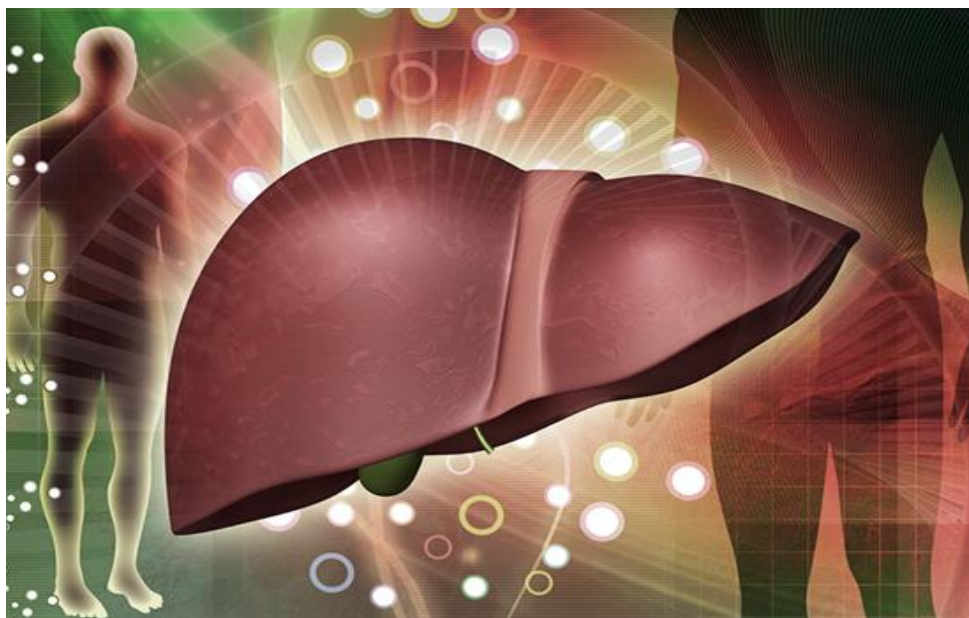


министерство здравоохранения Российской Федерации
федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П.Павлова»
кафедра госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии
имени ак.Черноруцкого с клиникой

ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ

Учебно-методическое пособие к практическим занятиям
и самостоятельной подготовке по внутренним болезням
для студентов IV-VI курсов лечебного и педиатрического факультетов
и медицинского факультета иностранных студентов



Санкт-Петербург
2021
РИЦ ПСПбГМУ

УДК
ББК
М55

Авторы:

С.Н.Мехтиев – профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой, д.м.н.

О.А.Мехтиева – доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой, к.м.н.

Т.Е.Елизарова – ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой, к.м.н.

О.С.Андреева – ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой, к.м.н.

Под редакцией: д.м.н., профессора, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой ПСПбГМУ им.И.П.Павлова *В.И.Трофимова*

Рецензент: заведующий кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) ПСПбГМУ им.И.П.Павлова, профессор, д.м.н. *Н.Л.Шапорова*

Пособие утверждено на заседании ЦМК ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Протокол №125 от 22.09.2021 года.

М55 Мехтиев С.Н. **Хронические гепатиты:** учебно-методическое пособие / С.Н. Мехтиев, О.А. Мехтиева, Т.Е. Елизарова, О.С. Андреева; под ред. В.И. Трофимова. – СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2021. - с.

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов IV-VI курсов лечебного, педиатрического факультетов и учащихся медицинского факультета иностранных студентов и посвящено вопросам этиологии, патогенеза, классификации, клинической картине, диагностике, дифференциальной диагностике и лечению хронических гепатитов. Пособие также содержит материалы тестового контроля и ситуационные задачи.

ISBN

© РИЦ ПСПбГМУ, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение.....	5
Задания для самоподготовки.....	6
Материал для самоподготовки.....	6
Раздел 1. Морфо-функциональные особенности печени.	6
Раздел 2. Определение хронического гепатита.....	9
Раздел 3. Классификация хронических гепатитов.....	9
Раздел 4. Эпидемиология хронических гепатитов	11
Раздел 5. Этиология хронических гепатитов	11
Раздел 6. Патогенез хронических гепатитов	12
Раздел 7. Патоморфология хронических гепатитов	14
Раздел 8. Клинические проявления хронических гепатитов	17
Раздел 9. Формулировка диагноза хронических гепатитов.....	20
Раздел 10. План обследования при хронических гепатитах.....	20
Раздел 11. Дифференциальный диагноз при хронических гепатитах	24
Раздел 12. Лечение хронических гепатитов	29
Раздел 13. Профилактика при хронических гепатитах	34
Ситуационные задачи	35
Тестовые вопросы	42
Рекомендуемая литература	46

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБП – алкогольная болезнь печени
АИГ – аутоиммунный гепатит
АИТ – аутоиммунный тиреоидит
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаратаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ВГДС - видеогастродуоденоскопия
ВГН – верхняя граница нормы
ВРВ – варикозное расширение вен
ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ДЛП - дислиппротеидемия
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИГА – индекс гистологической активности
ИНФ - интерфероны
КТ – компьютерная томография
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛПП – лекарственные поражения печени
МНО – международное нормализованное отношение
МРТ – магнитно-резонансная томография
МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография
НГ – наследственный гемохроматоз
НЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
ПБХ – первичный билиарный холангит
ПГ – портальная гипертензия
ПКН – печеночно-клеточная недостаточность
ПСХ – первичный склерозирующий холангит
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПЭ – печеночная энцефалопатия
СД – сахарный диабет
СПЖ – синдром перегрузки железом
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФП – фиброз печени
ХГ – хронический гепатит
ЦП – цирроз печени
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭФЛ – эссенциальные фосфолипиды

ВВЕДЕНИЕ

Хронические гепатиты (ХГ) являются серьезной медико-социальной проблемой во всем мире, в связи с их широкой распространенностью, наличием множества этиологических факторов, трудностями в проведении дифференциальной диагностики, прогрессирующим течением до развития цирроза печени (ЦП), печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), в особенности при несвоевременной их диагностике и лечении.

Данное пособие раскрывает современный взгляд на вопросы этиологии, патогенеза, классификации, клинические особенности и подходы к диагностике и лечению ХГ.

Продолжительность изучения темы: 4 часа

Цель занятия: изучить этиологию, патогенез, современную классификацию, особенности клинического течения, алгоритмы диагностики, принципы лечения и профилактики ХГ.

Студент должен знать:

- строение и функции печени, печеночных долек (классической печеночной, портальной, ацинарной), синусоидального компартмента;
- современное представление об этиологии и патогенезе ХГ;
- классификацию ХГ;
- клинические проявления различных форм ХГ;
- методы диагностики, используемые при ХГ;
- дифференциальный диагноз при ХГ;
- лечебную тактику при различных формах ХГ;
- прогноз и профилактику при ХГ.

Студент должен уметь:

- методически правильно осуществлять сбор жалоб и анамнеза разбираемого больного с ХГ;
- проводить правильное объективное исследование больного, у которого имеется или предполагается патология печени;
- формулировать предварительный диагноз у пациента с ХГ;
- наметить план обследования больного ХГ;
- осуществлять оценку результатов клинического и биохимического исследования крови, иммунных тестов, кала, эндоскопии, ультразвукового и гистологического исследования;
- на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных сформулировать развернутый окончательный диагноз;
- назначить и обосновать лечение при ХГ.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

1. Особенности строения, основные функции печени. Строение печеночной и портальной долек, печеночного ацинуса, синусоидального компартамента.

2. Определение и классификация ХГ.

3. Основные этиологические факторы ХГ.

4. Патогенетические механизмы развития ХГ.

5. Основные клинические проявления ХГ. Особенности жалоб и физического обследования больного.

6. Клинические особенности различных форм ХГ (вирусных, лекарственных, аутоиммунного, алкогольного, неалкогольного стеатогепатита, болезней накопления).

7. Методы лабораторной и инструментальной диагностики при ХГ.

8. Принципы дифференциальной диагностики при ХГ.

9. Принципы терапии и профилактики ХГ.

МАТЕРИАЛ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

Раздел 1. Морфо-функциональные особенности печени

Печень – самый крупный орган человека, массой до 1,5 кг, играющий важнейшую метаболическую, экскреторную и барьерную роль. Печень состоит из 4 долей: правой, левой, квадратной и хвостатой (в составе правой доли). На нижней поверхности квадратной доли локализуются «ворота печени», в которые входят воротная вена и печеночная артерия, а выходят нижняя полая вена и общий желчный проток.

Основные функции печени:

1) метаболизм белков (синтез аминокислот, альбумина, иммуноглобулинов, факторов свертывания крови, гепарина, ферментов, распад белков);

2) метаболизм углеводов (глюконеогенез, синтез гликогена и гликогенолиз);

3) метаболизм липидов (синтез холестерина, триглицеридов, фосфолипидов, липопротеидов, желчных кислот, кетоновых тел из жирных кислот);

4) метаболизм витаминов, ферментов микроэлементов (депонирование железа, меди, цинка, марганца, жирорастворимых витаминов);

5) метаболизм гормонов (инактивация избытка глюкокортикоидов, альдостерона, половых гормонов, инсулина, глюкагона, серотонина, гистамина, катехоламинов, тиреоидных гормонов);

6) пигментный обмен (захват, конъюгирование и экскреция билирубина);

7) пищеварительная и экскреторная функции (синтез и выведение желчи, в объеме 800-1500 мл/сут.);

- 8) детоксикационная и защитная функции (обезвреживание эндогенных и экзогенных токсических веществ: аммиака (путем синтеза мочевины), фенолов, индола, продуктов жизнедеятельности кишечной микрофлоры, лекарственных препаратов, фагоцитоз микроорганизмов и их токсинов, иммунных комплексов; синтез иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента);
- 9) депонирование крови (до 20% объема); кроветворная функция у плода.

Основной морфо-функциональной единицей печени является печеночная долька, имеющая полигональную форму размером 1–2 мм (рис. 1). Дольки отграничены друг от друга перегородками из соединительной ткани, в которой располагаются портальные триады (желчный проток, междольковая артерия, вена портальной системы), а также нервные волокна и лимфатические сосуды. Основу дольки составляют гепатоциты, группирующиеся в виде балок.

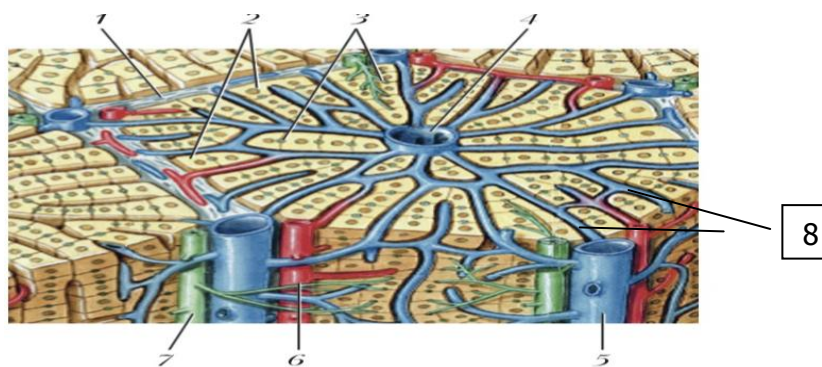


Рис. 1. Строение печеночной дольки:

1-междольковая перегородка; 2-гепатоциты; 3-дольковый желчный проток; 4-центральная вена. Портальная триада: 5-междольковая вена; 6-междольковая артерия; 7-междольковый желчный проток; 8 – синусоидальные капилляры (<https://bigenc.ru>)

Между балками гепатоцитов находятся синусоидальные капилляры, радиально сходящиеся к центру дольки. По ним кровь от периферии дольки (от портальных вен) перемещается к ее центру к печеночной вене (кавальная система печени). В синусоидах течет смешанная портальная венозная и артериальная кровь. Стенки синусоида образованы эндотелиоцитами, не имеющими базальной мембраны (рис. 2). Между синусоидом и гепатоцитами, имеется пространство Диссе, в котором находятся мукополисахаридное вещество, тканевая жидкость и звездчатые клетки Ито, депонирующие липопротеиды высокой плотности и витамин А. Кроме этого, они участвуют в регуляции синусоидального кровотока, как напрямую, путем изменения своей сократительной способности, трансформировавшись в миофибробласты, так и опосредованно, через образование ими коллагена. В состав синусоидального компартмента входят также макрофаги (купферовские клетки). С изменениями функционирования и взаимоотношений клеток синусоидального ком-

портмента связано развитие фиброза печени (ФП) и формирование портальной гипертензии (ПГ).



Рис. 2. Строение синусоидального компартмента [Мехтиев С.Н., 2018]

Помимо классической печеночной дольки, различают портальную и ацинарную дольки, кровотоков в которых осуществляется от центра к периферии (рис. 3).

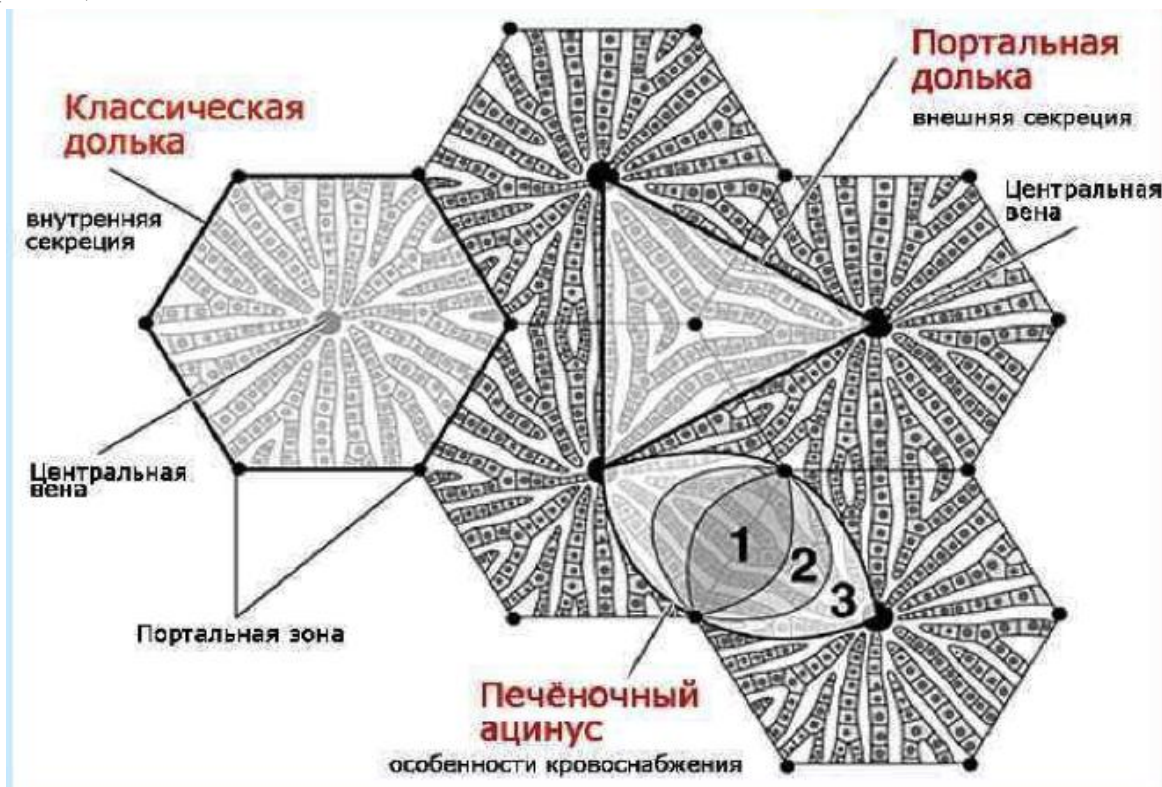


Рис. 3. Морфо-функциональные модели печеночных долек
(<https://present5.com/>)

Портальная долька имеет вид треугольника, стороны которого - линии, соединяющие центральные вены трех соседних классических печеночных долек, в центре треугольника - портальный тракт. Количество портальных долек в 2 раза больше, чем классических.

Ацинарная долька (ацинус) - микроциркуляторная и секреторная еди-

ница печени, имеет форму ромба, расположена между двумя центральными венами, две другие вершины – печеночные триады. Функция гепатоцитов зависит от места их расположения в ацинусе. Так, при локализации в 1 зоне ацинуса гепатоциты активно поглощают нутриенты из портальной крови, синтезируют плазменные белки, экскретируют желчные кислоты и билирубин. Гепатоциты 3 зоны обеспечивают гликолиз, утилизацию глюкозы, детоксикацию аммиака.

Особенности кровоснабжения печени. Поступление крови к печени осуществляется по воротной вене и печеночной артерии, а отток происходит по печеночным венам. Давление в печеночной артерии составляет 120 мм рт. ст., тогда как в воротной вене всего 8-12 мм рт. ст., в печеночных венах – до 5 мм рт. ст. По v.porta в печень поступает венозная кровь от органов желудочно-кишечного тракта, селезенки. Кровь из портальной системы, проходя через паренхиму печени, впадает в нижнюю полую вену. При нарушении кровотока через печень, отток крови из воротной вены осуществляется через соустья между ветвями v.porta и верхней, нижней полых вен (портоскавальные анастомозы). Уникальной особенностью воротной вены является то, что она начинается и заканчивается капиллярами.

Раздел 2. Определение хронического гепатита

Важно запомнить!

ХГ - это диффузное полиэтиологическое воспалительно-дистрофическое поражение печени, продолжительностью более 6 месяцев, с развитием в ней фиброзных изменений и исходом в ЦП.

Важнейшей особенностью ХГ, отличающей его от ЦП, является ***сохранение дольковой структуры печени.***

ХГ, в отличие от острого, это воспаление печеночной ткани ***длительностью более 6 месяцев*** без тенденции к улучшению.

Раздел 3. Классификация хронических гепатитов

В клинической практике используется международная классификация ХГ, принятая в Лос-Анджелесе (1994), в основе которой лежат этиологическая характеристика, патогенетические особенности, степень выраженности воспалительных изменений (активность) и фиброзирования в ткани печени (стадия).

Классификация ХГ

(X Всемирного конгресса гастроэнтерологов, Лос-Анджелес 1994)

По этиологии и патогенезу:

- 1) Хронический вирусный гепатит В (ХГВ).
- 2) Хронический вирусный гепатит С (ХГС).
- 3) Хронический вирусный гепатит D (дельта).

4) Хронический вирусный гепатит неопределённый (вирусы F, G, TTV, SENV).

5) Аутоиммунный гепатит (АИГ):

а) тип 1 (анти SMA, анти АНА позитивный);

б) тип 2 (анти LKM 1 позитивный);

в) тип 3 (анти SLA позитивный).

Примечание: анти АНА- антиядерные антитела; анти SMA - аутоантитела к гладкомышечным элементам печени; анти LKM 1- аутоантитела к микросомам печени и почек; анти SLA - антитела к солюбилизованному печёночному антигену.

6) Лекарственно – индуцированный.

7) Криптогенный (неустановленной этиологии).

Необходимо подчеркнуть, что в данную классификацию не вошли, но дополнительно на сегодняшний день выделяют: алкогольный стеатогепатит (в рамках алкогольной болезни печени (АБП)) и неалкогольный стеатогепатит (в рамках неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП)), токсический ХГ, наследственный (первичный или наследственный гемохроматоз (НГ), болезнь Коновалова-Вильсона, дефицит альфа1-антитрипсина), холестатические заболевания печени (первичный билиарный холангит (ПБХ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ); смешанный ХГ.

По клинико - биохимическим и гистологическим критериям:

I. Степень активности (по тяжести некротических и воспалительных процессов в печени):

А. Степень активности процесса по гистологическим данным (определяется тяжестью некротического процесса в печени по шкалам Knodell, METAVIR и др.) (см. раздел 7. «Патоморфология ХГ»).

Б. Клинико-биохимическая оценка активности проводится согласно активности аланинаминотрансферазы (АЛТ): – низкая активность - АЛТ < 3 (5) верхней границы нормы (ВГН); – умеренная активность - АЛТ – 3 (5) -10 ВГН; – высокая активность - АЛТ > 10 ВГН.

II. Стадия ХГ (определяется распространённостью фиброза) по V.Desmet et al. (1995):

0 - фиброз отсутствует;

1 - слабо выраженный перипортальный фиброз;

2 - умеренный фиброз с портопортальными септами;

3 - выраженный фиброз с портоцентральных септами;

4 – ЦП (степень тяжести и стадия цирроза определяются выраженностью ПГ и печёночно - клеточной недостаточности (ПКН)).

Кроме классификации стадии ХГ по V.Desmet, в клинической практике применяется градация ФП с применением шкал балльной оценки Кнодель (KNODELL), Метавир (METAVIR), Исхак (ISHAK) (см. раздел 7. «Пато-

морфология ХГ»).

Код по МКБ 10 - В18.0 - хронический гепатит В с дельта агентом; В18.1 – хронический вирусный гепатит В без дельта агента; В18.2 - хронический вирусный гепатит С; К70.1 - алкогольный гепатит; К71 – токсический гепатит; К73.0 – хронический гепатит, не классифицируемый в других рубриках; К73.9 - хронический гепатит неуточненный; К74.3 - первичный билиарный холангит; К75.4 - аутоиммунный гепатит; К76.0 - жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках; Е83.1 - нарушения обмена железа; Е83.0 - нарушения обмена меди.

Раздел 4. Эпидемиология хронических гепатитов

ХГ занимают около 70% в общей структуре патологических процессов печени в РФ и встречаются с частотой 50-60 случаев на 100 тыс. населения. По частоте распространенности лидируют вирусные гепатиты (более 50% случаев ХГ), на втором месте находится алкогольный гепатит (35-40%). Увеличивается за последние годы число пациентов с НЖБП (согласно правилу 25%: НЖБП охватывает 25% общей популяции, причем 25% из всех пациентов с НЖБП имеет неалкогольный стеатогепатит). Распространенность НЖБП в РФ составляет 37,3% (\approx 54 млн. человек).

Другие гепатиты встречаются сравнительно реже. Число пациентов с АИГ в РФ составляет 10-20 тыс. Распространенность клинически установленных случаев НГ - 1 случай на 5 тыс. населения. Болезнь Вильсона-Коновалова является орфанным заболеванием с частотой 1 случай на 25 тыс. населения.

ХГ имеет важное социально-экономическое значение в связи с заключительной стадией его развития в ЦП в возрастной когорте трудоспособного населения. Осложнения ЦП, такие как печеночная энцефалопатия (ПЭ), кровотечение из варикозных расширенных вен (ВРВ) пищевода, асцит, спонтанный бактериальный перитонит ведут к резкому снижению выживаемости пациентов в течение одного года. Ежегодная смертность в мире от ХГ составляет 1 миллион человек и входит в первую десятку среди всех причин смерти, лидируя по этому показателю в гастроэнтерологии.

Раздел 5. Этиология хронических гепатитов

Существует множество причин, приводящих к развитию ХГ. Этиологические характеристики используются при формулировке диагноза, поскольку от причины, вызвавшей ХГ, зависит терапия и прогноз данной патологии.

Этиологические факторы ХГ

- 1) Вирусы гепатитов В, С, D, F, G, TTV, SENV, Эпштейна-Бара, цитомегаловирус, Коксаки, герпеса, желтой лихорадки.

- 2) Токсические факторы (соли тяжелых металлов, тринитротолуол, четыреххлористый углерод, афлотоксины, грибной яд).
- 3) Лекарственные (допегит, тубазид, амиодарон, цитостатики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), антибактериальные препараты, антиконвульсанты, анаболические стероиды, некоторые БАДы).
- 4) Алкогольный (гепатотоксичные дозы алкоголя – 40 г этилового спирта в сутки для мужчин, 20 г – для женщин; усиление повреждающего потенциала может происходить за счет примесей суррогатов алкоголя (этиленгликоль, метанол, бутиловый, пропиловый, амиловые спирты).
- 5) Метаболические факторы: неалкогольный стеатогепатит (в рамках НЖБП) развивается на фоне перекисного окисления избыточно отложившихся в печени жирных кислот при метаболическом синдроме).
- 6) Аутоиммунный (АИГ 3 типов; overlap-syndrome – АИГ+ПБХ/ПСХ; гепатит в результате реакции «трансплантат против хозяина»).
- 7) Наследственный (НГ, болезнь Вильсона-Коновалова, дефицит α 1-антитрипсина, порфирии)
- 8) Нарушение венозного оттока крови от печени (застойная гепатопатия, гипоксический гепатит): синдром Бадда-Киари, веноокклюзионная болезнь, тяжелая правожелудочковая сердечная недостаточность, констриктивный перикардит.
- 9) Другие: инфекции (сифилис, шистосомоз), саркоидоз, гипервитаминоз А, вторичный синдром перегрузки железом.
- 10) В 20% - криптогенный ХГ

Важно запомнить!

5 основных групп причин ХГ:

I. Вирусные (гепатит В, С, Д).

II. Жировая болезнь печени (алкогольная/неалкогольная).

III. Аутоиммунные (АИГ, ПСХ, ПБХ).

IV. Лекарственные.

V. Болезни накопления (НГ, Болезнь Коновалова-Вильсона, дефицит α 1-антитрипсина).

Нередко встречаются ХГ смешанного генеза (например, алкогольная и неалкогольная жировая болезнь печени; вирусный и алкогольный гепатит; АИГ и стеатогепатит, АИГ и ПБХ и другие варианты).

Раздел 6. Патогенез хронических гепатитов

Развитие ХГ происходит по общим законам воспалительного процесса. Действие повреждающего фактора в течение 6 и более месяцев приводит к

повреждению гепатоцитов с развитием воспалительной инфильтрации тканей печени, дистрофических и некротических процессов. Ткань печени обладает высоким регенераторным потенциалом, однако, при длительном хроническом процессе компенсаторные механизмы становятся несостоятельными, и развивается неспецифическая реакция в виде формирования фиброза, с последующей трансформацией в ЦП и ГЦК.

При хронических вирусных гепатитах механизм инфицирования – гемоконтактный (парентеральный). Пути инфицирования: естественные (половой, перинатальный) и искусственные, связанные с парентеральными вмешательствами. Механизм повреждения гепатоцитов различный для разных типов вируса: при гепатите В цитолиз гепатоцитов осуществляется иммуноопосредованно за счет реакций клеточного иммунитета. Гуморальный иммунитет ответственен за развитие аутоиммунных системных реакций; при гепатите Д – прямое цитопатическое действие вирусного агента, иммуноопосредованный цитолиз гепатоцитов; при гепатите С цитопатическое и иммуноопосредованное действие.

При алкогольном стеатогепатите в патогенезе участвует этанол и продукты его метаболизма. Этанол является слабым органическим растворителем, вызывая повреждение мембран гепатоцитов и их митохондрий. Кроме того, этанол изменяет состав кишечной флоры: увеличивается количество уреазопродуцирующей флоры, усиливающей аммиачную нагрузку на печень. Продукт обмена этанола – ацетальдегид – повреждает ткань печени посредством усиления процессов перекисного окисления липидов, нарушения процессов репарации (снижается количество глутатиона).

В патогенезе неалкогольного стеатогепатита ключевое значение принадлежит инсулинорезистентности, на фоне которой в гепатоцитах избыточно накапливаются триглицериды и холестерин. Развитие воспаления обусловлено процессами перекисного окисления липидов в гепатоцитах.

Лекарственное повреждение печени может происходить по двум механизмам: прямое повреждающее действие обусловлено свойствами и дозами принятого лекарственного препарата, который непосредственно разрушает клеточные структуры; не прямое повреждающее (идиосинкразическое) действие развивается при генетических дефектах биохимических или ферментных систем.

Болезнь Вильсона-Коновалова развивается вследствие нарушения механизмов элиминации меди из организма. Накопление меди в печени приводит к некрозу гепатоцитов, воспалению, фиброзу, пролиферации желчных протоков и циррозу.

НГ обусловлен образованием дефектного белка HFE. В результате происходит избыточное всасывание железа и накопление его в виде гемосидерина. Железо является металлом с переменной валентностью, способным запускать цепные свободнорадикальные реакции, приводящие к перекисному окислению липидов биологических мембран, токсическому повреждению белков и нуклеиновых кислот.

Вторичный синдром перегрузки железом опосредован избыточным накоплением железа вследствие частых гемотрансфузий и ускоренного распада эритроцитов при заболеваниях системы крови (гемолитические анемии, талассемии); избыточным употреблением препаратов железа/железосодержащих продуктов; развивается при АБП, НЖБП, ХГВ, ХГС, порфирии.

Дефицит α_1 -антитрипсина связан с мутацией в гене SERPINA1. Дефектные молекулы α_1 -АТ организуются в конгломераты в эндоплазматической сети гепатоцитов, провоцируя воспалительные реакции.

По мере прогрессирования ХГ и замены паренхимы печени на фиброзную ткань снижается синтетическая и детоксикационная функции печени, развиваются астеновегетативный, холестатический, абдоминальный болевой и диспептический синдромы. Последний определяется дефицитом выработки желчи. Недостаточное образование желчи приводит к синдрому мальдигестии и мальабсорбции, в том числе жирорастворимых витаминов. Болевой синдром при ХГ возникает вследствие выраженного воспалительного отека, приводящего к гепатомегалии и растяжению капсулы печени. Также болевой синдром может быть обусловлен гипертензией в желчеводящих путях. При высокой активности ХГ и развитии ЦП развивается ПЭ и печеночная кома, возникающие в результате печеночной недостаточности и/или порто-системного шунтирования крови. В основе патогенеза ПЭ - нарушение в гепатоцитах обезвреживания аммиака, проникающего в головной мозг и оказывающего нейротоксическое действие.

ФП, его стадия и темпы прогрессирования определяют прогноз ХГ. Скорость прогрессирования фиброгенеза зависит от многих факторов: наследственность, возраст и пол пациента, наличие вредных привычек, метаболического синдрома и другой сопутствующей патологии. Механизм фиброгенеза и развития ЦП детально представлен в методическом пособии «Циррозы печени».

При ХГ, на доцирротической стадии, возможно формирование *функциональной (синусоидальной) ПГ*, связанной со способностью миофибробластов сокращаться и изменять просвет синусоида, а также с нарушениями микроциркуляции в синусоидальном русле. Эта ПГ потенциально обратима.

При дальнейшем прогрессировании ФП с трансформацией в ЦП (появление ложных долек, нарушение цитоархитектоники печеночной дольки, неоангиогенез) формируется необратимая органическая ПГ с развитием спленомегалии и синдрома гиперспленизма, коллатерального кровообращения по внутри- и внепеченочным порто-кавальным анастомозам с возникновением ВРВ пищевода, кардиального отдела желудка, передней брюшной стенки, аноректальной области, появляется асцит.

Раздел 7. Патоморфология хронических гепатитов

Для ХГ характерно наличие различных вариантов дистрофии и некроза гепатоцитов, гистиолимфоплазмозитарной инфильтрации портальных трактов, гиперплазии звёздчатых ретикулоэндотелиоцитов (купферовских макрофагов) и развитие ФП.

Важно запомнить!

Активность ХГ определяется выраженностью воспалительной инфильтрации, дистрофических и некротических изменений.

В зависимости от площади распространения некрозов, локализации их в дольке печени встречаются следующие варианты некрозов гепатоцитов: моноцеллюлярный (некроз одного гепатоцита), фокальный (некроз одного или нескольких соседних гепатоцитов в пределах одного ацинуса), центролобулярный (некроз вокруг центральной вены), ступенчатый (некроз небольших групп гепатоцитов, расположенных в пограничной пластинке дольки (перипортальный некроз) или по периферии соединительнотканых септ (перисептальный некроз)), мостовидный (некрозы, соединяющие различные зоны ацинуса - между портальными трактами и центральными венами – порто-центральные, центр-центральные, порто-портальные), субмассивный (некроз дольки печени) и массивный (некроз нескольких долек печени).

Для минимальной степени характерны перипортальные ступенчатые некрозы, при которых поражается лишь часть портальных трактов. При умеренной степени активности ступенчатые некрозы также ограничены перипортальными зонами, но в процесс вовлечены почти все портальные тракты. При выраженной степени активности некрозы проникают в дольки, имеются перисептальные сливающиеся мостовидные некрозы. На сегодняшний день используется полуколичественный метод определения индекса гистологической активности (ИГА) по Knodell R.G. и соавт. (1981), а также шкалы METAVIR, Ishak (табл. 1, 2).

Таблица 1

Определение ИГА по R.G.Knodell [et al.] (1981)

Морфологические характеристики ХГ	Количество баллов
Перипортальные некрозы гепатоцитов, включая мостовидные	от 0 до 10
Внутридольковые фокальные некрозы и дистрофия гепатоцитов	от 0 до 4
Воспалительный инфильтрат в портальных трактах	от 0 до 4
Фиброз	от 0 до 4
1-3 балла – минимальная активность; 4-8 баллов – слабая активность; 9-12 баллов - умеренная активность; 13-18 баллов – выраженная активность	

Таблица 2

Морфологическая диагностика степени активности ХГ
R.G.Knodell [et al.] (1981); K.Ishak [et al.] (1995)

Степень активности	Шкала		
	METAVIR	Knodell	Ishak
Минимальная	A1	0-3	0-3
Слабовыраженная	A1	4-5	4-6
Умеренная	A2	6-9	7-9

Выраженная	A3	10-12	10-15
Выраженная, с мостовидными некрозами	A3	13-18	16-18

Важно запомнить!

Стадия ХГ определяется локализацией и выраженностью ФП

Различают ФП: перицеллюлярный (вокруг гепатоцитов), перивенулярный фиброз (вокруг центральной вены), перипортальный фиброз (фиброз, прилежащий к портальным трактам), септальный фиброз (на месте обширного некроза гепатоцитов), мостовидный фиброз (фиброз между сосудистыми структурами печени - порто-центральные, порто-портальные, центрo-центральные септы). Различают 4 стадии ФП (рис. 4).

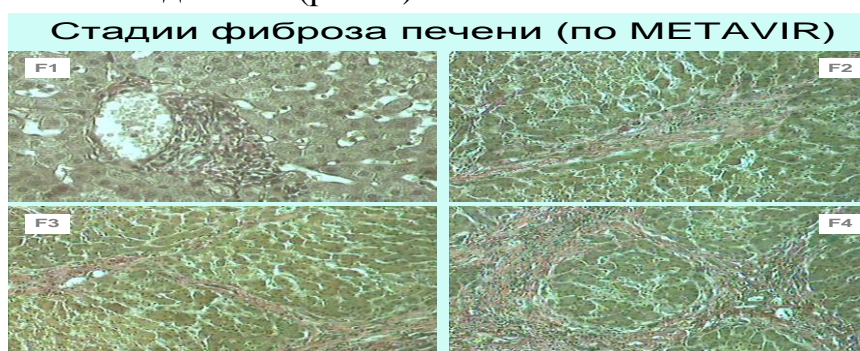


Рис. 4. ХГ с развитием ФП при различных стадиях:

Обнаруживаются неизменные печеночные дольки, окруженные широкими тяжами фиброзной соединительной ткани (F1 – F3). F4 – ЦП с формированием ложных долек (отсутствует центральная вена, портальные тракты) (Подымова С.Д. Болезни печени: руководство для врачей, 2018)

Итак, вначале формируются перипортальные тяжи соединительной ткани, затем - порто-портальные, далее - порто-центральные септы. Финальной стадией ФП является диффузное разрастание соединительной ткани, перестройка дольковой и сосудистой архитектоники печени, узловая регенерация печеночных клеток с формированием ложных долек, имеющих свою сосудистую сеть – ЦП (табл. 3).

Таблица 3

Морфологическая диагностика стадии ФП при ХГ

Стадия (фиброз)	Шкала		
	METAVIR	Knodell	Ishak
Нет фиброза	F0	0	0
Портальный фиброз нескольких портальных трактов	F1	1	1
Портальный фиброз большинства портальных трактов	F1	1	2

Несколько мостовидных фиброзных септ	F2	3	3
Много мостовидных фиброзных септ	F3	3	4
Неполный цирроз	F4	4	5
Полностью сформированный цирроз	F4	4	6

Для определения этиологии ХГ патоморфологи используют прямые (видимые структуры этиологического агента) и косвенные (характерные для определенной этиологии тканевые и клеточные изменения) морфологические признаки (см. раздел 11. «Дифференциальный диагноз при ХГ»).

Раздел 8. Клинические проявления хронических гепатитов

Клиническая картина ХГ зависит от этиологии, активности и стадии заболевания (табл. 4). Довольно часто ХГ длительное время, до развития ЦП, может протекать “бессимптомно” и случайно обнаруживается при обследовании (выявление гепатомегалии и/или изменение печеночных ферментов).

Особенности клинической картины ХГ в зависимости от этиологического фактора см. в разделе 11. “Дифференциальная диагностика при ХГ”.

Таблица 4

Клинические синдромы ХГ

Синдром	Характеристика
Астеновегетативный	Слабость, утомляемость, снижение работоспособности, нарушение сна, раздражительность, подавленное настроение, головные боли, похудание. Длительное время может быть единственным клиническим синдромом ХГ
Диспепсический	Билиарная диспепсия - тяжесть, дискомфорт, непереносимость жирной пищи, горечь и сухость во рту, тошнота по утрам, отрыжка воздухом Кишечная диспепсия - метеоризм, неустойчивый стул (чередование запоров и диареи)
Болевой	Боль в правом подреберье носит постоянный характер, ноющая, усиливается после физической нагрузки или погрешностей в питании
Холестатический	Желтушность кожи, склер, слизистой полости рта различной степени выраженности (чаще иктеричность), диффузный кожный зуд, особенно в ночное время, следы расчесов на коже, ксантелазмы, ксантомы, потемнение мочи, осветление стула
Иммуновоспалительный	Субфебрильная лихорадка, артралгии, артриты, синовиты, миалгии, лимфоаденопатия, тиреоидит, гломерулонефрит,

(системные внепеченочные проявления)	васкулиты, синдром Шегрена («сухой» синдром), похудание
Гепатомегалия	Увеличение размеров печени, реже- умеренная спленомегалия (обычно в период обострения заболевания)
<i>При высокой активности, прогрессировании заболевания и формировании цирротической стадии ХГ дополнительно развиваются:</i>	
ПГ	Асцит, ВРВ пищевода, кардиального отдела желудка, прямой кишки, спленомегалия и синдром гиперспленизма
Печеночная недостаточность	Нарушение дезинтоксикационной функции – ПЭ (разной степени выраженности нарушения сознания, интеллектуального статуса, поведения, нейромышечные нарушения), печеночная кома Нарушение метаболизма половых гормонов – гиперэстрогемия (гинекомастия, гипогонадизм, «печеночные знаки») Нарушение белково-синтетической функции печени – дефицит альбумина (отечно-асцитический синдром), факторов свертывания крови (геморрагический синдром)
Синдромы, связанные с развитием осложненных ПГ	Гепато-ренальный (олигурия, нарастание азотемии, протеинурия, гематурия), гепато-пульмональный, спонтанный бактериальный перитонит, тромбоз воротной и селезеночной вен
Кожные синдромы	«Печеночные знаки»: пальмарная эритема - покраснения тыла и гипотенара; телеангиэктазии («сосудистые звездочки») расположены на лице, шее, плечах, верхней половине туловища
Геморрагический	Образование петехий, синяков на коже, чаще нижних конечностей; носовые, десневые кровотечения, маточные кровотечения у женщин, вследствие синдрома гиперспленизма (тромбоцитопении), дефицита факторов свертывания крови; кровотечения из ВРВ пищевода при ПГ
Поражение других органов пищеварительного тракта	Рефлюкс-эзофагит, язвы желудка и 12-перстной кишки, хронический панкреатит, желчно-каменная болезнь, хронический энтероколит

Детальное описание клинических синдромов и осложнений ХГ на цирротической стадии представлено в методическом пособии «Циррозы печени».

Объективные признаки при ХГ

Физикальные признаки при ХГ зависят от этиологии заболевания, степени активности и стадии фиброзных изменений в печени (рис. 5). Наиболее часто обнаруживаются:

- гепатомегалия (увеличение размеров печени по Курлову; в норме 9-11; 8-9; 7-8 см);
- иктеричность склер и/или желтуха, иногда следы расчесов на коже (при синдроме холестаза);
- спленомегалия (при выраженном иммунно-воспалительном синдроме и развитии ПГ);
- “печеночные знаки” - телеангиэктазии, пальмарная эритема (при высокой активности ХГ).

При развитии ЦП дополнительно могут выявляться:

- уменьшение размеров печени;
- асцит (выявление тупого перкуторного звука в отлогих местах живота, симптом флюктуации) и отёки нижних конечностей;
- атрофия яичек, выпадение волос в подмышечных впадинах и на лобке;
- шум Кривуль – Баумгартена (сосудистый шум в области пупка, обусловленный функционированием венозных коллатералей);
- атрофия скелетной мускулатуры;
- изменения концевых фаланг пальцев рук по типу барабанных палочек;
- контрактура Дюпюитрена (более типична для алкогольного генеза ЦП);
- печёночный запах (появляется при декомпенсации функции печени, предшествует развитию печёночной комы и сопровождает его);
- хлопающий тремор (астериксис);
- кровоподтеки и другие проявления геморрагического синдрома.



Пальмарная эритема



Телеангиоэктазии



Асцит, гинекомастия, экхимозы у пациента с ХГ на цирротической стадии

Желтуха

Рис. 5. Физикальные признаки у больного ХГ

Раздел 9. Формулировка диагноза хронических гепатитов

Студент должен обобщить данные опроса жалоб пациента, анамнеза болезни и жизни больного, результаты объективного обследования и сформулировать предварительный диагноз.

Важно запомнить!

При формулировке диагноза ХГ необходимо указать 3 позиции: этиологию, активность и стадию заболевания.

Примеры формулировки диагноза:

- Хронический гепатит (НСV, 3а генотип, ПЦР+, нагрузка 2,6 млн. МЕ/мл), выраженная активность, неустановленная стадия фиброза.
- Неалкогольная жировая болезнь печени. Стеатогепатит, стеатоз S-3 ст., умеренная активность A-2 ст., фиброз F-3 ст. (по фиброэластографии печени от 01.09.21)
- Аутоиммунный гепатит, выраженная активность, цирротическая стадия, класс В по Чалд-Пью. Портальная гипертензия: спленомегалия, ВРВ пищевода 1 степени.

Раздел 10. План обследования при хронических гепатитах

Диагностика ХГ основывается на оценке жалоб, данных об этиологии ХГ и анамнеза, физикального обследования, результатов лабораторного и инструментальных исследований.

10.1. Лабораторная диагностика

При верификации ХГ используется лабораторная диагностика, направленная на выявление этиологического фактора, определение степени активности заболевания, синдромов холестаза, иммунного воспаления, ПКН.

На сегодняшний день существуют методы неинвазивной - лабораторной диагностики стадии ФП при ХГ, основанные на измерении различных биомаркеров сыворотки крови (рис. 6).

ПЛАН ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ:

- 1). *Клинический анализ крови* (могут быть выявлены признаки иммуно-воспалительного процесса – ускорение СОЭ, анемия, лейкопения; синдрома гиперспленизма – тромбоцитопения, анемия).
- 2). *Общий анализ мочи* (может выявляться уробилиноген – при паренхиматозной желтухе; желчные пигменты - при холестазае).
- 3). *Биохимический анализ крови* (аспартатаминотрансфераза (АСТ), АЛТ, гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), общий билирубин и его фракции, общий белок, протеинограмма, липидограмма, глюкоза, калий, натрий, железо сыворотки, насыщение трансферрина железом, ферритин, церулоплазмин, мочевины, креатинин). При выявлении изменений в биохимическом анализе крови необходимо уметь дифференцировать основные 4 синдрома поражения печени (табл. 5).

<i>Важно запомнить!</i>	
Таблица 5	
<i>Биохимические синдромы при ХГ:</i>	
Синдром	Показатели
Цитолитический	Повышение активности АЛТ, АСТ, ЛДГ и изоэнзима ЛДГ5, увеличение концентрации ферритина, железа сыворотки, витамина В12
Холестатический	Повышение активности ЩФ, ГГТП, 5-нуклеотидазы, прямого (конъюгированного/связанного) билирубина, холестерина, желчных кислот
Иммуно-воспалительный (мезенхимально-воспалительный)	Повышение уровня общего белка, гамма-глобулинов, IgA, М, G, циркулирующих иммунных комплексов, фибриногена, С-реактивного белка, показателей тимоловой пробы
Синдром ПЖН	Снижение уровня альбумина, фибриногена, протромбина, холестерина, липопротеидов высокой плотности, трансферрина; повышение непрямого билирубина, увеличение содержания аммиака и фенолов сыворотки крови

- 4). *Коагулограмма* (фибриноген, протромбин, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО)) – может выявляться гипокоагуляция при развитии ПЖН; повышение уровня фибриногена – при иммуно-воспалительном синдроме.
- 5). *Копрограмма, кал на скрытую кровь, яйца глистов.*
- 6). *Иммунная панель печени* (антинуклеарные (ANA), антигладкомышечные (SMA), антимиохондриальные антитела (AMA), антитела к микросомам печени и почек (LKM-1), растворимому печеночному антигену (SLA)), иммунограмма.
- 7). *Альфа-фетопротеин* (онкомаркер ГЦК).
- 8). *Маркеры гепатитов В, С, D:* HBsAg, HBeAg, анти-HBcIgM, анти-HBcIgG, анти-HBs, анти-HBe; анти-HCV; анти-HDV (см. Приложение 3).

У HBsAg-позитивных пациентов обязательно должны исследоваться маркеры вируса гепатита D: anti-HDV IgM, anti-HDV IgG.

При выявлении маркеров вирусных гепатитов - полимеразная цепная реакция (ПЦР)-диагностика: HCV-РНК, HBV-ДНК, HDV-РНК – качественные анализы; HBV-ДНК, HCV-РНК, HDV-РНК – количественные анализы (определение вирусной нагрузки); определение генотипа HCV.

9). Анализ крови на Форму-50 (с целью определение антител к ВИЧ).

10). Анализ мочи на суточную экскрецию меди – по показаниям (при подозрении на болезнь Коновалова-Вильсона).

11). Определение уровня альфа-1 антитрипсина.

12). Определение группы крови и резус-фактора (по показаниям – при проведении биопсии печени; при угрозе и развитии кровотечений из ВРВ пищевода на цирротической стадии).

13). Генетический анализ крови на наличие мутаций (по показаниям): HFE-гена (при подозрении на гемохроматоз); ATP7B (при болезни Коновалова-Вильсона); PNPLA3 (при наследственном стеатозе печени); аллелей P_{is} и P_{iz} (при дефиците альфа-1 антитрипсина); UGT1A1 (для исключения наследственной гипербилирубинемии – синдрома Жильбера).

14). Лабораторная диагностика ФП.

В настоящее время существуют неинвазивные методы оценки ФП, объединенные в комплексные тесты (фиброакти-тест, фибромакс-тест, стеатоскрин и др.), позволяющие также оценить степень активности воспалительного процесса, стеатоза в печени, влияние алкогольного фактора (AshTest) и метаболических нарушений (NashTest) (рис. 6).

Кроме того, используются онлайн-калькуляторы стадии ФП при НЖБП, при расчете которых учитываются возраст, индекс массы тела, наличие нарушения толерантности к глюкозе или сахарного диабета, активность АСТ, АЛТ, уровень альбумина, тромбоцитов (NAFLD fibrosis score), а также упрощенный калькулятор FIB-4, применяемый для скрининговой оценки выраженности фиброзных изменений печени при ХГ.

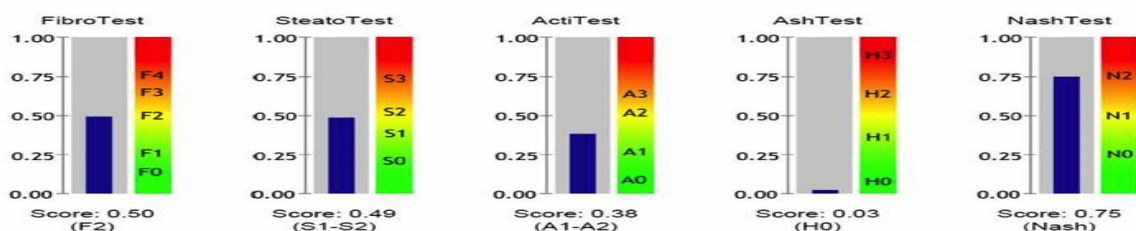


Рис. 6. Фибромакс-тест (пример заключения). Фиброз - F2 стадии, стеатоз - S2 степени, активность - A1 умеренная, Ash-тест – H0 отсутствие влияния алкогольного фактора, Nash-тест – N2 доминирование неалкогольного жирового поражения печени

10.2. Инструментальные исследования

При выявлении ХГ проводится инструментальная диагностика, с целью уточнения этиологии, стадии заболевания печени, выявления признаков, ПГ и исключения ГЦК.

ПЛАН ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ:

1). *Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости* (оценка размеров печени и селезенки, состояния паренхимы, внепеченочных желчных протоков, сосудистого рисунка печени; выявление признаков ПГ: наличие асцита, диаметр селезеночной вены >10 мм, воротной вены >13 мм, спленомегалия, реканализация пупочной вены).

2). *УЗИ-эластография печени со сдвиговой волной или фиброэластография печени аппаратом «ФиброСкан»* на сегодняшний день является наиболее доступным неинвазивным методом диагностики стадии ФП (табл. 6).

Таблица 6

Определение стадии ФП методом эластографии по шкале METAVIR

Стадия фиброза (METAVIR)	Плотность, кПа*	Описание
F0	До 2,5кПа	Нет фиброза
F1	2,5-7,1	Минимальный фиброз
F2	7,2-9,4 кПа	Слабовыраженный фиброз
F3	9,5-12,4 кПа	Умеренно выраженный фиброз
F4	Более 12,5 кПа	Цирроз

* референтный интервал зависит от прибора, применяемого при исследовании

3). *Видеогастродуоденоскопия (ВГДС)* (выявление признаков ПГ- портальной гастропатии; ВРВ пищевода: I степень – диаметр вен 2–3 мм; II степень – диаметр вен 3–5 мм; III степень – диаметр вен >5 мм).

4). *Магнитно-резонансная томография (МРТ) и холангиография (МРХПГ), компьютерная томография (КТ)* – по показаниям (при подозрении на ПСХ, очаговые изменения печени – эхинококкоз, ГЦК, метастазы).

5). *Биопсия печени* - является «золотым стандартом» диагностики ХГ, который дает возможность определить этиологию заболевания, активность воспалительного процесса и стадию заболевания. Для определения этиологии проводятся: вирусологическое исследование (методом ПЦР), специфическое окрашивание биоптата на железо (реакция Перлса), медь (орсеин, рубановая кислота), амилоид (конго-красный), иммуногистохимическое исследование.

Однако стоит заметить, что этот инвазивный метод проводится по строгим показаниям при невозможности верификации заболевания печени другими, не инвазивными способами. Корректная постановка диагноза при биопсии печени зависит от размера биоптата (желательно не менее 15-25 мм), места забора образца и практического опыта врача-патологоанатома.

6). Рентгенологическое исследование пищевода и желудка с барием – по показаниям (для выявления ВРВ пищевода – при невозможности проведения ВГДС).

7). Ректороманоскопия, колоноскопия - по показаниям (для исключения ВРВ прямой кишки, воспалительных заболеваний кишки, онкопатологии).

8). Допплерография сосудов печени и селезенки - по показаниям (при подозрении на заболевания печеночных вен (болезнь Бадда-Киари), тромбоз воротной и селезеночной вен).

9). Радиоизотопное сканирование печени – по показаниям (для исключения очаговых изменений печени, уточнения степени ПГ).

Методы дополнительной диагностики при ЦП, асците, ПЭ детально описаны в методическом пособии «Циррозы печени».

Раздел 11. Дифференциальный диагноз при хронических гепатитах

При выявлении гепато-спленомегалии необходимо проведение дифференциального диагноза между ХГ и другими заболеваниями, вызывающими появление данного синдрома.

Дифференциально-диагностический ряд при гепатоспленомегалии:

- *Болезни крови и кроветворных органов* (гемолитические анемии, острые лейкозы, хронический миелолейкоз, доброкачественный сублейкемический миелоз, хронические моноцитарный, мегакариоцитарный, базофильный и эозинофильный лейкозы, болезнь Вальденстрема, хронический эритромиелоз).
- *Инфекционные и паразитарные заболевания* (инфекционный мононуклеоз, токсоплазмоз, висцеральный лейшманиоз, малярия, альвеококкоз, сифилис, бруцеллез, абдоминальный туберкулез, септический эндокардит).
- *Болезни сосудов печени* (синдром и болезнь Бадда-Киари, тромбоз воротной, селезеночной вен, нижней полой вены, веноокклюзионная болезнь).

При выявлении первичного поражения печени необходимо верифицировать этиологический фактор, что важно для выбора лечебной тактики и определения дальнейшего прогноза (табл. 7).

Таблица 7

Дифференциальный диагноз ХГ в зависимости от его этиологического фактора

	Особенности клинической картины	Лабораторно-инструментальные особенности	Морфологические особенности печени
ХГ С	Часто малосимптомное течение до ЦП Отягощен эпидемиологический анамнез <i>Внепеченочные проявления:</i>	Анти-НСV IgG, IgM ПЦР НCV RNA	Гидропическая и жировая макровезикулярная дистрофия гепатоцитов Лимфоидные фолли-

	криоглобулинемический васкулит, гломерулонефрит, синдром Шегрена, лимфомы, фибромиалгия, аутоиммунный тиреоидит (АИТ), тромбоцитопения, микозы, лимфомы		кулы в портальных трактах и интралобулярно "Цепочка" лимфоцитов в синусоидах Ацидофильные тельца Каунсильмена (+) ПЦР HCV в ткани
ХГ В	От малосимптомных до быстро прогрессирующих форм Отягощен эпидемиологический анамнез <i>Внепеченочные проявления:</i> узелковый периартериит	HBsAg, антиHBc IgM и G HBeAg, анти-HBe, ПЦР HBV DNA	Гидропическая и баллонная дистрофия гепатоцитов Лимогистиоцитарная инфильтрация и фиброз портальных трактов Тельца Каунсильмена "Матовостекловидные" гепатоциты (маркер HBsAg) "Песочные ядра" (маркер HBcAg) (+) ПЦР HBV в ткани
Алкогольный стеатогепатит	Анамнез: употребление алкоголя более 14АЕ/неделю для женщин, 21АЕ/неделю для мужчин ¹ Опросники CAGE, AUDIT <i>Тяжесть течения зависит от факторов риска:</i> женский пол, неблагоприятная «модель» употребления алкоголя ² , ожирение, СПЖ, наследственность Часто – желтуха, лихорадка Провоцируется приемом алкоголя, регрессирует после 4-5 недель отказа от приема алкоголя <i>Внепеченочные проявления:</i> алкогольные энцефалопатия, полиневропатия, панкреатит, кардиомиопатия Habitus alcoholicus и алкогольные «стигмы»: контрактура Дюпюитрена, гипертрофия околоушных желез (сетка LeGO)	-Макроцитоз, гиперхромная анемия ↑ГГТП ↑АСТ, АЛТ Коэффициент де Ритиса: АСТ/АЛТ > 1,5-2 (в норме 1,3±0,4) ↑Ig A ↑воспалительные маркеры (СОЭ, лейкоцитоз, СРБ, фибриноген ↑мочевой кислоты в крови ↑этанола и его метаболитов в крови, моче, волосах (Peth-фосфатидилэтанол, EtG – этилглюкоронид, и др.) – обнаруживаются от 8 ч до 5-7 дней (при экспертизе) ↑ углеводдефицитного трансферрина Ash-активность по Фибромакс-тесту УЗИ: выраженные	Макровезикулярный стеатоз, баллонная дистрофия, воспалительная нейтрофильная инфильтрация в дольках. Тельца Мэллори (алкогольный гиалин) – перинуклеарные ацидофильные глыбки вокруг ядра в цитоплазме (маркер белковой дистрофии). Портальное воспаление, перипортальное и портальное фиброзы. Усиленное отложение железа при окраске по Перлсу, признаки холестаза

		признаки стеатоза печени, повышения экзогенности	
Неалкогольный стеатогепатит	<p>Часто малосимптомное течение</p> <p>Исключен прием алкоголя в гепатотоксичных дозах</p> <p><i>Тяжесть зависит от факторов риска:</i> мужской пол, возраст старше 45 лет, некорригированная инсулинорезистентность (индекс НОМА³ более 2,77); гипергликемия, гипертриглицеридемия, ожирение, СПЖ</p> <p>Наличие признаков метаболического синдрома: ИМТ более 25 кг/м², ожирение, увеличение ОТ более 80 см у женщин, 94 см – у мужчин, сахарный диабет (СД) 2 типа, артериальная гипертензия</p> <p><i>Внепеченочные проявления:</i> прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек</p> <p>Редко – другие причины (прием лекарств: глюкокортикоиды, эстрогены, кордарон, метотрексат, тетрациклин); синдром мальабсорбции, длительное парентеральное питание</p>	<p>Дислиппротеидемия (ДЛП), гипергликемия, повышение НвА1с, Коэффициент де Ритиса менее 1,3</p> <p>Nash-активность по Фибромакс-тесту FLI⁴ -более 60</p> <p>УЗИ печени: стеатоз (симптом дистального затухания эхо-сигнала, обеднение сосудистого рисунка)</p>	<p>Макровезикулярный стеатоз, баллонная дистрофия, лобулярное воспаление</p> <p>Центролобулярный перисинусоидальный перивенулярный фиброз</p> <p>Преобладание изменений лобулярной локализации над перипортальной, в отличие от алкогольного стеатогепатита</p>
АИГ	<p>От умеренных до тяжелых форм, бывает латентное течение до ЦП</p> <p>Чаще у женщин детородного возраста</p> <p>Дебют- после родов, абортов, тяжелых стрессов</p> <p>Отягощена наследственность по аутоиммунным заболеваниям</p> <p><i>Внепеченочные проявления:</i> выражен иммуновоспалительный синдром - субфебрилитет, лимфаденопатия, артралгии, миалгии, кожные высыпания (геморрагическая, угревая сыпь), АИТ, болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, гемоли-</p>	<p>Ускорение СОЭ, гипергаммаглобулинемия</p> <p>Повышение уровня Ig G, антинуклеарных (ANA), антигладкомышечных антител (SMA), к печеночно-почечным микросомам (anti-LKM-1)</p> <p>УЗИ: гепатоспленомегалия</p>	<p>Перипортальная плазмоцитарная инфильтрация («интерфейс-гепатит»), лимфоидные фолликулы в портальных трактах, образование гепатоцитарных розеток (фиброз вокруг гепатоцитов), эмпериполез (активное проникновение лимфоцитов в гепатоциты без повреждения последних), отек гепатоцитов и/или пикнотический некроз</p>

	<p>тическая анемия Часто - спленомегалия до развития ЦП</p>		
ПБХ	<p>Часто диагностируется на бессимптомной стадии (по лабораторным изменениям) Манифестирует с кожного зуда и/или желтухи, Чаще у женщин среднего возраста (в период менопаузы) <i>Внепеченочные проявления:</i> гиповитаминоз жирорастворимых витаминов Д, А, К, Е АИТ, синдром Шегрена, ревматоидный артрит, язвенный колит Сухость кожи, следы расчесов, желтуха, гиперпигментация, ксантомы, остеопороз</p>	<p>Высокая активность ЩФ, ГГТП, повышение холестерина Повышение уровня Ig M, антимитохондриальных антител (АМА или АМА М2) и антинуклеарных антител (ANA) с центромерным типом свечения Повышение anti-Sp100 и anti-gp210 (определяют при отсутствии АМА) На поздней стадии – гипербилирубинемия, гипоальбуминемия</p>	<p>Плазмоцитарная инфильтрация, гранулемы портальных трактов, с деструкцией и фокальной облитерацией желчных капилляров (негнойный деструктивный холангит)</p>
ПСХ	<p>У ½ больных rozpoзнается на бессимптомной стадии. Часто - малосимптомное течение до развития ЦП Чаще у мужчин 25-45 лет. Манифестирует с кожного зуда, боли в правом подреберье, похудания, эпизодов лихорадки, желтухи Отягощена наследственностью по аутоиммунным заболеваниям <i>Внепеченочные проявления:</i> язвенный колит в 70% случаев</p>	<p>Высокая активность ЩФ и ГГТП Возможно повышение АЛТ, АСТ, IgG, рANCA, ANA УЗИ – может выявляться утолщение и/или фокальное расширение желчных протоков, гепатоспленомегалия МРХПГ - локальные изменения холедоха и желчных протоков: короткие тяжёобразные стриктуры или мультифокальные кольцевидные стриктуры, чередующиеся с участками расширенных протоков, мешотчатые выпячивания («четки»)</p>	<p>Воспаление и фиброз внутри- и внепеченочных желчных протоков, их облитерация с формированием мультифокальных стриктур (облитерирующий холангит с перидуктулярным фиброзом)</p>
Лекарственный гепатит	<p>Связь с приемом лекарственных препаратов в течение 5-90 дней (парацетамол, изо-</p>	<p>В зависимости от вида лекарственного средства:</p>	<p>Многообразие морфологических проявлений: стеатоз;</p>

	<p>ниазид, амиодарон, метатрексат, циклофосфан, оральные контрацептивы и др.) http://livertox.nih.gov⁵ <i>Наличие факторов риска:</i> пожилой возраст, полипрагмазия, прием алкоголя, предшествующие заболевания печени, коморбидный фон Разные варианты: гепатоцеллюлярный, холестатический, аутоиммуноподобный, смешанный Улучшение после отмены препарата в течение нескольких недель Реакция на повторный прием Шкала RUCAM</p>	<p>гепатоцеллюлярный вариант (АЛТ>2 ВГН, АЛТ/ЩФ>5); холестатический (ЩФ>2ВГН, АЛТ/АСТ<2); смешанный (АЛТ>2ВГН, ЩФ>2ВГН, АЛТ/ЩФ 2-5) повышение билирубина</p>	<p>гепатит; фиброз; цирроз; синдром исчезающих желчных протоков; склерозирующий холангит; сосудистые поражения (тромбоз воротной вены, гиперплазия/ангиит печеночной артерии, пелиоз - образование хаотично расположенных полостей в печени, заполненных кровью, веноокклюзионная болезнь, опухолевые поражения</p>
Гемохроматоз	<p>Длительно - малосимптомное течение Чаще у мужчин в возрасте 35-40 лет Отягощенная наследственность по заболеваниям печени <i>Внепеченочные проявления:</i> артропатия суставов кистей; алоpecia, на продвинутой стадии - «триада»: ЦП, меланодермия (бронзовая или серовато-коричневая окраска кожи), СД, гипогонадизм, кардиомиопатия</p>	<p>Высокий уровень ферритина и насыщения трансферрина железом (более 45%), повышение уровня сывороточного железа (+) десфераловая проба Выявление мутации HFE-гена МРТ печени, сердца в T2-режиме (FerriScan) - избыточное отложение железа</p>	<p>(+) реакция Перлса - накопление гемосидерина в гепатоцитах, перипортально Печеночный индекс железа= Fe печени/возраст – более 1,9 Содержание железа в биоптатах печени ≥ 200мкмоль/г ФП без выраженного воспаления</p>
Болезнь Конова-Вильсона	<p>Признаки заболевания печени в детском и молодом возрасте до 25-30 лет Отягощенная наследственность по заболеваниям печени <i>Внепеченочные проявления:</i> кольца Kayзера-Флейшера по периферии роговицы (при осмотре с щелевой лампой; неврологическая симптоматика (паркинсонический, псевдосклеротический, дистонический, хорейческий тип): крупноразмашистый тремор кистей, спазмы ми-</p>	<p>Снижение уровня церулоплазмина, повышение свободной меди в сыворотке крови, суточной экскреции меди с мочой Коэффициент де Ритиса более 4 Выявление мутации АТР7В Гемолитическая анемия (Кумбс-отрицательная) МРТ головного</p>	<p>(+) реакция на медь при окраске орсеином, роданином Содержание меди в ткани печени >4мкмоль/г (> 250 мкг/г) сухого веса Баллонная дистрофия и некрозы гепатоцитов, перипортальный стеатоз, воспалительная инфильтрация и фиброз портальных трактов</p>

	мических мышц, смазанность речи, ригидность конечностей Лейпцигская количественная шкала диагностики	мозга - признаки поражений базальных ядер и таламуса головного мозга	
--	---	--	--

¹АЕ – алкогольная единица (стандартная доза): 1АЕ=200 мл 4% пива, 100 мл 12% сухого вина, 30 мл 40% крепкого алкоголя. 1 бутылка вина=7 АЕ

²Неблагоприятная «модель» употребления алкоголя – длительное (более 5 лет) употребление алкоголя в гепатотоксичных дозах, без закуски, преимущественно крепкий алкоголь, «алкогольные запои»

³Homeostasis Model Assessment (НОМА-индекс) = уровень инсулина натощак (МЕ/мл) × глюкоза натощак (моль/л) / 22,5. В норме НОМА-индекс <2,77

⁴Индекс стеатоза печени FLI (Fatty Liver Index) является маркером НЖБП и включает оценку уровня триглицеридов, ГПП, индекс массы тела и окружность талии. Рассчитывается при помощи компьютерного калькулятора (<https://www.mdapp.co/atty-liver-index-fli-calculator-356/>).

⁵Saitm LiverTox® содержит информацию о документально подтвержденной гепатотоксичности лекарственного средства

При отсутствии клинико-лабораторных и верифицирующих инструментальных, гистологических признаков других причин поражений печени диагностируется *криптогенный ХГ*.

Раздел 12. Лечение хронических гепатитов

Цели лечения:

- устранение этиологического фактора;
- ликвидация или снижение воспалительной активности;
- замедление процессов прогрессирования фиброгенеза;
- предотвращение осложнений (ПГ, ПКН, ГЦК);
- снижение смертности.

Немедикаментозное лечение

- Диета №5.
- Отмена алкоголя, гепатотоксичных препаратов и средств.
- Ограничение физических и психоэмоциональных нагрузок.
- Коррекция метаболических нарушений (ожирения, ДЛП, СД, СПЖ).

Медикаментозное лечение

I. Гепатопротективная терапия – проводится до установления этиологического фактора, с учетом ведущих клинико-лабораторных синдромов (табл. 8). Имеет свои особенности при определенных формах ХГ. Классификация гепатопротекторов представлена на рис. 7.

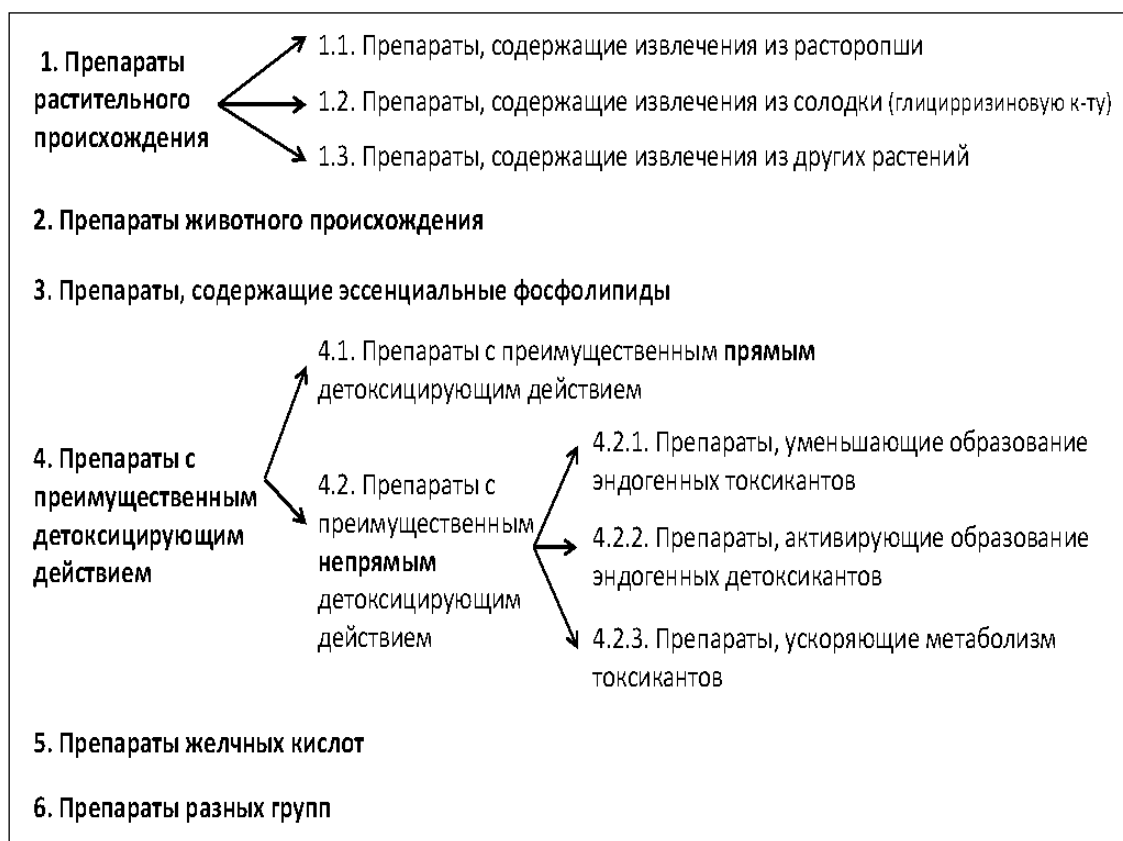


Рис. 7. Виды гепатопротекторных средств (С.Н. Мехтиев и др., 2018)

- Препараты, содержащие извлечения из расторопши (Легалон, Силимар, Карсил, Гепабене).
- Препараты, содержащие извлечения из солодки – глицирризиновую кислоту (Фосфоглив).
- Препараты, содержащие извлечения из других растений (Экстракт листьев артишока (хофитол), Лив.52 и др.).
- Препараты животного происхождения (Гепатосан, Прогепар).
- Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) (Эссенциале Н, Эссливер, Резалют Про, Фосфоглив).
- Препараты с прямым детоксицирующим действием (Орнитин-аспартат, Глутамин-аргинин).
- Препараты с непрямым детоксицирующим действием уменьшают образование эндогенных токсинов (Лактулоза, Лактитол), активируют образование метаболитов, оказывающих детоксицирующее действие (Адеметионин, Ремаксол) или ускоряют метаболизм токсикантов (Метадоксин, Фенобарбитал).
- Препараты желчных кислот (Урсодезоксихолевая кислота (УДХК), Обети-холевая кислота).
- Препараты разных групп, антиоксиданты (Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота, Янтарная кислота (Реамберин, Ремаксол), Тиотриазолин, Бицикллол).

Таблица 8

Эффективность некоторых гепатопротекторов в зависимости от основных
клинико-морфологических синдромов поражения печени
(Мехтиев С.Н. и др., 2018)

Цитолиз	Холестаз	Синтетическая недостаточность	ПЖН	Мезенхимальное воспаление	Фиброз	Стеатоз	Патологическая регенерация
ЭФЛ Фосфоглив Ремаксол Силибинин УДХК Адеметионин Метадоксил Бициклол	УДХК Адеметионин Ремаксол Гепабене Хофитол Фенобарбитал	Силибинин Адеметионин Фосфоглив Ремаксол	Орнитин-аспартат Лактулоза Адеметионин Ремаксол Метадоксил	Фосфоглив УДХК Силибинин (в/в) ЭФЛ	Фосфоглив УДХК Силибинин (в/в)	ЭФЛ Фосфоглив	Силибинин Фосфоглив

II. Этиотропная терапия (табл. 9)

Таблица 9

Врачебная тактика при различных формах ХГ

Клиническая форма	Врачебная тактика
Алкогольный стеатогепатит	<p>1. Строгий отказ от алкоголя.</p> <p>2. Медикаментозная терапия – в зависимости от тяжести гепатита: – при тяжелом течении (индекс Мэддрей >32 или шкале MELD >20): преднизолон 40 мг/сут per os, с оценкой эффективности на 7 сутки по индексу Лилль. Дополнительно – пентоксифиллин, N-ацетилцистеин, адеметионин до 1200 мг/сут, ремаксол, метадоксил. – при среднетяжелом и легком течении: адеметионин, УДХК, метадоксил, ЭФЛ, фосфоглив, препараты расторопши.</p>
Неалкогольный стеатогепатит	<p>1. Диетические рекомендации: снижение калорийности рациона на 500-1000 ккал/сут от нормы, «средиземноморская диета», исключить избыточное потребление фруктозы.</p> <p>2. Физическая активность 150-200 мин/нед., снижение массы тела – целевые значения - на 7-10% от исходного веса, до 500 мг в неделю.</p> <p>3. Медикаментозная коррекция: – Коррекция дислипидемии (статины, фибраты, полиненасыщенные жирные кислоты). – Коррекция инсулинорезистентности (метформин). – Гепатопротекторы: УДХК 15 мг/кг длительно, адеметионин 400-800 мг/сут., ЭФЛ, при развитии ФП – фосфоглив курсами до 6-12 мес.</p>
ХГВ	<p>1. Диета №5.</p> <p>2. Вакцинация от гепатита А.</p> <p>3. Медикаментозная терапия.</p> <p>Показания к специфической противовирусной терапии. – Уровень вирусной нагрузки >2000 МЕ/мл (при наличии компенсированного ЦП – независимо от уровня вирусной нагрузки).</p>

	<p>-Наличие ФП: F2 и выше.</p> <p>-Согласие пациента на проведение противовирусной терапии.</p> <p>-Отрицательный тест на беременность.</p> <p>-Отсутствие аллергической реакции в анамнезе на введение противовирусных препаратов.</p> <p>Противовирусная терапия – 2 стратегии.</p> <p>- терапия пегилированным интерфероном (ИФН) в течение 12 мес. (эффективна при генотипе А и В).</p> <p>- длительное (пожизненное) лечение аналогами нуклеозидов (тенофовир, энтекавир).</p> <p>При ко-инфекции гепатитом Д единственным методом лечения с доказанной эффективностью является длительная ИНФ-терапия; может быть использован булевертид (мирклудекс).</p> <p>Препараты интерферона противопоказаны при декомпенсированном ЦП.</p>
ХГС	<p>1.Диета №5.</p> <p>2.Вакцинация от гепатита А, В.</p> <p>3.Медикаментозная терапия.</p> <p>Показания к специфической противовирусной терапии.</p> <p>-Рекомендуется всем пациентам, независимо от вирусной нагрузки и стадии при ФП (в том числе при ЦП класса А). При декомпенсированном ЦП класса В и С требуется предварительная коррекция ПГ и ПКН.</p> <p>Противовирусная терапия: ИФН, ингибиторы протеазы NS3/4A (симепревивир, нарлапревивир, асупренавир), NS5A комплекса (даклатасвир), ингибиторы РНК-полимеразы (софосбувир), NS5В-полимеразы (велпатасвир), комбинированный препарат (дасабувир, омбитасвир, паритапревивир, ритонавир – ВикеЙраПак), рибавирин, ритонавир.</p> <p>Подбор схемы терапии определяется генотипом вируса гепатита С.</p>
АИГ	<p>1.Первая линия терапии – преднизолон (0,5-1,0 мг/кг массы тела) в виде монотерапии или с азатиоприном (1-2 мг/кг массы тела), с постепенным снижением дозы преднизолона в течение 3 мес до поддерживающих доз 2,5-10 мг в сутки.</p> <p>Лечение должно продолжаться минимум 3 года и в течение не менее 24 мес после полной нормализации активности аминотрансфераз сыворотки и уровня IgG (биохимическая ремиссия).</p> <p>2.Альтернативные препараты: будесонид, циклоспорин А, такролимус в качестве индукционной терапии, микофенолата мофетил, циклофосфамид в качестве поддерживающей терапии.</p> <p>3.Гепатопротекторы: УДХК.</p> <p>4.На фоне приема преднизолона – ингибиторы протонной помпы, препаратов кальция, витамина Д.</p>
ПБХ	<p>1.УДХК 13-15 мг/кг.</p> <p>2.В резерве – будесонид 6-9 мг/сут. на доцирротической стадии.</p> <p>3.При зуде - холестирамин, налтрексон.</p>
ПСХ	<p>1.УДХК 15-20 мг/сут.</p> <p>2.Дренирование и стентирование желчных протоков при стриктурах с</p>

	выраженным холестаазом. 3.Трансплантация печени.
ЛПП	1. Отмена лекарственного препарата, вызвавшего ЛПП. 2. Применение антидотов: - N-ацетил-L-цистеин - при токсическом действии парацетамола; - L-карнитин - при токсическом действии вальпроатов; -Холестирамин - при токсическом действии лефлуномида; - при АИГ-подобном фенотипе ЛПП - прием преднизолона. 3. В остальных случаях - гепатопротекторы: адеметионин, бициклол, УДХК, ремасол, ЭФЛ.
Болезнь Вильсона-Коновалова	1. Диета с исключением медь-содержащих продуктов. 2. Медикаментозная терапия: -хелатная терапия Д-пеницилламином (начальные дозы 750-1500 мг/сут поддерживающие дозы 200-500 мкг/сут). -препараты цинка (цинктерал) 150 мг/сут в комбинации с Д-пеницилламином или монотерапия при непереносимости последнего. 3. Экстракорпоральные методы детоксикации - для быстрого снижения концентрации меди в сыворотке. 4. Трансплантация печени - при фульминантном течении, пациентам с декомпенсированным ЦП, не ответившим на медикаментозное лечение.
НГ	1. Диета: ограничение железа до 8-10 мг/сут, исключение алкоголя. Требуется <i>ограничить</i> употребление телятины, говядины, мяса птицы, печени, желтка куриного яйца, квашеной капусты, гречневой крупы, яблок, гранат, толокна, аскорбиновой кислоты; <i>увеличить</i> в пищевом рационе количество моркови, зелени, винограда, молочных продуктов, чая. 2. Гемоэксфузии (флеботомии): во время каждого забора крови удаляется по 350-500 мл/неделю до достижения целевых значений уровня ферритина - менее 50 мкг/л; насыщения трансферрина железом - менее 30%, далее интервалы между процедурами увеличивают до 3 мес. 3. При противопоказаниях к гемэксфузии (сердечная декомпенсация, гипоальбуминемия, печеночная недостаточность) в качестве альтернативных методов используют плазмоэритроцитоз или хелаторы железа – десферал, оксиджад.

III. Антифибротическая терапия – является отдельным показанием терапии ХГ. Основные направления терапии ФП:

- этиопатогенетическая терапия ХГ;
- уменьшение активности воспалительного процесса в печени (антиоксиданты: препараты янтарной кислоты, витамины Е, С, адеметионин);
- «торможение активации» клеток Ито (УДХК, силимирин, фосфоглив – комбинация глицирризиновой кислоты и ЭФЛ);
- снижение концентрации TNF- α (пентоксифиллин, глицирризиновая кислота, бигуаниды);
- ингибиторы апоптоза гепатоцитов (УДХК);

-воздействие на синдром холестаза, являющийся профиброгенным фактором (адеметионин, УДХК).

IV. Терапия ПГ

Для коррекции ПГ используются: β -блокаторы (пропранолол, карведилол), блокаторы ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл), антагонисты рецепторов ангиотензина II (эпросартан), антагонисты альдостерона (верошпирон).

Лечение осложнений ПГ, а также ПЭ детально рассмотрено в методическом пособии “Циррозы печени”.

V. Дезинтоксикационная терапия – проводится при выраженных синдромах цитолиза, холестаза, ПКН (препараты янтарной кислоты - ремаксол, реамберин; реополиглюкин, поляризирующий раствор, раствор Рингера, раствор глюкозы 5% с витамином С; энтеросорбенты).

VI. Улучшение процессов пищеварения и моторики, коррекция дисбактериоза (ферменты – креон; селективные спазмолитики - мебеверин; антациды - фосфалюгель; секретолитики –рабепразол; лечение дисбактериоза – рифаксимин, энтерофурил, пре- и пробиотики – лактулоза, энтерол).

Раздел 13. Профилактика при хронических гепатитах

Первичная профилактика

Включает своевременную диагностику и лечение заболеваний, которые могут приводить к развитию ХГ.

- *Профилактика вирусных гепатитов*: скрининг на вирусы гепатита В и С - активное выявление источников инфекции (эпидемиологический анамнез), серологическое исследование на HBsAg, анти-HBc, анти-HCV. В случае обнаружения вирусной инфекции – адекватная противовирусная терапия.

Для профилактики гепатита В рекомендована обязательная вакцинация новорожденных по схеме 0-1-6 месяцев, а также профилактика групп риска (медицинских работников, пациентов на гемодиализе и др.). Также существует экстренная профилактика при инфицировании по схеме 0-7-21день-12 месяцев; введение специфического иммуноглобулина.

Специфическая профилактика гепатита С в настоящее время не разработана.

- *Профилактика АБП*: скрининг на злоупотребление алкоголем - сбор алкогольного анамнеза, расчет алкогольных единиц (стандартных доз), применение валидизированных опросников (AUDIT, CAGE), а также опроса членов семьи.

- *Профилактика наследственных заболеваний печени*: скрининг у лиц с отягощенным семейным анамнезом по заболеваниям печени (определение уров-

ния ферритина, насыщения трансферрина железом, церулоплазмина, α -1 анти-трипсина, генетические исследования, пренатальная диагностика).

- *Профилактика лекарственных гепатитов*: скрининг при использовании гепатотоксичных препаратов (амиодарон, клавулановая кислота (амоксиклав), метотрексат, противотуберкулезные препараты и др.) предусматривает определение активности АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, уровня билирубина каждые 1-3 мес.

- *Профилактика НЖБП*: скрининг у всех лиц с наличием метаболического синдрома, СД 2 типа, ожирения, ДЛП, у пациентов старше 50 лет. Предпочтительным методом первой линии диагностики является УЗИ печени (выявление стеатоза).

Вторичная профилактика

Включает адекватную терапию ХГ, предотвращение и коррекцию факторов риска, диспансерное наблюдение, своевременное выявление признаков прогрессирования заболевания, стадии фиброзирования и их коррекция, скрининг на развитие ГЦК (контроль уровня альфа-протеина 1 раз в 6-12 месяцев).

При ХГС рекомендовано проведение вакцинации против вирусов гепатита А и В для предотвращения микст-инфицирования.

При ХГ минимальной активности, в фазе компенсации заболевания показано санаторно-курортное лечение (Пятигорск, Ессентуки, Кисловодск, Белокуриха).

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача №1

Пациент С., 33 лет, директор предприятия.

Жалобы: тяжесть в правом подреберье, после употребления жирной пищи и алкоголя усиливается, проходит самостоятельно, иногда после приема спазмолитика, утомляемость после привычных нагрузок.

Анамнез болезни: Впервые тяжесть в правом подреберье появилась 2 года назад на фоне нарушения диеты. Не обследовался, не лечился. В последние полгода дискомфорт/боли стали регулярными, выраженная утомляемость, общая слабость. Обратился к терапевту, было выявлено: повышение АЛТ до 3ВГН, АСТ до 4ВГН, билирубина до 3ВГН, холестерин 7,2 ммоль/л, гепатомегалия, признаки стеатоза печени при УЗИ.

Дополнение к анамнезу: в течение 3 лет артериальная гипертензия, максимальное АД 160/90, рабочее 130/80 мм рт.ст. Принимает лизиноприл 10 мг в сутки.

Вредные привычки: алкоголь с 15 лет, виски до 200-300 мл 2-3 раза в неделю. Курит около 10 лет, по 20 сигарет/сут.

Наследственность: отец – умер в 47 лет от остановки сердца на фоне злоупотребления алкоголем, мать – умерла в 67 лет от инсульта на фоне СД 2 типа.

Данные объективного обследования: состояние удовлетворительное. Рост-170 см, вес-108 кг, ОТ-118 см. Телосложение гиперстеничное, увеличение околоушных желез, пальмарная эритема, единичные телеангиоэктазии на груди. Левая граница относительной сердечной тупости расширена до левой средне-ключичной линии в V межреберье, тоны ритмичные, пульс - 82 удара в мин, удовлетворительного наполнения, не напряжен. Акцент 2 тона над аортой. АД-135/85 мм рт.ст. Дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. Язык влажный, обложен у корня белым налетом. Живот правильной формы. При пальпации мягкий, безболезненный. Печень + 2,5 см из-под реберной дуги, размер 16:14:15 см, край ровный, эластичный. Селезенка не увеличена. Пальпация других зон – безболезненна.

ВОПРОСЫ (I часть):

1. Выделите основные синдромы.
2. Посчитайте количество алкогольных единиц (АЕ), которые пациент употребляет в неделю. Может ли эта доза вызвать алкогольное поражение печени?
3. Предварительный диагноз.
4. Укажите дифференциально-диагностический ряд.
5. План обследования.

ОТВЕТЫ (I часть):

1. Клинические синдромы: астеновегетативный, диспептический (билиарная диспепсия), гепатомегалия с признаками стеатоза печени (по данным УЗИ), цитолитический, метаболический (артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, гиперхолестеринемия).
2. Пациент С. выпивает от 13 до 30 АЕ в неделю. Доза более 21 АЕ/неделю для мужчин считается гепатотоксичной и может вызвать АБП.
3. Предварительный диагноз:
Основной: Хронический гепатит неустановленной этиологии, высокой активности, неустановленная стадия фиброза.
Сопутствующий: Гипертоническая болезнь II стадии. Контролируемая артериальная гипертензия. Ожирение 2 ст. Дислипидемия. Риск 3. Целевой уровень менее 120-130/70-80 мм рт.ст.
4. Дифференциально-диагностический ряд: хронический вирусный гепатит В, С, аутоиммунная патология печени, гемохроматоз, АБП, неалкогольный стеатогепатит, лекарственный гепатит.
5. План обследования:

-Лабораторные методы: клинический анализ крови и общий анализ мочи, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, глюкоза, липидограмма, протеинограмма, сывороточное железо, ферритин, трансферрин, креатинин, СКФ, глюкоза, HbA1c, инсулин натощак; скрининговая иммунная панель печени (ANA, ASMA, AMA), альфа-фетопротеин; Фибромакс-тест; коагулограмма; HBsAg, аHВcor Ag, аHCV Ag; копрограмма.

-Инструментальные методы: УЗИ органов брюшной полости, ВГДС, фиброэластография печени, ЭКГ, биопсия печени (по показаниям).

Результаты лабораторно-инструментального обследования пациента С.:

-Клинический анализ крови: Hb-139 г/л эритроциты- $4,1 \times 10^{12}$ /л, MCV-108 фл., лейкоциты – $10,1 \times 10^9$ /л, тромбоциты- 187×10^9 /л, СОЭ – 24 мм/ч

-Биохимический анализ крови: АЛТ-79 Ед/л, АСТ-126 Ед/л, ЩФ-190 (норма до 220) МЕ/л, ГГТП-127 (норма до 60) Ед/л, билирубин общий - 34 мкмоль/л (прямой - 12 мкмоль/л), МНО – 1,5, ПТИ-72%, СРБ – 8 мг/л, глюкоза-6,8 мкмоль/л, инсулин-32 мкЕд/мл, HbA1c – 6,4%, общий белок -68 г/л, альбумин - 32 г/л, гамма-глобулины-14 г/л, ферритин – 110 (норма 120 мкг/л), железо - 22 (28 мкмоль/л), ОЖСС – 70 мкмоль/л, насыщение трансферрина железом - 31%, креатинин – 95 мкмоль/л, общий холестерин - 6,5 ммоль/л, триглицериды -3,8, ЛПНП-3,7, ЛПВП-0,77 ммоль/л.

-Вирусологическое обследование: аHCV-HBsAg-аHВcorAg

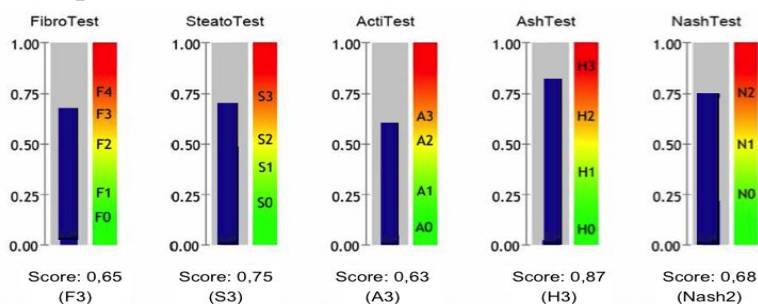
-Иммунная панель печени: AMA-ANA-ASMA – отрицательные.

-Копрограмма: минимальная амилорея и креаторея. Яйца глистов и гельминты не обнаружены.

-ВГДС: Поверхностная эритематозная гастропатия. Дуодено-гастральный рефлюкс. Нр – отрицательный

-УЗИ органов брюшной полости: Печень + 2,5 см, выражено гиперэхогенная, контуры ровные, значительно выражен симптом дистального затухания. Холедох 0,6 см. Желчный пузырь размеры 8,3 x 2,9 см, стенка 3 мм, конкрементов нет. Селезенка не увеличена. V.portae-12 мм, v.lienalis-10 мм. Заключение: Стеатоз печени III степени

-Фибромакс-тест:



-Фиброэластография печени со сдвиговой волной: расчетный коэффициент упругости от 9,12 до 11,32 у.е. Среднее значение 9,8 у.е., соответствует F-3

ВОПРОСЫ (II часть):

1. Оцените полученные результаты лабораторно-инструментального обследования.
2. Окончательный диагноз.
3. План лечения.

ОТВЕТЫ (II часть):

1. Оценка полученных результатов обследования: по лабораторным данным – умеренный лейкоцитоз, макроцитоз, ускорение СОЭ, высокая активность ГГТП и повышение прямого билирубина (гепатоцеллюлярный холестаз), АСТ и АЛТ (цитоллиз) с преобладанием АСТ (коэффициент де Ритиса -1,59) – свидетельствуют о вероятном алкогольном гепатите. Данных за гемохроматоз, вирусное и аутоиммунное заболевание печени не получено. Выявлены признаки метаболического синдрома: дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия. По результату Fibro-MAX теста – признаки фиброза 3 ст., стеатоза 3 ст., высокой активности 3 ст., значимого участия в генезе заболевания печени алкогольного и метаболического факторов (Ash N3 и Nash N2) По данным инструментального обследования: признаки стеатоза печени 3 ст., фиброза печени 3 ст.

2. Окончательный диагноз:

Основной: Стеатогепатит смешанной (НАСГ+АСГ) этиологии, высокая активность А3, стеатоз S3, фиброз F3 (по фибромакс, фиброэластографии)

Сопутствующий: Гипертоническая болезнь II стадии. Контролируемая АГ. Ожирение 2 ст. Нарушение толерантности к глюкозе. ДЛП. Риск ССО 3. Целевое АД 120-130/70-80 мм рт.ст.

3. План лечения:

- Диета №9а: ограничение калорий, исключение алкоголя, промотирующих компонентов (фруктозы).

- Снижение веса: безопасно до 1,5-2 кг в месяц; на фоне аэробных физических нагрузок.

- УДХК 12-15 мг/кг/сут 6-12 месяцев - антихолестатическое, гепатопротективное действие, коррекция дислипидемии, профилактика камнеобразования на фоне снижения веса.

- Адеметионин: первоначально в/в 800 мг/сутки №10, затем 400 мг 2 раза в день (утром и днем) 8 недель - гепатопротектор с антиоксидантным, антихолестатическим действием в отношении гепатоцеллюлярного холестаза.

- Фосфоглив: первоначально 5,0 г в/в №10, затем 2 раза в неделю, в остальные дни фосфоглив-форте по 2 капсулы 3 раза в день 6-12 месяцев - гепатопротектор с антифибротическим действием.

- Лизиноприл 10 мг 1 раз в день постоянно (корректный препарат, так как не метаболизируется в печени, выводится почками).
- Отсрочено, после снижения АЛТ менее ЗВГН – розувастатин 10 мг/сутки, метформин 1000 мг/сутки.

Задача №2

Пациент М., 40 лет, менеджер-водитель фирмы, не женат.

Жалобы: периодический дискомфорт в правом подреберье, возникающий после жирной пищи, быструю утомляемость, общую слабость.

Анамнез болезни: считает себя больным в течение последнего года, когда впервые после употребления большого количества пива и жирной пищи отметил появление дискомфорта в правом подреберье. Связывает ухудшение состояния с увеличением психо-эмоциональных и физических нагрузок, нерегулярным и некачественным питанием. В течение последнего месяца жалобы приобрели постоянный характер, появились общая слабость и быстрая утомляемость, с чем и обратился к гастроэнтерологу. Ранее за помощью не обращался.

Вредные привычки: алкоголь с 13 лет, преимущественно пиво до 0,5 литра в день, 1 раз в 2 недели крепкие спиртные напитки хорошего качества до 400,0 мл. Курит 1 пачку сигарет в день.

Наследственность: неотягощена.

Эпидемиологический анамнез: внутривенные инъекции, переливания крови отрицает, последние полгода лечился у стоматолога.

Данные объективного обследования: Общее состояние удовлетворительное. Рост-182 см, вес- 88 кг. Телосложение правильное. Кожа и видимые слизистые обычной окраски и влажности, склеры субиктеричны, единичные телеангиэктазии на груди. Сердце и легкие без патологии. Язык влажный, обложен у корня белым налетом. Живот правильной формы, несколько вздут, равномерно участвует в акте дыхания. При пальпации мягкий, чувствительный в правом подреберье. Печень +3 см из-под реберной дуги, край ровный, уплотнен. Пузырные симптомы отрицательные. Селезенка не пальпируется.

ВОПРОСЫ (I часть):

1. Выделите основные синдромы.
2. Посчитайте количество АЕ, которые пациент употребляет в неделю. Может ли эта доза вызвать алкогольное поражение печени, поджелудочной железы?
3. Предварительный диагноз.
4. Укажите дифференциально-диагностический ряд по синдрому гепатомегалия.
5. План обследования.

ОТВЕТЫ (I часть):

1. Клинические синдромы: диспептический (билиарная диспепсия: дискомфорт в правом подреберье после жирной пищи), астенический, гепатомегалия.
2. Пациент М. употребляет не менее 21АЕ в неделю, что является гепатотоксичной дозой и может вызвать алкогольное поражение печени.
3. Предварительный диагноз:

Хронический неverifiedированный (алкогольный (токсический)) гепатит, неустановленной активности и стадии фиброзирования.

4. Дифференциально-диагностический ряд: хронический вирусный гепатит В, С, аутоиммунная патология печени, гемохроматоз, АБП, неалкогольный стеатогепатит.

5. План обследования:

-Лабораторные методы: клинический анализ крови и общий анализ мочи, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, глюкоза, липидограмма, протеинограмма, сывороточное железо, ферритин, трансферрин, креатинин, СКФ, глюкоза, HbA1c; скрининговая иммунная панель печени (ANA, ASMA, AMA), альфа-фетопротеин; Фибромакс-тест; коагулограмма; HBsAg, аНВсog Ag, аНСV Ag; копрограмма; фекальная эластаза; анализ мочи на амилазу

-Инструментальные методы: УЗИ органов брюшной полости, ВГДС, фиброэластография печени, биопсия печени (по показаниям).

Данные лабораторно-инструментального обследования пациента М:

-Клинический анализ крови – гемоглобин 152, г/л эритроциты $4,87 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $7,9 \times 10^9/л$, тромбоциты $193 \times 10^9/л$, СОЭ 10 мм/ч.

-Биохимический анализ крови – АСТ – 97 Ед/л, АЛТ - 152 Ед/л, общий белок - 70 г/л, ЩФ – 250 МЕ/л, ГГТП – 128 Ед/л, амилаза - 98 (норма до 100) Ед/л, билирубин общий - 32,4 мкмоль/л, прямой – 10, глюкоза - 5,3 ммоль/л.

-Амилаза мочи - 104 (норма до 450 ед/л).

-Копрограмма: умеренное количество нейтрального жира и мылов.

-Вирусологическое исследование крови: анти-НСV-положительные, HBs-Ag-отрицательный, анти-НВсog-отрицательные, PCR RNA – положительная. Определен 1в генотип вируса гепатита С. Нагрузка 1 млн копий/МЕ (высокая).

-ВГДС: В пищевод слизистая отечная гиперемированная. Кардия смыкается. В просвете желудка слизь, желчь, складки обычной величины, легко расправляются воздухом. Слизистая желудка очагово гиперемирована. Пилорус не изменен. Луковица 12 п.к. не изменена, слизистая ее очагово отечная, гиперемированная. Хелпил-тест (-).

-УЗИ органов брюшной полости: Печень увеличена +3 см, гиперэхогенная, контуры ровные, присутствует симптом дистального затухания ЭХО-сигнала, холедох не расширен. Воротная вена 10 мм, селезеночная - 10 мм. Желчный пузырь размеры 7,4 х 2,1см, стенки 2 мм, конкрементов не выявлено, в просвете эховзвесь. Поджелудочная железа 32х21х28мм, контуры неровные, нечеткие, железа диффузно гиперэхогенна с мелкими гипоэхогенными участками

-Фиброэластография печени со сдвиговой волной: расчетный коэффициент упругости от 9,3 до 12,2 у.е. Среднее значение 10,8 у.е., соответствует F-3.

ВОПРОСЫ (II часть):

1. Оцените полученные результаты лабораторно-инструментального обследования. Какие исследования необходимо сделать дополнительно?
2. Окончательный диагноз.
3. План лечения.

ОТВЕТЫ (II часть):

1. При лабораторном обследовании выявлены цитолитический, холестатический синдромы, маркеры HCV-инфекции, стеаторея. При инструментальном обследовании обнаружены гепатомегалия, признаки стеатоза печени, признаки нарушения реологических свойств желчи (эховзвесь в желчном пузыре). Дополнительно необходимо выполнить анализ крови на коагулограмму, протеинограмму, ферритин, насыщение трансферрина железом, скрининговую иммунную панель печени.

2. Окончательный диагноз:

Хронический гепатит смешанного генеза (HCV, генотип 1в; алкогольный), выраженная активность, фиброз 3 ст. (по фиброэластографии печени от...) ЖКБ I стадии. Эховзвесь в желчном пузыре.

3. План лечения:

I этап: купирование цитолиза и холестаза, гепатопротективная терапия - 4 недели.

- Диета №5.

- Гепатопротекторы (адеметионин 800 мг в/в №10, затем по 400 мг 2 раза в день утром и днем 4 недели; УДХК 10-15 мг/кг).

II этап: противовирусная терапия – 12 недель.

- комбинированный препарат софосбувир/велпатосвир;

- рибавирин 1200 мг в день в 2 приема после еды.

III этап: гепатопротективная, антифибротическая терапия – 12 месяцев.

- УДХК 10-15 мг/кг/сут.

- Фосфоглив по 5,0 в/в 2 раза в неделю, в остальные дни по 2 капс. 3 раза в день.

Контроль эффективности противовирусной терапии через 1, 3, 6, 12 месяцев – качественная ПЦР HCV, альфа-фетопротеин 1 раз в год.

ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

(Выберите один правильный ответ)

1. Ведущий клинический признак неалкогольного стеатогепатита:

1. желтуха;
2. диспептический синдром;
3. спленомегалия;
4. гепатомегалия;
5. синдром холестаза.

2. Для синдрома холестаза характерно:

1. увеличение ЩФ, ГГТП;
2. снижение протромбина, альбумина;
3. увеличение АлАТ, АсАТ;
4. увеличение церулоплазмينا;
5. увеличение непрямого билирубина.

3. Гепатомегалия, гиперпигментация, гипергликемия, повышение концентрации Fe в сыворотке крови характерны для:

1. хронического вирусного гепатита;
2. цирроза печени;
3. аденомы коры надпочечников;
4. гемохроматоза;
5. гипоплазии надпочечников.

4. При болезни Вильсона-Коновалова патогенетически оправдано применение:

1. десферала;
2. пенициламина;
3. кровопусканий;
4. гемотрансфузий;
5. глюкокортикоидов.

5. Выявление антимитохондриальных антител характерно для:

1. алкогольного гепатита;
2. вирусного гепатита;
3. гемохроматоза;
4. болезни Вильсона-Коновалова;
5. первичного билиарного холангита.

6. Стадия хронического гепатита определяется:

1. индексом гистологической активности;

2. выраженностью развития фиброза в печени;
3. активностью АЛТ;
4. размерами печени;
5. уровнем билирубина.

7. Маркерами цитолитического синдрома являются:

1. повышение активности ГГТП и ЩФ;
2. повышение активности АЛТ и АСТ;
3. повышение уровня С-реактивного белка;
4. повышение непрямого билирубина;
5. все верно.

8. Какие наиболее характерные лабораторные признаки аутоиммунного гепатита:

1. повышение альфа-глобулинов, С-реактивного белка, фибриногена;
2. повышение гамма-глобулинов, IgG, антигладкомышечных антител;
3. повышение гамма-глобулинов, IgM, антимитохондриальных антител;
4. повышение антинейтрофильных и антител к карбоангидразе;
5. нет специфических маркеров.

9. Хроническому гепатиту на стадии фиброза F3 соответствует:

1. перипортальный фиброз;
2. фиброз с портопортальными септами;
3. фиброз с портоцентрными септами;
4. формирование ложных долек.

10. Алкогольная болезнь печени развивается при употреблении гепатотоксичной дозы алкоголя, равной:

1. более 10 АЕ для женщин и 17 АЕ для мужчин;
2. более 11 АЕ для женщин и 18 АЕ для мужчин;
3. более 12 АЕ для женщин и 19 АЕ для мужчин;
4. более 13 АЕ для женщин и 20 АЕ для мужчин;
5. более 14 АЕ для женщин и 21 АЕ для мужчин.

11. Факторами риска прогрессирования неалкогольного стеатогепатита является всё, КРОМЕ:

1. мужского пола;
2. возраста моложе 45 лет;
3. ожирения;
4. гипертриглицеридемии, гипергликемии;
5. синдрома перегрузки железом.

12. При лекарственном хроническом гепатите встречаются вариант повреждения:

1. гепатоцеллюлярный;

2. холестатический;
3. иммуно-воспалительный;
4. смешанный;
5. все верно.

13. Первичный склерозирующий холангит в 70% случаев сочетается с развитием:

1. болезни Шегрена;
2. ревматоидного артрита;
3. язвенного колита;
4. аутоиммунного тиреоидита;
5. системного васкулита.

14. При алкогольном гепатите лабораторными признаками являются все, КРОМЕ:

1. повышения активности ГГТП;
2. повышения активности АСТ больше, чем АЛТ;
3. повышения протромбинового индекса;
4. лейкоцитоза;
5. макроцитоза.

15. Препаратом выбора для лечения ПБХ является:

1. адеметионин;
2. эссенциальные фосфолипиды;
3. глюкокортикоиды;
4. азатиоприн;
5. урсодезоксихолевая кислота.

16. Наиболее эффективным средством лечения неалкогольного стеатоза печени является:

1. применение урсодезоксихолевой кислоты;
2. постепенное снижение веса на 10% на фоне диеты и аэробных физических нагрузок;
3. трансплантация печени;
4. применение эссенциальных фосфолипидов;
5. коррекция дислипидемии статинами.

17. При лечении тяжелого алкогольного гепатита препаратом выбора с доказанной эффективностью является:

1. адеметионин;
2. эссенциальный фосфолипид;
3. преднизолон;
4. урсодезоксихолевая кислота;
5. ничего из перечисленного.

18. Биопсия печени противопоказана при:

1. тромбоцитопении менее $70 \times 10^9/\text{л}$;
2. гипопротромбинемии (протромбиновый индекс менее 70%);
3. гипербилирубинемии более 5ВГН;
4. эхинококкозе печени;
5. все верно.

19. Наиболее эффективный и безопасный способ лечения гемохроматоза:

1. лечение дефероксамином;
2. лечение пенициламином;
3. флеботомиями;
4. лечение гепатопротекторами;
5. генно-инженерная терапия.

20. Показанием для назначения иммуносупрессивной терапии аутоиммунного гепатита является все, КРОМЕ:

1. наличия выраженной клинической симптоматики, в том числе системных проявлений;
2. повышения АЛТ более 5ВГН;
3. повышения гамма-глобулинов более 2ВГН;
4. наличия мостовидных и/или мультилобулярных некрозов в печени;
5. декомпенсированной цирротической стадии.

ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ВОПРОСАМ

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
4	1	4	2	5	2	2	2	3	5	2	5	3	3	5	2	3	5	3	5

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии: справочные материалы / В.Т. Ивашкин [и др.]. - М.: МЕДпресс-информ., 2016. -176 с.
2. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых / Л.Б. Лазебник [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – Т.174, №2. – С.4-28. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28.
3. Журавлева Л.В. Применение эластографии у больных хроническими заболеваниями печени / Л.В. Журавлева, Е.В. Огнева // Гастроэнтерология. – 2018. - №52. – С.98-103.
4. Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология: национальное руководство / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 480 с.
5. Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита / В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов, М.В. Мавская, Д.И. Абдулганиева // Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация. Российское общество по изучению печени 2013. URL. <http://www.gastro.ru/?pageId=41>.
6. Классификация хронического гепатита: диагностика, определение степени тяжести и стадии течения / V. Desmet [et al.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 1995. – Т.2. - С.38-45.
7. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени / В.Т. Ивашкин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2017. – Т.27, №6. – С.20-40. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40.
8. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению холестаза / В.Т. Ивашкин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2015. - №2. – С.41-57.
9. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени / В.Т. Ивашкин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2016. – Т.26, №4. – С.71-102.
10. Лекарственные поражения печени: клинические рекомендации для врачей / .. [.] // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2019. – Т.29, №. – С.101–131. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>.
11. Мехтиев С.Н. Портальная гипертензия у больных хроническим гепатитом и циррозом печени / С.Н. Мехтиев, В.Б. Гриневич, С.В. Чепур, В.Ю. Ганчо. – СПб.: Бреста, 2004. – 320 с.
12. Мехтиев С.Н. Принципы выбора гепатопротекторов в практике терапевта / С.Н. Мехтиев, С.В. Оковитый, О.А. Мехтиева // Лечащий врач. – 2016. - №8. – С.44-53.
13. Мехтиев С.Н. Фиброз печени как показание для терапии у больных хроническими гепатитами / С.Н. Мехтиев, М.Н. Смирнова // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология №1. – 2015. - №2. – С.22-34.

14. Мехтиев С.Н. Циррозы печени: учеб.-метод. пособие / С.Н. Мехтиев [и др.]; под ред. д-ра мед.наук,проф. В.И.Трофимова. - СПб.:ПСПбГМУ, 2018.– 43 с.
15. Павлов Ч.С. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени / Ч.С. Павлов, Д.В. Глушенков, В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. - 2008. - № 4. - С.43-52.
16. Подымова С.Д. Болезни печени: руководство для врачей / С.Д. Подымова. - Изд. 5-е, перераб. и доп. — Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. — 984 с. : ил.
17. Райхельсон К.Л. Первичный склерозирующий холангит: обзор рекомендаций по диагностике и лечению заболевания / К.Л. Райхельсон, Е.В. Пазенко, Н.В. Марченко // Consilium Medicum. – 2017. – Т.19, №8. – С.121–130. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.121-130.
18. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 / В.Т. Ивашкин [и др.] // РЖГТК. – 2015. - № 6. – С. 31-41.
19. Туманский В.А. Особенности депонирования разновалентного железа (Fe II и Fe III) в печени при алкогольном и неалкогольном стеатогепатите / В.А. Туманский, С.В. Фень // Патология. – 2015. - №3 (35). – С. 41-48.
20. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство / Ш. Шерлок, Дж. Дули. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.- 864 с.
21. Щекотова А.П. Современные методы лабораторной диагностики фиброза печени / А.П. Щекотова, М.С. Невзорова, О.А. Ермакова // Вестник науки и образования. – 2018. - №17(53). – С.54-59.
22. Bataller R. Liver fibrosis / R. Bataller, D.A. Brenner // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol.115, №2. – P.209-218.
23. European Association For The Study Of The Liver et al. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis // J. Hepatol. – 2010. – Vol.53, №1. – P.3–22. DOI: 10.1016/j. jhep.2010.03.001
24. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / R. Knodell [et al.] // Hepatology. – 1981. - №4. – P.431-435.
25. Histological grading and staging of chronic hepatitis / Ishak K. [et al.] // J. Hepatol. – 1995. - №2. – P.696–699.