

Основные симптомы и синдромы при заболеваниях печени

Цели

- Усвоить этиологию, патогенез, классификацию и основные симптомы хронического гепатита.
- Усвоить этиологию, патогенез, классификацию и основные симптомы цирроза печени.

Хронический гепатит (ХГ) -
хроническое полиэтиологическое
воспалительно-деструктивное
заболевание печени
продолжительностью **более 6 мес.**
с сохранением дольчатой структуры

Актуальность проблемы

- По данным ВООЗ, возбудителями вирусного гепатита, инфицированными или переболевшими есть более 2 млрд. человек.
- Ежегодно от ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы погибает больше 1 млн. человек

Этиологические факторы ХГ (I)

Инфекционные агенты	вирусные	Гепатиты В, С, D, G, простого герпеса, цитомегаловирус, вирус TTV, SEN
	бактериальные	Бледная трепонема
	паразиты	Шистосома, эхинококк, токсоплазма
Токсические агенты	алкоголь	
	медикаменты	Фенацетин, аспирин, ибупрофен, индометацин, тетрациклины, изониазид и т.д.
	немедикаментозные ксенобиотики	Растительные токсины
		Синтетические вещества

Этиологические факторы ХГ (II)

Реактивные	Физические факторы	Ионизирующее излучение
	Другие	При заболеваниях органов пищеварительной системы и т.д.
Аутоиммунные		
Наследственный факторы и метаболические нарушения	Гемохроматоз, хвороба Гоше, хвороба Вильсона, дефицит α 1-антитрипсину та ін.	

Классификация ХГ

2. По клинико-биохимическим критериям (степень активности):

- Минимальный (уровень АлАТ не превышает 3-х норм)
- Умеренный (уровень АЛТ = 3-10 норм)
- Тяжелый (уровень АЛТ выше 10 норм)
- По гистологическим критериям (выраженность и распространенность фиброза, стадия ХГ)

Активность процесса по индексу гистологической активности (ИГА) («Индекс Knodell»)

Морфологические признаки	Количество баллов
Перипортальные некрозы гепатоцитов, включая мостовидные	0-10
Внутридолевые фокальные некрозы и дистрофия гепатоцитов	0-4
Воспалительный инфильтрат в портальных трактах	0-4
Фиброзы	0-4

ИГ: 1-3 балла - минимальная активность ХГ

ИГ: 4-8 баллов - низкая активность ХГ

ИГ: 9-12 баллов - умеренная активность ХГ

ИГ: 13-18 баллов - высокая активность ХГ

Частота основных клинических синдромов при ХГ

Синдромы и симптомы	Частота, %
Астеновегетативный	80-100
Болевой	70-80
Диспептический	80-90
Гепатомегалия	90-100
Желтушный	30-50
Повышенная кровоточивость	30-50
Кожный зуд	15-20
Лихорадка	15-30
Синдром малых печеночных признаков	10-15
Артралгии, миалгии	5-12

Критерии диагностики ХГ

- Биохимическое подтверждение поражения печени (↑ уровень печеночных ферментов, билирубина, тимоловой пробы, диспротеинемия, гипергаммаглобулинемия)
- Гистологическое подтверждение воспаления в биоптатах печени. К специфическим маркерам относят: «матово-скловидные гепатоциты» и гепатоциты с «песочными ядрами», в которых сохраняется HBsAg) +
- Критерии диагностики разных форм ХГ: серологические маркеры вирусов гепатита В, С, D

Перечень обязательных обследований

- Общий анализ крови, мочи, кала – однократно
- Общий белок и белковые фракции - однократно
- Билирубин и его фракции - однократно
- АСТ, АЛТ, ЛФ, ГГТП - однократно
- Сывороточные маркеры вирусных гепатитов (иммуноферментным методом и **полимеразная цепная реакция (ПЦР) – ПЦР HBV DNA, ПЦР HCV RNA (С определением генотипа)**)
- УЗИ печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и селезенки - однократно

Перечень и объем дополнительных обследований

- Наличие антинуклеарных, антигладкомышечных, антимитохондриальных и других аутоантител - однократно
- С-реактивный протеин - однократно
- Креатинин, мочевины крови - однократно
- ЭГДС - однократно
- ЭРХПГ - однократно
- Пункционная биопсия печени и морфологическое исследование
- Сывороточный холестерин и липидный профиль - однократно
- Содержание железа, меди, калия, натрия - однократно
- Ферритин и церулоплазмин в крови - однократно
- Медь в моче (24-часовая экскреция меди при подозрении на болезнь Коновалова-Вильсона) – однократно
- Коагулограмма – однократно

Некоторые методы диагностики патологии печени

- Для определения стадии распространенности фиброза:
- ◆ **Биопсия печени** (рассматривается в качестве референтного метода для оценки степени воспаления и стадии фиброза)
- ◆ Альтернативные неинвазивные методы (сопоставимые с результатами биопсии печени):
 - **Фибросканирование печени (эластография)**
 - Сироватковые маркеры фиброза печени (показатели внеклеточного соединительнотканного матрикса)
- ◆ **УЗИ печени**

Интерпретация биохимических показателей (1)

- АлАТ – цитоплазматический фермент клеток печени, меньше в клетках сердца и скелетных мышцах
- АсАТ – митохондриальный фермент клеток сердца, печени, скелетных мышц и почек

Интерпретация биохимических показателей (2)

- Коэффициент Де Ритиса – $\frac{\text{АсАТ}}{\text{АлАТ}}$
 - < 0,7 - печеночный характер гиперферментемии
 - > 1,3 – внепеченочный характер гиперферментемии
- **причины ↑ активности ферментов:**
острый и ХВГ, ожирение, сахарный диабет, алкоголь, токсическое действие лекарств, недостаточность кровообращения, ранние стадии острого холестаза

Интерпретация биохимических показателей (3)

- ЛФ ↑ при холестазах, в меньшей степени при поражении гепатоцитов
- В пользу гепатобилиарного происхождения ЛФ свидетельствует одновременное ↑ ГГТП

Интерпретация биохимических показателей (4)

**Гипербилирубинемия
должна рассматриваться в
сочетании с другими
биохимическими
показателями**

ХВГ-В

Источники заражения вирусом гепатита В:

- **Доноры и реципиенты крови, гемопрепараты, органов, спермы**
- **Наркоманы**
- **Медицинские работники (Хирурги, стоматологи, лаборанты)**
- **Больные и персонал отделений гемодиализа, онко- и тубдиспансера, реанимации, гематологии**
- **Больные с заболеваниями печени неясного генеза**
- **Люди, имеющие незащищенные половые контакты**
- **Дети, которые родились у инфицированных матерей**
- **ВИЧ / СПИД-инфицированные люди**
- **Люди с гиперэндемичных регионов (беженцы и др.)**

Основной фактор передачи - контаминированная HBV кровь

- **дополнительные факторы передачи -
сперма, вагинальный секрет,
менструальная кровь, слюна**
- **Инфицированность крови
сохраняется при ее разведении в
8-10 раз**
- **Контагиозность ХВГ-В в 100 раз
выше, чем ВИЧ-инфекции**

Клинические проявления ХВГ-В

1. **астеновегетативный** синдром (слабость, усталость, головная боль, нарушение сна, эмоциональная неуравновешенность)
2. **диспептический** синдром (ухудшение аппетита, тошнота, горечь и сухость во рту)
3. **болевогой синдром** (ощущение тяжести, боль в эпигастральной области и правом подреберье)
4. **Системные признаки** (артралгии, миалгии, миокардит, перикардит, поражение легких, панкреатит, васкулит, синдром и болезнь Шегрена, лимфаденопатия; поражения почек, щитовидной железы, нервной системы; патология крови - иммунные цитопении, аутоиммунная гемолитическая анемия, острые и хронические лейкомии, лимфосаркома)
5. **воспалительный синдром** (стойкое повышение температуры тела, в основном - до субфебрильных цифр)
6. **"Внепеченочные признаки "** - сосудистые звездочки, пальмарном эритема, очаговые нарушения пигментации
7. **Печеночные признаки** (увеличение размеров печени, иногда - умеренное увеличение селезенки)

Особенности этиологии ХВГ-С

- Вирус гепатита С (НСV) - **быстромутирующий флавивирус.**
- Есть причиной 20% случаев острого гепатита, 70% ХГ, 40% терминальных ЦБ, 60% гепатоцеллюлярной карциномы
- Острый гепатит С часто протекает бессимптомно, но дает высокий процент хронического вирусоносительства или формирования ХВГ-С
- Основной источник инфицирования - контаминированная кровь

Особенности клинических проявлений ХВГ-С:

последовательная смена фаз при невыраженных клинических проявлениях на протяжении многих лет с последующей резкой активацией ("Ласковый убийца")

- 1. Латентная фаза**
- 2. Фаза реактивации (большая выраженность внепеченочных проявлений)**
- 3. Цирроз печени**
- 4. Гепатоцеллюлярная карцинома**

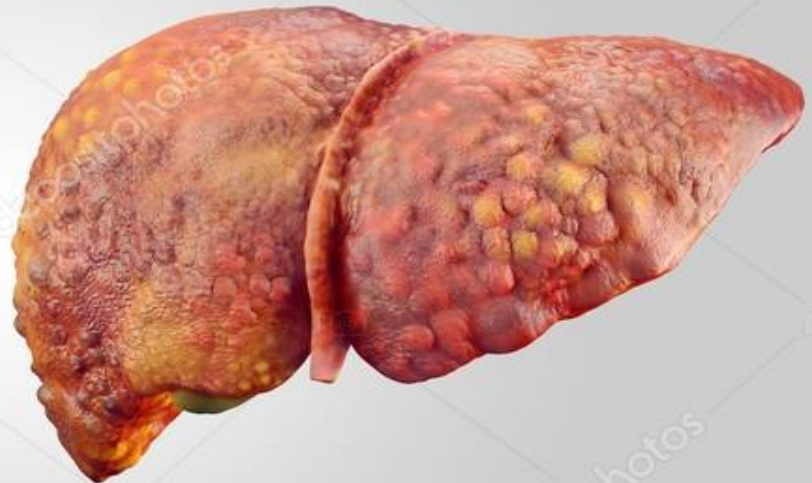
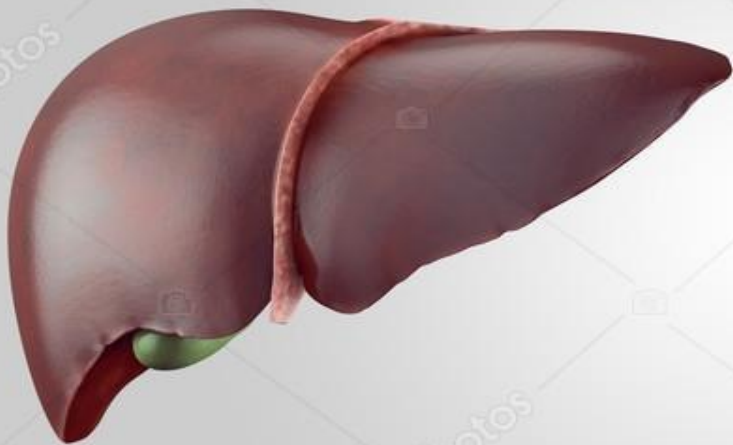
Внепеченочные проявления хронической НСVинфекции

эндокринологические	Гипертиреоз, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет
кожные	Кожный некротизирующий васкулит, поздняя кожная порфирия, красный плоский лишай, мультиформная эритема, узловатая эритема, крапивница
поражение глаз	Увеит, язвенный кератит
почечные	гломерулонефрит
аутоиммунные	Узелковый периартериит, гипертрофическая кардиомиопатия, антифосфолипидный синдром, синдром Бехчета, дерматомиозит, артриты и др.
гематологические	Смешанная криоглобулинемия, идиопатическая тромбоцитопения, неходжкинская В-лимфома, макроглобулинемии Вальденстрема, апластическая анемия

Критерии диагностики ХВГ-С-инфекции

- Наличие в анамнезе указаний на острую фазу (факультативный признак)
- Отсутствие клинических проявлений (возможна гепатомегалия)
- Возможно ↑ активности **АЛТ**
- Появление клинических признаков ХГ
- Выявление анти-НСcore IgG при отсутствии или низком титре антиНСVscore IgM, возможно выявление анти-НСV до NS4
- Выявление НCV-РНК

Цирроз печени (ЦП) - хроническое полиэтиологическое заболевание, которое характеризуется уменьшением количества функционирующих гепатоцитов, нарастанием **фиброза**, перестройкой структуры паренхимы и сосудов печени, развитием печеночной недостаточности и портальной гипертензии



Эпидемиология ЦП

- ЦП болеет 1% населения мира
- ЦБ является причиной 1-3% всех смертей
- Летальность - до 80 случаев на 100 тыс. населения

Этиология ЦП

- Инфекционные агенты (вир. гепатита В, С, D, G, герпеса)
- Токсические агенты (алкоголь, медикаменты)
- Заболевания других органов (кардиогенный ЦП)
- Нарушение оттока желчи (вторичный билиарный)
- Первичный билиарный ЦП
- Врожденные заболевания с нарушением метаболизма (бол. Вильсона-Коновалова, гемохроматоз, дефицит антитрипсина)
- Криптогенный ЦП

Классификация ЦП

- По этиологии:

- вирусный
- алкогольный
- токсический
- аутоиммунный
- в результате метаболических нарушений
- застойный
- смешанный
- первичный билиарный
- вторичный билиарный
- криптогенный

- По морфологии:

- микронодулярный
- макронодулярный
- смешанный
- септальный

Классификация ЦП

- **По тяжести течения:**
 - Компенсированный (печеночная энцефалопатия и асцит отсутствуют)
 - Субкомпенсированный (печеночная энцефалопатия I-II стадии, асцит контролируется медикаментозно)
 - Декомпенсированный (печеночная энцефалопатия III стадии, асцит не контролируется медикаментозно)
- **По активности процесса и скорости прогрессирования:**
 - **активный:**
 - ✓ быстрая прогрессия
 - ✓ медленная прогрессия
 - ✓ латентный
 - **неактивный**

Шкала Child-Pugh-Turcotte

Показатели и СИМПТОМЫ	Шкала специфической оценки		
	1 балл	2 балла	3 балла
Печеночная энцефалопатия	Нет	контролируется терапевтически	трудно контролируется
Асцит	Нет	контролируется терапевтически	трудно контролируется
Гипербилирубинемия	<20 мг / л	20 - 30 мг / л	> 30 мг / л
Гипоальбуминемия	> 35 г / л	28-35 г / л	<28 г / л
Международное нормализованное отношение	<1,7	1,7-2,2	> 2,2

Шкала Child-Pugh Turcotte - оценка тяжести ЦП

- Позволяет определить степень тяжести, стадию ЦП, группу риска и прогноз:
 - **5-6** баллов: класс А, **стадия компенсации**, Низкий риск, возможна продолжительность жизни 15-20 лет
 - **7-9** баллов: класс В, **стадия субкомпенсации**, Умеренный риск, возможна продолжительность жизни 4-14 лет
 - **10-15** баллов: класс С, **стадия декомпенсации**, Высокий риск, возможна продолжительность жизни 1-3 лет

Клинические признаки ЦБ

Клинический признак	Причина
Желтуха	Нарушение экскреторной функции гепатоцитов (Уровень билирубина > 20 мг / л)
Телеангиоэктазии пальмарном эритема гинекомастия	Увеличение уровня эстрадиола
Бугристая печень	Фиброз и неравномерная регенерация
Спленомегалия	Портальная гипертензия и застойные явления
Асцит	Портальная гипертензия
"Голова медузы "	Сброс крови из воротной вены вследствие портальной гипертензии

Клинические признаки ЦБ

Клинический признак	Причина
Бледность ногтей	Гипоальбуминемия
Барабанные палочки	Гипоксемия вследствие сброса венозной крови
Печеночный запах изо рта	Образование летучего дисульфида вследствие печеночной недостаточности
Анорексия, уменьшение массы тела, мышечная атрофия, усталость	Катаболический метаболизм
Сахарный диабет	Нарушение усвоения глюкозы или нарушение синтеза инсулина

Лабораторные обследования при ЦП

Показатель	Причина
Повышение уровня АлАТ, АсАТ	Освобождение с поврежденных гепатоцитов
Повышение уровня ЛФ, ГГТ	Холестааз
Гипербилирубинемия	Холестааз, снижение экскреторной функции гепатоцитов та почек
Гипоальбуминемия	Снижение синтетической функции печени, поступление в асцитическую жидкость, интерстиций

Лабораторні дослідження при ЦП

Показник	Причина
Зниження протромбінового часу	Зменшення продукції факторів VI/VII при збереженні продукції тромбіну
Підвищення рівня імуноглобулінів	Скид портальної венозної крові , що переносить антигени до лімфоїдних тканин, що стимулює плазмоцити
Анемія	Гіперспленізм, токсичні впливи (алкоголь), ШКК
Тромбоцитопенія, лейкоцитопенія	Гіперспленізм, зниження продукції тромбопоетину

Биопсия печени

- **“Золотой” стандарт диагностики ЦП**
- Позволяет установить причину ЦП, стадию и риск прогрессирования
- Противопоказана при геморагическом синдроме, коагулопатии, асците

Признаки и критерии диагностики ЦП

Клинический протокол предоставления медицинской помощи больным
на ЦП

(приказ МОЗ Украины 2005 № 271)

- Наличие гепатомегалии, спленомегалии
- Морфологические признаки цирроза (фиброзные изменения и узловая регенерация)
- Инструментальное подтверждение портальной гипертензии (выявление варикозно-расширенных вен при УЗИ, ЭГДС, ректоскопии)
- Инструментальное и лабораторное подтверждение гепато-лиенального синдрома та гиперспленизма
- Нарушение функциональных проб печени
- Синдром малой печеночной недостаточности:
- Нарушение белковосинтетической функции печени
- Синдром большой печеночной недостаточности (печеночная энцефалопатия, кома) в терминальных стадиях
- Асцит

Синдромы при ЦП

- Цитолиз
- Холестаза
- Синдром паренхиматозного повреждения печени
- Печеночная гиперазотемия
- Аутоиммунный синдром
- Портальная гипертензия
- Гиперспленизм
- Синдром патологической регенерации и опухолевого роста

Использованная литература

- EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis \ Journal of Hepatology 2015 / Vol.63 / 971-1004
- EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on management of hepatitis B virus infection
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015
- EASL Clinical Practice Guidelines: Non alcoholic fatty liver disease / Journal of Hepatology 2016
- Bates 'Guide to Physical Examination and History Taking / Ed. Lynn S. Bickley, Peter G. Szilagy. - Wolters Kluwer, 2017. - 1066 p.