

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»

“Затверджено”

на засіданні кафедри
внутрішньої медицини №1

Завідувач кафедри

Професор Скрипник І.М.

Протокол № 2 від 15.09.2016 р.

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ
ПРИ ПІДГОТОВЦІ ДО ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ**

<i>Навчальна дисципліна</i>	Внутрішня медицина
<i>Модуль</i>	Основи внутрішньої медицини
<i>Змістовний модуль</i>	Основи діагностики, лікування та профілактики хвороб органів травлення
<i>Тема заняття</i>	Хронічні гепатити
<i>Курс</i>	IV
<i>Факультет</i>	Медичний №1,2

1. Актуальність теми

На сьогоднішній день хронічні гепатити займають одне з провідних місць серед хвороб органів шлунково-кишкового тракту та в якості причин розвитку інвалідності та смертності населення всіх країн світу. Щороку більше 1 млн. людей помирає від хронічних захворювань печінки, пов'язаних з розвитком вірусних гепатитів, включно з цирозом та гепатоцелюлярною карциномою, яка стоїть на 6-му місці за поширеністю серед пухлин. Правильне і своєчасне виявлення хвороби, адекватно призначене лікування можуть запобігти прогресуванню захворювання, розвитку ускладнень, фіброзу і цирозу печінки та літальних наслідків. Розуміння причин виникнення хронічних гепатитів і їх профілактики можуть запобігти розвитку і прогресуванню хвороби. Тому вивчення питань етіології, патогенезу, клініки, діагностики, лікування і профілактики хронічних гепатитів є необхідним в програмі вивчення захворювань органів травлення.

2. Конкретна мета:

Знати:

1. Етіологію, патогенез хронічних гепатитів.
2. Класифікацію.
3. Клініку захворювання залежно від основної причини.
4. Фізикальну діагностику хронічного гепатиту.
5. Лабораторну, інструментальну та морфологічну діагностику хронічного гепатиту, правильно проводити інтерпретацію результатів клініко-лабораторних досліджень при хронічному гепатиті.
6. Методику і послідовність проведення диференціальної діагностики.
7. Принципи лікування хронічних гепатитів в залежності від етіології захворювання.
8. Методи первинної та вторинної профілактики розвитку хронічного гепатиту

Уміти:

1. Правильно збирати анамнез, трактувати та узагальнювати отримані дані.
2. Правильно формулювати діагноз.
3. Виявляти причину розвитку хронічного гепатиту.
4. Обстежити хворого.
5. Оцінювати лабораторну, інструментальну, гістологічну картину хронічного гепатиту.
6. Скласти схему лікування залежно від типу хронічного гепатиту.

3. Базовий рівень підготовки

1. Знати анатомію, морфологію, кровопостачання, інервацію печінки та жовчовивідних шляхів (кафедра нормальної анатомії).
2. Мати уяву про особливості кровопостачання, інервації печінки, її функціональної діяльності (кафедра нормальної фізіології).
3. Знати гістологічні особливості гепатоциту, морфологічну структуру печінки, печінкової балки (каф. гістології, патологічної анатомії).
4. Володіти методами пальпації, перкусії, аускультії (каф. пропедевтики внутрішньої медицини).
5. Знати основні групи препаратів, що застосовуються при лікуванні хронічного гепатиту (протівірусні, глюкокортикостероїди, гепатопротектори, вітаміни і т.п.).

4. Завдання для самостійної праці під час підготовки до заняття

Повторити схему обстеження хворого.

Повторити послідовність збору анамнезу.

Вивчити послідовність проведення загального обстеження.

Вивчити характеристики загального огляду в нормі, механізми, що лежать в їх основі.

Вивчити патологічні зміни, які виявляються під час обстеження, механізми їх виникнення.

В робочий зошит виписати основні терміни, параметри та їх визначення.

4.1. Орієнтувальна карта для самостійної підготовки студентів

№	Навчальні завдання	Питання для контролю
1.	Підготовка до вивчення теми.	Ознайомтесь із графом, опрацюйте рекомендовану літературу
2.	Визначення поняття.	Дайте визначення хронічного гепатиту
3.	Етіологія	Перерахуйте основні причини розвитку хронічного гепатиту, які віруси можуть викликати розвиток хронічного гепатиту
4.	Патогенез	Намалюйте схему патогенезу
5.	Клініка	Виділіть основні симптоми і синдроми
6.	Результати додаткових методів дослідження	Складіть перелік лабораторних та інструментальних методів дослідження
7.	Диференціальний діагноз	Проведіть диференціальний діагноз з хронічним холециститом, хронічним холангітом, проведіть диференціальний діагноз жовтяниць, з жовчнокам'яною хворобою, раком шлунка, хронічним панкреатитом, виразковою хворобою шлунка та 12-палої кишки, гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, хронічним гастритом
8.	Лікування	Перелічіть медикаменти, що призначаються при лікуванні хронічного гепатиту

4.2. Практичні завдання, які виконуються на занятті.

- Самостійна робота біля ліжка хворого:
 - вияснення у хворого скарг, анамнезу захворювання, аналіз отриманих даних;
 - огляд хворого по системах і аналіз даних об'єктивного дослідження.
- Ознайомлення з результатами лабораторних, інструментальних методів дослідження. Інтерпретація отриманих результатів.
- Аналіз отриманих даних об'єктивного та додаткових методів дослідження.
- Призначення хворому лікування, виписування необхідних рецептів.

4.3. Теоретичні питання до заняття

- Визначення хронічного гепатиту
- Етіологія захворювання
- Патогенез хронічного гепатиту
- Класифікація хронічних гепатитів
- Клінічні особливості перебігу хронічних гепатитів
- Критерії діагностики хронічного гепатиту
- Лікування хронічних гепатитів, критерії ефективності
- Профілактика виникнення хронічних гепатитів
- Патогенез алкогольного враження печінки
- Клінічні форми алкогольної хвороби печінки
- Критерії діагностики алкогольної хвороби печінки
- Лікування алкогольної хвороби печінки
- Профілактика виникнення алкогольного враження печінки

Зміст теми

Хронічний гепатит – запально-дистрофічне захворювання печінки, яке продовжується більше 6 місяців і характеризується гістіолімфоплазмоцитарною інфільтрацією портальних трактів, гіперплазією зірчастих ретикулоендотеліоцитів (купферовських клітин), помірним фіброзом у сполученні з дистрофією печінкових клітин при зберіганні дольової структури печінки з вторинним порушенням печінкових функцій.

Деструктивні зміни представлені вогнищевими некрозами паренхіми, перипортальними ступеневими некрозами, перисептальними ступеневими некрозами, розлогими глобулярними некрозами з утворенням місткоподібних зв'язків або без них.

Поширеність хронічного гепатиту (ХГ) у європейських країнах складає біля 1% дорослого населення. В Україні захворюваність на ХГ складає 52,8 випадків на 100000, тобто 3,1% в структурі всіх захворювань органів травлення. У 30% хворих ураження печінки протікає латентно протягом кількох років. Частіше хворіють чоловіки.

Етіологія. Головні причини, які викликають розвиток хронічного гепатиту:

- перенесені гострі вірусні гепатити (В, С і D);
- бактеріальні і паразитарні ураження печінки;
- контакт з токсичними або токсико-алергічними чинниками, зокрема - алкоголем, медикаментами;
- захворювання інших органів шлунково-кишкового тракту, системи крові, органів кровообігу;
- дія іонізуючої радіації.

Переважаючим є хронічний гепатит вірусної етіології, який зустрічається в 70-80% випадків.

Патогенез.

У механізмах вірусних уражень печінки, що найбільш часто зустрічаються, особливо важлива увага приділяється двом чинникам - вірусній реплікації і імунній відповіді організму.

Вірус гепатиту В (HBV) не має прямого цитопатогенного ефекту. Основною мішенню імунної реакції є його антигени HbcAg і HbeAg, а також печінкові аутоантигени, проти яких направлена цитотоксичність Т-лімфоцитів. Вірус реплікується не лише в печінці, але і в мононуклеарних клітинах, статевих і слинних залозах, щитовидній залозі, які також стають мішенями імунологічної агресії. З реплікативною фазою хронічної вірусної інфекції пов'язані активність і прогресування патологічного процесу. Під час переходу вірусу в інтеграційну фазу розвитку активність запального процесу стихає. Процес носить циклічний характер. Вірусний гепатит D розвивається по такому ж механізму. Клінічні і гістологічні ознаки його неспецифічні і не дозволяють надійно диференціювати від гепатиту В. Відмінною особливістю вірусу гепатиту D (HDV) є пряма цитопатична дія з цитолізом і кліренсом інфікованих гепатоцитів. Антигени вірусу володіють меншою імуногенністю і не індукують виражених імуннопатологічних реакцій.

При вірусному гепатиті С, на відміну від В, вірус не інтегрується з геномом інфікованих гепатоцитів, оскільки його життєвий цикл не включає проміжної ДНК. Гуморальна імунна відповідь слабкіше, ніж при гепатиті В. Що стосується хронічних токсичних гепатитів, зокрема алкогольного і медикаментозного, при даній патології етіологічний чинник надає пряму ушкоджувальну дію на клітини печінки. Розвиток аутоімунного гепатиту пов'язаний з пригніченням Т-супресорної популяції лімфоцитів і появою в крові антитіл до ядер, мітохондрій, гладких м'язів і специфічному ліпопротеїду гепатоцитів. Останні стимулюють їх цитоліз лімфоцитами-кілерами печінки.

Класифікація.

У 1994 р. на Всесвітньому конгресі гастроентерологів (Лос-Анжелес) запропонований проект клінічної класифікації хронічних гепатитів, що узгоджується з Міжнародною класифікацією хвороб (МКБ-10). Він ліг в основу Європейського консенсусу гепатологів (Париж, 1999р). Консенсусом рекомендовано відмовитися від традиційних морфологічних формулювань діагнозу - хронічний активний гепатит і хронічний персистируючий гепатит - з пропозицією будувати діагноз на трьох критеріях: етіології, ступеня активності і стадії гепатиту.

1) За етіологією:

- Аутоімунний (агресивний, люпоїдний)
- Хронічний вірусний гепатит В
- Хронічний вірусний гепатит С
- Хронічний вірусний гепатит D
- Невизначений хронічний вірусний гепатит (віруси F, G, агент GB)
- Лікарський хронічний гепатит
- Криптогенний хронічний гепатит

Виділяється також алкогольний гепатит (зловживання алкоголем веде до розвитку алкогольної хвороби печінки (АХП), яка виявляється трьома основними формами – стеатозом, гепатитом і цирозом. Останніми роками стали говорити про ще одну форму ХГ - хронічний неалкогольний стеатогепатит.

2) Ступінь активності запального процесу (за даними клініко-лабораторного та морфологічного досліджень). Найбільш інформативним лабораторним тестом є визначення активності аланінамінотрансферази (АлАТ). При морфологічному дослідженні використовують напівкількісний аналіз визначення індексу гістологічної активності (ІГА) – „індекс” Knodell. При цьому оцінюються в балах такі морфологічні компоненти ХГ:

- Перипортальні некрози гепатоцитів, у тому числі місткоподібні, - 1-10 балів;
- Внутрішньодолькові фокальні некрози і дистрофія гепатоцитів – від 0 до 4 балів;
- Запальні інфільтрати в портальних трактах – від 0 до 4 балів;
- Фіброз – від 0 до 4 балів.

Для оцінки ІГА використовують перші три компоненти. При його величині 1-3 бала встановлюється мінімальна активність процесу, 4-8 балів – слабо виражена, 9-12 балів – помірна і 13 балів – висока.

Таким чином, ступінь активності запального процесу визначається як:

- відсутній (нормальні рівні АлАТ);
- мінімальний (підвищення рівня АлАТ у 2-3 рази; ІГА – 1-3 бали);
- слабо виражений, м'який (підвищення рівня АлАТ у 3-5 разів; ІГА 4-8 балів);
- помірний (підвищення рівня АлАТ у 5-10 разів; ІГА – 9-12 балів);
- високий або важкий (підвищення рівня АлАТ більш як у 10 разів; ІГА 13 балів) .

3) Стадія ХГ відображає тимчасовий перебіг і характеризується ступенем фіброзу печінки до розвитку її цирозу включно.

Розрізняють фібрози:

- портальний
- перипортальний
- перигепатоцелюлярний.

Для напівкількісної оцінки використовують шкалу V.Desmet (1994):

Бали	Ступінь фіброзу	Характер фіброзу
1	Слабкий	Портальний і перипортальний фіброз
2	Помірний	Порто-портальні септи (одна або більше)
3	Важкий	Порто-центральної септи (одна або більше)
4	Цироз	Цироз

Стадія ХГ (на основі ступеню вираженості фіброзу): 0 - фіброз відсутній; 1 - слабковиражений перипортальний фіброз; 2 - помірний фіброз з порто-портальними септами; 3 - виражений фіброз з порто-центральної септами; розвиток цирозу печінки (розглядається як кінцева і незворотна стадія ХГ з можливим розвитком гепатоцелюлярної карциноми).

Діагностика:

Базується на :

- 1) Клініко-анамнестичних даних;
- 2) Визначенні серологічних маркерів вірусів;
- 3) Оцінці показників специфічної і неспецифічної гуморальної відповіді;
- 4) Оцінці клітинної імунної відповіді;

5) Вивченні функціональних проб печінки;

6) Результатах морфологічного дослідження біоптатів печінки.

Найбільш важливе значення в діагностиці захворювань печінки, особливостей їх перебігу і ступеня важкості мають біохімічні і імунологічні дослідження крові, які об'єднуються в біохімічні синдроми:

- *цитолітичний синдром*: підвищення активності аланін амінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), переважно ЛДГ 4-5, глутаматдегідрогенази (ГДГ), вмісту феритину і сироваткового заліза, збільшення вмісту прямого білірубину. При цьому активність цитозольних ферментів (АлАТ, ЛДГ) підвищується при помірно вираженому процесі, збільшення активності мітохондріальних ферментів (АсАТ, ГДГ) свідчить про більш виразний некроз печінкових клітин;

- *імуно-запальний синдром*: гіпергаммаглобулінемія, гіпер- і дисімуноглобулінемія, підвищення показників тимолової проби (в нормі 0,4 од.), збільшення ШОЕ, СРБ, серомукоїду, глюкопротеїдів, зміна активності кількості Т- і В-лімфоцитів і їх субпопуляцій, виявлення антиядерних антитіл, антитіл до мікросом печінки і нирок, до розчинних печінкових антигенів;

- *синдром недостатності синтетичної функції печінки*: збільшення некон'югованого білірубину, зниження вмісту в крові загального білка, альбумінів, протромбіну, фібриногену, трансферину, ефірів холестерину, бета-ліпопротеїдів, порушення глікогенутворення в печінці (навантажувальні проби з глюкозою і галактозою), зниження активності інкреторних ферментів (холін естерази, церулоплазміну);

- *синдром холестази*: різке підвищення рівня кон'югованого білірубину, жовчних кислот, холестерину, бета-ліпопротеїдів, збільшення активності екскреторних ферментів (лужної фосфатази, 5-нуклеотидази, гама-глутамілтранспептидази).

Інструментальні методи дослідження.

Ультразвукове дослідження виявляє збільшення розмірів печінки, нерівний край, неоднорідність структури через наявність дрібно вогнищевих ущільнень, іноді розширення печінкових вен, може бути збільшення селезінки.

Радіонуклідне дослідження печінки дозволяє судити не тільки про анатомо-топографічні особливості органа, але і про його функцію. У ході дослідження визначається час напівперіоду кліренсу крові ($T_{1/2}$), час досягнення максимальної концентрації в паренхімі (T_{max}) і час на півперіоду екскреції з печінки ($T_{1/2}$ екс.). У здорових людей при введенні бенгальського рожевого ці параметри складають відповідно 3,26 і 129 хв. У хворих гепатитом ці показники збільшуються, що свідчить про вповільнення обмінних процесів у печінці.

Сцинтиграфія з колоїдним золотом виявляє збільшення розмірів печінки, як правої, так і лівої частки, нерівномірність розподілу ізотопу, може бути накопичення препарату у селезінці.

Біопсія печінки з наступним дослідженням біоптату дозволяє виявити ознаки, характерні для морфологічної картини хронічного гепатиту, визначити індекс гістологічної активності і виразність фіброзу.

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ГОСТРИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ

Біохімічні маркери

1. Цитолітичний синдром:

Підвищення активності АлАт, АсАт (починаючи з кінця інкубаційного періоду), підвищення вмісту заліза в крові, зниження ПІ та інших факторів згортання, зниження альбуміну, ефірів холестерину.

2. Мезенхімально-запальний синдром:

Підвищення рівня $\alpha_2 - \beta - \gamma$ – глобулінів, імуноглобулінів всіх класів, зміна колоїдних проб (зниження сулемового титру та підвищення тимолверналової проби)

3. Холестатичний синдром:

Підвищення рівня зв'язаного білірубину, жовчних кислот, холестерина, міді, ЛФ, 5-нуклеотидази, ГГТП, білірубінурія

Специфічні маркери

ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ А

1. Вірусологічне дослідження (іmunна електрона мікроскопія фільтрату фекалій)
2. Виявлення HAVAg в ІФА
3. Серологічні методи: виявлення IgM anti-HAV IgM в РІА, ІФА (на четвертому тижні після інфікування)
4. Позитивна ПЛР HAV RNA в крові та фекаліях

ГОСТРИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ В

1. Серологічні методи: виявлення HBsAg, HBeAg, anti-HBcorIgM, **негативні** anti-HBcorIgG в ІФА, ЗІЕФ, РІА (на восьмому тижні після інфікування)
2. Позитивна ПЛР HBV DNA в крові

ГОСТРИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ D (гострая ко-інфекція)

1. Виявлення маркерів гострого гепатиту В
2. Серологічні методи: виявлення HDVAg в РІА, anti-HDVІgM (з 16-го тижня після інфікування) в ІФА
3. Позитивна ПЛР HDV RNA в крові

ГОСТРИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С

1. Серологічні методи: виявлення anti-HCVcorIgM, **негативні** - anti-HCVcorIgG, anti-HCVNS4 IgG в ІФА (на другому-шостому тижні після інфікування)
2. Позитивна ПЛР HCV RNA в крові

ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ Е

1. Вірусологічне дослідження (іmunна електрона мікроскопія фільтрату фекалій)
2. Серологічні методи: виявлення anti-HEVІgM
3. Позитивна ПЛР HEV RNA в крові

Клініка і варіанти перебігу

Клініка хронічних хвороб печінки визначається етіологією процесу, функціональним станом гепатоцитів і активністю патологічного процесу в печінці.

При оцінці скарг хворих можна виділити ряд синдромів, загальних для хронічних захворювань печінки (гепатити, цирози):

- Астеновегетативний синдром, частіш за все обумовлений токсемією через недостатність функції печінкових клітин;
- Абдомінально-больовий синдром;
- Диспепсичний синдром, обумовлений як ураженням печінки, так і залученням у процес підшлункової залози, розвитком дисбактеріозу;
- Геморагічний синдром;
- Пропасний синдром: періодична або тривала лихоманка нез'ясованої етіології;
- Шкірно-жовтяничний синдром: свербіння шкіри, темна сеча, світлий кал, жовтуха, дерматит;

- Суглобовий синдром;
- Синдром гепатоспленомегалії.

У разі мінімальної активності запального процесу і 0-1 стадії клінічні симптоми можуть бути відсутніми або виявлятися відчуттям тяжкості і тупого болю в правому підребер'ї, що поєднується з нудотою, відрижкою, гіркотою в роті. Часто має місце астеновегетативний синдром. Іктеричність склер спостерігається у п'ятої частини хворих, пальмарна еритема - у третини. У більшості визначається незначна гепатомегалія. Печінка ущільнена, з рівною поверхнею і закругленим краєм. У чверті хворих можлива спленомегалія. У крові може мати місце підвищення активності амінотрансфераз, диспротеїнемія (за рахунок зменшення змісту альбумінів і збільшення глобулінів), невелика гіпербілірубінемія. Зміни біохімічних показників незначні і непостійні. При дослідженні біоптатів печінки визначається нерізкий склероз портальних трактів, інфільтрованих лімфоцитами і макрофагами. Прикордонна пластинка збережена, можливі дрібні вогнища некрозу.

Для ХГ 2-3 стадії характерні лихоманка, нерідко фібрильна температура тіла, іктеричність склер або жовтяниця різної інтенсивності, часто шкірне свербіння, ознаки геморагічного діатезу, печінкові знаки у вигляді пальмарної еритеми і телеангіоектазії, біль в правому підребер'ї. Визначається гепатомегалія. При пальпації печінка болюча, помірно щільна, з гладкою поверхнею, загостреним, рідше нерівним, фестончастим краєм. У більшості виявляється спленомегалія. Часто зустрічаються системні прояви: вузлувата еритема, аденопатія, артралгія, плеврит, перикардит, міокардит, гломерулонефрит, тиреоїдит, геморагічний васкуліт, фіброзуючий альвеоліт, аутоімунна гемолітична анемія, неспецифічний виразковий коліт. У крові реєструють 10-ти кратне і більш підвищення активності амінотрансфераз, гіпоальбумінемія і гіпергаммаглобулінемія, підвищення рівня імуноглобулінів А, М, G, пониження активності холінестерази, гіпербілірубінемія, що перевищує норму в два і більше разів. При ехосонодослідженні крім збільшення розмірів і зміни акустичних властивостей тканини печінки виявляються початкові ознаки портальної гіпертензії. В біоптаті печінки визначаються ступінчасті, мостоподібні і мультилобулярні некрози, прикордонна пластинка зруйнована, запальні інфільтрати з переважанням лімфоцитів, які разом з фіброзними тяжами розповсюджуються в паренхімі печінки.

Аутоімунний гепатит є варіантом ХГ високої активності з переважанням в клінічній картині позапечінкових проявів. У клінічному аналізі крові - анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, стійке підвищення ШОЕ. Виявляються LE-клітки. При біохімічному дослідженні визначається гіперпротеїнемія, гіпергаммаглобулінемія, підвищення амінотрансфераз в порівнянні з нормою в 5-10 разів, помірна гіперфосфатаземія. Імунологічне дослідження крові виявляє антинуклеарні аутоантитіла до Sm-ядерного антигена, дезоксирибонуклеопротеїду, ДНК, специфічного ліпопротеїду печінки і іншим органним антигенам. Визначаються циркулюючі імунні комплекси, збільшений вміст в крові переважно IgG і IgM, підвищення Т-хелперної і зменшення Т-супресорної популяції лімфоцитів.

При ХГ з холестазом ведучим є шкірний свербіж, який може передувати жовтяниці, будучи тривалий час єдиним клінічним проявом хвороби. В більшості випадків має місце хвилеподібна, повністю не зникаюча жовтяниця. У половини хворих виявляється яскраво-жовте забарвлення шкіри, яке при тривалому холестазі набуває темно-оливкового або зеленого відтінку. З'являється поширена пігментація шкіри. Можливо поява ксантом на долонях, грудях, спині, розгинальній поверхні ліктів, колін, на сідницях і на шкірі вік. Підвищена активність лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази, кількості холестерину і бета-ліпопротеїдів; 3-10-кратне підвищення прямого білірубину, незначне і непостійне збільшення амінотрансфераз, мітохондріальні антитіла. У біоптатах лімфогістіоцитарна інфільтрація портальних трактів, фіброз і деформація, запальні інфільтрати в стінках внутрішньочасточкових проток, руйнування і проліферація жовчних каналців, перидуктальний фіброз, холестаз. Можливий некроз гепатоцитів.

Характеристика основних варіантів вірусних гепатитів

Сьогодні добре відомі п'ять вірусів гепатитів: А, В, С, D (дельта), Е. Є також і інші - G, TTV, Sen, проте їх роль в пошкодженні печінки в даний час не доведена. Всі ці віруси можна розділити на дві великі групи:

- Віруси, що передаються пероральним шляхом

- Віруси, що передаються парентеральним шляхом.

За течією патологічного процесу гепатити діляться на гострі і хронічні.

Гепатити А і Е є гострими і закінчуються одужанням хворого. Підступність вірусу гепатиту Е полягає в тому, що, вражаючи вагітних жінок в останньому триместрі, він може привести до фульмінантного (блискавичного) перебігу хвороби з розвитком печінкової недостатності і, можливо, летального результату. Віруси гепатитів В і D приводять до розвитку як гострого, так і хронічного процесу. Вірус D є свого роду неповноцінним: він може розмножуватися і призводити до ураження печінки тільки у присутності вірусу гепатиту В. Вірус С, як правило, призводить до формування хронічного гепатиту з подальшим можливим прогресуванням захворювання.

Хронічні вірусні гепатити – проблема особлива в сучасній медицині. У структурі захворюваності вони займають значуще місце і складають до 70-80% всіх гепатитів.

Лікування

Лікування ґрунтується на результатах визначення у конкретного хворого типу вірусу гепатиту, стадії і ступеня активності запального процесу, функціональних порушень, загального стану здоров'я пацієнта. У ідеалі на ранніх стадіях захворювання бажано усунути вірус-збудник і запобігти прогресуванню ураження печінки. Терапія включає призначення противірусних, імуномодуючих препаратів, гепатопротекторів і дезінтоксикаційних засобів. Успіх значною мірою залежить від правильного вибору противірусного препарату, його дози і тривалості терапії.

Показами до лікування є висока вірогідність видужання хворого і ризик прогресування захворювання в цироз. Відповідно цілями лікування є ерадикація вірусу і індукція довготривалої ремісії. Найбільшу вірогідність лікування мають пацієнти з гепатитом С, інфіковані 2 або 3 генотипом вірусу (при лікуванні Пегасисом вона складає 84%). Решта пацієнтів повинна одержувати терапію при високому ризику розвитку цирозу. Про це свідчить наявність у хворого підвищеного рівня сироваткових трансаміназ або важкого фіброзу, виявленого при біопсії печінки у пацієнтів з нормальним рівнем АлАТ.

Необхідно підкреслити, що одноразово виявлені нормальні рівні АлАТ і АсАТ не дозволяють вважати, що пацієнту не показана терапія. У хворих хронічним гепатитом із з нормальним рівнем АлАТ гепатит все одно прогресує, хоча приблизно в 2 рази повільніше. Таким чином, якщо у пацієнта немає стійко нормального рівня трансаміназ протягом тривалого періоду спостереження, він потребує лікування. Про стійко нормальний рівень АлАТ говорять лише в тому випадку, якщо активність цього ферменту відповідає нормі протягом тривалого проміжку часу (звичайно не менше 6 місяців підряд).

Остаточне рішення про необхідність лікування у хворих із стійко нормальним рівнем АлАТ може бути прийнято лише на підставі біопсії печінки.

Принципи ведення і лікування хворих ХГВ розроблені Національним Інститутом Здоров'я (США) в 2000 р. і конференцією консенсусу з гепатиту В, яка відбулася в Женеві (Швейцарія) у вересні 2002 р. Основні цілі лікування хронічного гепатиту В - досягнення стійкого пригнічення реплікації HBV і ремісії захворювання печінки. Як критерії ефективності лікування використовуються наступні показники: нормалізація рівня аланінової трансамінази (АлАТ); зникнення HBV DNA і HBeAg (з формуванням або без формування HBeAb); поліпшення гістологічної картини печінки.

В даний час для лікування ВГВ в світі використовуються інтерферон-бета, нуклеозидные аналоги (ламівудин, адефовир, ентекавир), пегілірований інтерферон α -2a (Пегасис). На ринку України з них представлені інтерферон-бета, пегілірований інтерферон α -2a (Пегасис) і ламівудин. Найбільшою ефективністю володіє пегілірований інтерферон α -2a (Пегасис), що забезпечує одужання 35-40% пацієнтів з ВГВ. Ламівудин коштує дешевше, практично не має побічних ефектів. Проте точні терміни лікування препаратом не встановлені: вважається, що чим довше застосовується ламівудин, тим краще, але при тривалій терапії до нього розвивається стійкість, а при відміні препаратів у 90% хворих настає рецидив хвороби. Пегасис – перший і на сьогодні єдиний в світі пегілірований інтерферон, схвалений для лікування ВГВ. Цей препарат забезпечує тривалішу ремісію в порівнянні з іншими схемами терапії, причому препарат ефективний як у пацієнтів з

НВеАg-позитивним, так і з НВеАg-негативним ВГВ і може використовуватися у вигляді монотерапії. Пегасис забезпечує найбільш високу частоту сероконверсії НВеАg, супресії ДНК вірусу гепатиту В, нормалізації рівня АЛАТ, сероконверсії HbsAg, і в цілому ефективність препарату вище, ніж при лікуванні простим інтерфероном і ламівудином. Терапія Пегасисом не приводить до формування резистентності вірусу і добре переноситься хворими. Ефективність і безпека Пегасиса була доведена в багатоцентрових міжнародних дослідженнях, на основі яких Національний інститут здоров'я (Великобританія) рекомендував Пегасис як препарат першої лінії лікування ВГВ. Здатність Пегасиса індукувати і підтримувати після припинення терапії вірусологічну і біохімічну відповідь на лікування у значної частини пацієнтів дозволяє рекомендувати його як препарат вибору при НВеАg-позитивному і НВеАg-негативному хронічному ВГВ.

Противірусна терапія ХВГ В. Призначення противірусних препаратів виправдано виключно при реплікації HBV. Лікар зобов'язаний оцінити чинники, що дозволяють прогнозувати добру зворотню реакцію організму хворого на передбачувану терапію. При помірній і вираженій активності процесу призначається альфа-інтерферон по 5 мільйонів одиниць 3 рази на тиждень впродовж 6 місяців, потім по 3-5 мільйонів одиниць 3 рази на тиждень протягом року. При ранішому припиненні лікування швидко настає рецидив. Резистентність до інтерферону значної частини хворих (відповідає на лікування не більше 40% пацієнтів) зумовила необхідність пошуку неінтерференової терапії. Перспективним можна рахувати інгібітор ретровертази, синтетичний аномальний нуклеозид, - ламівудин, який Американська і Європейська асоціації гепатологів визнали препаратом вибору в 2000 р. для лікування ХВГ В. У Україні не накопичено достатнього досвіду роботи з цим препаратом. Тільки окремі клініки мають власні спостереження. Противірусну терапію ХВГ починають з інтерферону-альфа у високих дозах - по 5-8 мільйонів одиниць 3 рази на тиждень (залежно від маси тіла хворого) не менше 6 -12 місяців. Найпізніше через 3 місяці по динаміці рівня трансаміназ вже можна зробити висновки про те, чи вдасться одержати довготривалий ефект. Якщо хворий не відповідає на лікування, терапія інтерфероном припиняється. Зникнення РНК-НСV в сироватці крові через 4 тижні від початку терапії свідчить про можливий в подальшому довготривалий ефект. Якщо через 2 місяці терапії не відбувається елімінація вірусу, довготривалий ефект маловірогідний. Поява на тлі терапії штамів, резистентних до інтерферонотерапії, підвищує ризик розвитку цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми. Хворим, що не відповідає на терапію інтерфероном, і що мають синдром холестазу, запропоновано застосування урсодезоксихолевої кислоти в дозі 600 міліграм в день протягом 5 місяців. Майже у половини хворих, резистентних до інтерферону, після курсу лікування урсодезоксихолевою кислотою при подальшому лікуванні інтерфероном протягом 3-х місяців спостерігався виражений позитивний ефект, який, мабуть, обумовлений потенціюванням дії інтерферону імунomodуючими властивостями урсодезоксихолевої кислоти. Для лікування хворих з рецидивами рекомендується інтерферон в дозі 3 млн. ОД 3 рази на тиждень доповнювати рибавірином (пероральним аналогом нуклеозидів) в дозі 1000-1200 мг/добу.)

Лікувальна тактика гострих вірусних гепатитів (ГВГ)

Режим – ліжковий при будь якій важкості перебігу до настання сечового кризи.

Дієта - №5, 5а (білків – 1,5 – 2 г/кг, жирів – 0,8 – 1,8 г/кг, вуглеводів – 4-5 г/кг)

Етіотропна терапія:

- лікування гострого вірусного гепатиту С

Схеми:

1. ІНТЕРФЕРОН 3-6 МО x 3 рази на тиждень або щоденно, 3-6 місяців
2. ІНТЕРФЕРОН 3-6 МО x 3 рази на тиждень або щоденно + РИБАВІРИН 1000-1200 мг/день (15мг/кг) щоденно, 3-6 місяців
3. ПегІнтерферон у відповідній дозі x 1 раз на тиждень п/шк. 3-6 місяців

- лікування затяжного перебігу гострого вірусного гепатиту В

1. ПегІнтерферон у відповідній дозі x 1 раз на тиждень п/шк. 6 місяців

Патогенетична терапія (дезінтоксикаційна, метаболічна, протинабрякова, спрямована на покращення мікроциркуляції, спрямована на зменшення свербіжу шкіри).

ЛЕГКИЙ ПЕРЕБІГ – дієта (із вживанням достатньої кількості рідини) + ліжковий режим + аскорутин x 3 рази на день (7 днів) + лактулоза 15-20 мл x 3 рази на день (7 днів).

СЕРЕДНЬОВАЖКИЙ ПЕРЕБІГ - дієта + ліжковий режим (з надмірним питвом)

- мікроклізми з 2-3% розчином натрію гідрокарбонату
- ректально крапельно 2-4% розчин натрію гідрокарбонату 150-200 мл на добу
- глюкозо-калієво-інсулінова суміш 50-70 мл калію хлориду + 300-500 мл 5% глюкози + інсулін
- «Ацесіль», «Трисіль» в/в крапельно 200-400 мл щоденно 5-7 днів (особливо при наявності блювання)
- Реамберин, Реосорбілакт 200-400 мл в/в крапельно щоденно 7-10 днів
- Ентеросгель 1 ст. л. x 3 рази на день, перорально щоденно 5-7 днів
- Лактулоза 15-30 мл x 3 рази на день щоденно
- Вит С 1000 мг в/в на фіз. р-ні або р-ні 5% глюкози
- Гепасол А 500 мл, Аміностерил – N –гепа 8% - 500 мл, Гепат-Мерц 40 мл на фіз. р-ні, Аміносол 500 мл в/в крапельно
- Цитраглінін 40 10 мл x 3 рази на день, перорально 5-7 днів
- Трентал 200 мг x 3 рази на день після їди 7-10 днів
- Осетрон 4-8-мг x на добу 5-7 днів

ВАЖКИЙ ПЕРЕБІГ - дієта + ліжковий режим (з надмірним питвом)

- мікроклізми з Лактулозою
- ректально крапельно 2-4% розчин натрію гідрокарбонату 150-200 мл на добу
- глюкозо-калієво-інсулінова суміш 50-70 мл калію хлориду + 300-500 мл 5% глюкози + інсулін
- «Ацесіль», «Трисіль» в/в крапельно 200-400 мл щоденно 5-7 днів (особливо при наявності блювання)
- Реамберин, Реосорбілакт 200-400 мл в/в крапельно щоденно 7-10 днів
- Фуросемід 1%-1-2мл, Маннітол 30% - 200 мл на добу
- Вит С 1000 мг в/в на фіз. р-ні або р-ні 5% глюкози
- Амінокислоти з підвищеним вмістом амінокислот з розгалуженим бічним ланцюгом і зниженим вмістом ароматичних амінокислот: Гепасол А 500 мл, Аміностерил – N –гепа 8% - 500 мл, Гепат-Мерц 40 мл на фіз. р-ні, Аміносол 500 мл в/в крапельно
- Цитраглінін 10 мл x 3 рази на день, перорально 5-7 днів.
- Лактулоза 30-50 мг x 3 рази на день, перорально 7-10 днів
- Бифи-форм 2 капсули x 2-3 рази на день , перорально 5-7 днів
- Ентеросгель 1 ст. л. x 3 рази на день, перорально щоденно 5-7 днів
- Трентал 200 мг x 3 рази на день після їди 7-10 днів

Основні принципи лікування і спостереження за хворими ХГС були розроблені на Інтернаціональній Погоджувальній Конференції з гепатиту С в 1999 р. в Парижі (Європейська Асоціація по вивченню печінки) і Погоджувальній конференції з ведення хворих гепатитом С, що відбулася в Бостоні в 1997 р. (Американська Асоціація по вивченню печінки).

Основна мета лікування: запобігти прогресуванню захворювання. Для цього необхідно:

- 1) Уникнути трансформації гострого гепатиту в хронічний;
- 2) Адекватно лікувати хронічний гепатит.

Всі пацієнти ХГС розглядаються як потенційні кандидати для протівірусної терапії. Лікування рекомендується хворим з підвищеним ризиком розвитку цирозу печінки, що означає позитивний тест на HCV RNA, гістологічні ознаки фіброзу печінки і, як мінімум, помірно виражену некро-запальну активність. У більшості цих пацієнтів постійно підвищений рівень АЛТ. Астенічний синдром також свідчить на користь призначення протівірусного лікування. По рекомендації погоджувальної конференції Європейкою асоціації по вивченню печінки (1999 р.), хворим з вперше встановленим діагнозом ХГС і показами до лікування необхідно призначати комбінацію ІФ-бета з рибавірином наступними курсами: протягом 6 міс при генотипах 2 і 3; протягом 6 міс при генотипі 1 і низькому рівні віремії; протягом 12 міс при генотипі 1 і високому рівні віремії.

До 2002 р. були одержані додаткові дані про гепатит С, розроблені ефективніші лікарські форми інтерферон- α , пегілірований інтерферон α -2a (ПЕГ-ІФ), використання якого дозволило істотно підвищити ефективність лікування хронічного гепатиту, що зажадало скликання нових погоджувальних конференцій, які відбулися в 2002 р. в Парижі і Бостоні. В даний час терапією вибору у таких пацієнтів є комбінація пегілірованого інтерферону α -2a (Пегасиса) з аналогом нуклеозидов рибавірином (Копегусом) яка дозволяє добитися лікування в середньому у 63% хворих (у 52%, інфікованих 1 генотипом вірусу, і 84% – 2 і 3 генотипами). Цю комбінацію призначають строком на 24 тижні при 2 і 3 генотипах вірусу, 48 тижнів – при 1 генотипі. Пегасис (пегінтерферон α -2a, 40 кДа) вводиться в дозі 180 мкг підшкірно 1 раз на тиждень у всіх випадках, доза Копегуса (рибавірин) залежить від генотипу вірусу. Доведено, що для 2 і 3 генотипів оптимальною є доза рибавірина 800 мг на добу незалежно від маси тіла хворого, для 1 генотипу – 1000-1200 мг на добу (1000 міліграм при масі тіла менше 75кг, 1200 міліграм – при масі понад 75кг)).

Перевагою Пегасиса є його тривалий період напіввиведення, що забезпечує високу і постійну концентрацію препарату в крові, зокрема до кінця тижня після попередньої ін'єкції. Особливо важливим це виявляється при лікуванні хворих, інфікованих 1 генотипом вірусу. Ефективність терапії цієї категорії хворих Пегасисом приблизно на 10% вище, ніж при лікуванні іншими дозволеними до використання пегілірованими інтерферонами, концентрація яких до кінця тижня знижується нижче терапевтично ефективною. Важливим чинником є і зручність застосування Пегасиса. Препарат випускається у вигляді готового розчину по 180 мкг в шприці, не вимагає дозування по вазі хворого і вводиться всього 1 раз на тиждень, що дозволяє пацієнту під час курсу лікування вести звичайний спосіб життя. Для лікування цієї категорії пацієнтів в Україні доступні інтерферон, пегілірований інтерферон і рибавірин. Переваги лікування хронічного вірусного гепатиту з комбінацією Пегасиса і Копегуса в порівнянні з терапією звичайним інтерфероном і рибавірином були продемонстровані в дослідженні S.J. Hadziyannis (2004). Дослідження було проведено в 99 міжнародних центрах і включило 1311 пацієнта. Було показано, що лікування хворих, інфікованих 1 генотипом вірусу, Пегасисом в дозі 180 мкг/тиж. в комбінації рибавірином (1000 або 1200 мг/добу) ефективніше (на 11,2-11,9%), ніж при використанні низьких доз рибавірина (800 мг). В середньому частота стійкої вірусологічної відповіді на лікування склала 63%, зокрема 52% у хворих, інфікованих 1 генотипом вірусу. Було показано, що лікування хворих, інфікованих 2 або 3 генотипом вірусу протягом 48 нед і використання високих доз рибавірина не має переваг перед 24-тижневим курсом і використанням низьких доз препарату (800 мг). Частота розвитку побічних ефектів при лікуванні Пегасисом і Копегусом не більше, ніж при терапії звичайним інтерфероном в комбінації з рибавірином, а ефективність лікування гепатиту – істотно вище. В даний час Пегасис і Копегус є препаратами вибору для лікування хронічних вірусних гепатитів.

Слід зазначити, що хоча проблема лікування хронічних гепатитів В і С дотепер стоїть достатньо гостро, дослідження в цій області ведуться дуже активно, що дозволяє сподіватися на рішення цього питання в найближчому майбутньому.

Стеатоз печінки – накопичення крапель жиру, жирових включень в гепатоцитах. Виділяють осередковий і дифузний стеатоз печінки.

Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) – одна з форм стеатоза печінки, яка характеризується запально-некротичними процесами в тканині печінки. НАСГ, як правило, носить характер дифузного процесу. У 1980 році Ludwig вперше описав клінічні особливості захворювання печінки неалкогольної етіології. Було виділено два основні діагностичні критерії:

- Ознаки жирової дистрофії з лобулярним гепатитом;
- Відсутність алкоголізму в анамнезі.

Неалкогольне ураження печінки проходить ряд стадій – від простого стеатоза до стеатогепатита, фіброзу і результату в цироз. В теперішній час його розглядають як самостійне нозологічне захворювання. Необхідно пам'ятати про те, що є певна кількість пацієнтів, що не вживають алкоголь, але що мають ураження печінки, схоже по гістологічній структурі з алкогольним. Поширеність жирового гепатозу в загальній популяції коливається від 3 до 58% (в середньому 23%). У європейських країнах НАСГ діагностують приблизно у 11% пацієнтів, яким проводять біопсію печінки у зв'язку з підвищеним рівнем трансаминаз сироватки крові. У огрядних людей поширеність НАСГ вище, складає 19% і лише в 2,7% випадків НАСГ діагностується при нормальній вазі. У Україні і країнах СНД подібні статистичні дані відсутні.

Насправді поширеність НАСГ може бути ще вище серед хворих без клінічної симптоматики, що не вживають алкоголь в значних кількостях, якщо при цьому відсутні серологічні маркери вірусних гепатитів. Так, багато хворих з підвищеною активністю печінкових ферментів в крові і негативними результатами неінвазивних досліджень можуть мати НАСГ. Є повідомлення про випадки НАСГ, що виявляються у віці 10-20 років. В значній мірі етіологія НАСГ залишається неясною, але ймовірно є багатофакторною. Різні взаємозв'язки з проявами інсулінорезистентності дозволяють розглядати неалкогольний стеатогепатит як ураження печінки при метаболічному синдромі. З урахуванням встановлених чинників ризику неалкогольного стеатогепатиту багато авторів виділяють первинний і вторинний стеатогепатит. Первинний НАСГ найчастіше асоційований з ендегенними порушеннями ліпідного і вуглеводного обміну (ожиріння, цукровий діабет 2 типу, гіперліпідемію). Вторинний НАСГ індукується зовнішніми діями і розвивається в результаті деяких метаболічних розладів, прийому ряду медикаментів, синдрому мальабсорбції, тривалого парентерального живлення, синдрому надмірного бактерійного обсіменіння кишечника. Приблизно у 42% пацієнтів не вдається виявити чинників ризику розвитку захворювання. Генетичні чинники розвитку НАСГ залишаються неясними. В цілому неалкогольний стеатоз і стеатогепатит мають доброякісну течію. Проте існують визначені предиктори важкого перебігу НАСГ:

- вік старше 45 років;
- патологічне ожиріння;
- цукровий діабет 2 типу;
- жіноча стать;
- фіброз;
- генетичні чинники (змінна структури мітохондріальної ДНК, наявність певних локусов антигенів системи HLA).

У більшості пацієнтів (48-100%) симптоми, характерні для захворювань печінки, відсутні. Пацієнти з раніше не діагнованим НАСГ нерідко звертаються до лікаря з приводу інших захворювань, таких як ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, гіпотиреозидизм, жовчнокам'яна хвороба, застійна серцева недостатність, пухлини, захворювання периферичних судин, гіпотиреоз, гінекологічні або психічні захворювання, і порушення функції печінки виявляється у них випадково. Діагносту первинного НАСГ вимагає виключення дії ліків, що володіють здатністю індукувати вторинний НАСГ. У всіх випадках необхідно виключити зловживання алкоголем.

Привертають увагу неспецифічні клінічні симптоми у цих хворих (загальна слабкість, підвищена стомлюваність і невизначене відчуття дискомфорту у верхньому правому квадранті живота). У 75% випадків при огляді пацієнта з НАСГ виявляється гепатомегалія. Ознаки портальної гіпертензії виявляються рідко, хоча збільшення селезінки має місце приблизно в 25% випадків. На

сьогодні діагностика НАСГ представляє значні труднощі, оскільки вимагає виключення інших захворювань печінки і застосування інвазивних методів. Дослідження клініко-біохімічних маркерів ураження печінки має низьку діагностичну значущість, оскільки їх зміни неспецифічні і можуть зустрічатися при різній патології гепатобіліарної системи. Програма обстеження пацієнта в першу чергу повинна бути направлена на виключення інших захворювань печінки: вірусної інфекції (досліджувати HBV, HCV, HDV); хвороби Коновалова-Вільсона (досліджувати рівень церулоплазмина крові); природженої недостатності β_1 -антитрипсина; ідіопатичного гемохроматозу (дослідити обмін заліза, оцінити стан інших органів); аутоімунного гепатиту (оцінити титри антинуклеарних антитіл, антитіл до гладкої мускулатури, доцільно досліджувати антимітохондріальні антитіла). Найчастіше при НАСГ виявляється підвищення активності сироваткової аспартатамінотрансферази (АсАТ) в 2-3 рази і аланінамінотрансферази (АлАТ) в 2-10 разів в порівнянні з нормою. Оцінка співвідношення АсАТ/АлАТ не дозволяє провести відмінності між алкогольним гепатитом і НАСГ. Співвідношення АсАТ/АлАТ, що перевищує 3, виявляється приблизно у 32% пацієнтів з НАСГ, понад 1 – у 40% пацієнтів. Рівень білірубіну підвищується рідко. Гіпербілірубінемія (в межах 25-35 ммоль/л) має місце в 12-17% випадків, значно частіше рівень сироваткового білірубіну зберігається в межах норми. Активність лужної фосфатази помірно підвищена у 40-60% пацієнтів. Порушення білковосинтетичної функції печінки малохарактерно для НАСГ. Гіперліпідемія (гіпертригліцеридемія і гіперхолестеринемія) виявляється приблизно у 20% хворих. Рівень ферритину у хворих НАСГ може збільшуватися в 5 і більше разів.

Ультразвукове дослідження (УЗД) печінки у багатьох випадках дозволяє виявити стеатоз, використовується в повсякденній практиці в діагностиці НАСГ найширше. За відсутності у пацієнта клінічної симптоматики, виявленні відхилень функціональних печінкових тестів і при неможливості проведення гістологічного дослідження тканини печінки УЗД може служити єдиним методом, необхідним для розпізнавання стеатоза печінки, особливо за наявності у хворого одного або більш чинників ризику розвитку НАСГ (ожиріння, цукровий діабет, гіперліпідемія і ін.). УЗД печінки виявляє гіперехогенність («яскравість») тканини печінки унаслідок дифузної жирової інфільтрації. Цей показник неспецифічний і не дозволяє діагностувати НАСГ. Якщо жодне з перерахованих досліджень не дало результату, рекомендується призначати біопсію печінки для підтвердження або виключення НАСГ, особливо у хворих з типовими клінічними ознаками цього захворювання. Біопсія печінки не показана в тих випадках, коли рівень сироваткових амінотрансфераз в нормі.

За допомогою описаних методів неможливо провести відмінності між стеатозом печінки і НАСГ. Основою діагностики НАСГ є морфологічне дослідження печінки. За морфологічними даними виділяють крупнокрапельну і мілкокрапельну жирову дистрофію печінки.

Таким чином, діагностика НАСГ ґрунтується на сукупності декількох ознак: гістологічній характеристиці (найістотніше наявність крупнокрапельної жирової дистрофії і запалення за наявності або відсутності гіалінових тілець Меллорі, ознак фіброзу або цирозу); відсутності зловживання алкоголем (споживання <40 г етанолу/нед); даних відповідних досліджень, що дозволяють виключити інші хронічні захворювання печінки, ознаки інфікування вірусом гепатиту В, С, D.

Прогноз НАСГ залишається неясним. До теперішнього часу не розроблено чітких схем ведення пацієнтів з НАСГ. Терапія залишається емпіричною і обмежена розглядом патологічних станів, пов'язаних з розвитком неалкогольного стеатогепатита. Сучасні підходи до лікування направлені головним чином на усунення або ослаблення чинників, що ведуть до розвитку НАСГ. Схуднення, корекція гіперліпідемії і гіперглікемії, відміна потенційно гепатотоксичних препаратів – головні принципи терапії. Ці заходи мають лікувальну ефективність у щодо невеликої частини хворих. Обнадійливі результати отримані у пацієнтів при застосуванні різних груп препаратів (урсодезоксихолевої кислоти, метронідазола, незамінних амінокислот есенціальних фосфоліпідів, цитратглініна, засобів, що знижують рівень ліпідів крові (статинів), лактулози).

Серед всіх форм хронічних дифузних захворювань печінки на частку **алкогольної хвороби печінки (АХП)** припадає приблизно 24%, тобто кожен четвертий хворий з хронічним ураженням печінки страждає АХП. Більшість дослідників вважають, що прийом 40-80г етанолу в день впродовж

10-12 років або більше 80г не менше 5 років викликає ризик розвитку алкогольного ураження печінки.

Чинники ризику розвитку АХП:

- доза і тривалість вживання алкоголю;
- генетичний поліморфізм метаболізуючих етанол ферментів;
- жіноча стать (жінки чутливіші до токсичної дії алкоголю, що

пояснюється меншою активністю алкогольдегідрогенази, що обумовлює активніший печінковий метаболізм алкоголю);

- інфекція гепатотропними вірусами (інфікованість вірусами гепатиту В і С на тлі зловживання алкоголю веде до прогресування ураження печінки);
- підвищення токсичності ксенобіотиків;
- дефіцит харчування.

АХП включає декілька клінічних форм, які є послідовними стадіями патологічного процесу.

Виділяють:

- алкогольну адаптивну гепатопатію,
- жировий гепатоз (стеатоз),
- гострий і хронічний алкогольний гепатит (стеатогепатит),
- алкогольний фіброз печінки,
 - алкогольний цироз печінки.

Діагностика клінічних форм АХП

При верифікації діагнозу АХП слід враховувати дві складові:

1. Етіологічну – при встановленні чіткого зв'язку захворювання печінки з вживанням алкоголю.
2. Клініко-патогенетичну – визначити форму або стадію АХП і з'ясувати, наскільки вона небезпечна для життя хворого.

Діагностика АХП повинна бути комплексною, оскільки строго специфічних тестів, використовуваних для підтвердження діагнозу, не існує. При зборі алкогольного анамнезу слід пам'ятати, що хворий звичайно повідомляє про вживання набагато меншої кількості алкоголю, чим в реальності, тому для збору анамнезу необхідно привертати родичів і виявляти стигми АХП, а саме: одутлість обличчя; тремор повік, язика, рук; атрофію м'язів плечового поясу; контрактуру Дюпюїтрена, яскраві телеангіоектазії; гінекомастію, периферичну полінейропатію; ураження інших органів-мішеней (серця, нирок, підшлункової залози, центральної і периферичної нервової системи); анорексію; зміна поведінки та інші.

Хронічний алкогольний гепатит (стеатогепатит) (ХАГ) формується у 20-30% хворих хронічним алкоголізмом. Клінічні прояви ХАГ характеризуються тупим болем в правому підребер'ї, вираженою астенизацією, диспептичними симптомами, помірною гепатомегалією, жовтяницею. При об'єктивному дослідженні слід звертати увагу на «алкогольні стигми» і характерні мультиоргані ураження (алкогольний панкреатит, міокардіопатія, нефропатія, полінейропатія та інші). Найбільш постійні ознаки – помірне збільшення і ущільнення печінки і болючість її при пальпації.

При біохімічних методах дослідження визначається збільшення сироваткових трансаміназ, що визначається ступенем активності запального процесу в печінці: ГГТП, АСТ, АЛТ збільшуються в 2-5 разів в порівнянні з нормальними значеннями, співвідношення АСТ/АЛТ перевищує 2, підвищується рівень сироваткових триглицеридів, білірубину і холестерину, лужної фосфатази (особливо при холестазі), підвищується концентрація циркулюючих імунних комплексів і імуноглобуліну А. Характерним діагностичною ознакою є значне зниження сироваткових трансаміназ на тлі абстиненції. При діагностиці необхідно виключити наявність сироваткових маркерів вірусів гепатиту, С, Д. При УЗД виявляють помірне або незначне збільшення печінки, структура паренхіми залишається достатньо однорідною з помірним підвищенням ехогенності органу. При подальшому зловживанні алкоголем практично неминуче розвиток цирозу печінки. Алкогольний фіброз печінки (АФП) розвивається у 8-10% хворих хронічним алкоголізмом.

Принципи лікування хворих АХП

Лікування хворих АХП повинне бути комплексним з урахуванням стадії захворювання.

Основні принципи терапії АХП:

- відмова від прийому алкоголю;
- достатньо калорійна, багата білками дієта;
 - дезинтоксикаційна терапія;
 - метаболічна коферментна терапія;
 - препарати, що містять природні мембраностабілізуючі амінокислоти;
 - препарати УДХК;
 - мембранопротектори-антиоксиданти;
 - кортикостероїди;
 - трансплантація печінки.

Лікарські гепатити.

ЛГ складають близько 10% від всіх побічних реакцій макроорганізму, зв'язаних із застосуванням лікарських препаратів. ЛГ частіше виникають при ентеральному застосуванні, що пов'язано з особливостями кровопостачання печінки і метаболізму в ній лікарських речовин.

Чинники ризику лікарського ураження печінки (ЛУП):

- генетична схильність;
- дифузні захворювання печінки;
- жіноча стать;
- вагітність;
- літній вік;
- хронічне зловживання алкоголем;
- взаємодія одночасно вживаних ліків;
- доза і тривалість прийому препарату;
- попередня лікарська терапія.

Механізми пошкодження печінкової тканини різні і реалізуються через пряму токсичну дію самих лікарських речовин або метаболітів на гепатоцити з подальшим їх некрозом, порушенням обміну білірубіну, дилатацією синусоїдів або веноокклюзією. ЛУП, пов'язані з прямою цитотоксичною дією ліків, визначаються дозою, часом прийому ліків і розвиваються у значного числа осіб. У цю групу включені ліки, які виступають як гепатотоксини опосередкованої дії, що викликають ураження гепатоцитів шляхом інтерференції з яким-небудь процесом обміну речовин. Серед гепатотоксинів опосередкованої дії виділяють цитотоксичні (тетрациклін) і холестатичні (анаболічні стероїди).

Класифікація ЛУП ґрунтується на характері клініко-морфологічних змін, що виявляються в печінці при її біопсії, і відрізняється значною різноманітністю гострих і хронічних уражень печінки.

Класифікація лікарських уражень печінки

Тип реакції	Лікарські засоби або токсична речовина
Гострий некроз гепатоцитів (некроз зони III) (некроз зони I)	Парацетамол Чотирихлористий вуглець Трихлористий етилен Отрута блідої поганки Кокаїн Толуол Саліцилати Препарати заліза Фосфорорганічні з'єднання
Гострий гепатит	Ізоніазид Допамін Кетоконазол Фенітоїн

Хронічний гепатит	Нітрофурани Метилдопа Ацетилсаліцилова кислота Ізоніазид
Стеатоз печінки і стеатогепатит	Аміодарон Ніфедипін Ділтiazем Пергексиліна малеат Глюкокортикостероїди Синтетичний естроген Тамоксифен Етанол Ацетилсаліцилова кислота Тетрациклін
Фіброз печінки	Метотрексат Вітамін А Вінілхлорид
Холестаз (канальцевий, паренхіматозно-канальцевий, внутрішньопротоковий)	Антитиреоїдні препарати Синтетичний естроген Хлорпромазін Еритроміцин Нітрофурани Азатіоприн
Застій жовчі (сладж)	Цефалоспорини
Мітохондріальні цитопатії	Тетрациклін Синтетичні аналоги нуклеозидов Вальпроат натрію
Судинні пошкодження	Статеві гормони Цитостатики Азатіоприн Анаболічні стероїди
Пухлини	Синтетичний естроген Андрогени Гестагени Даназол Вінілхлорид

У людини ЛУП можуть нагадувати практично всі існуючі захворювання печінки.

Хронічний лікарський гепатит. Даний тип ЛУП за своїми клінічними, біохімічними, серологічними і гістологічними ознаками надзвичайно нагадує аутоімунний гепатит: відсутні маркери вірусної інфекції, в деяких випадках можливо виявлення аутоантитіл. Відміна лікарської речовини, що імовірно викликала хронічний гепатит, як правило, супроводжується значним поліпшенням стану хворого.

Діагностика лікарських уражень печінки

Діагностика ЛУП в більшості випадків тяжка, особливо у пацієнтів, які мають дифузні захворювання печінки. Наявність цього факту вимагає від лікаря необхідності ретельного збору анамнезу пацієнта з розвинутим захворюванням, хорошої орієнтації в його клінічних і морфологічних проявах. При постановці діагнозу ЛУП необхідно враховувати основні етапи:

- ретельний збір анамнезу захворювання пацієнта: з'ясування лікарських препаратів, що приймаються їм, їх хімічної будови, фармакокінетики; оцінюється тривалість і доза лікарських препаратів, що приймаються; з'ясовується можливість їх прийому пацієнтом у минулому;

- оцінка тимчасового зв'язку виявлених клініко-лабораторних синдромів, що характеризують ЛУП, з прийомом лікарського препарату;
- оцінка динаміки виявлених клініко-лабораторних синдромів, що характеризують ЛУП, з відміною лікарського препарату;
- виключення інших можливих причин пошкодження печінки (вірусні гепатити, аутоімунний гепатит, механічна жовтяниця, первинний склерозуючий холангіт, гранулематози);
- ретельна оцінка стану хворого після повторного (випадкового) прийому препарату;
- оцінка морфологічного дослідження печінкового біоптата має обмежене значення в диференціальній діагностиці ЛУП, оскільки є широкий спектр гістологічних змін, що виникають під впливом ліків, схожих з пошкодженням печінки іншої етіології.

Таким чином, діагноз ЛУП повинен ґрунтуватися на даних ретельно зібраного анамнезу, результатах клінічного, лабораторного і (при необхідності) морфологічного дослідження, проте найбільше значення має позитивна динаміка клінічних симптомів після відміни лікарського препарату. В деяких випадках лише при повторному його застосуванні вдається встановити лікарську етіологію ураження печінки.

Алгоритм лікування ЛУП:

- Припинення прийому лікарського препарату, що викликав ЛУП.
- Лікувальне харчування (дієта № 5).
- Лікувальний режим, який повністю виключає прийом алкоголю, лікарських препаратів, фізичні навантаження.
- Лікарська терапія (застосовується з великою обережністю):
- Гепатопротектори (ессенціале Н, карсил, цитраргінін, урсофальк);
- Вітаміни (піридоксин, тіаміну хлорид, ціанокобаламін, рибофлавін);
- Антиоксиданти (токоферол);
- Кортикостероїди (призначаються при вираженій печінково-клітинній недостатності).

Санаторно-курортне лікування (Поляна Квасова, Трускавець, Миргород).

Профілактика ЛУП полягає в раціональній лікарській терапії з обов'язковим обліком алергологічного і лікарського анамнезу пацієнта. Перед застосуванням гепатотоксичних засобів досліджувати функціональний стан печінки.

Аутоімунний гепатит – хронічне запальне захворювання печінки невідомої етіології, яке характеризується перипортальним або більш поширеним запаленням і перебігає зі значно вираженою гіпергаммаглобулінемією, появою у сироватці крові широкого спектра автоантитіл унаслідок втрати толерантності організму до антигенів власної печінкової тканини. Уперше аутоімунний гепатит описано в 1950 р., відтоді широкої популярності набула назва "аутоімунний хронічний активний гепатит". У 1992 р. Міжнародна група з вивчення аутоімунного гепатиту рекомендувала застосовувати термін "аутоімунний гепатит" як найвідповідніший. Важливо відрізнити аутоімунний гепатит (АІГ) від інших форм захворювань печінки, оскільки в багатьох випадках він піддається протизапальному та імуносупресивному лікуванню. Захворюваність на АІГ становить 1–20 випадків на 1 млн. населення. Частіше хвороба маніфестує у віці 30–50 років і старше. Співвідношення числа чоловіки/ жінки становить від 1:4 до 1:5.

Етіологія АІГ залишається невідомою. Тригерні фактори розвитку АІГ:

- інфікування вірусами гепатитів А, В, С і D, вірусом Епштейна – Барра, вітряної віспи;
- індукування інтерферонотерапією з приводу вірусного гепатиту;
- індукування імунного ушкодження метаболітами лікарських препаратів (галотан, ізоніазид, диклофенак, α -метилдопа, дигідралазин);
- токсини й бактерії.

Морфологічна характеристика. Гістологічні зміни, виявлені при біопсії печінки, є вирішальними для встановлення діагнозу та визначення ступеня активності процесу. Для АІГ характерним є

портальний мононуклеарно-клітинний інфільтрат, який проникає через чітко окреслену межу гепатоцитів (термінальна пластинка), що оточує портальну тріаду, а також поширюється на сусідні часточки (перипортальний інфільтрат) і далі. Інколи при АІГ виявляють щільний плазмоцитарний інфільтрат, що раніше було підставою до застосування терміна "плазмоцитарний гепатит".

Спектр клінічних проявів є дуже широким: від асимптомного перебігу, коли захворювання виявляють під час скринінгових обстежень (наявність підвищеного рівня сироваткових ферментів), до важкого, гострого, інколи навіть блискавичного гепатиту. Іноді АІГ проявляється вираженою жовтяницею, зростанням протромбінового часу і підвищенням активності амінотрансфераз у сироватці крові. Клінічна картина АІГ подібна до такої при вірусному гепатиті тяжкого ступеня. Надзвичайно важливо розрізняти АІГ та вірусний гепатит С (у ранніх стадіях останнього може ще не бути відповідних антитіл). Гострий АІГ необхідно диференціювати з іншими гепатитами (А, В, С, D, E, F, G, TTV, SUN) та гепатитами, спричиненими вірусами герпесу, Епштейна – Барра, цитомегаловірусами. При АІГ виявляють переважно більш виражене зростання активності амінотрансфераз сироватки крові, ніж рівня білірубіну та активності лужної фосфатази. Проте іноді АІГ може проявлятися картиною холестазу. У таких випадках необхідно виключити позапечінкову обструкцію.

Методи діагностики хворих на автоімунний гепатит:

- визначення активності g-глутаміл-транспептидази, рівня g-глобулінів, IgG;
- визначення ANA, SMA, антитіл до актину, LKM-1, SLA;
- анти-HCV, HCV-DNA;
- біопсія печінки.

Діагностичні критерії автоімунного гепатиту:

- відсутність в анамнезі гемотрансфузій, застосування гепатотоксичних препаратів, зловживання алкоголем;
- відсутність сироваткових маркерів активної вірусної інфекції;
- рівень γ -глобулінів та IgG в 1,5 рази вищий за норму;
- титри ANA, SMA, LKM-1 вище 1:88 для дорослих та 1:620 для дітей;
- значне підвищення активності АлАТ, АсАТ, менше виражена активність лужної фосфатази в крові.

Лікування.

Базисним лікуванням АІГ залишаються глюкокортикоїди, проте знизити їх дозу вдається, одночасно застосовуючи азатіоприн. Препарати вибору – преднізолон або метилпреднізолон (мінімум побічних ефектів і відсутність мінералокортикоїдної активності). Галогеновані глюкокортикоїди (тріамцінолон, дексаметазон), незважаючи на вищу активність, гірше переносяться хворими внаслідок тяжкої міопатії, яка розвивається в разі тривалого використання. З метою уникнення побічних ефектів глюкокортикоїдної терапії, особливо в жінок у постменопаузі, можна починати лікування комбінацією преднізолону з азатіоприном або приєднувати азатіоприн після досягнення ремісії на тлі використання преднізолону. Перспективним є застосування глюкокортикоїда II покоління – будезоніду, який має високу афінність до кортикостероїдних рецепторів (у 15 разів більшу, ніж у преднізолону) і мінімальні системні побічні ефекти. Відсутність достатньої ефективності або погана переносимість преднізолону й азатіоприну – підстава для призначення інших імуносупресорів. Циклоспорин і такролімус – селективні блокатори Т-супресорів клітинної ланки імунної відповіді – є малоефективними засобами. Рання діагностика та відповідна тактика лікаря можуть подовжити життя хворого й пролонгувати термін трансплантації печінки.

Схема лікування аутоімунного гепатиту передбачає використання преднізолону у вигляді монотерапії або його поєднання з азатіоприном. Мінімальний термін лікування - 1 рік.

Рекомендована література.

1. Справочник по гастроэнтерологии и гепатологии: справочное издание / С.Блум, Дж.Вебстер, пер с англ. под ред. В.Т.Ивашкина, И.В.Маева, А.С.Трухманова. – М.: Гозтар-медиа, 2010. – 592 с.
2. Н.И.Швец, И.Н.Скрыпник, Т.М.Бенца/Фармакотерапия заболеваний пищеварительной системы в практике терапевта.-Киев.2007
3. Василюк В.М., Кравчук Н.В., Василюк В.В. Семіотика і діагностика внутрішніх хвороб (фізичні методи обстеження): Навчальний посібник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – 286 с.
4. Стародуб Є.М., Самагальська О.Є., Шостак С.Є. Алгоритм діагностики і лікування захворювань органів травлення: Посібник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – 164 с.
5. Пропедевтика внутрішніх хвороб з доглядом за терапевтичними хворими / Заг. ред. А.В. Єпішина. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 768 с.
- 6.Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / За ред. проф. Ю.М.Мостового. – 14-те вид., доп. і перероб. – Вінниця: ДП «ДКФ», 2012. – 576 с.
- 7.Триполка С.А. Дифференциальная диагностика суставного синдрома в практике семейного врача / С.А.Триполка, А.В.Благовещенская // Український терапевтичний журнал. – 2011 – № 2. – С.73-78.
8. Шуліпенко І.М. Пропедевтика внутрішньої медицини: Загальна семіотика і діагностика: Навч. посібник. – К.: Медицина, 2008. – 304 с.
9. Панчишин Ю.М., Радченко О.М., Макаренко Т.М., Комариця О.Й., Гук-Лешневська З.О. Основи діагностики та лікування гепатитів і цирозів печінки (лекції та власні дослідження). – Львів, Кварт. – 2010. – 276 с.

Методичні вказівки склав: к.мед.н. ас.

Шапошник О.А.