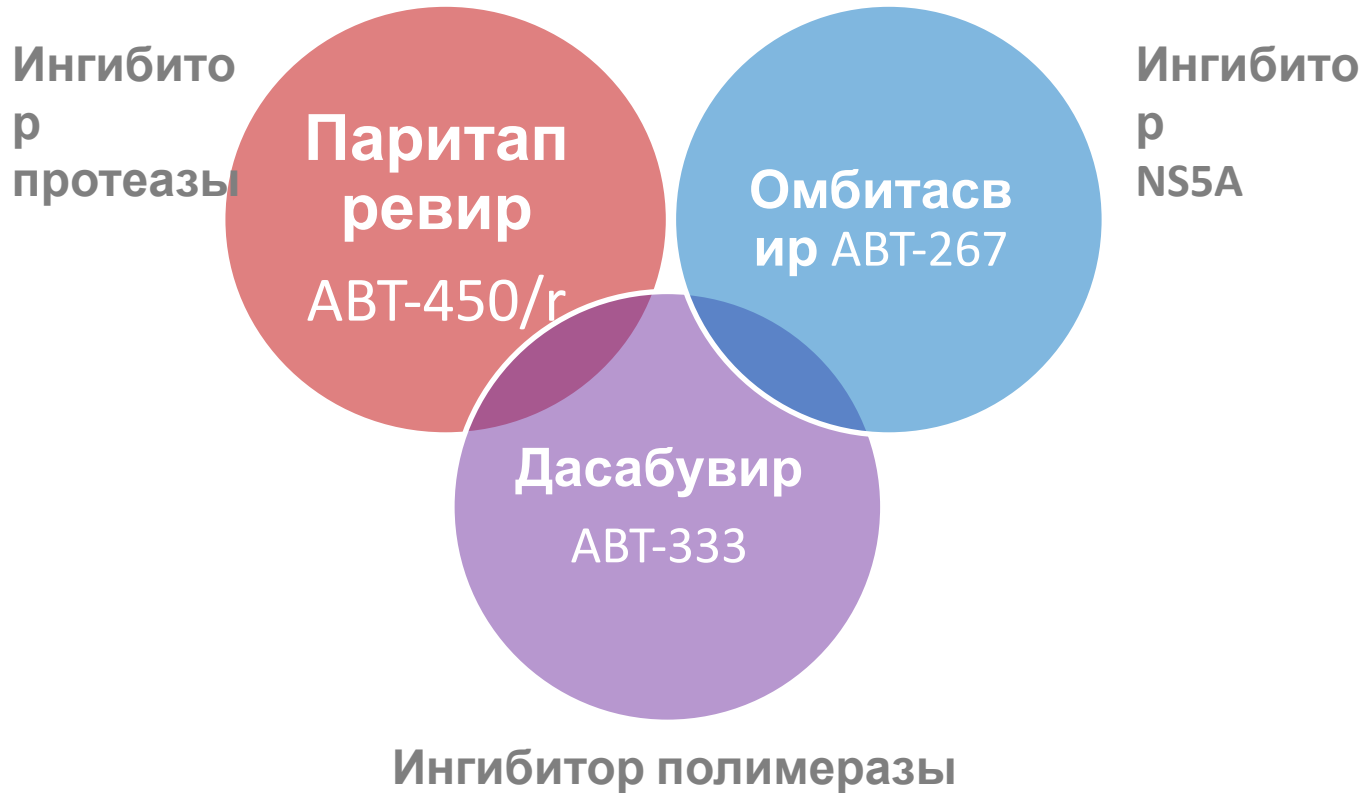


В апреле 2015 года получила регистрацию первая в России безинтерфероновая комбинация для лечения ХГС ГТ1 – препарат «Викейра Пак»

Поступил в продажу – сентябрь 2015



## **3DAA – комбинация трех агентов прямого действия**



***Мавирет,  
Экплюза –  
противовирусные  
препараты прямого  
действия***



# Противовирусные препараты прямого действия второго поколения

**Глекапревир**  
(ранее АВТ-493)  
пангенотипный  
ингибитор NS3/4A



**Пибрентасвир**  
(ранее АВТ-530)  
пангенотипный  
ингибитор NS5A

In vitro:<sup>1,2</sup>

- Высокий барьер к выработке резистентности
- Активность в отношении частых вариантов полиморфизма NS3 и NS5A регионов ВГС

**Фармакокинетика  
и метаболизм:**

- Однократный прием
- Печеночный метаболизм и билиарная экскреция
- Незначительное почечное выведение (<1%)

• 1. Ng TI, et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 2017 (in press);  
2. Ng TI, et al. Abstract 636. CROI, 2014

# Удобство и простота



**Прием  
м  
per os**

**1/сут**

**Один раз в  
сутки**

**~~РБВ~~**

**Без  
рибавирина**



# ***третичная профилактика Хирургическое лечение***

- При наличии стойких признаков декомпенсации функции печени рекомендуется проведение трансплантации печени . ***(уровень достоверности доказательств – 2a)***

# HCV

## 1989-2030

May god bless him

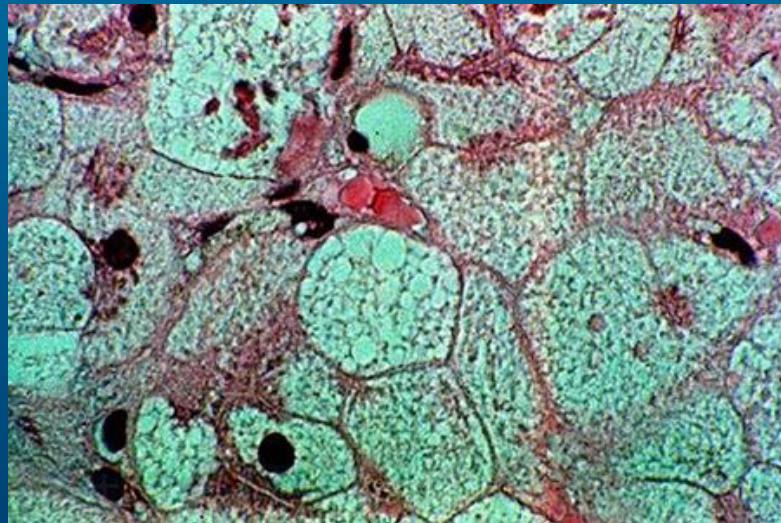
Globally, between 130-150-million people have chronic hepatitis C infection. Approximately 700,000 people die each year from hepatitis C-related liver diseases. Antiviral medicines can cure approximately 98% of persons with hepatitis C infection.

There is currently no vaccine for hepatitis C.



# *Алкогольное поражение печени*

*МКБ 10 имеет код K70.3*



## АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

✓ **Распространенность АБП в РФ составляет 6,9%**

[Komova A., Maevskaya M., Ivashkin V. Prevalence of Liver Disease in Russia's Largest City: A Populationbased Study. Am J Clin Med Res 2014;2(5): 99-102. ]

✓ **По данным официальной статистики РФ, алкоголь входит в число основных факторов смерти, составляя 11,9%.**

✓ **35% больных алкоголизмом умирают в молодом, активном возрасте (20–50 лет).**

[Клинические рекомендации РОПИП. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2017, 27(6): 20–40.] ; [EASL , 2012, Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. М.: Литтера; 2007:85-118 [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V. Combined alcoholic and viral liver diseases. М.: Littera; 2007:85-118.]

**Алкогольная болезнь печени** - заболевание, которое возникает при длительном (более 10-12 лет) употреблении алкоголя, который обладает прямым гепатотоксическим действием.

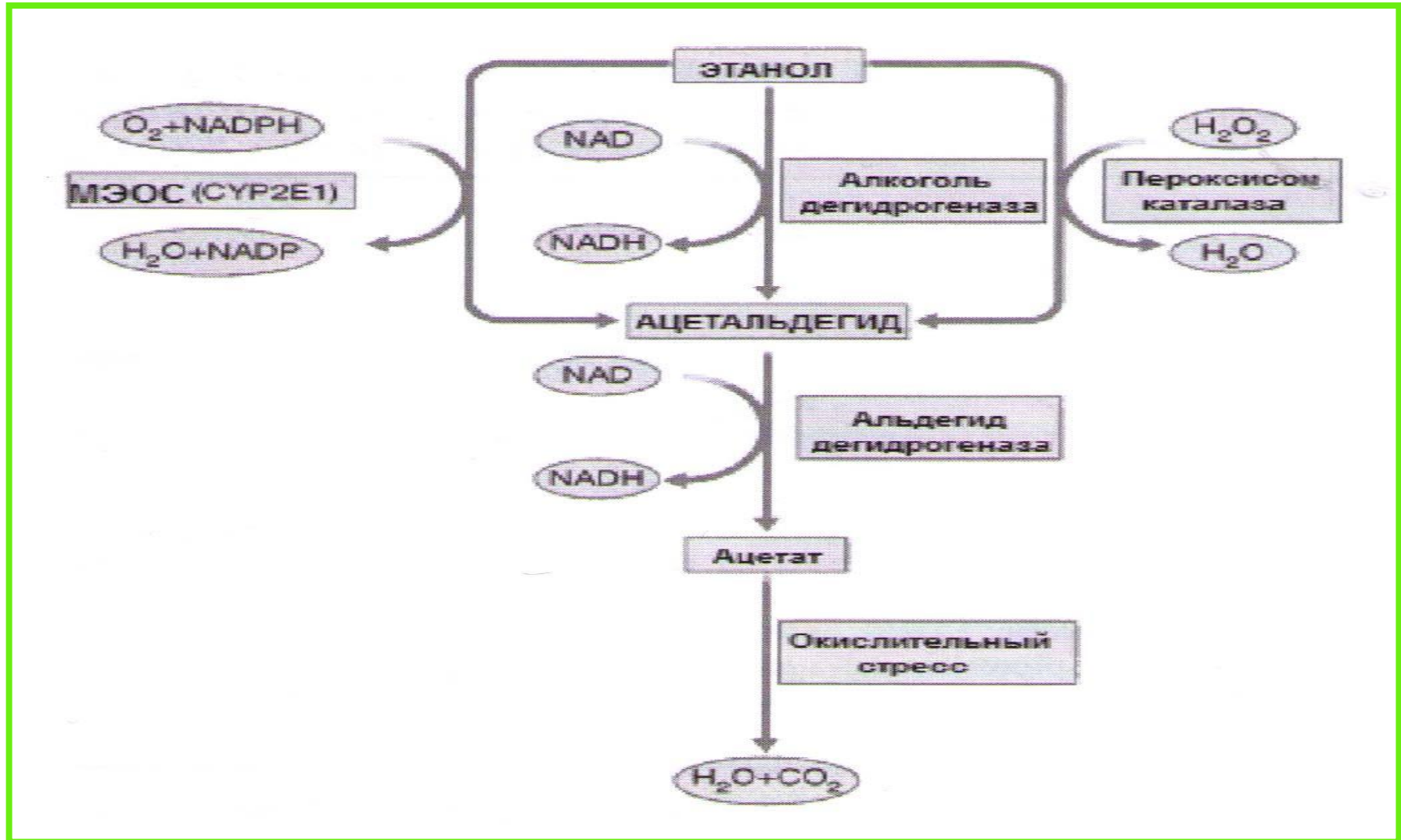
— при определении суточной дозы алкоголя пересчет проводится на количество граммов этанола в сутки (соответствие между 10 мл этанола, 25 мл водки, 100 мл вина, 200 мл пива).

# Алкогольная болезнь печени:

- 1. Дозы алкоголя** [EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. J Hepatol 2012; 57:399-420.]
- 2. Продолжительность злоупотребления алкоголем** [EASL, 2012]
- 3. Тип употребляемых спиртных напитков** [EASL, 2012]
- 4. Пол (женский)** [EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. J Hepatol 2012; 57:399-420.]
- 5. Этническая принадлежность (генетический полиморфизм ферментов: алкогольдегидрогеназы, ацетальдегиддегидрогеназы, цитохрома P450)** [EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. J Hepatol 2012; 57:399-420., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. М.: Литтера; 2007:85-118]
- 6. Метаболические расстройства (ожирение или избыток массы тела, синдром перегрузки железом)** [Lomba R., Bettencourt R., Barrett-Connor E. et al. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30:113749. ]
- 7. Заболевания печени (ХГВ, ХГС)** [EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. J Hepatol 2012; 57:399-420.]



# Метаболизм этанола в печени:



# Механизм повреждения печени этанолом:

1. Активация процессов перекисного окисления липидов;
2. Нарушение функции митохондрий
3. Подавление репарации ДНК
4. Нарушение функции микротрубочек
5. Образование комплексов с белками
6. Стимуляция синтеза коллагена
7. Иммунные нарушения
8. Нарушение липидного обмена

# **ВОПРОСНИК CAGE**

## **ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ:**

- 1. Ощущали ли вы когда-либо потребность уменьшить количество употребляемого алкоголя?**
- 2. Раздражает ли Вас критика окружающих по поводу того, как Вы принимаете алкоголь и в каком количестве?**
- 3. Испытывали ли Вы когда-либо чувство вины на следующий день после выпивки?**
- 4. Употребляете ли Вы алкоголь на следующее утро после выпивки из-за похмелья?**

**Интерпретация результатов:** • 2 положительные ответы - эпизодическое пьянство;

• 3 бытовое пьянство;

• 4 положительных ответа состояние алкогольной зависимости (алкоголизм)

[EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. J Hepatol 2012; 57:399-420.]

## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ первичной профилактики

- **Абстиненция — первоочередная и одна из основных терапевтических мер при любой форме и стадии АБП.**

Продолжение приема алкоголя значительно ухудшает жизненный прогноз пациента, связано с риском:

- ✓ прогрессирования заболевания печени,
- ✓ развитием выраженного фиброза и цирроза,
- ✓ осложнений портальной гипертензии,
- ✓ гепатоцеллюлярной карциномы
- ✓ онкологией других локализаций (желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и др.)

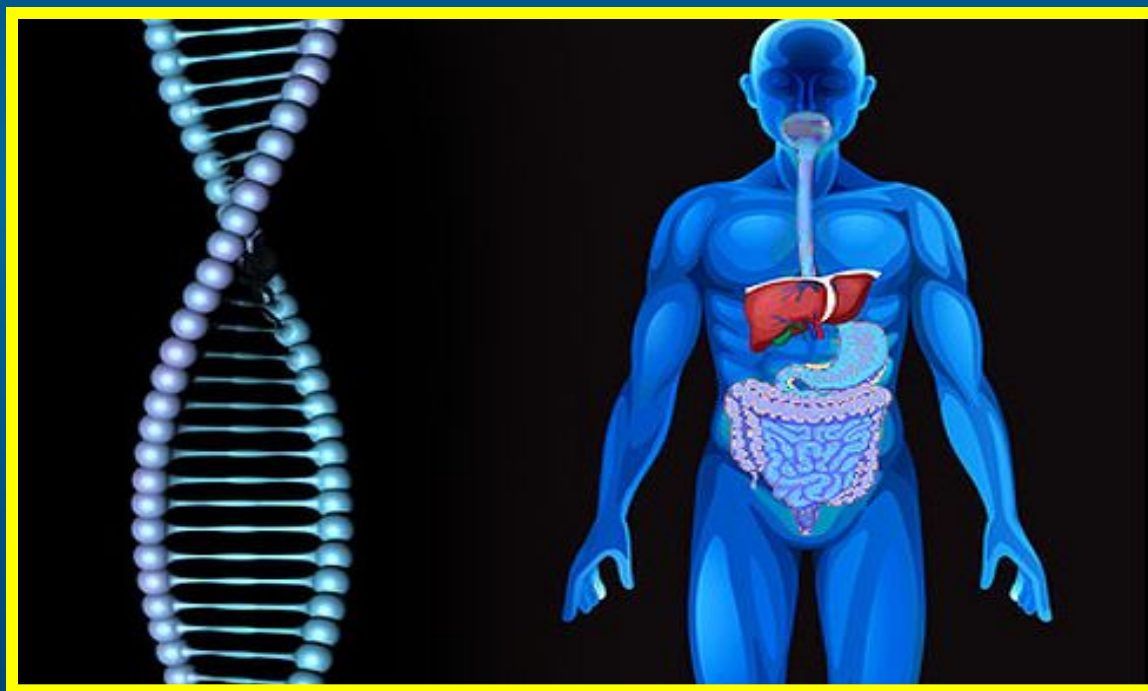
- **ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ** для формирования мотивации пациента к лечению алкогольной зависимости, приему лекарственных препаратов.

- **ВВЕДЕНИЕ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫХ МЕР ДЛЯ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ АЛКОГОЛИЗАЦИИ НАСЕЛЕНИЯ**

# ***Наследственные гепатиты***

- 1. Недостаточность альфа-1-антитрипсина***
- 2. Болезнь Вильсона-Коновалова***
- 3. Наследственный  
гемохроматоз***

# Идиопатический (наследственный) гемохроматоз





# Определение

**НЛА-ассоциированное, полисистемное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, обусловленное генетическим дефектом, который приводит к повышенному всасыванию железа в желудочно-кишечном тракте.**

# Эпидемиология гемохроматоза

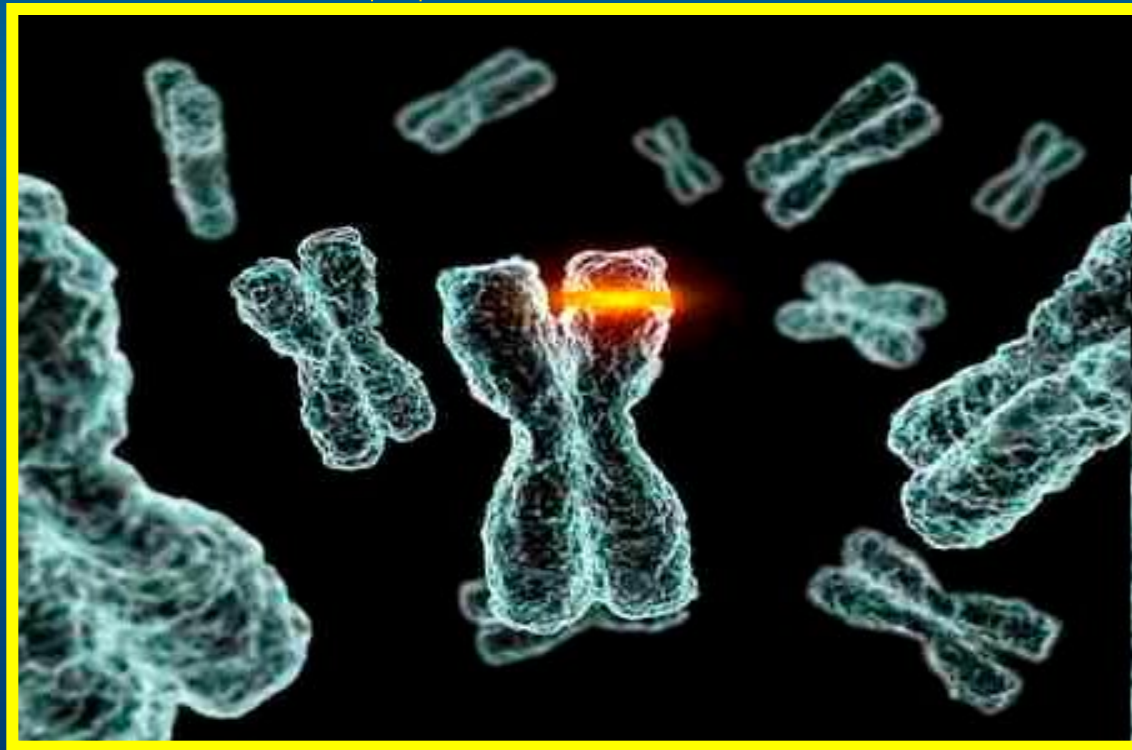
Гомозиготы: 0,3 - 0,8%.  
популяции или  
(1 из 200 человек)

*Наибольшее распространение  
среди населения Ирландии  
(93%).*

- Гетерозиготы 8-10%



В настоящее время известно пять мутаций генов, детерминирующих появление данного заболевания



## Типы наследственного гемохроматоза

1. Гемохроматоз I типа наследственный HFE-ассоциированный гемохроматоз
2. Гемохроматоз II типа ювенильный гемохроматоз.
3. Гемохроматоз III типа наследственный HFE-неассоциированный гемохроматоз.
4. Гемохроматоз IV типа аутосомно-доминантный гемохроматоз.
5. Гемохроматоз V типа Неонатальный гемохроматоз

## Функции железа в организме

1. Транспорт кислорода гемоглобином.
2. Синтез ДНК в составе коэнзима редуктазы рибонуклеотидов.
3. Входит в состав многочисленных митохондриальных энзимов.

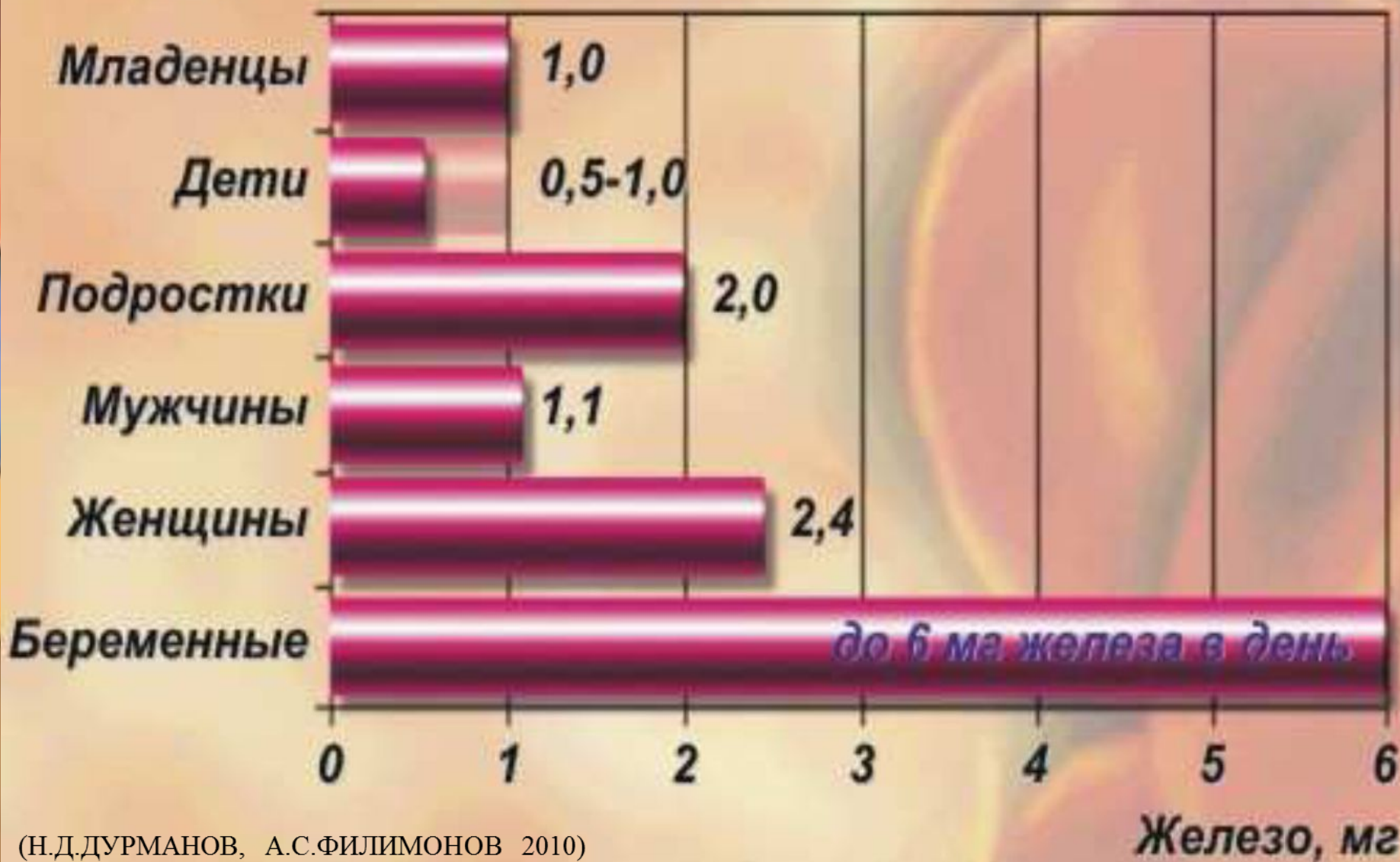
**У здорового человека содержится около 3-4 г железа  
(40-50 мг Fe/кг).**

**Распределение железа в организме**





# Суточная потеря железа у здоровых людей



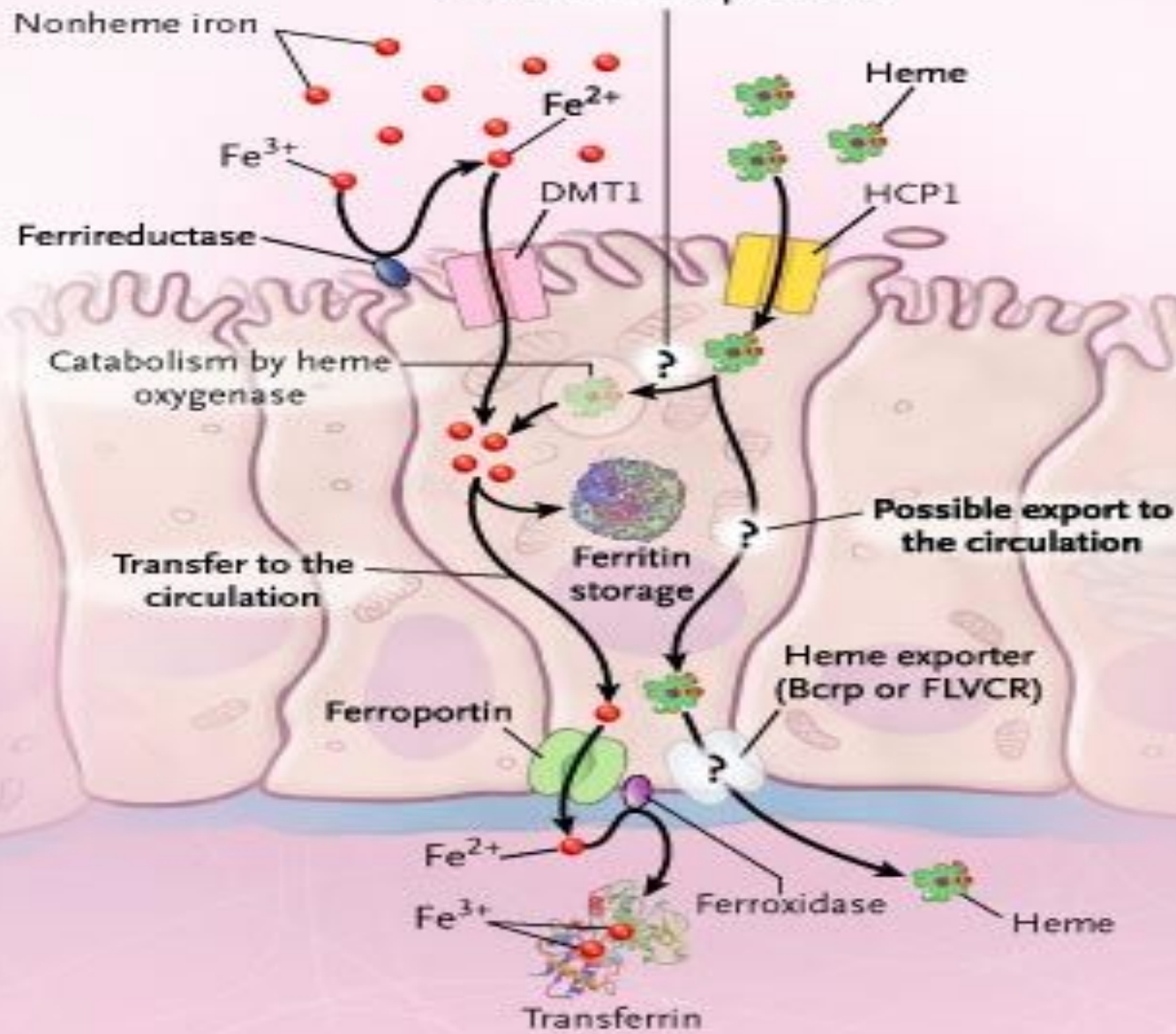
(Н.Д.ДУРМАНОВ, А.С.ФИЛИМОНОВ 2010)

Железо, мг

# Регуляция этой абсорбции находится под воздействием

1. Общего содержания железа в организме,
2. Эритропоэтической активности,
3. Наличия гипоксии
4. Особенности питания.

Possible transfer to a subcellular compartment



- *Гемовое железо-*  
находится в составе  
гемоглобина и  
миоглобина в мясных  
продуктах, усваивается  
человеком на 20-30%  
независимо от  
желудочной секреции и  
состава пищи.





- *Негемовое железо* содержится в растительной пище, усваивается человеком 1-7%, и во многом зависит от сопутствующих пищевых факторов.



**Усвоение негемового железа составляет 1-7% и зависит от различных факторов.**

**Вещества, подавляющие всасывание :**

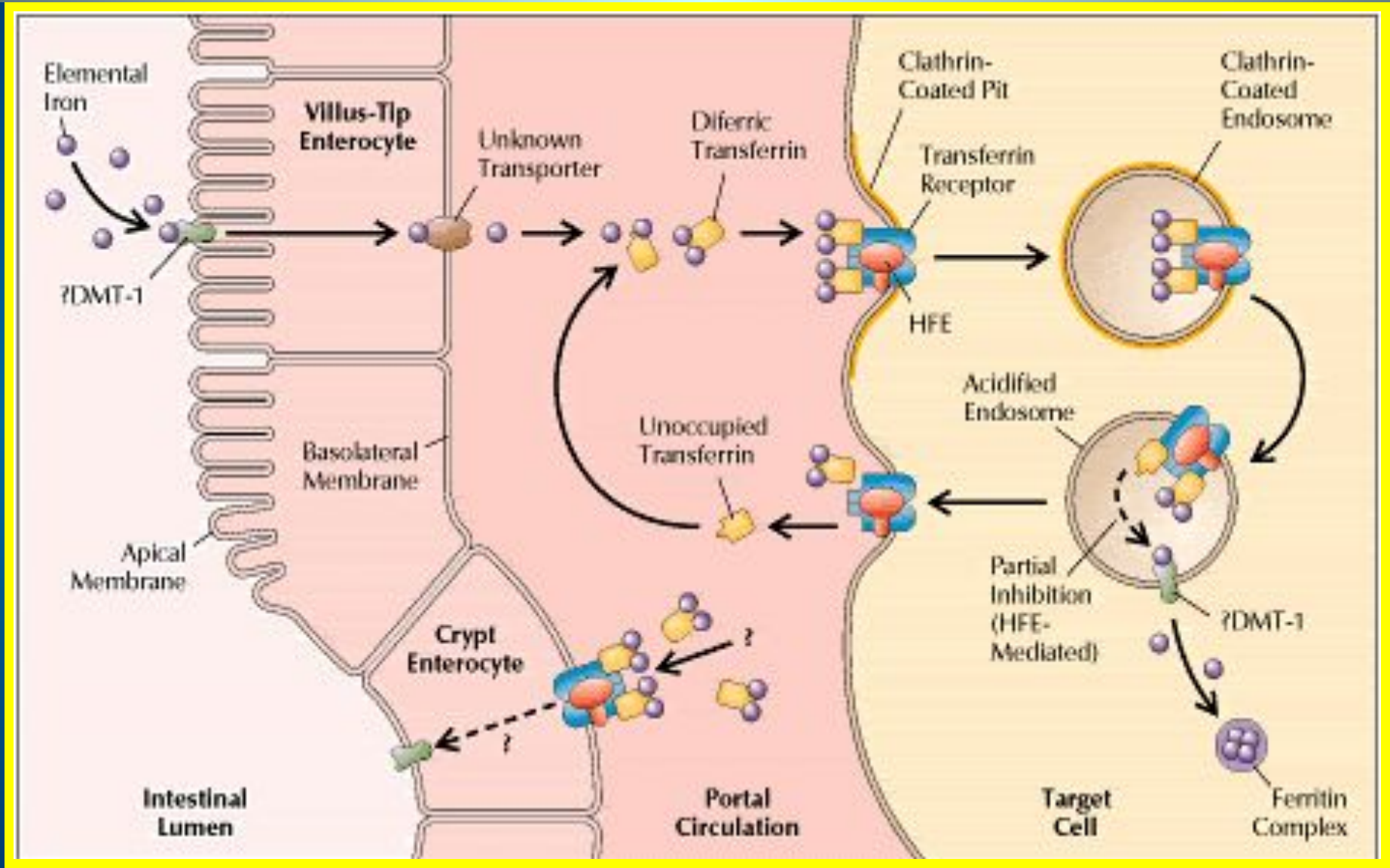
- **Фитины, танины, фосфопротеины, оксалаты (кукуруза, рис, зерно, чай, кофе, шпинат, молоко), некоторые медикаменты, избыток кальция.**

**Вещества, усиливающие всасывание :**

- **Витамин С, медь, мясо, рыба, аминокислоты.**

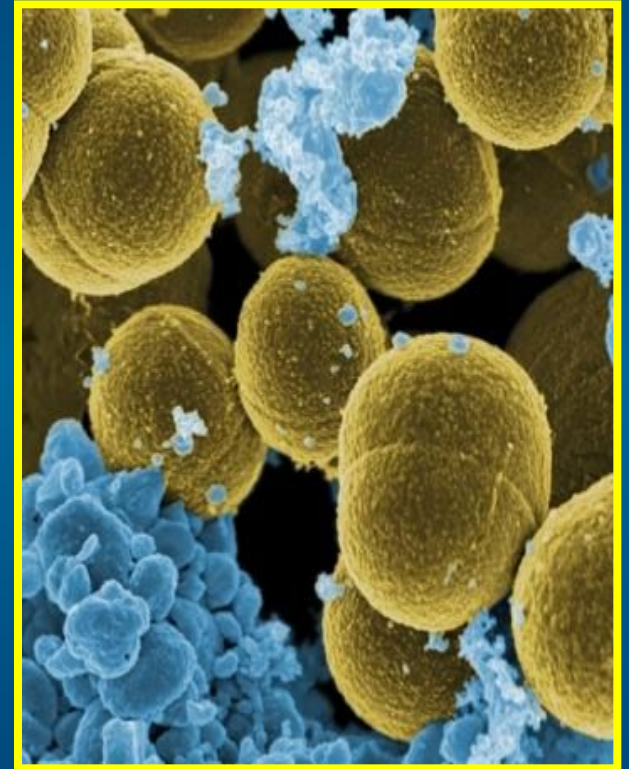
(Н.Д.ДУРМАНОВ, А.С.ФИЛИМОНОВ 2010)





# Патогенез гемохроматоза

- ✓ Избыточное накопление железа в клетках внутренних органов ведет к дегенеративным изменениям в них и к фиброзу в сочетании с незначительно выраженной воспалительной реакцией.



# Диагностика

An anatomical illustration of the human torso, showing the internal organs and the circulatory system. The heart is prominently displayed in the center, with major blood vessels branching out to the lungs and the rest of the body. The liver is visible below the heart, and the stomach is partially shown. The illustration is rendered in a light blue color against a dark background, giving it a clinical and scientific appearance.

- ✓ Клиническая картина
- ✓ Лабораторные исследования  
(Определение ферритина и величины насыщения трансферрина )
- ✓ Морфологические исследования  
(Биопсия печени)
- ✓ МРТ
- ✓ Генетическое тестирование

- **Клиническая картина зависит от стадии гемохроматоза**

1. Гемохроматоз без перегрузки железом.
2. Перегрузка железом без клинических проявлений.
3. Стадия клинических проявлений.

# Морфологические исследования

**Избыток железа откладывается в клетках мишенях**

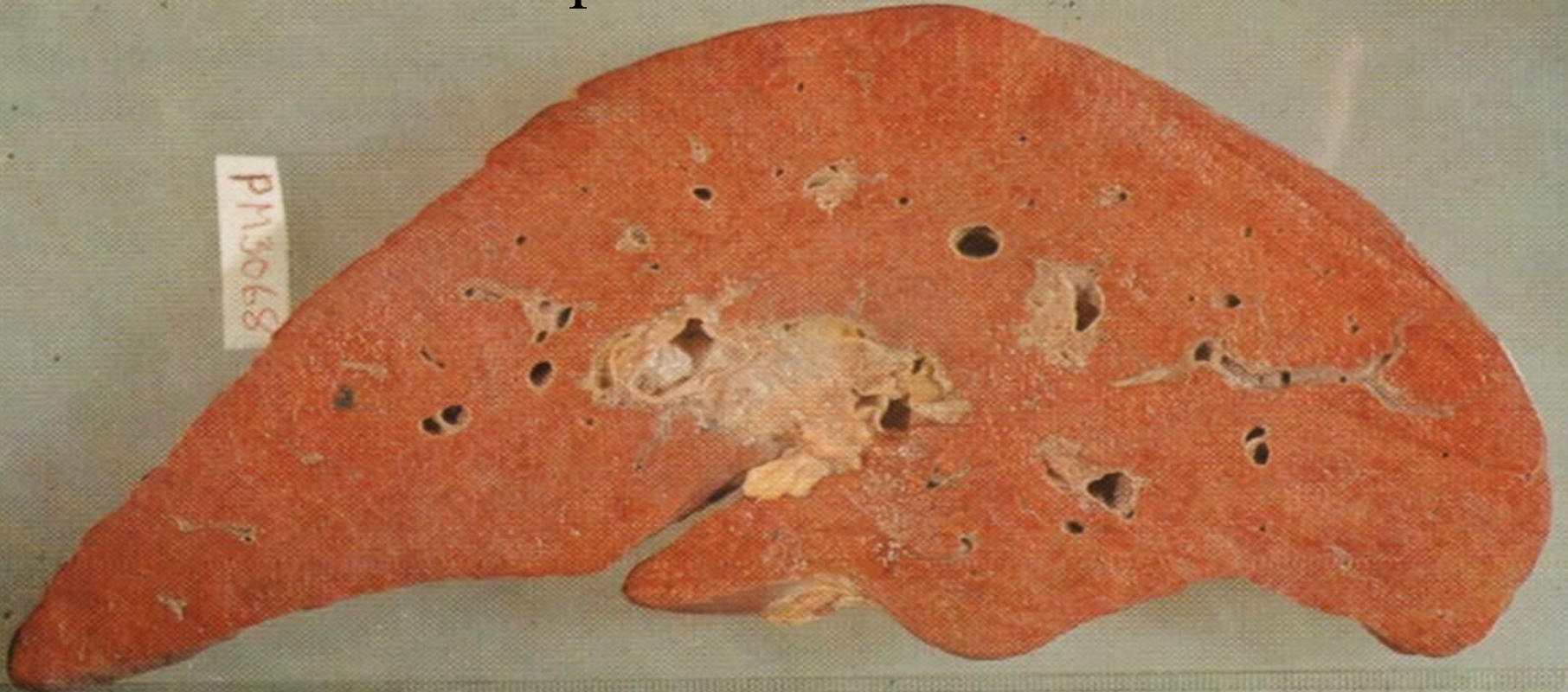
- 1. Печени в 100 раз выше нормы.**
- 2. Поджелудочной железе в 50 раз.**
- 3. В сердце в 25 раз.**
- 4. В селезенке, почках и коже в 5 раз.**

**Биопсия печени в настоящее время не является решающей для постановки диагноза НГ.**



## Патоморфология гемохроматоза

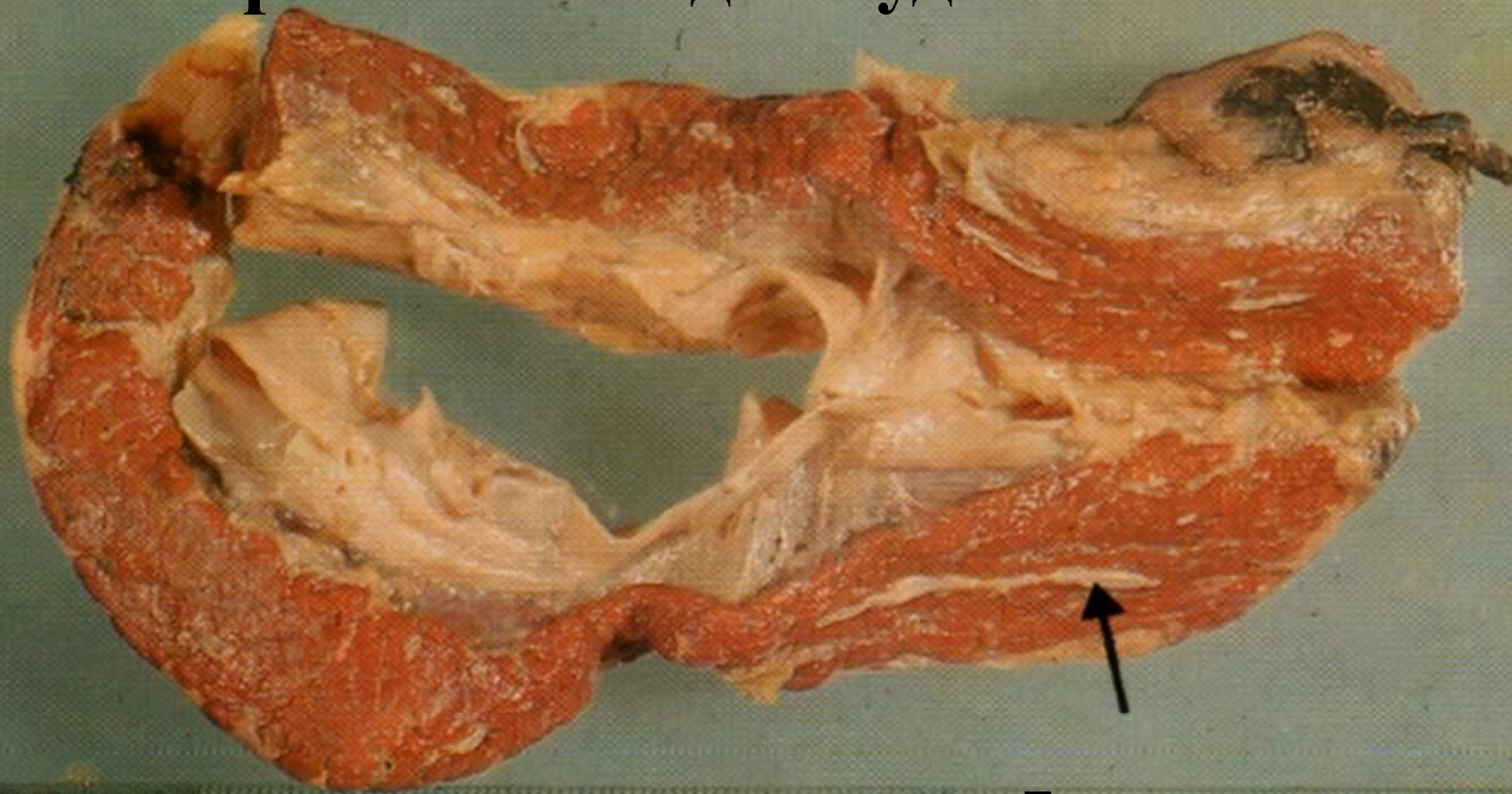
### Бронзовая печень



Увеличение ферритина содержащего 23% железа



## Бронзовая поджелудочная железа



Проток

PM3068

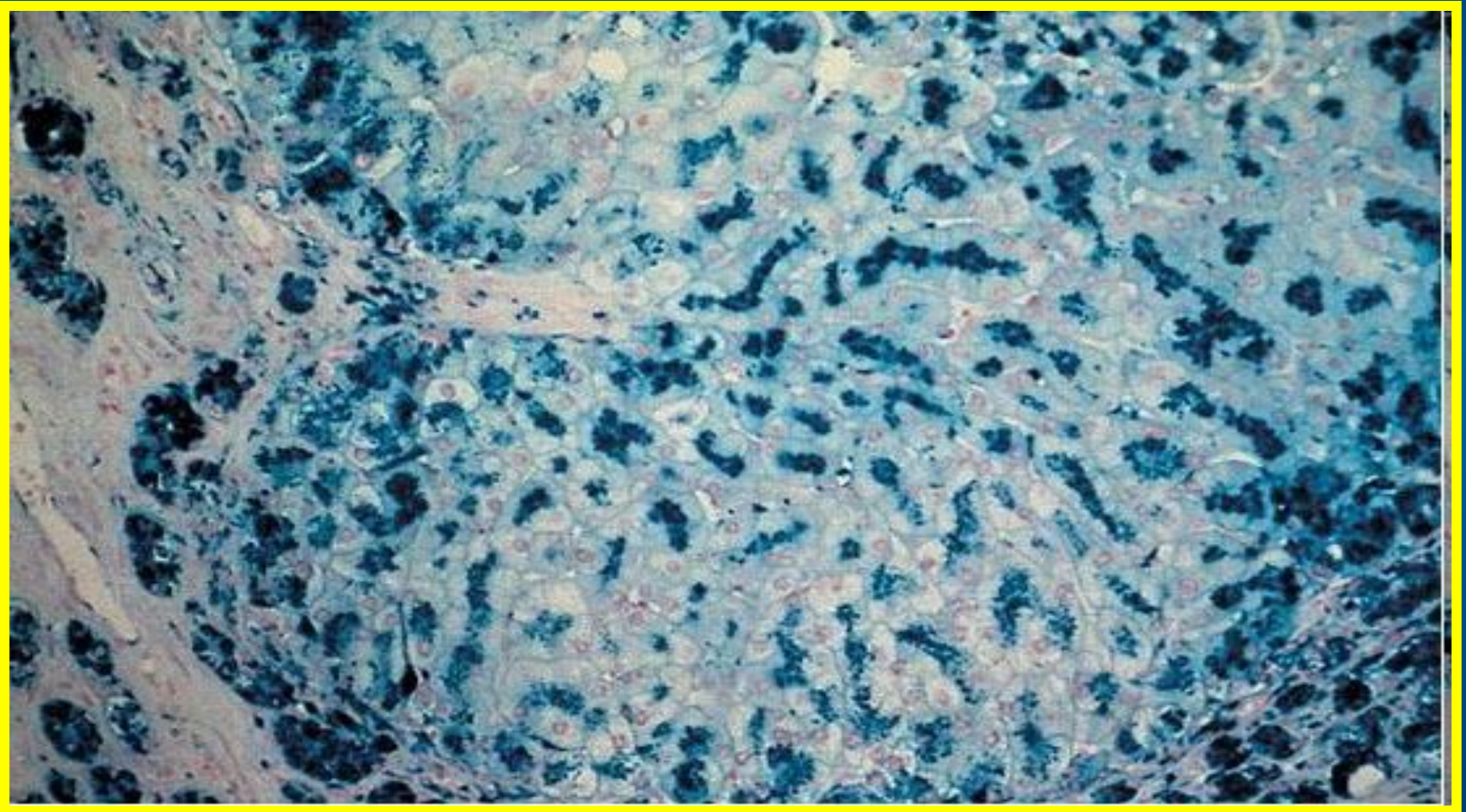




**Черный цвет печени из-за скопления в ней гемосидерина содержащего 35% железа**

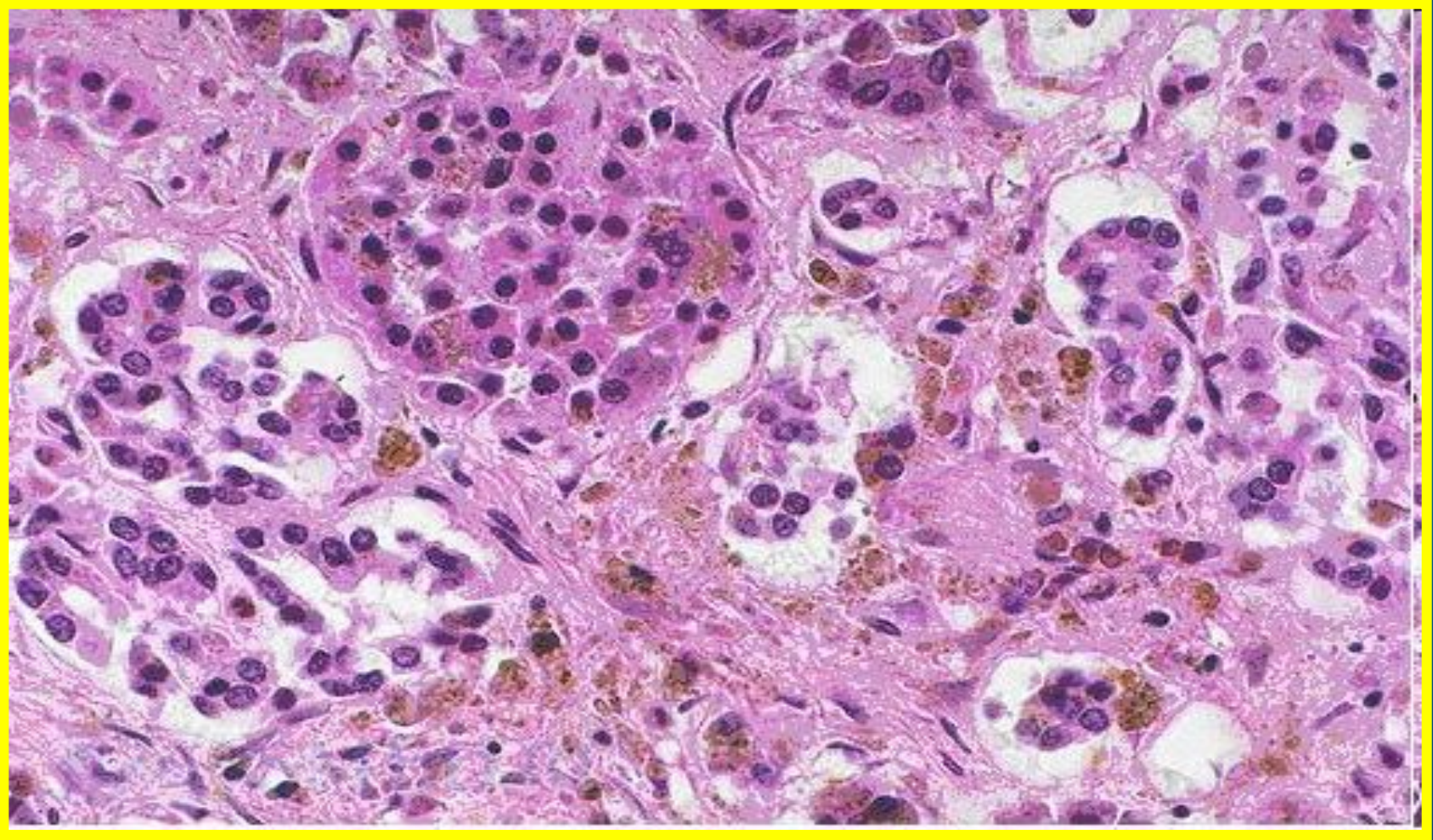


# Биоптат печени больного гемохроматозом (после окрашивания по Перлсу, берлинской лазурью):



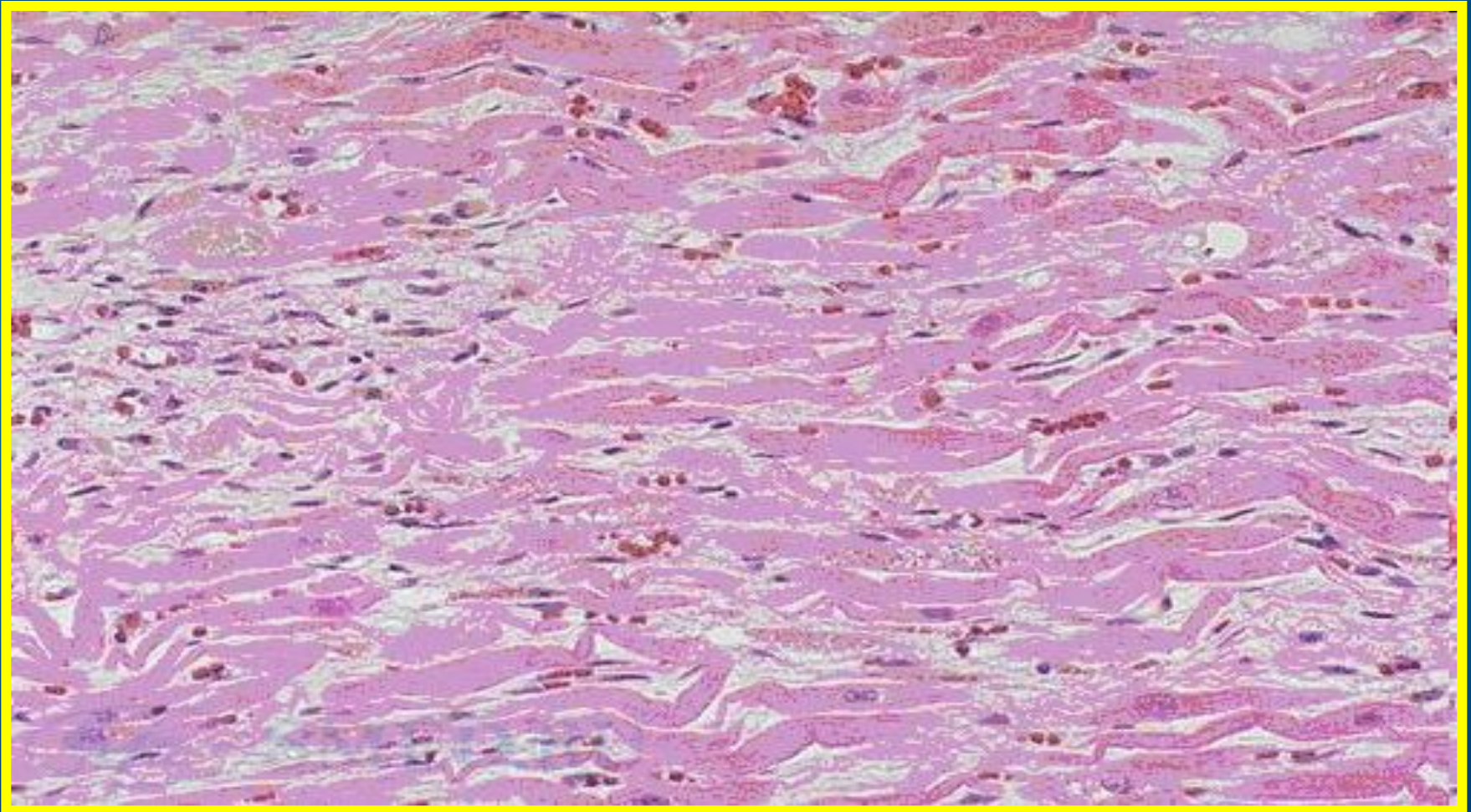


# Биоптат поджелудочной железы

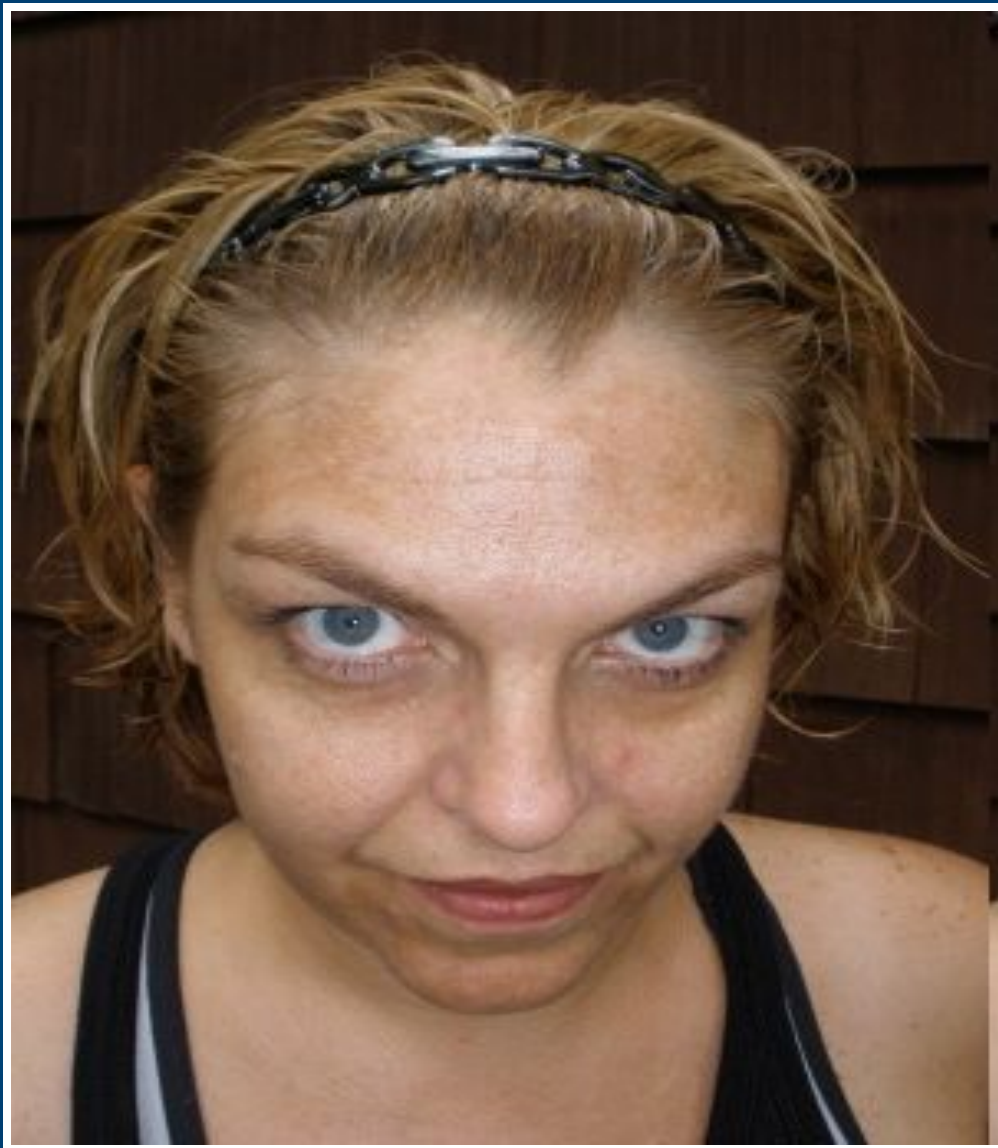




# Биоптат миокарда







## Меландермия

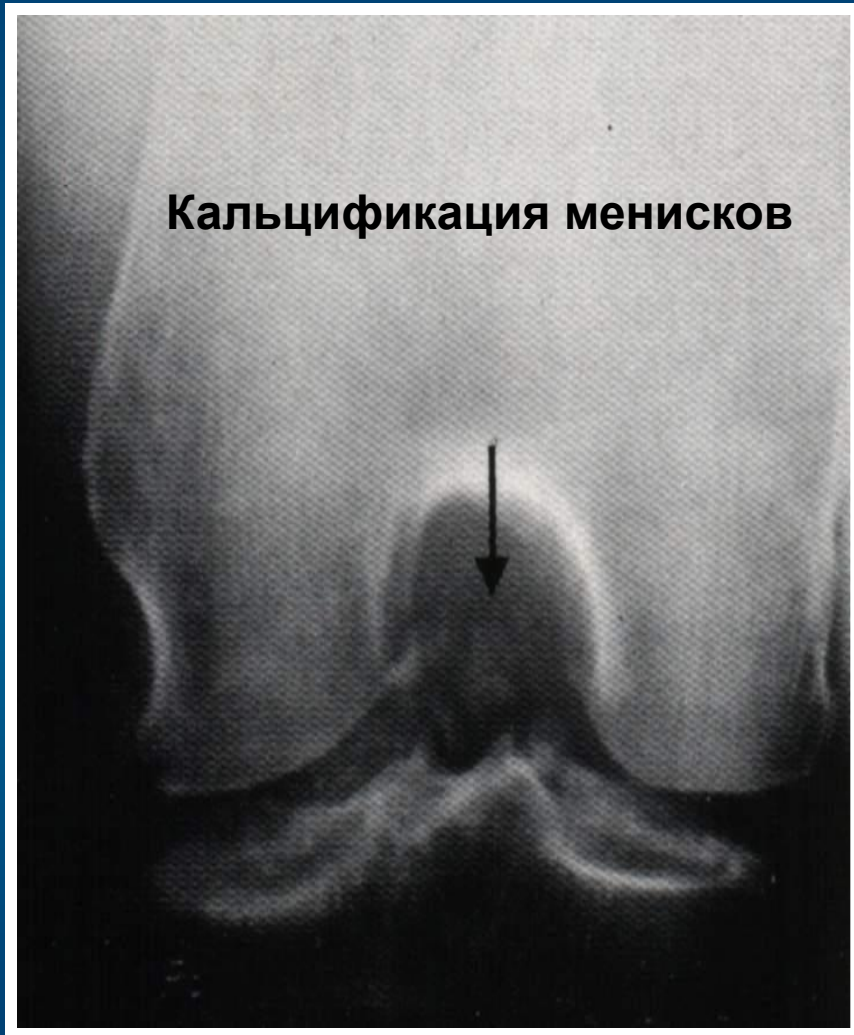
Грифельно-серый  
с коричневым оттенком  
цвет

Поражение фалангеальных суставов второго и третьего пальцев кисти.



## АРТРОПАТИЯ

- ✓ Симметрично поражают суставы.



## Специфично повреждение

- ✓ Проксимальных суставов фаланг
- ✓ Пястно-фаланговых сочленений,
- ✓ Запястий,
- ✓ Коленей
- ✓ Межпозвоночных суставов



- ✓ Гепатомегалия;
- ✓ Сахарный диабет с высокой инсулинопотребностью;
- ✓ Застойная сердечная недостаточность;
- ✓ Нарушения ритма;
- ✓ Импотенция, снижение либидо, бесплодие;
- ✓ Склонность к инфекционным заболеваниям;
- ✓ Ускорение развития атеросклероза?
- ✓ Увеличение частоты висцеральных опухолей?



# Профилактика





# Профилактика

- Первичной профилактики не существуют.
- Важно как можно раньше установить диагноз и начать терапию.
- С этой целью проводится семейный и популяционный скрининг родственников пациентов с гемохроматозом.

# Вторичная профилактика направлена

1. На удаление из организма избыточного количества железа.
2. Профилактика осложнений заболевания (сахарный диабет, кардиомиопатия , печеночная недостаточность ).

# Диета

1. Всасывания гемового составляет около 25 %.  
Всасывание негемового железа составляет 5-7%.
2. *(Ограничить потребление телятины, говядины, мяса птицы, печени, желтка куриного яйца, квашеной капусты, гречневой, крупы, яблок, гранат, толокна, аскорбиновой кислоты и тд).*
3. *Увеличить потребление моркови, зелени, винограда, молочных продуктов.*

## Содержание железа (в мг) в некоторых продуктах питания

*(Дроздов В.Н. 2007.)*

<b>«Бедные» &lt;0,9 мг в 100 г продукта</b>	<b>«Средние» от 1,0 до 4,9 мг в 100 г продукта</b>	<b>«Богатые» 5,0 мг &gt; в 100 г продукта</b>
Морковь, гранат, клубника, виноград, апельсин, мандарин, коровье молоко, сливочное масло.	Крупа пшеничная и овсяная, мука гречневая и овсяная, баранина, говядина, шпинат, яблоки, яйцо куриное, черная смородина, икра кетовая, крупа манная, курица, рис, картофель, капуста.	Печень свинья, печень говяжья, толокно, желток куриного яйца

- Употребление **чая**, – танин – снижает всасывание железа на **62%**
- При совместном приеме **молочных продуктов** усвоение железа уменьшается на **50%**.
- Употребление **приправ, майонезов, соусов** содержащим ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), снижает усвоение железа на **25%**.





## Лечебное кровопускание

- ✓ До 500 мл крови проводится еженедельно. (Возможно до 2 раз в неделю).
- ✓ У пожилых пациенток (250 мл крови), раз в неделю.
- ✓ Снижение гематокрита после каждого сеанса не более 20%.
- ✓ До достижения уровня ферритина  $\leq 50$  мкг/л и процента насыщения ферритина железом  $\leq 30\%$
- ✓ Флеботомии проводятся 4–6 раз в год до поддержания уровня ферритина  $\leq 50$  мкг/л



**Донорство- переливание крови от больных НГХ,  
а также ее переработка не запрещены  
(США кровь больных НГХ переливанию и переработке не подлежит)**

# Экстракорпоральные методы

1. *Эритроцитокриоферез*
2. *Цитоферез*
3. *Плазмаферез*



# Дефероксамин (десферал)

- Используется у больных в том случае, когда кровопускания противопоказаны.
- Дефероксамин связывает ионы железа, и выделяется с мочой (на 60-70%) и желчью (30-40%).
- Препарат желательно вводить внутривенно.
- Предпочтительно в виде 12-часовых введений
- Доза составляет 50 мг/кг/веса.



## Деферазирокс (эксиджад)

- ✓ Эксиджад (125, 250, 500 мг деферазирокса). является пероральным препаратом, который селективно связывает железо и выводит преимущественно с калом.
- ✓ Фармакодинамика увеличение экскреции железа (до 0,119; 0,329 и 0,445 мг Fe/кг веса/день) при применении в дозировках 10, 20 и 40 мг/кг/день, соответственно



- Принимают 1 раз в день натощак за 30 минут до приема пищи .

American Journal of Gastroenterology

# Третичная профилактика

## Трансплантация печени

- ✓ Двухлетняя  
выживаемость  
составляет 53%
- При других  
заболеваниях: 81%

*Связано с развитием  
осложнений со стороны  
сердца и сепсисом.*





# Прогноз

- ✓ Прогноз для жизни у пациентов, которым была проведена ранняя диагностики и терапия благоприятный. Продолжительность жизни больных не отличается от продолжительности жизни лиц, не страдающих гемохроматозом.
- ✓ В случаях поздней диагностики пятилетняя выживаемость составляет до 93–72% (18% в отсутствие лечения),
- ✓ 10-летняя выживаемость — до 77–47% (0–6% в отсутствие лечения)

(Adams P.C., Reboussin D.M., Barton J.C. et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population// N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — P 1769–1778.)

## Недостаточность альфа-1-антитрипсина (МКБ E88.0)

Наследственная болезнь, обусловленная сниженной концентрацией альфа-1-антитрипсина (A1-AT) в сыворотке крови вследствие генетических мутаций (в гене Pi), проявляющаяся в виде хронических неспецифических заболеваний легких с развитием эмфиземы и поражением печени и сосудов.

## *Этиопатогенез*

Заболевание наследуется по *аутосомно-доминантному типу*

Непосредственной причиной заболевания является *нарушение синтеза  $\alpha 1$ -антитрипсина.*

*$\alpha 1$ -антитрипсин* — это белок, синтезирующийся в печени. Основная функция  $\alpha 1$ -антитрипсина — расщепление протеаз.

- При дефиците  $\alpha 1$ -антитрипсина протеазы в организме содержатся в повышенном количестве, оказывая разрушающее действие на клетки организма. (В частности, протеазы разрушают межальвеолярные перегородки).
- В свою очередь при данном заболевании  $\alpha 1$ -антитрипсин не поступает в кровь, а накапливается в печени

*Таким образом, в развитии симптомов дефицита  $\alpha$ 1-Антитрипсина являются два патологических процесса:*

1. нарушение функции легких из-за разрушения их ткани;
2. нарушение функции печени из-за накопления в ней  $\alpha$ 1-Антитрипсина.

При прогрессировании заболевания (как правило, к 30-40 годам) патологические процессы в печени и легких приводят к формированию: цирроза печени; эмфиземе легких.



# *Первичная и вторичная профилактика*

- *Первичной профилактики не существует.*



## *Вторичная профилактика*

- 1. Необходимо избегать неблагоприятного воздействия на легкие и печень:*
- 2. Отказ от курения (в том числе “ пассивного” — вдыхание табачного дыма от сигарет, которые курят окружающие);*
- 3. Избегать контакта с загрязненным воздухом (например, дорожная пыль, стройки);*
- 4. В случае проживания в мегаполисе с плохой экологической обстановкой – рекомендуется сменить место жительства (желательно, на сельскую местность);*
- 5. Соблюдение диеты №5 (ограничение жирного, жареного, белков и др.);*
- 6. Отказ от алкоголя;*
- 7. Ограничение физических нагрузок (только лечебная физкультура).*

- *При развитии цирроза печени и эмфиземы легких продлить жизнь больному может только трансплантация печени и легких.*
- *С последующей реабилитацией (Третичная профилактика)*

# Болезнь Вильсона-Коновалова (МКБ E83.0)

Наследственное заболевание, которое развивается из-за недостатка фермента (АТФаза Р-типа), участвующего в выведении меди из организма.

Медь откладывается во внутренних органах (больше всего в печени, головном мозге и радужке глаз).

## Этиология и патогенез

Из-за этого нарушения снижается образование фермента (АТФазы Р-типа), с помощью которого медь из крови транспортируется в желчь (с желчью в норме медь выделяется из организма).

Излишки меди в организме откладываются в органах и тканях (больше всего в печени, головном мозге и радужке глаз).

Медь в больших количествах оказывает токсическое действие в основном на ткань печени, мозжечка и базальных ганглиев (область головного мозга, обеспечивающая нормальный тонус мышц).



## Клиника

**Неврологические жалобы** (шаткость походки, неустойчивость в положении стоя, частые падения, тремор (дрожание конечностей, шеи, иногда всего тела), дизартрия ;

**Гепатологические** боль и тяжесть в правом подреберье, увеличение печени, желтушное окрашивание кожи;

**Анамнестические** Наличие в семье случаи подобного заболевания.

**Неврологический осмотр:** выявление признаков неврологической патологии

**Осмотр окулиста:** выявление колец Кайзера-Флейшера (желто-зеленая каемка вокруг радужки глаз), которые представляют собой отложение меди в радужку

- Отложение меди в десцементовой мембране глаза приводит к формированию кольца Кайзера-Флейшера.



## **Вторичная третичная профилактика**

**Диета:** ограничение употребления в пищу продуктов с повышенным содержанием меди (например: печень, грибы, шоколад, моллюски).

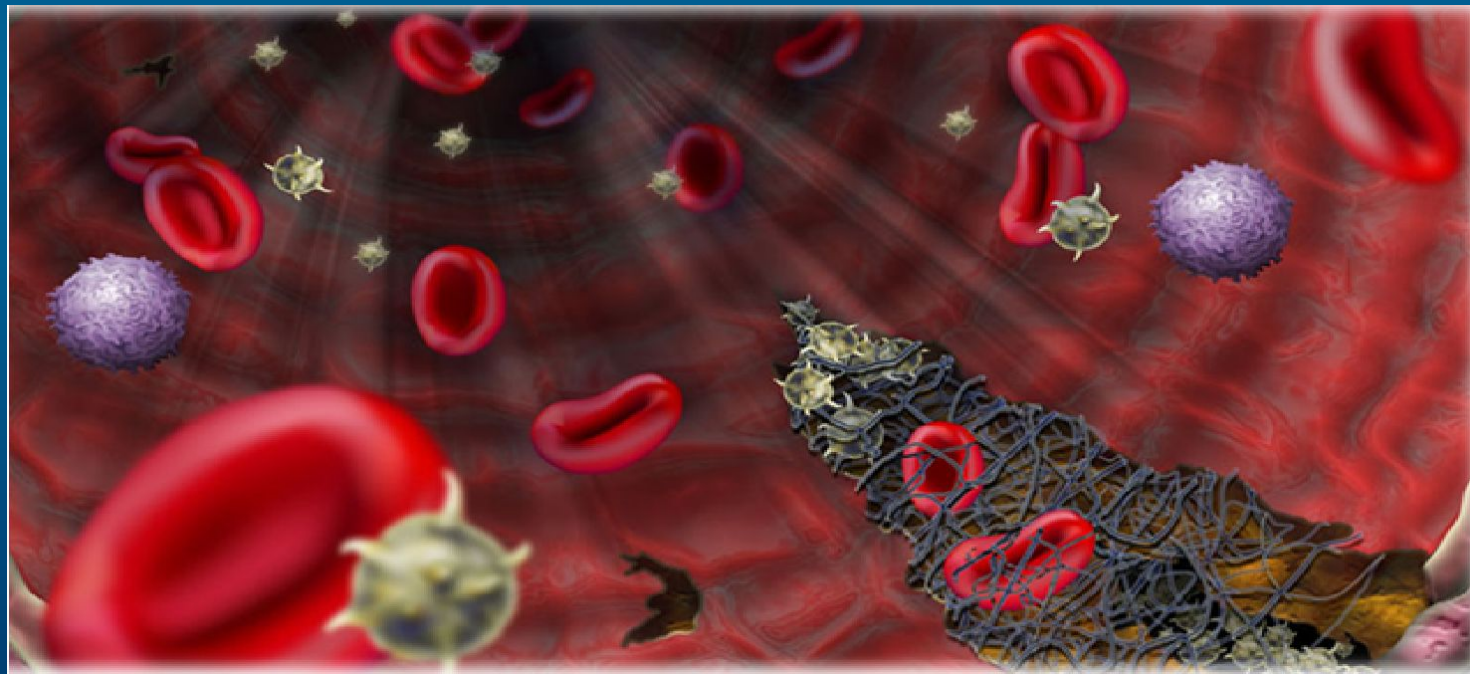
**Прием препаратов:** связывающих медь в организме и способствующих выведению ее с желчью (пеницилламин); снижающих всасывание меди в кишечнике (цинка сульфат).

**Диета и прием лекарственных препаратов при болезни Вильсона назначаются пожизненно для предотвращения развития осложнений.**

**Хирургическое лечение:** трансплантация печени (Реабилитация).

# *Аутоиммунный гепатит, (МКБ-10: К75.)*

*Синонимы: синдром Бирна–Кункеля  
люпоидный гепатит.*





# *Определение.*

- *Аутоиммунный гепатит (АИГ) – хроническое заболевание печени, этиология которого неизвестна. Характеризуется наличием в сыворотке крови широкого спектра аутоантител, гипергаммаглобулинемией, перипортальным или более распространенным воспалением.*

[Ivashkin V. T., Bueverov A. O., Maevskaya M. V., Abdulganieva D. I. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike].



## *Историческая справка.*

- Впервые заболевание было описано в 1956 г. американскими врачами А. Vearn (1923–2009), Н. Kunkel (1916–1983) как активный хронический гепатит.
- В 1956 г. I. Маскау была обнаружена ассоциация данного заболевания с наличием LE-клеток в крови, и после этого гепатит получил название «люпоидный»
- В 1993 году международной группой по изучению аутоиммунных официально принят термин АИГ.

[Ivashkin V. T., Bueverov A. O., Maevskaya M. V., Abdulganieva D. I. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike].

# Эпидемиология

- *Распространенность в Европе составляет 16-18 случаев на 100 000 человек.*
- *Преобладают женщины (80 %)*  
*(по последним данным (2015 год) соотношение женщин к мужчинам составляет 3:1).*
- *Выделяют два пика заболеваемости: в 20-30 лет  
в 50-70 лет.*
- *Отмечается рост заболеваемости АИГ среди всех возрастных групп и у мужчин, и у женщин, и составляет 15-25 случаев на 100000 человек.*

<http://www.easl.eu/medias/cpg/>

## *Этиология*

- *Этиология АИГ остается по-прежнему неизвестной, наиболее вероятной гипотезой является влияние факторов окружающей среды на иммунную систему у генетически предрасположенных лиц.*

# ***Возможные этиологические факторы АИГ***

***Вирусы гепатита А, В, С, D***

***Вирус простого герпеса (тип 1)***

***Вирус Эпштейна-Барра***

***Вирус ветряной оспы***

***Интерферонотерапия (при гепатите В и С)***

***Бактерии***

***Сальмонеллезный антиген***

***Дрожжевые грибки***

***Токсины***

Prof. Dr. U. Leuschner  
Zentrum der Inneren  
Medizin  
Medizinische Klinik  
Klinikum der  
Universität Frankfurt  
am Main Germany

***Лекарственные***

***препараты:***

***Оксифенизатин  $\alpha$ -***

***Метилдопа***

***Нитрофурантоин***

***Миноциклин***

***Кетоконазол***

***Диклофенак***

***Дантролен***

***Клометацин***

***Пропилтиоурацил***

***Тикринафен***

***Изониазид и др.***

## *Аутоиммунный гепатит.*

- 1. Выделяют аутоиммунный гепатит (АИГ) 1 типа,*
- 2. Аутоиммунный гепатит 2 типа*
- 3. Аутоиммунный гепатит, рассматриваемый как часть аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1 типа (АПС-1-АИГ).*



# *Первичные билиарные болезни печени*

- *Первичный билиарный цирроз печени (ПБЦ).*
- *Первичный склерозирующий холангит (ПСХ)*

## *Overlap-синдром печени*

- *Overlap-синдром представляет собой состояние, при котором у пациента имеются признаки двух различных одновременно протекающих аутоиммунных заболеваний печени.*

# ***Иммунные нарушения, ассоциированные с АИГ.***

**Ревматоидный артрит**

**Гемолитические анемии**

**Нефропатии**

**Системная красная волчанка  
(СКВ)**

**Аутоиммунный тиреоидит**

**Аутоиммунная тромбоцитопения**

**Ревматический васкулит**

**Иридоциклит**

**Конъюнктивит**

**Язвенный колит (редко)**

**Целиакия (редко)**

**Аутоиммунный полиэндокринный  
синдром 1 типа**

**Фиброзирующий альвеолит**

**Синдром Рейно**

**Бронхиальная астма**

**Витилиго, алопеция, красный  
плоский лишай**

**Очаговая склеродермия**

**Синдром Шегрена**

**CREST-синдром**

**Overlap-синдром с ПБЦ или ПСХ**

**Полимиозит**

**Лихорадящий панникулит**

**Сахарный диабет 1 типа**

# *Данные лабораторных исследований*

- 1. Повышение уровня трансаминаз АСТ и АЛТ*
- 2. Повышение уровня гамма-глобулинов и IgG более чем в 1,5 раза (от нормы) Повышение титра аутоантител: у взрослых  $\geq 1:80$ , у детей  $\geq 1:40$*
- 3. Отсутствие маркеров вирусных гепатитов В, С и D и др.*
- 4. Гистологические признаки: хронический активный гепатит, ступенчатые (мелкоочаговые) некрозы, мостовидные некрозы*
- 5. Регулярное употребление алкоголя в дозах  $< 30-40$  г в день*

## *Типичные антитела при АИГ (не патогномоничные)*

<i>Аутоантитела</i>	<i>Антигены-мишени</i>
<i>• АНА (ANA): антинуклеарные антитела</i>	<i>• ДНК, функциональные и структурные белки ядра</i>
<i>• АГМ (SMA): антитела к гладкой мускулатуре</i>	<i>• Актин-содержащие филаменты, тропонин, тропомиозин, <math>\alpha</math>-актинин</i>
<i>• LKM-1: печеночно-почечные микросомальные антитела</i>	<i>• Цитохром P450 2D6</i>
<i>• SLA/LP: антитела к растворимому антигену печени</i>	<i>• UGA-супрессор переноса РНК-ассоциированного белка</i>
<i>• ASGPR: Антитела к асиалогликопротеиновому рецептору</i>	<i>• Асиалогликопротеиновые рецепторы мембраны</i>
<i>• AAA (AAA): антиактиновые аутоантитела</i>	<i>• Актин</i>
<i>• ANCA, LKM-2, LKM-3, AMA и др.</i>	



# Функциональная биопсия печени

Не существует патогномоничных гистологических признаков АИГ, но некоторые изменения являются весьма типичными

*Инfiltrацией портальных полей, которая в определенных участках уже затронула печеночную дольку и вызвала ступенчатые некрозы.*

*В левой части рисунка можно видеть формирующийся фиброз.*



Prof. Dr. U. Leuschner

## *Overlap-синдром*

*-синдром характеризуется одновременным наличием признаков двух различных заболеваний печени*

*Overlap-синдром АИГ/ПБЦ* *наблюдается примерно в 10% всех случаев*

*Overlap-синдром АИГ/ПСХ* *– в 6% случаев.*

# *Профилактика*

- *Первичной профилактики не существует*

## *Вторичная профилактика*

- 1. Необходимо избегать неблагоприятного воздействия печени:*
- 2. Соблюдение диеты №5 (ограничение жирного, жареного, белков и др.);*
- 3. Отказ от алкоголя; гепатотоксичных препаратов*
- 4. Проведение иммуносупрессивной терапии направленной на подавление иммунопатологического процесса в печени*

## *Начальная терапия:*

### Монотерапия преднизолоном

*1-я неделя 60 мг в сутки*

*2-я неделя 40 мг в сутки*

*3-я неделя 30 мг в сутки*

*4-я неделя 25 мг в сутки*

*5-я неделя 20 мг в сутки*

*6-я неделя 15 мг в сутки*

*7-я неделя 10 мг в сутки*

### Поддерживающая терапия

### Комбинированная терапия преднизолоном + азатиоприн

*1-я неделя 30 мг + азатиоприн 50 мг в  
сутки*

*2-я неделя 20 мг + 50 мг в сутки*

*3-я неделя 15 мг 50 мг в сутки*

*4-я неделя в дозе  $\leq 10$  мг в сутки +*

*50–100 мг в сутки Поддерживающая  
терапия*



*Примерно у 10% больных АИГ терапия с применением обычных иммуносупрессивных препаратов вызывает ухудшение течения заболевания, а еще у 10–15% пациентов она недостаточно эффективна.*

*В данном случае целесообразно применения альтернативной иммуносупрессивной терапии*

## *Другие иммуносупрессивные препараты для лечения АИГ.*

1. *Будесонид (Буденофальк®)*: Применялся при АИГ 1 типа и overlap-синдроме (в дозе 6–9 мг в сутки в течение 6–24 недель), а также при ПБЦ (6–9 мг в сутки + УДХК в дозе 10–15 мг/кг массы тела в сутки)

2. *Циклоспорин А (CsA)*: Применялся при АИГ 1 типа (в дозе 3–6 мг/кг массы тела × 2 раза в сутки в течение 10 недель), а также при ПБЦ и ПСХ (24 месяца)

3. *Такролимус (FK506)*: Применялся при АИГ 1 типа (в дозе 2–3 мг/кг массы тела × 2 раза в сутки в течение 12 месяцев), а также при ПСХ (0,03–0,75 мг/кг массы тела в сутки в течение 12–27 месяцев)

4. *Микофенолат мофетил (ММФ)*: Применялся при АИГ 1 типа (в дозе 250–1000 мг × 2 раза в сутки в течение 46 месяцев), а также при ПБЦ (2 г в сутки + УДХК в дозе 1 г в сутки)

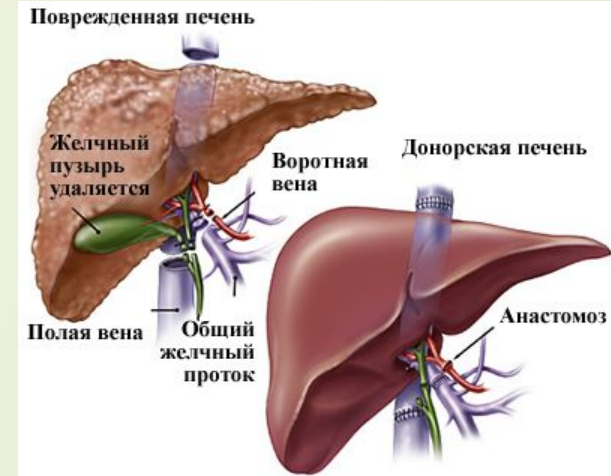
## *Лечение overlap-синдрома*

- УДХК в дозе 20–25 мг/кг массы тела + азатиоприна в дозе 50–100 мг в + преднизолон по вышеуказанным схемам

# *Третиичная профилактика Трансплантация печени*

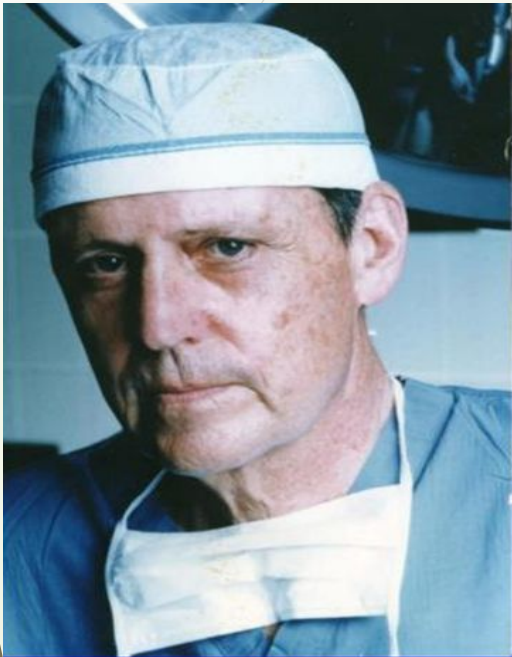
- Если на фоне консервативного лечения, проводимого в течение 3–4 лет, не удастся добиться ремиссии, необходимо решать вопрос о трансплантации печени, поскольку шансы на достижение ремиссии в данном случае минимальны.*
- Показатели 5-летней выживаемости после трансплантации печени составляют 80%.*
- Рецидив аутоиммунного гепатита в трансплантате отмечается у 26–42% больных*

# Трансплантация печени




Трансплантация печени или печеночная трансплантация — хирургическая операция, заключающаяся в замене больной печени на здоровую печень другого человека (аллотрансплантация).

## Историческая справка



- 1 марта 1963 была проведена первая трансплантация печени человека. Операция была выполнена американским хирургом Томасом Старзлом в Денвере, Колорадо .
- В 1967 году Томас Старзл впервые применил антилимфоцитарную сыворотку и смог осуществить успешную трансплантацию печени.
- К 1977 году в мире было проведено 200 подобных операций. В этот период технические проблемы были преодолены.



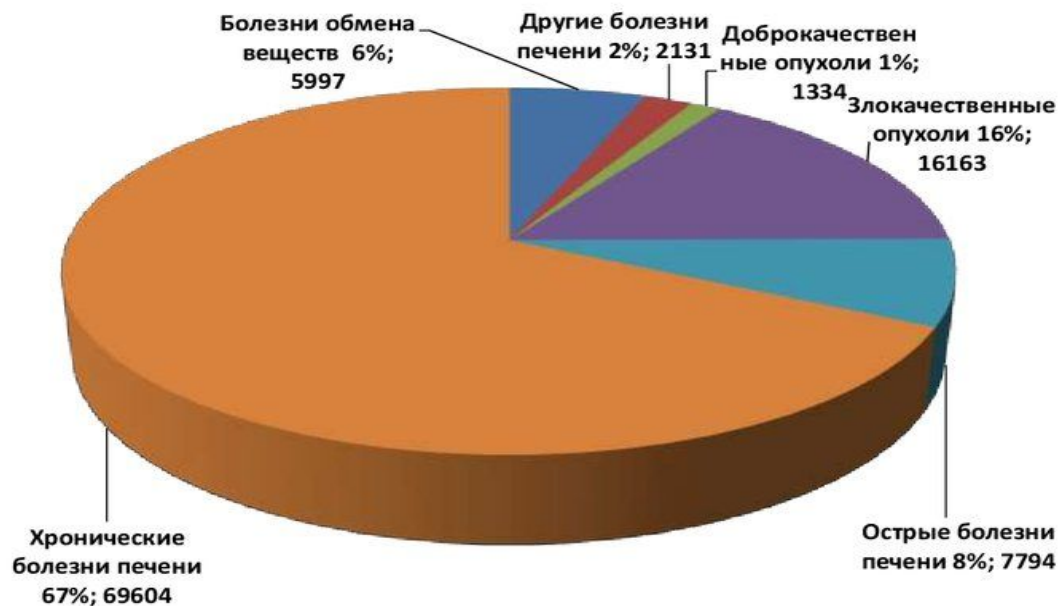
- 
- В СССР первая трансплантации печени была выполнена в феврале 1990 г. в Москве.
  - Санкт-Петербурге первые операции по трансплантации печени были выполнены в 1998 г. в ЦНИРРИ (ныне ФГБУ «Российский Научный Центр Радиологии и Хирургических Технологий»).
  - К 2018 году в данном центре проведено около 200 пересадок печени жителям Санкт-Петербурга, Ленинградской области и других регионов России.
  - **Ежегодно в мире выполняется до 25 тысяч операций трансплантации печени.**



# Основные показания к трансплантации печени

1. терминальная стадия хронических диффузных заболеваний печени;
2. нарушения метаболизма на фоне врожденных дефектов развития гепатоцита;
3. острая печеночная недостаточность;
4. нерезектабельные очаговые заболевания печени

## Показания к трансплантации печени



Основные заболевания, ведущие к трансплантации печени в Европе (01.1988–12.2011)

# Противопоказания

- Значение MELD < 15
- Тяжелая декомпенсированная патология сердечно-сосудистой системы или легких
- Продолжающаяся зависимость от приема алкоголя или наркотиков
- Гепатоцеллюлярная карцинома с метастатическим распространением
- Сепсис, не поддающийся терапии
- Анатомические аномалии, технически не позволяющие выполнить трансплантацию печени (всегда подлежит оценке хирургом-трансплантологом).
- Внутрпечёночная холангиокарцинома
- Фульминантная печёночная недостаточность с внутричерепным давлением >50 mm Hg или АД <40 mm Hg
- Гемангиосаркома
- Систематический инкомплаенс
- Отсутствие социальной поддержки

## Показания к трансплантации печени у пациента имеются при уровне MELD (Model for End-Stage Liver Disease)

- ▣ Шкала MELD ( модель конечной стадии заболевания печени) - это система подсчета баллов для оценки тяжести хронического заболевания печени у больных старше 12 лет.

$$M_i = 3.78 \ln B + 11.2 \ln M + 9.57 \ln C + 6.43$$

$M_i$  - MELD


$B$  - билирубин общий, мг/дл

$M$  - МНО

$C$  - креатинин, мг/дл

The model for end-stage liver disease (MELD)†  
Patrick S. Kamath W. Ray Kim

**Показания к трансплантации печени у пациента имеются при уровне MELD более 15.**



## Трехмесячная смертность от заболеваний печени в связи со значением MELD

<b>MELD</b>	<b>Смертность</b>
□ 40 и более	71,3%
□ 30-39	52,6%
□ 20-29	19,6%
□ 10-19	6,0%
□ менее 9	1,9%

Pubmed.png Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers.



## **Относительные противопоказания**

- Возраст старше 60 лет.
- Ранее перенесенные операции на верхнем этаже брюшной полости.
- Пациенты с удаленной селезенкой.
- Тромбозы воротной вены.
- Низкий интеллект и социальный статус пациента, в том числе и на фоне алкогольной энцефалопатии.
- Ожирение.



## Основные виды трансплантации печени

- ▣ **Ортотопическая пересадка печени** – это пересадка печени донора на свое обычное место в поддиафрагмальное пространство справа.
- ▣ **Гетеротопическая трансплантация** – это пересадка органа или его части на место почки или селезенки (к соответствующим сосудам) без удаления своей больной печени.
- ▣ 80% всех пересадок печени – это ортотопическая пересадка.



## Источники донорских органов.

- ▣ **Живые родственные доноры.** Этот вариант применяется чаще всего у детей.
- ▣ Один из родителей является донором части печени (split-трансплантация) – правой или левой доли – так, чтобы масса трансплантата была не менее 1% массы тела реципиента.
- ▣ **Посмертные доноры.** Для успешного изъятия печени используют доноры органов с бьющимся сердцем, т.е. доноры с констатированной смертью мозга.

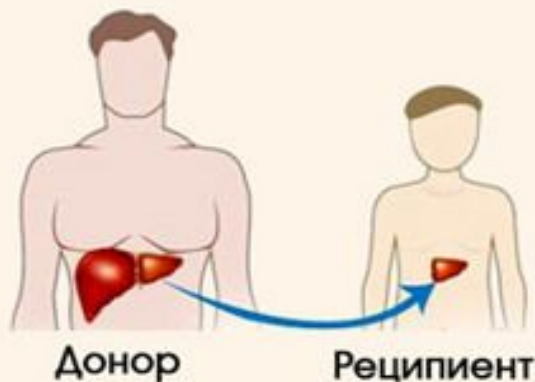
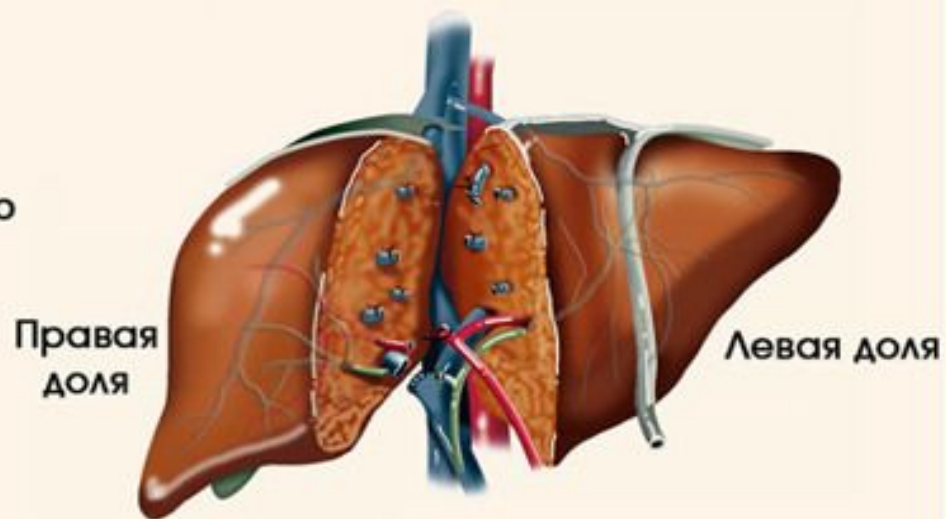


## Требования к живому донору печени

- ▣ - Возраст старше 18 лет.
- ▣ - Донор должен быть родственником до 4-й степени родства.
- ▣ - Совпадение группы крови донора и реципиента.
- ▣ - Здоровое строение и функции печени и других систем донора.

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

Живая донорская печень разделяется на правую и левую доли. Большинство доноров жертвуют долю печени родственнику.



Правая доля остается в доноре. Доля донора почти удвоится в течение нескольких недель после процедуры.



## Время для трансплантации


- Донорская печень транспортируется в охлажденной соленой воде или специальном солевом растворе, что обеспечивает сохранность и невредимость данного органа  
**на срок до 8 часов.**



**Срединный субкостальный разрез дополненный срединным разрезом до мечевидного отростка**



Спустя я 3 дня и 3 месяца после операции



## **Рекомендации пациентам, после пересадке печени**

- применение препаратов, прописанных врачом (иммуносупрессоры для подавления иммунологического конфликта);
- регулярное наблюдение у гепатолога;
- периодическое проведение общего анализа крови и мочи, наблюдение за биохимическими параметрами крови и ряд других лабораторно-инструментальных методов исследования;
- ограничение в пищевом рационе жареных, копченых, соленых, маринованных блюд, кофе, крепкого чая;
- категорический отказ от алкоголя;
- питание должно осуществляться малыми, но частыми (5 – 6 раз в день) порциями.

## Иммуносупрессивные средства используемые при трансплантации печени

Агент	Действие	Доза
Метил преднизолон (Медрол®). Преднизон или преднизолон	Индукция иммуносупрессии, лечение острого клеточного отторжения, поддержание иммуносупрессии	Переменная по центрам, этиологии заболеваний печени и истории отторжения
Такролимус (Програф®)	Поддержание иммуносупрессии	Начиная с 0,1-0,15 мг/кг в день, каждые 12 часов и приспособливаясь к желаемому уровню
Циклоспорин (Неорал®, Сандимун®)	Поддержание иммуносупрессии	Начиная с 10-15 мг/кг в день, каждые 12 часов и приспособливаясь к желаемому уровню
Микофенолата мофетил	Поддержание иммуносупрессии, лечение отторжения	В любом случае могут потребоваться переменные дозы
Сиролимус (Рапамун®)	Поддержание иммуносупрессии, лечение отторжения, особые интересы при злокачественных новообразованиях	Обычная дозировка – это 6 мг, затем 2 мг/сутки (разовая доза), более высокие дозы могут назначаться в отдельных случаях

## Результаты

□ По данным центра трансплантации печени *НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского* общая выживаемость пациентов после трансплантации печени составляет в течение

**□ 1 года - 91%,**

**□ 3 года 89%,**

**□ 5 лет 82%**

**□ Средняя продолжительность жизни после трансплантации около 10 лет**

# Стоимость трансплантации печени

- Турция (оптимальное соотношение цены и качества) - 100 000 \$
- Великобритания (средний европейский уровень) – 150 000\$
- Германия (высокий европейский уровень) 250 000 – 300 000\$
- США (самый высокий уровень) 700 000\$
- Мексика 250 000 – 300 000\$
- Сингапур (отсутствие очередей) 500 000 - 1000 000\$
- Россия - 50 000 \$







## Вопросы по лекции

- 1. Какой специалист в нашей стране осуществляет диагностику и лечение хронических заболеваний печени.**
- 2. Какие этапы профилактики хронических заболеваний печени существуют.**
- 3. Что включает в себя неспецифическая профилактика вирусных гепатитов**
- 4. Что включает в себя экстренная профилактика HBV-инфекции**
- 5. Какая первоочередная задача профилактики при любой форме и стадии алкогольной болезни печени.**

