

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>	Сучасна практика внутрішньої медицини
<i>Змістовний модуль</i>	Ведення пацієнтів з основними симптомами та синдромами в гастроентерологічній клініці
<i>Тема заняття</i>	Ведення хворого з гепатомегалією та гепатолієнальним синдромом
<i>Курс</i>	VI
<i>Факультет</i>	Медичний №1

1. Актуальність теми

У всьому світі захворювання печінки займають значне місце серед причин непрацездатності та смертності. Більше того, відмічається тенденція до зростання захворюваності - особливо внаслідок вірусних хвороб. Соціальна важливість хвороб печінки обумовлює їх інтенсивне вивчення.

2. Конкретні цілі

Знати:

- визначення гепатолієнального синдрому.
- основні причини гепатолієнального синдрому.
- основні клінічні особливості хронічних гепатитів, принципи діагностики та лікування.
- диференційний діагноз захворювань печінки, що призводять до гепатолієнального синдрому (гострі та хронічні захворювання печінки, захворювання, що перебігають з розладами кровообігу в системі ворітної і селезінкової вен, хвороби крові та лімфоїдної тканини, гемахроматози та ін.).

Вміти:

- аналізувати прояви гепатолієнального синдрому при різних захворюваннях печінки за даними скарг та анамнезу.
- розпізнавати клінічні прояви гепатолієнального синдрому на прикладі куруемого хворого, при цьому продемонструвати здатність проводити медичний огляд та фізикальне обстеження, відповідно до основних скарг пацієнта та даних історії хвороби.
- демонструвати здатність пояснити та застосувати клінічні методи для виявлення проявів хвороби в умовах стаціонару.
- трактувати дані додаткових лабораторних та інструментальних методів дослідження у хворих з різними захворюваннями печінки та гепатолієнальним синдромом (результати УЗД, КТ та ін.).
- проводити диференційний діагноз захворювань печінки, що призводять до гепатолієнального синдрому (гострі та хронічні захворювання печінки, захворювання, що перебігають з розладами кровообігу в системі ворітної і селезінкової вен, хвороби крові та лімфоїдної тканини, гемахроматози та ін.).
- правильно трактувати перебіг і ускладнення гепатолієнального синдрому.
- демонструвати здатність діагностувати та складати план лікування захворювань, що проявляються гепатолієнальним синдромом.
- застосовувати диференційне, адекватне лікування при різних причинах гепатолієнального синдрому, та при цьому вміти виписувати рецепти медикаментів, класифікувати лікарські засоби, залежно від їх механізму дії.
- призначати основні методи профілактики захворювань, що супроводжуються гепатолієнальним синдромом.

3. Завдання для самостійної роботи під час підготовки до заняття

3.1. Теоретичні питання до заняття.

1. Дати визначення гепатолієнального синдрому.
2. Назвати основні причини гепатолієнального синдрому.
3. Знати основні клінічні особливості хронічних гепатитів, принципи діагностики та лікування.
4. Вміти аналізувати роль інструментальних та лабораторних методів дослідження (УЗД, КТ, біопсія печінки, вірусні маркери).
5. Вміти трактувати основні клінічні особливості цирозів печінки, принципи діагностики та лікування.
6. Вміти сформулювати діагноз хронічного гепатиту, цирозу печінки в рамках існуючої класифікації.
7. Вміти виписати рецепти на лікарські препарати, які застосовуються для лікування хронічних гепатитів, цирозу печінки, знати їх механізм дії та ускладнення при їх застосуванні.

3.2. Практичні завдання, які виконуються на занятті

1. Вміти провести обстеження хворих із захворюваннями печінки та гепатолієнальним синдромом (хронічні гепатити, цироз печінки).
2. Вміти скласти план обстеження та інтерпретувати дані необхідних лабораторних й

інструментальних досліджень для постановки діагнозу та з метою його підтвердження.

3. Сформулювати діагноз ХГ, ЦП та ін. відповідно до існуючих класифікацій.
4. Скласти схему адекватної терапії при ХГ, ЦП.
5. Знати гепатопротектори і протівірусну терапію, існуючі стандарти лікування ХГ, ЦП.
6. Визначати питання прогнозу для конкретного куруемого хворого.
7. Розробити питання профілактики (нормалізація способу життя).

4. Організація змісту навчального матеріалу

Гепатолієнальний синдром – це синдром, що проявляється збільшенням печінки та селезінки.

Гепатомегалія при захворюваннях печінки зазвичай поєднується зі збільшенням селезінки. Ретикулогістоцитарний апарат, який об'єднує ці органи, ніби стирає диференціювання між ними, і мова йде про єдину систему. Спорідненість ураження печінки та селезінки пояснюється тісним зв'язком цих органів із системою ворітної вени, спільними іннервацією та шляхами лімфовідтоку.

Хворобам печінки належить основна роль у розвитку гепатолієнального синдрому (у 90% випадків).

Етіологія та патогенез. Кількість захворювань, що перебігають із гепатоспленомегалією, достатньо велика, тому доцільно в якості первинних діагностичних гіпотез висувати не окремі нозологічні форми, а **окремі групи захворювань**, а саме:

1. Враження самої печінки (гострі та хронічні дифузні ураження) та вродженні і набуті дефекти судин порто-печінкової системи.
2. Хвороби накопичення.
3. Інфекційні захворювання.
4. Хвороби серцево-судинної системи.
5. Хвороби кровотворної системи.

Клінічні прояви. Збільшення печінки та селезінки (розміри їх при цьому можуть бути різними) є основним клінічним симптомом даного стану не залежно від причинного фактору. При ураженнях безпосередньо печінки визначається щільна консистенція вказаних органів, нерідко відмічається їх болісність при пальпації.

Морфологічно при гепатолієнальному синдромі спостерігається переважно гіперплазія ретикулогістоцитарної тканини печінки та селезінки, можуть формуватися інфільтративно-проліферативні і дистрофічні процеси. Патологія судин портальної системи характеризується наявністю тромбозу, ендоефліту, явищами склерозу, кавернозними змінами ворітної вени чи її гілок (при синдромі Бадда-Кіарі розвивається ендоефліт печінкових вен).

Діагностика. Потрібно відмітити, що в сучасних умовах попередній діагноз необхідно виставляти після застосування ряду обов'язкових досліджень, котрі можуть бути як скринінговими, так і виявитись вирішальними.

До вказаного комплексу діагностичних методів належать: клінічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, визначення функціональних печінкових тестів: білірубін, холестерин, загальний білок сироватки, білкові фракції, сулемова та тимолова проби, протромбін, цукор крові, АсАТ, АлАТ, ЛФ. Інструментальні методи – ехографія органів черевної порожнини (печінки та жовчного міхура), ультразвукова доплерографія, гепатосцинтиграфія, радіоізотопна гепатографія, комп'ютерна томографія, лапароскопія, пункцій на та прицільна (під контролем лапароскопа, УЗД, комп'ютерної томографії) біопсія печінки.

При виявленні гепатоспленомегалії в поєднанні із зміненими функціональними показниками і ферментними тестами можна запідозрити патологію печінки, хвороби накопичення, вогнищеве ураження печінки.

Поєднання гепатоспленомегалії з лімфо- чи мієлопроліферативним синдромом, патологічними змінами в гемограмі дозволяє припустити патологію кровотворної системи.

Про гепатоспленомегалію як прояв серцево-судинних розладів можна думати при відповідних даних анамнезу і характерних фізикальних симптомах.

До першої (найбільшої) групи захворювань з гепатолієнальним синдромом належать гострі та хронічні захворювання печінки (дифузні, вогнищеві), захворювання, що перебігають з розладами кровообігу в системі ворітної та селезінкової вен (внаслідок тромбозу чи облітерації судин, вроджених чи набутих дефектів, тромбоефліту), ендоефліт печінкових вен.

До **другої** групи входять хвороби накопичення (гемохроматоз, гепато-церебральна дистрофія,

хвороба Гоше та ін.), амілоїдоз

Третя група об'єднує інфекційні та паразитарні захворювання (інфекційний мононуклеоз, малярію, вісцеральний лейшманіоз, альвеококоз, затяжний септичний ендокардит, сифіліс, бруцельоз, абдомінальний туберкульоз та ін.).

Четверту групу складають хвороби крові та лімфоїдної тканини (гемолітичні анемії, лейкози, парапротеїнемічний гемобластоз, лімфогранулематоз та ін.).

П'ята група включає в себе захворювання серцево-судинної системи, що перебігають із хронічною недостатністю кровообігу (вади серця, конструктивний перикардит, ішемічну хворобу серця).

Для гострих і хронічних захворювань печінки (дифузні й вогнищеві захворювання – перша група) – вірусні й аутоимунні гепатити, первинний біліарний цироз, стеатогепатит, алкогольна хвороба печінки, лікарські й токсичні ураження печінки, цироз, вузлова регенеративна гіперплазія печінки - характерні такі **скарги**: біль і відчуття важкості в правому підребер'ї, диспептичні розлади, астеничний синдром. **В анамнезі** можуть бути вказівки на перенесений вірусний гепатит, зловживання алкоголем, прийом гепатотоксичних препаратів, аутоимунні захворювання. **Об'єктивно визначається**: жовтушність шкіри й слизових, сліди розчухів, гіперпігментація, печінкові знаки, такі як телеангіектазії на шкірі, ксантоми, петехії й екхімози, пальмарна еритема, гінекомастія, «печінковий» язик, випадіння волосся; характерні ознаки портальної гіпертензії й геморагічного синдрому, кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу. **Лабораторні дані й додаткові методи обстеження виявляють**: підвищення рівня білірубіна в крові (прямого й непрямого) у сполученні з відхиленнями інших функціональних проб; можуть визначатися маркери вірусних гепатитів, аутоантитіла.

Для хвороб, які протікають із розладами кровообігу в системах воротної і селезінкової вен (перша група) – тромбоз або облітерація судин, вроджені й набуті дефекти, тромбофлебії, ендотелебії печінкових і селезінкових вен – характерні **скарги** на біль у верхній частині живота, можлива діарея, можливо безсимптомний перебіг. **В анамнезі** – внутрішньочеревні запальні захворювання, пухлинні ураження, прийом пероральних контрацептивів, вказівки на гострі напади болю в животі або наявність лихоманки. **Об'єктивно**: при ендотелебії печінкових вен спостерігається стійкий асцит, гепатомегалія переважає над спленомегалією. При тромбофлебії селезінкової вени, стенозі воротної і селезінкової вен спленомегалія переважає над гепатомегалією, при цьому жовтяниця й прояви печінкової недостатності відсутні, іноді процес перетікає з лихоманкою, болем у лівому підребер'ї проявами периспленіту, рідше гіперспленізму. **Лабораторні дані й додаткові методи обстеження виявляють**: підвищені рівні трансаміназ – ЛФ, ЛДГ, ГПТ.

Для хвороб крові й лімфоїдної тканини (четверта група) – гемолітичні анемії, лейкози (гострий і хронічний лімфо- і мієлолейкоз), парапротеїнемічний гемобластоз, лімфогранулематоз та ін. - характерні **скарги**: загальна слабкість, біль у кістках, лихоманка (інтоксикаційний синдром), часті інфекційні захворювання. **В анамнезі** – загальна слабкість, біль у кістках, лихоманка (інтоксикаційний синдром), часті інфекційні захворювання. **Об'єктивно**: астения, блідість або жовтушність шкіри, геморагічний синдром, лихоманка, системне або регіонарне збільшення лімфатичних вузлів, виразково-некротичне ураження мигдаликів, слизової оболонки рота, глотки. При гострих лейкозах селезінка незначно збільшена. При хронічному мієлолейкозі вона досягає величезних розмірів, при цьому спленомегалія передуює збільшенню печінки. При хронічному лейкозі печінка збільшується раніше, ніж селезінка. **Лабораторні дослідження**: анемія, тромбоцитопенія, зміни кількості лейкоцитів і зміни в лейкоцитарній формулі, прискорення ШОЕ. Зміни в мієлограммі.

У другій групі при гемохроматозі симптоми захворювання можуть виявлятися в декількох членів родини, переважно серед чоловіків. Гепатолієнальний синдром поєднується із гіперпігментацією шкіри й слизових оболонок, ознаками цирозу печінки й цукрового діабету, гіпогонадизмом; печінкові знаки зустрічаються рідко; виражені симптоми портальної гіпертензії й печінкової недостатності розвиваються в термінальній стадії. При гепатоцеребральній дистрофії до скарг «печінокового» характеру пізніше приєднуються ознаки ураження нервової системи (гіперкінези, ригідність м'язів, зниження інтелекту й ін.); характерне кільце Кайзера - Флейшера по периферії рогівки; відмічається сімейний характер захворювання. При хворобі Гоше гепатолієнальний синдром має прогресуючий характер; у хворих спостерігаються болі в костках, остеоліз великогомілкової і плечової кісток; відставання у фізичному й психічному розвитку, враження ЦНС; розвивається гіпохромна анемія,

гіперспленізм. При амілоїдозі гепатолієнальний синдром поєднується із сухою, блідою, «порцеляновою» шкірою, макрогліосією, рідше - з жовтяницею холестатического характеру (шкірна сверблячка, ахолічний кал).

Гепатолієнальний синдром при захворюваннях третьої групи протікає на тлі підвищеної температури тіла (від субфебрильних до фебрильних цифр) й інших ознак інтоксикації; відзначаються анемія, артралгії, міалгії. Чітка періодичність нападів, жовтушність склер і герпетичні висипання характерні для малярії. Особливе значення мають анамнестичні дані (проживання в ендемічній для даного захворювання місцевості, контакт із джерелами збудників інфекції, наявність у хворого туберкульозу будь-якої локалізації та ін.).

Гепатолієнальний синдром при захворюваннях п'ятої групи супроводжується вираженою задишкою, тахікардією, порушенням ритму серця, периферичними набряками, накопиченням рідини в порожнині перикарда, плевральних порожнинах, асцитом; при вадах серця, кардіоміопатії, ішемічній хворобі серця відзначаються збільшення і зміна конфігурації серця, при констриктивному перикардиті виражені симптоми хронічного венозного застою сполучаються з нормальними або трохи зменшеними розмірами серця.

Найчастіше причиною гепатолієнального синдрому є хронічні гепатити та цирози печінки.

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, пери портальними 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.

Класифікація хронічних гепатитів (Лос-Анджелес, 1994)

- Вірусний
- Хронічний гепатит В
- Хронічний гепатит С
- Хронічний гепатит D
- Невизначений вірус
- Хронічний вірус гепатиту (віруси F, G)
- Аутоімунні (агресивний, вовчаковий)
- Медикаментозний гепатит
- Алкогольний гепатит
- Криптогенний хронічний гепатит
- Холестатичний гепатит
- Метаболічний (гемохроматоз, хвороба Уілсона)
- Гепатит, пов'язаний з альфа-1-антитрипсин дефіцитом

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 мікосом 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 ($T_{1/2} \text{ екс.}$). 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.

При підозрі на гепатит хворих тестують на наявність маркерів гепатитів В і С, які здатні викликати хронічне захворювання печінки. Це поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg), антитіла до серцевинного антигена вірусу гепатиту В (anti-HBc) і антитіла до вірусу гепатиту С (anti-HCV). Інші маркери використовуються для уточнення діагнозу, визначення показів до лікування, перспектив лікування хворого і не повинні використовуватися при рутинному скринінгу.

Обов'язкові дослідження

- Загальний аналіз крові (варіант норми, при важкому перебігу анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія);
- Загальний аналіз сечі (варіант норми);
- Копрограма з дослідженням на яйця глист і найпростіших;
- Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін із фракціями, холестерин, АсАТ, АлАТ, ГГТП, лужна фосфатаза, загальний білок, фібриноген, протромбін або ПТІ, тимолова проба, залізо, креатинін, глюкоза (зміни залежно від форми й активності захворювання);

- Протеїнограма (диспротеїнемія з підвищенням фракцій α_2 - і γ -глобулінів);
- Скринінгові маркери вірусних гепатитів (HbsAg, anti-HCV);
- УЗД органів черевної порожнини (гепатомегалія, підвищення ехощільності тканин печінки).

Специфічні маркери хронічних вірусних гепатитів

Таблиця №1

Стадія ХВГ	ХВГ В	ХВГ С
Реплікації (реактивації)	HBV DNA HbeAg HbsAg anti-HBcor IgM	HCV RNA anti-HCV IgM anti-HCVcor IgM anti-HCV NS4
Інтеграції (для ХВГ В)	HbsAg anti-HBcor IgG anti-HBs IgG anti-HBe IgG	не характерна
Латентна стадія (для ХВГ D і C)	не характерна	anti-HCV IgG anti-HCVcor IgG anti-HCV NS4
Маркери перенесеного ГВГ	HbsAg anti-HBcor IgG anti-HBs IgG anti-HBe IgG	anti-HCV IgG

Фактори ризику розвитку хронічних вірусних гепатитів

Основні фактори ризику:

- Наркоманія
- Хронічний гемодіаліз
- Переливання крові або трансплантації
- Надходження крові (у тому числі за допомогою голки) від донорів надалі з позитивним результатом тесту на ХВГ
- Одержання концентратів факторів згортання крові
- Неімунізованні працівники охорони здоров'я (ХВГ)
- З народження від матері до дитини.

Можливі фактори ризику:

- Пірсінг або татуювання
- Кілька сексуальних партнерів або венеричні захворювання
- Медичні працівники.

Серологічні маркери вірусних гепатитів

HBsAg - поверхневий антиген HBV;
 anti-HBs - антитіла до HBsAg (HBsAb);
 HBeAg - околосерцевинний антиген;
 anti-HBe - антитіла до HBeAg (HBeAb);
 HBcAg - серцевинний антиген;
 anti-HBc - антитіла до HBcAg (HBcAb), класу IgG й IgA;
 HBxAg - антиген X- HBV;
 anti-HBx - антитіла до HBxAg (HBxAb);
 HB pol - маркер синтезу ДНК-полімерази;
 anti- HBpol - антитіла до ДНК-полімерази;
 HBV DNA - ДНК HBV.

Діагноз (клінічне значення серологічних тестів)

HBsAg - загальний маркер HB вірусної інфекції.
 HBsAb - використовується для підтвердження діагнозу.
 anti-HBc IgM - маркер гострої інфекції.

anti-HBc IgG - указує на перенесену або хронічну інфекцію.

HBeAg - указує на активну реплікацію вірусу (заразний)

- anti-HBe - фаза інтеграції вірусу (сероконверсія)
 - HBsAg визначається.
- ДНК ВГВ - вказує на активну реплікацію вірусу, більш точний метод, ніж детекція HBeAg
 - особливо важливо у випадках інфікування мутантним штамом,
 - використовується в основному для моніторингу лікування.

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.

Хронічний вірусний гепатит В

Хронічний вірусний гепатит В (ХВГВ) є результатом перенесеного вірусного гепатиту В. При ХВГВ у фазу реплікації в сироватці крові виявляють HBsAg, HBeAg, ДНК HBV, ДНК-полімерази, рідше - anti-HBcor IgM. У фазу інтеграції в сироватці крові циркулюють HBsAg, іноді в сполученні з anti-HBe й anti-HBcor IgG.

Поширеність гепатиту В

- Райони з низькою поширеністю (Сполучені Штати і Західна Європа) - менше 2% населення.
- У зонах з помірною поширеністю (Східна Європа, Україна і Японія), де 2-7% населення.
- У районах з високою поширеністю (Китай і Південно-Східна Азія, Африка) - 8%.

Концентрація вірусного гепатиту В у різних біологічних рідинах

<i>Висока</i>	<i>Середня</i>	<i>Низька/немає</i>
Кров	Сперма	Сеча Кал
Сироватка	Вагінальна рідина	Піт Сльози
Ексудат з рани	Слина	Грудне молоко

Шляхи передачі гепатиту В

- Контакт із інфекційними: кров'ю, спермою й іншими біологічними рідинами організму.
- Ін'єкційна наркоманія (голки, шприци).
- Від матері до немовляти.

Етапи перебігу хронічного гепатиту В

- Інкубаційний (40-160 днів, у середньому 60-90 днів).
- Активний хронічний гепатит В.
- HBeAg сероконверсії.
- HBeAg-негативний хронічний гепатит В.
- HBsAg сероконверсії.

Активний хронічний гепатит В

Ця стадія захворювання характеризується підвищеними рівнями вірусної ДНК у крові, постійно підвищеним рівнем аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ), і некрозами печінки при біопсії.

Перехід у цироз спостерігається у 6% за рік, а через 5 років - у 20%.

НВeAg сероконверсія

Розвивається після активації вірусу, інтенсивної його реплікації з лізисом гепатоцитів. Це супроводжується синтезом антитіл проти НВe-антигена з наступною його елімінацією - (сероконверсією). Вірус в організмі персистує, але захворювання практично не прогресує.

Хворий стає неактивним носієм НВsAg, оскільки продукуються тільки антигени вірусу гепатиту (НВsAg). Однак, клінічна активація ВГВ без появи НВeAg свідчить про появу НВe-негативного штаму вірусу (мутація).

НВeAg - негативний хронічний гепатит В

Поширеність НВeAg-негативного гепатиту коливається; він є більш частим в Азії і Середземноморському регіоні. НВeAg-негативний хронічний ВГВ характеризується рецидивуючим перебігом і несприятливим прогнозом. Перехід у цироз печінки - 8-10% хворих із НВeAg-негативним ВГВ.

НВsAg сероконверсія

Поява антитіл до НВsAg з елімінацією НВsAg відбувається приблизно у 0,5-2% хворих хронічним гепатитом В щорічно (Західна Європа).

У країнах, де гепатит В є ендемічним захворюванням, частота сероконверсії значно нижче - від 0,05 до 0,08% у рік.

НВsAg сероконверсія відбувається частіше на наступний рік після НВeAg сероконверсії, і означає практичне видужання (латентний гепатит В) - клініко-лабораторна ремісія.

Реплікативний і інтегративний етап ХГВ

Таблиця №2

Фази	ДНК	НВeAg	anti-НВe	anti-НВс	НВsAg	АЛТ
Реплікація	+	+	-	+	+	+
Інтеграція	-	-	+	-	+	-

Лікування ХГВ

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

Протипокази до призначення інтерферону при ХВГВ:

Загальні протипокази:

- > гіперчутливість до препарату;
- > аутоімунний гепатит;
- > некомпенсований цироз;
- > новонароджені і діти до 3-х років;
- > вагітність.

Пов'язані з HBV-інфекцією:

- > фульмінантний гепатит;
- > попереднє безуспішне лікування інтерфероном (можливе лікування пегільованим інтерфероном);
- > деякі позапечінкові прояви (тромбоцитопенія, міопатія, тиреоїдна дисфункція).

Призначення можливе, але з обережністю:

- > старечий вік;

- > психоз чи важка депресія, в тому числі в анамнезі;
- > нейтропенія, гранулоцитопенія $<1500/\text{мм}^3$;
- > тромбоцитопенія $<90000/\text{л}$;
- > анемія 100 г/л ;
- > некомпенсований цукровий діабет;
- > некомпенсоване захворювання серця;
- > некомпенсоване захворювання щитовидної залози;
- > аутоімунні захворювання;
- > кліренс креатиніну <50 ;
- > трансплантація органів;
- > захворювання серця з клінічною симптоматикою.

Стратегії лікування хворих на ХВГВ (зведені дані)

1. За наявності HBeAg (+), ДНК HBV (+) та рівні АлАТ <2 ВГН. Низька ефективність терапії; рекомендовано спостерігати хворого, а при підвищенні АлАТ лікувати.

2. За наявності HBeAg(+), ДНК HBV(+), та рівні АлАТ ≥ 2 ВГН. Пегільований інтерферон α -2a (інтерферон- α) чи ламівудин, адефовір, ентекавір. Кінцева точка терапії: сероконверсія HBeAg в анти-HBe. Тривалість лікування:

- > пегінтерферон α -2a 180 мкг п/ш 1 раз на тиждень впродовж 12-ти місяців;
- > інтерферон α 5 млн МО п/ш чи в/м щоденно або 10 млн МО п/ш чи в/м 3 рази за тиждень впродовж 4-6-ти місяців;
- > ламівудин 100 мг всередину щоденно впродовж 12-ти місяців чи плюс 3-6 місяців після сероконверсії;
- > адефовір 10 мг всередину щоденно впродовж 12-ти місяців;
- > ентекавір 0,5 мг всередину щоденно впродовж 12-ти місяців.

Хворі, що не відповіли на інтерферон α , - лікування пегінтерфероном α -2a.

Хворі, що не відповіли на пегінтерферон α -2a, мають протипокази до інтерферону α - ламівудин, адефовір чи ентекавір.

Резистентність до ламівудину - адефовір, ентекавір (1 мг щоденно впродовж 12-ти місяців).

3. При відсутності HBeAg(-), наявності ДНК HBV(+), та рівні АлАТ ≥ 2 ВГН. Пегільований інтерферон α -2a (інтерферон- α) чи ламівудин, адефовір, ентекавір. Кінцева точка терапії: супресія (зникнення) ДНК, нормалізація АлАТ.

Тривалість лікування:

- пегінтерферон α -2a 180 мкг п/ш 1 раз на тиждень впродовж 12-ти місяців; інтерферон α 5 млн МО п/ш чи в/м 3 рази на тиждень впродовж 12-ти місяців;
- ламівудин 100 мг всередину щоденно впродовж 12-ти місяців і більше;
- адефовір 10 мг всередину щоденно впродовж 12-ти місяців і більше;
- ентекавір 0,5 мг всередину щоденно впродовж 12-ти місяців і більше.

Хворі, що не відповіли на інтерферон α , - лікування пегінтерфероном α -2a.

Хворі, що не відповіли на пегінтерферон α -2a, мають протипокази до інтерферону α - ламівудин, адефовір чи ентекавір.

Резистентність до ламівудину - адефовір, ентекавір (1 мг щоденно впродовж 12-ти місяців).

4. За відсутності HBeAg(-), ДНК HBV(-) та рівні АлАТ <2 ВГН лікування не показане.

5. За наявності HBeAg(+/-), ДНК HBV(+) та компенсованому цирозі печінки пегільований інтерферон α -2a (чи інтерферон- α) чи ламівудин, чи адефовір, чи ентекавір. При некомпенсованому цирозі - ламівудин чи адефовір, чи ентекавір.

6. За наявності HBeAg(+/-), відсутності ДНК HBV(-) та компенсованому цирозі печінки рекомендують спостерігати пацієнта, при некомпенсованому цирозі трансплантацію печінки.

Призначаючи противірусну терапію слід пам'ятати, що у 10-45% HBeAg позитивних хворих у перші тижні лікування інтерферонами розвивається «цитолітична криза» - значне підвищення активності трансаміназ (у 5-20 разів порівняно з вихідними даними) внаслідок безпосередньої гепатотоксичної дії препарату на печінку, а також опосередкованої дії, пов'язаної з масивним некрозом уражених вірусом гепатоцитів. При лікуванні інтерфероном HBeAg-негативних пацієнтів, який викликаний мутантними вірусами HBV-інфекції, цитолітичні кризи не спостерігаються.

Моніторинг при лікуванні хронічного вірусного гепатиту В

До початку лікування:

- клінічний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів;
- біохімічний аналіз крові: АлАТ, АсАТ, ЛФ, ГГТП, білірубін, білок (фракції), сечовина, креатинін, холестерин, залізо, мідь, церулоплазмін;
- скринінг на вірусні гепатити В, С, D, G (HBsAg, анти-HCV, анти HDV, анти- HGV);
- HBeAg;
- полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) на ДНК HBV якісна, кількісна;
- УЗД печінки, щитовидної залози;
- біопсія печінки;
- ТТГ, анти-ТПО

У процесі лікування:

- щомісячно - клінічний аналіз крові + тромбоцити;
- щомісячно - біохімічний аналіз крові: АлАТ, АсАТ, ЛФ, ГГТП, білірубін, білок (фракції), сечовина, холестерин, залізо;
- 1 раз на 3 місяці – HBeAg, анти-HBe, ПЛР ДНК HBV(кількісна реакція), виявлення мутантів YMDD (при лікуванні ламівудином), ТТГ і/чи анти-ТПО.

Після закінчення терапії:

- Перше півріччя, 1 раз на 3 місяці: клінічний аналіз крові + тромбоцити; біохімічний аналіз крові: АлАТ, АсАТ, ЛФ, ГГТП, білірубін, білок (фракції), сечовина, холестерин; вірусологічні маркери: HBeAg, анти-HBe, ПЛР ДНК HBV (кількісний аналіз).
- Наступні 2-3 роки, 1 раз на 6 місяців: клінічний аналіз крові + тромбоцити; біохімічний аналіз крові: АлАТ, АсАТ, ЛФ, ГГТП, білірубін, білок (фракції), сечовина, холестерин; вірусологічні маркери: HBeAg, анти-HBe, ПЛР ДНК HBV (кількісний аналіз); альфа-фетопротейн; УЗД печінки.

Альтернативна терапія хронічного вірусного гепатиту В

1. За наявності протипоказань до проведення стандартної ПВТ, при відмові хворих від і інтерферонотерапії та поганій її переносимості, у разі наявності мікст-гепатитів (вірусних і токсичних), у хворих, що не відповіли на стандартну ПВТ при активації процесу можуть використовуватись препарати комбінованої дії з гепатопротекторними, імуномодулюючими, антиоксидантними та антифібротичними властивостями.

Протефлазид призначають за наступною схемою:

1-3-й дні - по 5 крапель 2 рази на добу;

4- 6-й дні - по 10 крапель 2 рази на добу;

з 7-го дня і впродовж 3-4 міс. - по 15 крапель 2 рази на добу;

5- 6 міс. (у деяких випадках до 12-ти міс.) - по 10 крапель 2 рази на добу.

Препарат володіє імунокорегуючим, церебропротективним, антиоксидантним та детоксичним ефектами.

Циклоферон (індуктор інтерферону) призначають по 250 мг в 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 дні лікування, а потім 1 раз на 5 днів упродовж 3-х міс. Препарат застосовують на фоні базисної, дезінтоксикаційної терапії.

Циклоферон володіє низькою токсичністю, не має побічної дії, добре поєднується з традиційними терапевтичними засобами, характеризується пролонгованою імуномодулюючою дією.

Гропринозин по 30-40 мг/кг маси тіла на добу всередину, курс лікування 15-30 днів.

Гропринозин являє собою препарат з противірусним та імуномодулюючим ефектом широкого спектру дії. Випускається в таблетках по 500 мг. **В**

2. У хворих на хронічні вірусні гепатити в активній фазі, яким не показана противірусна терапія, при суб- і декомпесованому вірусному цирозі печінки, за відсутності ефекту від ПВТ, супутньому токсичному гепатиті в якості патогенетичної терапії можуть використовуватись гепатопротектори-антиоксиданти різних груп. У ряді досліджень показано позитивний вплив на перебіг ХВГВ препаратів урсодезоксихолевої кислоти; доцільність застосування есенціальних фосфоліпідів та рослинних гепатопротекторів при ХВГВ дискутується.

Урсодезоксихолева кислота (урсофальк, урсосан, урсохол, урсолізін) в дозі 10 мг/кг маси тіла, в середньому по 1 капсулі 3 рази на день. Загальний курс лікування при ХВГВ становить 3-6 місяців.

Довенне введення 5-10мл есенціале Н (на аутокрові) 10 днів з переходом на есенціале форте Н (1-2 капсули 3 рази на день) чи ліволін форте (1-2 капсули 3 рази на день). Загальний курс лікування фосфатидилхоліном (есенціале форте Н, енерлів) від 1-го до 6-ти місяців; при застосуванні ліволіну-форте, що додатково містить вітаміни групи В, Е, нікотинамід в лікувальній дозі, курс лікування становить 1-3 місяці.

3. Базисна терапія хронічного вірусного гепатиту В проводиться при високій активності процесу: розчин Рінгера 400-800 мл в/в краплинно (5-7 днів), чи реосорбілакт 200 мл на добу в/в краплинно (5-7 днів), чи реамберин 400 мл в/в краплинно (5-10 днів).

Лактулоза (дуфалак, нормазе, лактувіт і ін. аналоги) в дозі до 1г/кг маси тіла за 3 прийоми, в середньому по 20-30 мл тричі за добу впродовж місяця.

З метою корекції кишкового дисбіозу та зниження гіперамоніємії можна рекомендувати лактулозу в сполученні з сорбентом лігніном лактофільтрум по 2 таблетки 3 рази на день через 2 год після їжі та медикаментів упродовж 1 місяця.

4. Симптоматична терапія хронічного вірусного гепатиту В включає ферментні препарати для корекції диспепсії: панкреатин (панзинорм, креон, креазим та ін.) 3-4 рази на день перед їжею по одній дозі, курсом на 2-3 тижні.

Хронічний вірусний гепатит С

Хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) - хронічне запальне захворювання печінки, спричинене вірусом гепатиту С, яке розвивається через 6 місяців після перенесеної, частіше в скритій формі, гострої HCV- інфекції. При ХВГС у фазу реплікації (реактивації) в сироватці крові виявляють РНК HCV, anti-HCV IgM, anti-HCVcorIgM, anti-HCV NS4. У латентній фазі в сироватці крові виявляють anti-HCV IgG, anti-HCVcor IgG, anti-HCV NS4.

Етіологія ХВГС

Шляхи передачі

- парентеральний, в основному через шкіру з інфікованою кров'ю, використання ін'єкційних наркотиків, косметичні операції тощо;
- існує процент передачі від матері до дитини (біля 6%, якщо мати є носієм гепатиту);
- супутня ВІЛ-інфекція підвищує ризик передачі інфекції.

Клінічні прояви у хворих на хронічний вірусний гепатит С істотно не відрізняються від інших форм хронічних гепатитів; при цьому часто спостерігаються асимптомні форми ХВГС, приєднання аутоімунного компоненту та позапечінкові прояви захворювання.

Характерним є хвилеподібний перебіг, що залежить від фази розвитку вірусу і вираженості аутоімунного компоненту.

Серед позапечінкових проявів при хронічному вірусному гепатиті С виділяють ендокринні порушення (гіпер-, гіпаратиреоз, тиреоїдит Хашимото), гематологічні (апластична анемія, неходжкінська В-лімфома, ідіопатична тромбоцитопенія), дерматологічні (некротизуючий васкуліт, вузловата еритема, мультиформна еритема), нейром'язові і суглобові (міопатичний синдром, артрити, артралгії), ниркові (гломерулонефрит), аутоімунні (вузликовий периаартеріїт, синдром Бехчета, дерматоміозит).

Клініка ХВГС

- ХВГС часто протікає безсимптомно, але у 20% хворих розвивається активна форма гепатиту.
- Неспецифічні симптоми, в тому числі загальне нездужання, слабкість та відсутність апетиту.
- Швидкість прогресування захворювання повільна, як правило, близько 20-50 років з моменту інфікування.
- У 30% розвивається цироз печінки протягом 20-30 років, а невеликий відсоток має високим ризик трансформації в гепатоцелюлярну карциному.

Позапечінкові прояви ХВГС

- Висип (пурпура, васкуліт, або кропивниця)
- Артралгії, міалгії
- Гломерулонефрит
- Нейропатія

- Серонегативні артрити
- Кератокон'юнктивіт
- Синдром Шегрена
- Лімфома

Генотипи ХВГС

Було знайдено шість основних генетичних типів ВГС. Генотип 1 є найпоширенішим в ЄС (близько 40-50% всіх випадків ХВГС). На генотипи 2 та 3 припадає також 40-50%. На 4, 5 та 6-й - решта (близько 5%).

Фактори прогресування ВГС

- Навантаження вірусом (РНК);
- Генотип 1b;
- Конфекція (вірус гепатиту В, ВІЛ-1);
- Супутні захворювання (стеатогепатит);
- Активність (високі рівні АЛТ);
- Гістологічно підтверджений фіброз;
- Метаболічні фактори (ожиріння, інсулінорезистентність);
- Алкоголь;
- Екологічні токсини.

Алгоритм діагностики ВГС

- Скринінг: АЛТ і антиген ВГС
 1. Негативний – STOP
 2. Позитивний
- Підтвердити: РНК-вірусу (ПЛР)
- Визначити генотип (12345)

Сприятливі прогностичні фактори

- Не 1-й генотип;
- Тривалість захворювання (<3 років);
- Висока активність АЛТ;
- Вік <45 років ;
- Відсутність цирозу;
- Низький рівень заліза;
- Низьке вірусне навантаження ($<2 \cdot 10^6/\text{ml}$).

Характеристика лікувальних заходів при хронічному вірусному гепатиті С

За наявності у хворого на ХВГС в сироватці крові РНК HCV, підвищення рівня амінотрансфераз більше ніж у 2 рази, помірних змін тканини печінки та/або фіброзу згідно з гістологічним дослідженням, використовуються ІФН- α , пегільовані ІФН- α -2 α та ІФН- α -2 α у поєднанні з рибавірином. Тривалість лікування залежить від генотипу вірусу та рівня віремії, при цьому хворі з генотипами 1 та 4 мають гіршу відповідь на лікування, ніж пацієнти з генотипом вірусів 2 та 3. Рибавірин не рекомендують застосовувати як монотерапію для лікування ХВГС (на відміну від ламівудину при ХВГВ); монотерапія ІФН- α менш ефективна, ніж комбінована, особливо при 1b генотипі HCV. Серед інтерферонів перевагу віддають пегільованим інтерферонам-альфа.

Сьогодні існує 4 варіанти лікування ХВГС, що у порядку зростання ефективності можна розмістити у такий спосіб:

- > монотерапія ІФН- α ;
- > ІФН- α + рибавірин;
- > монотерапія пег ІФН;
- > пег ІФН + рибавірин.

Покази до лікування інтерфероном

- РНК ХГС позитивний (ПЦР)

- Септальні фібрози та /або ХГС від помірної до значної активності (АЛТ підвищена від 5 до 10 разів)

При призначенні протівірусної терапії при ХВГС прийнято виділяти абсолютні та відносні протипокази до призначення інтерферону та рибавіріну.

Абсолютні протипокази до призначення інтерферону:

- > психоз чи важка депресія (також в анамнезі);
- > нейтропенія і/чи тромбоцитопенія;
- > трансплантація органів, за виключенням печінки;
- > некомпенсований цироз;
- > неконтрольовані судоми;

Відносні протипокази до призначення інтерферону:

- > некомпенсований цукровий діабет;
- > аутоімунні захворювання (особливо тиреоїдит).

Абсолютні протипоказання до призначення рибавіріну:

- > термінальна ниркова недостатність;
- > анемія;
- > гемоглобінопатія;
- > некомпенсовані захворювання серця;
- > вагітність;
- > нехтування надійними методами контрацепції.

Відносні протипоказання до призначення рибавіріну:

- > неконтрольована артеріальна гіпертензія;
- > похилий вік.

Моніторинг при лікуванні хронічного вірусного гепатиту С

До початку лікування:

- клінічний аналіз крові+тромбоцити;
- біохімічний аналіз крові: АлАТ, АсАТ, ЛФ, ГГТП, білірубін, білок (фракції), сечовина, холестерин, залізо, мідь, церулоплазмін;
- скринінг на вірусні гепатити В, С, D, G;
- скринінг на ВІЛ - IgG HIV;
- полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) на РНК HCV якісна, кількісна;
- УЗД печінки, щитовидної залози;
- генотип HCV;
- біопсія печінки;
- ТТГ, анти-ТПО;
- тест на вагітність.

У процесі лікування:

- кожні 2 тижні - клінічний аналіз крові + тромбоцити;
- щомісячно - біохімічний аналіз крові: АлАТ, АсАТ, ЛФ, ГГТП, білірубін, білок (фракції), сечовина, холестерин, залізо;
- щомісячно тест на вагітність;
- 1 раз в 3 місяці - ПЛР РНК HCV (як аналіз), ТТГ і/чи анти-ТПО.

Після закінчення терапії:

- перше півріччя, 1 раз на 3 місяці: клінічний аналіз крові + тромбоцити; біохімічний аналіз крові: АлАТ, АсАТ, ЛФ, ГГТП, білірубін, білок (фракції), сечовина, холестерин; вірусологічні маркери: ПЛР РНК HCV (якісний чи кількісний аналіз);
- перше півріччя щомісяця тест на вагітність;
- наступні 3 роки, 1 раз на 6 місяців: клінічний аналіз крові + тромбоцити; біохімічний аналіз крові: АлАТ, АсАТ, ЛФ, ГГТП, білірубін, білок (фракції), сечовина, холестерин; вірусологічні маркери: ПЛР РНК HCV (якісний чи кількісний аналіз); альфа-фетопротейн; УЗД печінки.

Варіанти комбінованої протівірусної терапії ХВГС

(Тривалість комбінованої ПВТ при 1 генотипі HCV-інфекції становить 12 місяців, а при 2 та 3

генотипах HCV-інфекції – 6 місяців. При цьому також враховуються варіанти відповіді на противірусну терапію. Розглядаються нові підходи до тривалості комбінованої ПБТ)

1. Пег α 2 α -інтерферон (пегасис) 180 мкг п/ш 1 раз на тиждень, 6-12 місяців. або
Пег α 2 β -інтерферон (пегінтрон) 0,5-1,5 мкг/кг маси тіла п/ш 1 раз в тиждень, 6-12 місяців.

або

α -інтерферон (роферон А, альфаферон, інтрон А і ін. аналоги) 3 млн п/ш чи в/м 3 рази на тиждень 6-12 місяців.

2. Рибавірин (копегус, ребетол, гепаверин, рибавін й ін. аналоги) 2 рази на добу під час їжі залежно від генотипу HCV і маси тіла (у пацієнтів з 1 генотипом при масі тіла ≤ 75 кг доза рибавіріну складає 1000 мг за добу, а при масі тіла > 75 кг 1000-1200 мг/добу) в комбінації з пегінтерфероном альфа. У пацієнтів з 2/3 генотипом доза рибавіріну становить 800 мг/добу в комбінації з пегінтерфероном альфа.

Варіанти інтерферонотерапії при інфікуванні HCV, генотип 1b

(При лікуванні пацієнтів на ХВГС, інфікованих 1b HCV, сьогодні віддають перевагу комбінованій терапії пегільованими інтерферонами з рибавірином; монотерапію α -інтерфероном проводять хворим з протипоказаннями до призначення рибавіріну)

Пег α 2 α -інтерферон (пегасис) 180 мкг п/ш 1 раз на тиждень, 12 місяців. або

Пег α 2 β -інтерферон (пегінтрон) 0,5-1,5 мкг/кг п/ш 1 раз на тиждень 12 місяців.

або

α -інтерферон (роферон А, альфаферон, інтрон А і ін. аналоги) 3 млн п/ш чи в/м 3 рази на тиждень 12 місяців.

Варіанти інтерферонотерапії при інфікуванні HCV 2 або 3 генотипу

Пег α 2 α -інтерферон (пегасис) 180 мкг п/ш 1 раз на тиждень, 6 місяців.

або

Пег α 2 β -інтерферон (пегінтрон) 0,5-1,5 мкг/кг п/ш 1 раз на тиждень, 6 місяців.

або

α -інтерферон (роферон А, альфаферон, інтрон А і ін. аналоги) 3 млн п/ш чи в/м 3 рази на тиждень 6 місяців.

Побічні ефекти терапії α -інтерфероном

- > імунологічні: порушення функції щитовидної залози, аутоантитіла, аутоімунне захворювання;
- > неврологічні: дратівливість, нервозність, тривожність, збудження, сплутаність свідомості, депресія, головний біль;
- > інші: гарячка, лихоманка, міалгія, артралгія, анорексія, схуднення, пригнічення функції кісткового мозку.

Побічні ефекти комбінованої терапії

- > гемолітична анемія: прогнозована (найчастіше виникає через 4 тижні лікування), зворотна; не потребує специфічного лікування, оскільки відбувається нормалізація гемоглобіну при тимчасовому зниженні дози рибавіріну;
- > зворотне порушення функції щитовидної залози спостерігається у 3% хворих, які раніше не мали подібних порушень;
- > психічні розлади спостерігаються у 3,6% хворих.

Альтернативна терапія хронічного вірусного гепатиту С

1. Як і при ХВГВ, альтернативна терапія призначається, коли наявні обмеження до проведення стандартної противірусної терапії. При цьому можуть застосовуватись препарати з гепатопротекторними, імуномодулюючими, антиоксидантними та антифібротичними властивостями.

Протефлазид призначають за такою схемою:

1-2 дні - по 5 крапель 2 рази на добу;

3-5 дні - по 10 крапель 2 рази на добу;

з 6-го дня і впродовж 3-6 міс. - по 15 крапель 2 рази на добу;

7-8 міс. (у деяких випадках до 12-ти міс.) - по 10 крапель 2 рази на добу.

Циклоферон (індуктор інтерферону) призначають по 250-500 мг per os в 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 дні лікування, а потім 1 раз на 5 днів упродовж 3-х міс. Препарат застосовують на фоні базисної, дезінтоксикаційної терапії.

2. У ряді досліджень показано позитивний вплив на перебіг ХВГС препаратів урсодезоксихолевої кислоти, есенціальних фосфоліпідів; доцільність застосування рослинних гепатопротекторів дискутується. Препарати використовуються в загальноприйнятих дозах, як при ХВГВ.

3. Показання до призначення базисної та симптоматичної терапії хронічного вірусного гепатиту С аналогічні таким при хронічному вірусному гепатиті В.

Аутоімунний гепатит

Аутоімунний гепатит – хронічне запальне захворювання печінки невідомої етіології, що характеризується перипортальним або більш розповсюдженим запаленням і протікає зі значно вираженою гіпергаммаглобулінемією, появою в сироватці крові широкого спектра аутоантитіл внаслідок втрати толерантності організму до антигенів власної печінкової тканини.

Типи АІГ.

Тип 1 – аутоімунний гепатит, що характеризується циркуляцією антиядерних антитіл (ANA), антитіл до гладких м'язів, актину, наявністю антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (pANCA), а також аутоантитіл проти розчинених антигенів печінки й печінково-підшлункових антигенів (SLA/LP).

Тип 2 – аутоімунний гепатит, що характеризується циркуляцією антитіл проти печінково-ниркових мікросом 1 (LKM-1) і цитозолу (ALC-1).

Етіологія. АІГ залишається невідомою.

Тригерні фактори розвитку АІГ:

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

Клінічні прояви

Спостерігається жовтувате забарвлення шкіри і видимих слизових оболонок, знебарвлення калу, темна сеча, слабкість, нездужання (астенічний синдром), тупий біль у правому підребер'ї. Іноді переважають симптоми позапечінкових системних проявів (аутоімунний тиреоїдит, цукровий діабет, гемолітична анемія, гломерулонефрит, виразковий коліт).

При об'єктивному обстеженні хворих характерними є жовтявість шкіри і слизових оболонок, уртикарна висипка, гепатомегалія, пальпаторна болісність печінки, нерідко спостерігається спленомегалія, палмарна еритема, зрідка - кушингоїдне обличчя, пігментовані стрії, гірсутизм. В аналізах крові часто виявляють нормохромну анемію, лейкопенію, тромбоцитопенію. Характерними ознаками АІГ вважаються: гіпергаммаглобулінемія (більше 2-х норм), підвищення сироваткових амінотрансфераз (5 і більше норм), білірубіну (до 1,5-2 норм), ЛФ (не більше 3-х норм). При цьому спостерігаються підвищені титри аутоантитіл: при АІГ типу 1 - анти-SMA, анти-ANA; при АІГ типу 2 - анти-LKM1; при АІГ типу 3 - анти-SLA. Найчастіше зустрічаються антитіла 1-го і типу.

Титри аутоантител

Таблиця №3

ANA	Антинуклеарні антитіла, присутні в сироватці крові 80% хворих на аутоімунний гепатит.
AMA	Антимітохондріальні антитіла, виявляються в крові майже 100% хворих на ПБЦ, корелюють з рівнем активності, стадією й гістологічними проявами ПБЦ.
ASMA	Антитіла до гладких м'язів, присутні у 70% хворих з аутоімунним гепатитом і виявляються приблизно у 50% хворих із ПБЦ.
LKM	Антитіла до мікросомального антигену печінки й нирок, можуть з'являтися у

	хворих на аутоімунний гепатит II типу.
ANCA	Цитоплазматичні антинейтрофільні антитіла виявляються приблизно у 60-80% пацієнтів з первинним склерозуючим холангітом. Ці антитіла неспецифічні для первинного склерозуючого холангіту, оскільки їх виявляють при інших хронічних захворюваннях печінки (наприклад, у 50% пацієнтів з аутоімунним гепатитом).
SLA	Антитіла до розчинного печінкового антигену, виявляються у хворих аутоімунним гепатитом III типу, відсутні у хворих на аутоімунний гепатит II типу.

Методи діагностики хворих на аутоімунний гепатит:

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

Діагностичні критерії аутоімунного гепатиту:

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

Таблиця №4

	1 бал	2 бали
Ig	> 16 г/л	>18 г/л
ANA, SMA	> 1:40	>1:80 або SLA/LP+
Гістологія	Близька до АІГ	Характерна для АІГ
Вірусні маркери		Негативні

Значення 6 або більше - АІГ можливий. Значення 7 або 8 - визначений АІГ.

Характеристика лікувальних заходів при аутоімунному гепатиті

Крім дієтичного харчування, обмеження токсичних впливів і значних фізичних навантажень, рекомендовано використовувати глюкокортикостероїди як монотерапію, глюкокортикостероїди в поєднанні з імуносупресорами. Для підтримуючого лікування можуть застосовуватись глюкокортикостероїди в мінімальній дозі з препаратами урсодезоксихолевої кислоти.

1. Преднізолон 30 мг на добу впродовж місяця, далі добову дозу щотижня зменшують на 5 мг до підтримуючої (10-15 мг на добу), що залишається на кілька років.

2. Азатіоприн (за сутності протипоказань, з другого тижня терапії) - первинна доза 50 мг на добу, підтримуюча - 25 мг на добу, на кілька років.

3. Симптоматичне лікування в основному включає ферментні препарати без жовчних кислот (креон, панзинорм, мезім) по 1 капсулі з їжею 3 рази на день (лікування «за вимогою»).

Інші види терапії призначаються за показами

При застосуванні глюкокортикостероїдів як монотерапії, первинна рекомендована доза преднізолону становить 60 мг впродовж першого тижня, 30 мг впродовж третього і четвертого тижня, підтримуюча доза 20 мг. Добову дозу зменшують повільно (під контролем клінічного перебігу захворювання, показників активності процесу), на 2,5 мг кожні 1-2 тижні, до підтримуючої, яку хворий приймає до досягнення повної клініко-лабораторної і гістологічної ремісії: від 6-ти місяців до 2-х років, а в окремих хворих все життя. При мінімальній активності процесу може використовуватись преднізолон у дозі 10-15 мг вранці однократно у поєднанні з урсодезоксихолевою кислотою 10 мг/кг за 2-3 прийоми.

На сьогодні вивчається ефективність застосування будесоніду (буденофальк), мофетилу мікофенолату (селлсепт), інфліксимабу (ремікейд) у лікуванні хворих на АІГ.

Цироз печінки

Цироз печінки (ЦП) - хронічне поліетіологічне прогресуюче захворювання, що характеризується дифузними ураженнями строми і паренхіми печінки зі зменшенням кількості функціонуючих клітин, вузликовою регенерацією гепатоцитів, надмірним розвитком сполучної тканини, що призводить до перебудови архітекτονіки печінки, її судинної системи і до розвитку печінкової недостатності.

Клінічні прояви

Скарги: підвищена слабкість, стомлюваність, зниження працездатності (астенічний синдром), носові кровотечі, кровоточивість ясен (геморагічний синдром), зниження апетиту, нудота, здуття і збільшення живота, порушення частоти і характеру стільця (диспепсичний синдром), тупий біль у правій половині живота (больовий синдром), жовтявість шкіри, шкірна сверблячка (холестатичний синдром), лихоманка, схуднення і т.д.

Характерні ознаки печінково-клітинної недостатності, що проявляються печінковою енцефалопатією, кровотечами, зниженням маси тіла, асцитом. Мають місце прояви портальної гіпертензії у вигляді спленомегалії, гіперспленізму (анемія, лейко-, тромбоцитопенія), кровотеч із варикозно-розширених вен стравоходу, кардіального відділу шлунка, мезентеріальних і гемороїдальних вен.

Характерна схильність до генералізації інфекції (септицемія, спонтанний бактеріальний перитоніт, спонтанна емпієма плеври, бактеріальний ендокардит), розвитку гастродуоденальних ерозивно-виразкових пошкоджень з можливим розвитком кровотечі. Нерідко у термінальній стадії хвороби розвивається гепатоцелюлярна карцинома (цироз-рак), тромбоз воротної вени, печінкова кома, гепато-ренальний синдром з відповідною клінічною симптоматикою.

Відомо, що цироз печінки проходить у своєму розвитку **3 стадії**:

1 - початкова, яка нерідко протікає латентно (*компенсована стадія*);

2 - стадія сформованого цирозу з клінічними ознаками портальної гіпертензії і функціональних порушень печінки (*субкомпенсована стадія*);

3 - декомпенсована стадія з прогресуючим наростанням симптомів портальної гіпертензії і вираженої печінково-клітинної недостатності.

Початкові прояви ЦП характеризуються астено-вегетативними симптомами, можуть мати місце симптоми шлункової і кишкової диспепсії. Часто спостерігається больовий синдром чи відчуття важкості у правому підребер'ї, визначається гепатомегалія і/чи спленомегалія. Жовтяниця проявляється стійким, яскраво-жовтим, або із зеленуватим відтінком, кольором шкіри і слизових оболонок та наявністю шкірної сверблячки;

при огляді виявляються «судинні зірочки», пальмарна еритема, «лакований» язик. Можуть мати місце гінекомастія, зменшення росту волосся у пахвових ямках і на лобку, атрофія яєчок, аменорея чи дисменорея. Часто при ЦП спостерігається анемічний синдром, зумовлений дефіцитом вітаміну В12, фолієвої кислоти, гемолізом кровотечами, приєднується полінейропатія і атрофія м'язів плечового пояса.

На пізніх стадіях хвороби на перший план виступають прояви портальної гіпертензії та печінково-клітинної недостатності, розвиваються ускладнення - шлунково-кишкові кровотечі, печінкова кома, анасарка, спонтанний бактеріальний перитоніт, гепаторенальний синдром, цироз-рак та ім.

Робоча класифікація цирозів печінки

I. За етіологією:

- вірусний;
- токсичний (алкогольний, медикаментозний, рідко - отрутохіміозалежний, радіаційний);
- змішаний;
- криптогенний.

II. За стадією процесу:

- судинної компенсації, субкомпенсації (виключає необхідність вказувати набряково-асцитичний синдром при судинній суб- і декомпенсації);
- паренхіматозної компенсації, суб- і декомпенсації (відповідно до біохімічних проб печінки, що

відображають цитолітичний, холестатичний, детоксикуючий, імунозапальний, гепатодепресивний синдроми).

III. За активністю процесу:

- активний;
- неактивний.

IV. За варіантом клінічного перебігу:

- набряково-асцитичний;
- гостра і хронічна енцефалопатія (портосистемна і паренхіматозна);
- з явищами гіперспленізму;
- асцит-перитоніт;
- гепаторенальний;
- геморагічний (кровотечі з варикозно-розширених вен стравоходу і кардії).

V. Особливі рідкісні форми цирозів:

- первинний біліарний цирроз;
- гемохроматоз;
- гепатолентикулярна дегенерація (хвороба Коновалова-Вільсона);
- кардіальний цирроз;
- цироз печінки при дефіциті α 1-антитрипсину;
- хвороба Рандю-Ослера.

VI. Цироз-рак.

Шкала Чайльда-П'ю оцінки важкості цирозу печінки

Показник	1	2	3
Білірубін мкмоль/л	<35	35-51	>51
Альбумін г/л	>35	30-35	<30
Асцит	немає	піддається лікуванню	резистентний
Енцефалопатія	немає	мінімальна	кома
Подовження протромбінового часу та міжнародного нормалізованого відношення	< 4 сек. < 1,7	4 – 6 1,7 – 2,2	> 6 > 2,2

5-6 балів - клас A (компенсація);

7-11 балів - клас B (субкомпенсація);

12 і більше - клас C (декомпенсація).

Діагностика

Активно виявляються клінічні синдроми, специфічні для цирозу печінки: портальна гіпертензія, печінкова енцефалопатія, гепатолієнальний синдром та печінково-клітинна недостатність.

Враховуються анамнестичні дані щодо етіологічного чинника цирозу - вірусного, токсичного чи вродженого захворювання печінки.

Обов'язковим є серологічне дослідження на маркери вірусного гепатиту. Клінічний діагноз необхідно підтверджувати біопсією печінки, тому що лабораторні та інструментальні (УЗД, КТ) методи дослідження слабо корелюють з гістологічною картиною ЦП, внаслідок чого можуть не виявлятися причини, які варто враховувати при підборі адекватної терапії.

Як альтернатива гістологічному дослідженню для виявлення фібротичних змін в паренхімі печінки можуть використовуватись інструментальні (FibroScan) та сироваткові (FibroTest) маркери фібротизації.

Дослідження крові має важливе діагностичне значення. Істотне підвищення АлАТ, АсАТ, ГГТП спостерігається при алкогольному ЦП, ЛФ при первинному біліарному ЦП, лейкопенія і тромбоцитопенія - ознаки гіперспленізму тощо.

Фізикальний статус: при огляді - жовтявість шкіри, склер і слизових оболонок, «лакований» язик, розширення вен передньої черевної стінки («голова медузи»), «печінкові» долоні, контрактура Дюпюїтрена, дрібні нитковидні судини на обличчі, «судинні зірочки», гінекомастія у чоловіків; зміна консистенції, форми і величини печінки, спленомегалія, збільшення живота, ознаки наявності рідини в порожнині, набряково-асцитичний синдром.

Лабораторна діагностика: у загальному аналізі крові - анемія, підвищення ШОЕ, лейкоцитоз; при гіперспленізмі панцитопенія (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія). При біохімічному дослідженні крові - гіпербілірубінемія, переважно за рахунок кон'югованої фракції, диспротеїнемія, гіпоальбумінемія, гіпер- γ -глобулінемія, високі показники тимолової проби і низькі - сулемової проби, гіпопротромбінемія, гіпофібриногенемія, гіпохолестеринемія. Може спостерігатись підвищення активності ГГТП, АсАТ, АлАТ, лужної фосфатази, гіпоглікемія. В даний час ступінь важкості ЦП оцінюють за шкалою Чайльда-П'ю (див. таблицю 5). При розвитку гепаторенального синдрому ш протеїнурія, циліндрурія, мікрогематурія.

Інструментальна діагностика. УЗД - збільшення розмірів печінки, а на пізніх стадіях - зменшення розмірів органу, виражена неоднорідність ехоструктури, ознаки перипортального фіброзу, гіпертрофія хвостатої частки, виражений біліарний малюнок. При портальній гіпертензії можливе збільшення розмірів селезінки, розширення воротної, селезінкової вен та портокавальних анастомозів, наявність рідини у черевній порожнині, при доплерографії - зниження швидкості кровоплину, гепатофугальний кровоплин в портальній вені.

ФЕГДС - варикозно-розширені вени стравоходу і кардії, застійна гастропатія.

Біопсія печінки з гістологічним дослідженням біоптатів. При мікронодулярному цирозі - тонкі сполучнотканинні септи, що розсікають печінкову часточку на псевдочасточки, які зрідка містять портальні тракти і печінкові вени; вузлики регенерації не перевищують 3-х мм.

При макронодулярному цирозі печінки - псевдочасточки різної величини, нерегулярна сіть сполучної тканини у вигляді тяжів різної ширини, що містить зближені портальні тріади і центральні вени.

Комбіноване використання фіброеластографії (FibroScan) у поєднанні із сироватковими маркерами фіброзу (FibroTest, FibroMax та ін.) може замінити біопсію печінки для діагностики цирозу.

Обов'язкові дослідження:

- клінічний аналіз крові (виявлення анемії, лейкопенії, тромбоцитопенії, прискореної ШОЕ);
- група крові, резус-фактор (для надання невідкладної медичної допомоги при ускладненнях);
- загальний аналіз сечі (виявлення протеїнурії, бактеріурії, жовчних пігментів);
- біохімічний аналіз крові: загальний білірубін з фракціями, холестерин, АсАТ, АлАТ, ГГТП, лужна фосфатаза, загальний білок, фібриноген, протромбін чи ПТІ, сечовина, залізо, креатинін, глюкоза;
- протеїнограма (виявлення порушень протеїн-синтетичної функції гепатоцитів та ознак мезенхімального запалення);
- маркери вірусних гепатитів (HBsAg, anti-HCV, anti-HGV);
- копрограма з реакцією на приховану кров;
- УЗД органів черевної порожнини (розміри печінки, селезінки, портальної та селезінкової вен, наявність розширених портокавальних анастомозів);
- ФЕГДС (варикозне розширення вен стравоходу і шлунка, явища гепатогенної гастропатії);
- ректороманоскопія (варикозне розширення гемороїдальних вен).

Додаткові дослідження:

- коагулограма (збільшення часу згортання крові);
- електроліти натрій, калій, кальцій, магній, хлор (для виявлення електролітного дисбалансу);
- сироваткові маркери вірусних гепатитів В, С, D, С при виявленні HBsAg, anti HCV та anti-HGV; всіх HbsAg - позитивних пацієнтів обстежують на наявність D вірусу;
- імунограма;

- маркери аутоімунного ураження: анти-SMA, анти-ANA, анти-LKM1, анти-SLA - при системних проявах та значній активності запального процесу;
- трансферин, ферритин крові (диф. діагностика гемохроматозу);
- мідь та церулоплазмін сироватки крові (диф. діагностика хвороби Вільсона-Коновалова);
- α1-антитрипсин;
- α-фетопротеїн, онкомаркери СЕА, СА 19-9 (при підозрі на новоутворення печінки);
- дихальний тест з лактулозою (діагностика синдрому надмірного бактеріального росту в тонкій кишці);
- пункційна біопсія печінки (встановлення діагнозу, диференціальна діагностика);
- гістологічне дослідження біоптата печінки (встановлення діагнозу, диференціальна діагностика);
- вивчення ступеня фібротизації печінки за допомогою неінвазивних методик FibroScan, FibroTest, FibroMax;
- ФЛГ ОГП;
- ЕКГ;
- комп'ютерна томографія;
- гепатосцинтиграфія;
- лапароскопія.

Диференціальний діагноз

Диференціальну діагностику ЦП у стадії компенсації проводять з первинним склерозуючим холангітом, первинним біліарним цирозом, аутоімунним гепатитом, амілоїдозом печінки, захворюваннями крові, первинним раком і цирозом-раком печінки, ехінококозом, гемохроматозом, хворобою Вільсона-Коновалова, макроглобулінемією Вальденстрема.

Характеристика лікувальних заходів.

При цирозі печінки категорично заборонені вживання алкогольних напоїв, виключаються гепатотоксичні препарати (антидепресанти, транквілізатори, наркотики, парацетамол та ін.)

Цироз печінки компенсований (клас А за Чайльдом-П'ю).

При HBV- та HCV-асоційованому цирозі печінки проводиться противірусна терапія інтерфероном альфа-2α (пегасис) 180 мкг 1 раз за тиждень п/ш упродовж 3 – 6 – 12 місяців як монотерапія. За наявності протипоказів до призначення інтерферону при HBV-асоційованому цирозі призначають ламівудин (зефікс) 100 мг за добу. Для підвищення ефективності лікування при HCV-асоційованому цирозі печінки додатково до інтерферону альфа-2α (пегасис) застосовують рибавірин (копегус, ребетол, рибавін та ін. аналоги) 400 мг двічі на день. За наявності протипоказань до противірусної терапії та поганий переносимості може призначатись біциклोल 25 мг по 1-2 таблетки 3 рази на день впродовж 3 – 6 – 9 місяців залежно від збудника та активності процесу.

Із гепатопротекторів найчастіше використовують есенціальні фосфоліпіди (есенціале-форте Н, ліволін-форте, енерлів), урсодезоксихолову кислоту (урсофальк, урсосан, урсохол), альфа-ліпоеву кислоту (берлітін, ліпамід), адеметіонін (гептрал) у стандартній дозі.

Для корекції диспепсії призначають панкреатин (панзинорм 10 000, креон 10 000 та ін.) 3-4 рази на день під час їжі, курсом на 2-3 тижні.

З метою корекції кишкового дисбіозу та зниження гіперамоніємії призначають лактулозу до 1 г/кг маси тіла за добу.

Цироз печінки субкомпенсований (клас Б за Чайльдом-П'ю).

Дієта з обмеженням білка (0,5 г/кг маси тіла) і повареної солі (менше 2,0 г/добу), спіронолактон (верошпірон) усередину 100 мг за день постійно, фуросемід 40-80 мг за тиждень постійно і за показаннями, лактулоза (дуфалак, нормазе, лактувіт) 1 г/кг маси тіла (у середньому 60-80 мл) за добу постійно і за показаннями, рифаксимін (альфа-нормікс) 0,2 г 3 рази на день чи ампіцилін 0,5 г 4 рази на день, чи метронідазол 800-1000 мг за добу, курс 5 днів кожні 2 місяці. Призначають гепатопротектори-антиоксиданти (есенціале Н 5-10 мл на аутокрові доведено 10-14 днів з переходом на пероральний прийом по 2 капсули 3 рази на день під час їжі до 1-3 місяців, ліволін форте по 1

капсулі 3 рази на день 1-2 місяці, гептрал довенно 400-800 мг 10-14 днів з переходом на пероральний прийом упродовж 1 місяця, урсодезоксихолева кислота 250 мг 3 рази на день впродовж 1-3 місяців), ферментні препарати, що не містять жовчних кислот (панкреатин, панзинорм) на початку прийому їжі.

Проводиться дезінтоксикаційна терапія з використанням розчинів натрію хлориду 0,9%, глюкози 5%, реосорбілакту, реамберину, трисолу (під контролем еліктролітів крові).

Цироз печінки декомпенсований (клас С за Чайльдом-П'ю).

Десятиденний курс інтенсивної терапії. Проводиться активна діуретична терапія верошпіроном 50-400 мг за добу (дозу спіронолактону слід підвищувати не частіше, ніж кожні 5-7 днів, враховуючи період напіввиведення препарату 35 годин) у поєднанні з фуросемідом 20-160 мг за добу, а при недостатній ефективності фуросеміду - торасемідом (трифас) 5-20 мг за добу (протипоказом є важкі порушення функції печінки з прекоматозним і коматозним станом). Можлива комбінація верошпірону, фуросеміду у вищезазначених дозах та гіпотіазиду по 50-100 мг 2-3 дні на тиждень під контролем АТ, ЕКГ, калію, печінкових проб.

Терапевтичний парацентез проводиться при неефективності діуретичної терапії з однократним виведенням 1000-4000 мл асцитичної рідини впродовж 1-2 годин й одночасним внутрішньовенним введенням 6-8 г альбуміну на 1,0 л вилученої асцитичної рідини; при цьому половину дози альбуміну вводять перед проведенням парацентезу.

Клізми із сульфатом магнію, лактулозою (при запорах, стравохідно шлункових кровотечах). Неоміцин сульфат 1,0 г чи ампіцилін 1,0 г 4 рази за добу, курс 5 днів. Усередину чи через назогастральний зонд лактулозу 1,5 г/кг маси тіла за добу. Внутрішньовенне краплинне введення 500-1000 мл за добу спеціальних амінокислотних сумішей-гепа (гепасол А, гепасол-нео, аміностерил гепа) чи аміноплазмаль гепа, чи гепа-мерц та ін. загальним курсом - 5-7 інфузій. Есенціальні фосфоліпіди призначаються в терапевтичній дозі 1-3 місяці, адеметіонін - впродовж 1 місяця, урсодезоксихолева кислота - 1-3 місяці.

Курс пролонгованої постійної терапії: базисна терапія з усуненням симптомів диспепсії (поліферментний препарат перед їжею постійно), спіронолактон (верошпірон) всередину 100 мг на день постійно, фуросемід 40-80 мг на тиждень; постійно усередину лактулозу 60 мл на добу, періодично неоміцин сульфат чи ампіцилін 0,5 г 4 рази на день, чи альфа нормікс 0,2 г 3 рази на день, курс 5 днів кожні 2 місяці. Курси гепатопротекторів залежать від особливостей перебігу хвороби і проводяться в режимі «за потребою».

Особливості медикаментозного лікування деяких форм цирозу печінки

Цироз печінки, що розвинувся у результаті аутоімунного гепатиту.

1. Преднізолон 5-10 мг за добу - постійна підтримуюча доза.

2. Азатіопрін (імуран) 25 мг за добу за відсутності протипоказань – гранулоцитопенії, тромбоцитопенії.

Первинний біліарний цироз.

Урсодезоксихолева кислота 10 мг/кг маси тіла за 3 прийоми на добу постійно.

Цироз печінки при гемохроматозі (пігментний цироз печінки).

Дефероксамін (десфераль) 500-1000 мг за добу в/м у поєднанні з кровопусканнями 500 мл щотижня до гематокриту менше 0,5 і загальної залізов'язуючої здатності сироватки крові менше 50 ммоль/л.

Інсулін з урахуванням вираженості цукрового діабету.

Цироз печінки при хворобі Вільсона-Коновалова.

Пеніциламін (купреніл і ін. аналоги). Середня доза 1000 мг за добу, постійний прийом (дозу підбирають індивідуально). Доцільно використовувати у поєднанні з піридоксином (віт. В6) 25 мг за добу, постійно.

Тривалість стаціонарного лікування до 30 днів.

Критерії ефективності лікування

- забезпечення стабільної компенсації хвороби;
- попередження розвитку ускладнень (кровотечі з верхніх відділів травного тракту, печінкової енцефалопатії, перитоніту).

Санаторно-курортне лікування

Протипоказане при високій активності процесу, в стадії судинної чи паренхіматозної декомпенсації цирозу печінки, при цирозі печінки, що розвинувся на тлі аутоімунного гепатиту.

Прогноз

При всіх варіантах цирозу печінки прогноз дуже серйозний і визначається ступенем морфологічних змін в печінці, тенденцією захворювання до прогресування і відсутністю ефективних методів його лікування. Середня тривалість життя хворих — 3—6 років, в окремих випадках — до 10 років і більше. Усунення причин, сприяючих прогресуванню захворювання і виникненню декомпенсації, таких як недотримання дієти, вживання алкоголю, лікування супутніх захворювань травного тракту та ін., поза сумнівом, покращує прогноз і збільшує тривалість життя хворого.

При цирозі, що протікає з вираженою портальною гіпертонією позитивне значення має оперативне лікування — накладання портокавальних анастомозів з метою створення додаткових шляхів відтоку крові з ворітної вени в систему порожнистих вен і профілактики масивних стравохідношлункових кровотеч — частої причини передчасної смерті хворих.

Прогноз при біліарному цирозі печінки в порівнянні з іншими варіантами цирозу сприятливіший, тривалість життя хворих від перших проявів хвороби досягає 6—10 років і більше. Смерть звичайно настає від печінкової недостатності, що часто супроводжується кровотечею. При вторинному біліарному цирозі прогноз багато в чому залежить від причин, що викликали закупорку жовчної протоки, і можливостей їх усунення.

Матеріали для самоконтролю

Тести по темі: «Ведення пацієнта з гепатолієнальним синдромом».

В-1

1. Які скарги характеризують гепатолієнальний синдром при захворюваннях печінки?
 1. біль і відчуття важкості в правому під ребер'ї
 2. диспепсичний синдром
 3. шкірна сверблячка
 4. телеангіоектазії
 5. все перераховане
2. Який з маркерів хронічного вірусного гепатиту В не визначається в крові?
 1. HBs Ag
 2. HBe Ag
 3. HBcor Ag
 4. ДНК HB
 5. анти-HBcor Ig
3. Для гепатолієнального синдрому при захворюваннях крові характерно:
 1. біль у кістках, грудині, прискорення ШОЕ, зміни в мієлограмі
 2. лихоманка, інтоксикаційний синдром, часті інфекційні захворювання
 3. геморагічний синдром, системне або регіонарне збільшення лімфовузлів
 4. анемія, тромбоцитопенія, гіперлейкоцитоз, зміни в лейкоцитарній формулі
 5. все перераховане
4. Портальна гіпертензія характерна для:
 1. макронодулярного цирозу печінки
 2. біліарного цирозу печінки
 3. мікронодулярного цирозу печінки
 4. хвороби Коновалова-Вільсона
5. При портальній гіпертензії спостерігається розширення всіх венозних сплетень, крім:
 1. стравохідно-шлункових
 2. міжреберних
 3. гемороїдальних
 4. передньої черевної стінки (навколопупкових)

Крок-2

1. Жінка 32 років перенесла гостру форму вірусного гепатиту В. Протягом двох місяців при проведенні контролю виявляється висока концентрація HBV-ДНК. Яка тактика ведення хворої?

- A. Призначити інгібітори протонної помпи
- B. Призначити глюкокортикоїди
- C. Призначити препарати інтерферону
- D. Призначити жовчогінні препарати
- E. Призначити вітаміни групи В

2. У хворої 23 років ниючий біль в правому підребер'ї, періодично відрижка гірким, нудота, зниження апетиту. 3 роки тому була апендектомія. Через 2 місяці після неї вперше з'явилась жовтяниця, з приводу якої лікувалася в інфекційній лікарні. В даний час при обстеженні збільшена на 2см печінка. В крові: загальний білірубін 56 мкмоль/л., АЛТ 2,35 од. Яке захворювання у хворої?

- A. Хронічний холангіт
- B. Хронічний вірусний гепатит В
- C. Хронічний холецистит.
- D. Доброякісна жовтуха Жильбера
- E. Цироз печінки.

3. У хворого 32 років з хронічним вірусним гепатитом тупий, ниючий біль у правому підребер'ї, нудота, сухість у роті. Розмір печінки за Курловим - 13-12-11 см, селезінка +2. АсАТ - 3,2 ОД, АлАТ - 4,8 ОД. При серологічному дослідженні виявлений HBeAg, висока концентрація ДНК HBV. Який з наведених нижче лікарських засобів є препаратом вибору в лікуванні даного хворого ?

- A. Альфа-інтерферон
- B. Ацикловір
- C. Альмагель
- D. Амлодипін
- E. Амоксицилін

Задача 1.

Хворий В., 46 років, скаржиться на загальне знедуjuanня, нудоту, рідкий дьогтеподібний стілець. При обстеженні: свідомість збережена, тремор пальців рук. Об'єктивно: шкіра бліда, з розчухами. ЧСС - 100 в 1 хв., АТ - 105/60 мм.рт.ст., ЧД - 16 у хв. Тони серця ослаблені, ритмічні. Асцит, розширення вен передньої черевної стінки, печінка щільна, +8см, край загострений, селезінка збільшена. Аналіз крові: Hb - 90г/л, ер - $3,5 \cdot 10^{12}$ /л, КП - 0,95, глюкоза - 3,2 ммоль/л, білірубін - 156 мкмоль/л (прямий - 78), АЛТ - 096 од/л, протромбін - 65%.

Який Ваш діагноз й ускладнення?

6. Рекомендована література.

1. Передерий В.Г.,Ткач С.М. Основи внутрішньої медицини Том1. Підручник-К.,2009.-784 с.:іл.
2. Госпітальна терапія /Середюк Н.М., Нейко Є.М., Вакалюк І.П. та інші, За ред. Є.М.Нейка.-К.:Здоров'я,2003.
3. Гастроентерологія Харченко Н.В.,Бабак О.Я.-К.2007
4. Внутрішні хвороби/І.М.Ганжа, В.М.Коваленко, Н.М.Шуба, Л.Я.Бабиніна та інші.-К.:Здоров'я,2002.
5. Є.О. Воробйов, М.А. Дудченко, В.М. Ждан та інші. Внутрішні хвороби. Диф. діагноз та лікування хворих. - Полтава. 2004.
6. Н.И.Швец, И.Н.Скрыпник, Т.М.Бенца/Фармакотерапия заболеваний пищеварительной системы в практике терапевта.-Киев.2007
7. Передерий В.Г.,Ткач С.М. Практическая гастроэнтерология: руководство для врачей.-Винница: СПД Каштелянов А.И.,2011.
8. .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.
9. Гастроентерологія Харченко Н.В.,Бабак О.Я.-К.2007.

10. Госпітальна терапія /Середюк Н.М., Нейко Є.М., Вакалюк І.П. та інші, За ред. Є.М.Нейка.-К.:Здоров'я, 2003.
11. Н.И.Швец, И.Н.Скрыпник, Т.М.Бенца/Фармакотерапия заболеваний пищеварительной системы в практике терапевта.-Киев.2007
12. Є.О. Воробйов, М.А. Дудченко, В.М. Ждан та інші. Внутрішні хвороби. Диф. діагноз та лікування хворих. -Полтава. 2004.
13. Наказ Міністерства охорони здоров'я 03.08.2012 № 600 Ведення диспепсії у дорослих Адаптована клінічна настанова заснована на доказах.
14. Наказ МОЗ від 13.06.2005 № 271 Про затвердження протоколів надання медичної допомоги. за спеціальністю «Гастроентерологія».
15. Н.И.Швец, И.Н.Скрыпник, Т.М.Бенца. Фармакотерапия заболеваний пищеварительной системы в практике терапевта. Киев,2007
16. Харченко, Н.В. Международный конгресс гастроэнтерологов «Гастро-2009» / Н.В.Харченко, Н.Д.Опанасюк, И.Я.Лопух // Здоров'я України. – 2009. - №23 (228). – С.
- 17..Наказ Міністерства охорони здоров'я 03.08.2012 № 600 Ведення диспепсії у дорослих Адаптована клінічна настанова заснована на доказах.
18. 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.
19. 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.
20. Радченко О.М. Хронічний ентерит та абдомінальний ішемічний синдром у практиці сімейного лікаря: проблема диференційної діагностики // Сімейна медицина. – 2011. - № 3.
21. 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.

Підготувала к.мед.н. доц.

Г.С. Маслова