

**ВЫСШЕЕ  
ОБРАЗОВАНИЕ**



**РНИМУ**  
имени Н.И. ПИРОГОВА

# ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ

2-е издание

**Библиотека медика**  **@umniymedik**

**УМО ВО**  
РЕКОМЕНДУЕТ

 **Юрайт**  
ИЗДАТЕЛЬСТВО

# ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ВУЗОВ

2-е издание



*Рекомендовано Учебно-методическим отделом высшего образования  
в качестве учебного пособия для студентов высших учебных заведений,  
обучающихся по естественнонаучным направлениям*

**Книга доступна на образовательной платформе «Юрайт» [urait.ru](http://urait.ru),  
а также в мобильном приложении «Юрайт.Библиотека»**

Москва ■ Юрайт ■ 2022

**Библиотека медика**

УДК 616.36-002.2(075.8)

ББК 54.13я73

X94

**Рецензенты:**

Снарская Е. С. — профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В. А. Рахманова Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова;

Хамаганова И. В. — профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова.

X94 **Хронические гепатиты** : учебное пособие для вузов / И. Е. Байкова [и др.]. — 2-е изд. — Москва : Издательство Юрайт ; Москва : РНИМУ имени Н. И. Пирогова, 2022. — 87 с. — (Высшее образование). — Текст : непосредственный.

ISBN 978-5-534-14922-7 (Издательство Юрайт)

ISBN 978-5-88458-527-0 (РНИМУ им. Н. И. Пирогова)

Проект «Университеты России» позволит высшим учебным заведениям нашей страны использовать в образовательном процессе издания (в том числе учебники и учебные пособия) по различным дисциплинам, подготовленные преподавателями лучших университетов России и впервые опубликованные в издательствах вузов. Все представленные в этом проекте работы прошли экспертную оценку учебно-методического отдела издательства и публикуются в оригинальной редакции.

Учебно-методическое пособие для подготовки к лекционным и практическим занятиям по госпитальной терапии. В пособии представлены современные данные по вопросам патогенеза, диагностики и лечения хронических гепатитов различной этиологии.

Соответствует актуальным требованиям федерального государственного образовательного стандарта высшего образования.

*Настоящее пособие предназначено для студентов 5—7 курсов в рамках освоения специальности 31.05.01 «Лечебное дело». Пособие может быть использовано в качестве дополнительной учебной литературы для ординаторов и аспирантов, обучающихся по специальностям 31.08.49 «Терапия», 31.08.28 «Гастроэнтерология» и 31.08.54 «Общая врачебная практика».*

УДК 616.36-002.2(075.8)

ББК 54.13я73

*Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.*

ISBN 978-5-534-14922-7

(Издательство Юрайт)

ISBN 978-5-88458-527-0

(РНИМУ им. Н. И. Пирогова)

© Коллектив авторов, 2021

© ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Минздрава России, 2021

© ООО «Издательство Юрайт», 2022

## Оглавление

Список сокращений .....	4
Введение .....	6
<b>ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ.....</b>	<b>10</b>
Хронический гепатит В.....	10
Хронический гепатит D .....	19
Хронический гепатит С.....	24
<b>АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ.....</b>	<b>34</b>
Аутоиммунный гепатит.....	34
Первичный билиарный холангит .....	39
Первичный склерозирующий холангит.....	48
Хронический лекарственный гепатит.....	53
Болезнь Вильсона .....	58
Наследственный гемохроматоз.....	63
Дефицит $\alpha_1$ -антитрипсина .....	68
<b>Итоговые тестовые задания.....</b>	<b>71</b>
<b>Ситуационные задачи .....</b>	<b>77</b>
<b>Рекомендуемая литература .....</b>	<b>80</b>
<b>Приложение.....</b>	<b>84</b>

## Список сокращений

AMA	— антитела к митохондриям (Anti-Mitochondrial Antibody)
ANA	— антиядерные антитела (Anti-Nuclear Antibody)
anti-sp100	— антитела с "ядерной исчерченностью"
anti-gp210	— антитела с "ядерным ободком"
anti-LC-1	— антитела к цитозольному антигену печени (Antibody to Liver Cytosol-1)
anti-LKM	— антитела к микросомам печени и почек (Anti-Liver-Kidney Microsomal antibody)
ASMA	— антигладкомышечные антитела (Anti-Smooth Muscle Antibody)
HAV	— вирус гепатита А (Hepatitis A Virus)
HBV	— вирус гепатита В (Hepatitis B Virus)
HCV	— вирус гепатита С (Hepatitis C Virus)
HDV	— вирус гепатита D (Hepatitis D Virus)
HFE	— высокое железо (High (iron) Ferrum)
HIV	— вирус иммунодефицита человека (Human Immunodeficiency Virus)
IgA	— иммуноглобулин А (Immunoglobulin A)
IgG	— иммуноглобулин G (Immunoglobulin G)
IgM	— иммуноглобулин M (Immunoglobulin M)
pANCA	— перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies)
PAS	— Periodic Acid Schiff stain
SLA/LP	— антитела к растворимому антигену печени (Anti-Soluble Liver Antigen) / печёчно-панкреатические (Liver Pancreas)
$\alpha_1$ -АТ	— альфа-1 антитрипсин
АИГ	— аутоиммунный гепатит
АлАТ	— аланинаминотрансфераза
АсАТ	— аспаргатаминотрансфераза
АТФ	— аденозинтрифосфат
ГГТ	— гамма-глутамилтранспептидаза
ИГА	— индекс гистологической активности
ИЛ	— интерлейкин
ИФН	— интерферон

МЕ	— международные единицы
МНО	— международное нормализованное отношение
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МРХПГ	— магнитно-резонансная холангиопанкреатография
ПБХ	— первичный билиарный холангит
ПСХ	— первичный склерозирующий холангит
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
СРБ	— С-реактивный белок
ЩФ	— щелочная фосфатаза
ЭРХПГ	— эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография



## Введение

Хронический гепатит — воспалительное заболевание печени различной этиологии, продолжительностью не менее 6 месяцев, которое может привести к циррозу печени или сочетаться с ним. При формулировке диагноза хронического гепатита необходимо опираться на этиологию заболевания, активность и стадию хронизации (тяжести) процесса.

### Этиология

В 1994 г. на съезде гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе была принята классификация хронических гепатитов по этиологии и патогенезу, разработанная 90 ведущими специалистами мира, при поддержке Всемирного конгресса гастроэнтерологов.

В классификации выделяют:

- аутоиммунный гепатит,
- хронический вирусный гепатит В,
- хронический вирусный гепатит D,
- хронический вирусный гепатит С,
- неопределённый хронический вирусный гепатит,
- хронический лекарственный гепатит (токсический),
- криптогенный гепатит (неизвестной этиологии).

Ряд других заболеваний печени также может иметь клинические и гистологические черты хронического гепатита: первичный билиарный холангит (цирроз), первичный склерозирующий холангит, наследственный гемохроматоз, болезнь Вильсона—Коновалова, недостаточность  $\alpha_1$ -АТ. Алкогольная болезнь печени выделена в отдельную нозологическую единицу.

### Активность процесса

Степень активности гепатитов определяется на основании клинических, биохимических и гистологических данных. В первую очередь рассматривается уровень АЛАТ в сыворотке крови: минимальная активность соответствует превышению нормы не более чем в 5 раз, умеренная — в 5–10 раз, высокая — более чем в 10 раз.

Для оценки стадии заболевания (стадии фиброза), его прогрессирования проводят пункционную биопсию печени с последующим гистологическим исследованием ткани или не инвазивные тесты.

Гистологическая картина биоптата печени характеризуется по изменению архитектоники печени, портальным трактам, внутридольковым изменениям и изменениям гепатоцитов.

Гистологические критерии активности оцениваются по *Knodell* и соавторам [13] в баллах: 0–10 — ступенчатые, мостовидные, мультилобулярные некрозы гепатоцитов, 0–4 — внутридольковые фокальные некрозы и дистрофия гепатоцитов, 0–4 — воспалительная инфильтрация портальных полей.

Сумма баллов определяется как ИГА и соответствует одному из четырёх уровней активности:

- A0 — минимальная активность (1–3),
- A1 — низкая активность (4–8),
- A2 — умеренная активность (9–12),
- A3 — высокая активность (13–18).

### Тяжесть процесса

Стадия хронического гепатита характеризуется выраженностью фиброза печени. *Desmet* и соавторы [6] предложили следующую оценку: 0 баллов — фиброз отсутствует, 1 балл — слабовыраженный портальный и перипортальный фиброз, 2 балла — умеренный фиброз с наличием порто-портальных септ, 3 балла — выраженный фиброз с порто-центральными септами, 4 балла — цирроз.

В настоящее время, для оценки морфологической активности и тяжести заболевания используют также шкалу METAVIR, которая была разработана для оценки гистологических параметров при хроническом гепатите С.

- F0 — нет фиброза,
- F1 — фиброз портальных трактов,
- F2 — единичные мостовидные фиброзные септы,
- F3 — множественные мостовидные фиброзные септы,
- F4 — цирроз печени: фиброзные септы + регенераторные узлы.

На основании отклонения от нормы тех или иных биохимических показателей крови выделяют несколько синдромов, характерных для хронических гепатитов. Оценка маркеров повреждения печени по данным лабораторных анализов крови очень важна, так как большое число случаев хронических гепатитов протекает бессимптомно или с минимально выраженной неспецифической симптоматикой, и лишь по изменениям анализов крови можно судить о наличии или отсутствии повреждения печени.

■ *Цитолитический синдром.* Обусловлен нарушением целостности гепатоцитов, повышением проницаемости мембран клеток и их органелл. Маркерами цитолиза служит повышение ряда ферментов в крови пациента: АлАТ, АсАТ, ГГТ, лактатдегидрогеназа-4 и -5. Практически все хронические гепатиты сопровождаются этим синдромом, вне зависимости от причины, вызвавшей патологический процесс. Превышение нормы АлАТ более чем в 10 раз (более 400 ЕД/л) соответствует гепатиту высокой степени активности, умеренной — в 5–10 раз (200–400 ЕД/л), низкой — менее чем в 5 раз, минимальной — менее чем в 2 раза (не более 80 ЕД/л).

■ *Холестатический синдром.* Связан с нарушением синтеза, секреции и оттока желчи. При обструктивных формах холестаза имеется механическое препятствие для оттока желчи; при необструктивной форме причиной холестаза служат нарушение механизмов синтеза и секреции желчи. Холестаз приводит к повреждению клеточных мембран и некрозу гепатоцитов. Клинические симптомы могут отличаться в зависимости от причины патологического процесса. В диагностическом отношении большое значение имеет желтуха, а также образование ксантом, ксантелазм, симптомы дефицита жирорастворимых витаминов, стеаторея, кожный зуд. Маркерами холестатического синдрома являются: ЩФ, ГГТ, холестерин, билирубин, желчные кислоты. Холестатический синдром характерен для гепатитов, протекающих с высокой воспалительной или пролиферативной активностью, — аутоиммунный гепатит, лекарственный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, а также гепатит связанный с дефицитом  $\alpha$ 1-АТ.

■ *Мезенхимально-воспалительный синдром.* Воспалительный процесс любого генеза в печени, который сопровождается системной неспецифической реакцией со стороны мезенхимально-стромальных элементов печени и активацией иммунитета. Для диагностики этого синдрома используют следующие маркеры: повышение уровня  $\gamma$ -глобулинов в сыворотке крови, повышение неспецифических маркеров воспаления (СОЭ, СРБ, фибриногена), повышение уровней IgA, IgG, IgM, повышение в крови неспецифических антител (антинуклеарные антитела, антитела к ДНК). Повышение выше перечисленных маркеров в большей или меньшей степени характерно для всех хронических гепатитов.

■ *Синдром печёчно-клеточной (белково-синтетической) недостаточности.* Группа биохимических показателей, которые свидетельствуют о снижении различных функций печени, но в первую

очередь белково-синтетических. Маркерами этого синдрома служат: снижение холинэстеразы, альбумина, протромбинового индекса, МНО, содержания факторов свёртывания крови V и VII, холестерина; повышение билирубина (прежде всего его непрямой фракции), повышение уровня остаточного азота, аммиака в сыворотке крови.

Фермент холинэстераза один из самых чувствительных и ранних маркеров печёчно-клеточной недостаточности, синтезируется в основном в гепатоцитах и имеет существенное значение для прогноза заболевания. Альбумин синтезируется исключительно печенью (35–45 г/л). Употребление крепких спиртных напитков, хроническое воспаление и белковое голодание могут угнетать синтез альбумина. Гипоальбуминемия не является специфичной для заболеваний печени и может встречаться при белковой недостаточности любой этиологии, например при энтеропатии с потерей белка, нефротическом синдроме. Синдром печёчно-клеточной недостаточности характерен для цирроза печени, острых гепатитов и реже встречается при хронических гепатитах. Тем не менее, его маркеры часто присутствуют при гепатитах с высокой степенью активности, в особенности при аутоиммунном гепатите и болезни Вильсона—Коновалова.

## ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

Вирусные гепатиты — группа инфекционных заболеваний, характеризующихся преимущественным поражением печени. В настоящее время выделяют вирусные гепатиты А, В, С, D, Е, возбудители которых различаются по таксономическим признакам, а заболевания — по эпидемиологическим, патогенетическим особенностям и вероятности перехода в хронические формы.

Гепатиты А и Е характеризуются фекально-оральным механизмом передачи, реализуемым водным, пищевым и контактно-бытовыми путями. Достаточно выраженная устойчивость возбудителей во внешней среде обеспечивает широкое распространение этих заболеваний, нередко проявляющихся в виде вспышек или эпидемий, охватывающих целые регионы. При таких гепатитах пациенты обычно выздоравливают.

Гепатиты В, С и D распространяются парентеральным путём. Это предполагает более низкую активность механизмов передачи инфекции, осуществляемой при переливаниях крови или её компонентов, инвазивных диагностических и лечебных процедурах, при внутривенном введении наркотиков и т.п. Возможны и другие способы заражения: половой, антенатальный, перинатальный, постнатальный, а также гемоперкутанный. Более низкая активность механизмов передачи возбудителей компенсируется длительной вирусемией у инфицированных, недостаточной манифестацией заболевания и хронизацией патологического процесса, что в конечном итоге ведёт к увеличению численности популяции инфицированных. Кроме этого, доказана этиологическая связь между гепатоцеллюлярной карциномой и вирусами гепатитов В, С и D, в связи с чем эти вирусы относят к потенциально онкогенным.

### Хронический гепатит В

Хронический гепатит В — заболевание, в основе которого лежит поражение печени вирусом гепатита В, продолжающееся более 6 месяцев, морфологически проявляющееся воспалительными, некротическими и фибротическими изменениями печёночной ткани различной степени тяжести.

HBV (частица Дейна) — ДНК-содержащий вирус диаметром 42 нм из семейства *Hepadnaviridae*. В организме человека репликация и сборка вируса происходят только в гепатоците. Вирусный геном представлен маленькой (3,2 kb), частично двухцепочечной, релаксированной круговой ДНК с четырьмя открытыми рамками считывания, кодирующими 7 белков:

- HBeAg — секретируемый димерный белок,
- HBcAg — ядерный антиген, вирусный капсидный белок,
- HBV Pol/RT — полимеразы, обладающая обратной транскрипционной активностью,
- PreS1/PreS2/HBsAg — большой, средний и маленький поверхностные гликопротеины,
- HBx — х антиген, регулятор транскрипции, необходимый на начальном этапе инфицирования.

В ядре гепатоцита релаксированная круговая HBV ДНК замыкается в ковалентно непрерывное кольцо (cccDNA). Интеграция вирусного генома в геном клетки хозяина происходит редко, так как этого не требуется для вирусной репликации. Однако это один из важнейших механизмов онкотрансформации гепатоцита.

### Эпидемиология и факторы риска

Более 240 млн человек во всем мире инфицированы вирусом гепатита В. На территории РФ насчитывается около 3 млн носителей больных хроническим гепатитом В и носителей его вируса. Для заражения достаточно минимальных количеств крови или биологических жидкостей организма, содержащих HBV. Пути передачи вируса: парентеральный — переливание крови или её компонентов, инвазивные исследования, гемодиализ и др.; внутривенное введение психоактивных препаратов, нарушение целостности кожи и слизистых оболочек — татуировки, акупунктура, пользование общими зубными щётками, бритвенными принадлежностями и др.; половой, вертикальный и перинатальный.

Инкубационный период в среднем составляет 60–90 дней.

### Патогенез

При острой HBV-инфекции наступает эффективный и своевременный ответ врождённой и приобретённой иммунных систем. Если острая инфекция становится хронической, происходит прогрессирующее повреждение вирусом специфической Т-клеточной

функции. Усиленная иммунная реакция вызывает повреждение гепатоцитов и служит основной причиной развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Присутствие вируса в клетках системы мононуклеарных фагоцитов и неадекватная иммунная реакция ответственны за внепечёночные проявления инфекции (кожная сыпь, артралгии, хронический мембранозный гломерулонефрит, узелковый полиартериит, миокардит, синдром Гийена—Барре, эссенциальная смешанная криоглобулинемия), которые представляют собой иммунокомплексные синдромы. Предполагают, что их развитие обусловлено также изменением функции мононуклеарных фагоцитов.

#### **Естественное течение**

От цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы ежегодно в мире погибает около 1 млн человек. Конечные стадии прогрессирующего хронического гепатита В являются причиной 5–10% выполняемых ежегодно трансплантаций печени.

Естественное течение HBV-инфекции определяется взаимоотношениями вируса и иммунного ответа организма. Хронический гепатит В развивается у 5–10% пациентов, перенёсших желтушную форму острого вирусного гепатита, однако часто в процессе обследования пациента, у которого обнаружены маркеры HBV-инфекции, на основании данных анамнеза и медицинской документации не удаётся выявить указаний на факт развития острого процесса. После установления диагноза хронического гепатита частота развития цирроза печени в течение ближайших 5 лет составляет 8–20%, декомпенсации цирроза печени в последующие 5 лет — 20%, а вероятность выживаемости больного с компенсированным циррозом печени в течение 5 лет — 80–86%. У пациентов с декомпенсированным циррозом печени прогноз выживаемости в течение 5 лет крайне неблагоприятен и составляет 14–35%.

При наличии отягощающих факторов (злоупотребление алкоголем, перегрузка железом, сопутствующие лекарственные поражения печени, ко- или суперинфекция HDV) сроки развития цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы значительно ускоряются. В то же время, у части пациентов на протяжении очень длительного периода времени определяется стабильно нормальный уровень АлАТ; HBV ДНК в сыворотке крови не выявляется обычными методами, а результаты гистологического исследования биоптата печени

не демонстрируют выраженной активности гепатита и фиброза, что свидетельствует о вполне благоприятном течении заболевания.

В ходе естественного течения хронической HBV-инфекции выделяют 5 фаз, не обязательно последовательно сменяющих друг друга.

■ *Фаза "иммунной толерантности"*. Она характеризуется: наличием HBeAg, высоким уровнем HBV ДНК (что отражает высокую репликативную активность), нормальным уровнем АлАТ и АсАТ, отсутствием (или минимальной степенью) некрозов и воспаления ткани печени по данным гистологического исследования, отсутствием прогрессирования фиброза печени. Как правило, фаза характерна для молодых людей, инфицированных перинатально или в течение первых лет жизни, и продолжается в среднем до 20–30-летнего возраста. Эти пациенты очень контагиозны из-за высокого уровня виремии.

■ *Фаза "иммунной реактивности" (или иммуноактивная фаза, стадия иммунного клиренса)*. Она характеризуется: наличием HBeAg, относительно более низким уровнем HBV ДНК по сравнению с фазой "иммунной толерантности"\*, повышением активности АлАТ и АсАТ, умеренной или выраженной гистологической активностью (некрозы и воспаление), более быстрым прогрессированием фиброзом. Эта фаза развивается после нескольких лет "иммунной толерантности" или у людей, инфицированных во взрослом возрасте. Может продолжаться от нескольких недель до нескольких лет и заканчивается сероконверсией по HBeAg (образование антител к HBeAg).

■ *HBeAg-негативная хроническая HBV-инфекция*. Она характеризуется: наличием антител к HBeAg (отсутствие HBeAg), неопределяемым или низким (<2000 МЕ/мл) уровнем HBV ДНК и нормальным (<40 ЕД/л) уровнем АлАТ. У части пациентов уровень HBV ДНК может быть выше (до 20 000 МЕ/мл), но уровень АлАТ у них остаётся в норме. В этой фазе наблюдается минимальная некрвоспалительная активность ткани печени и минимальный уровень фиброза. Характерен низкий риск прогрессирования заболевания до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Однако остаётся риск прогрессирования в хронический гепатит В. Также возможна спонтанная сероконверсия (потеря HBsAg и образование антител к HBsAg) в 1–3% случаев.

\*При этом уровень виремии остаётся высоким —  $10^{6-7}$  МЕ/мл, а в фазе "иммунной толерантности" —  $10^{8-10}$ .

■ *HBsAg-негативный хронический гепатит В*. Она характеризуется: отсутствием инфекции HBsAg, выявлением антител к HBsAg, колебанием уровня HBV ДНК от умеренных до высоких значений (однако ниже чем у пациентов позитивных по HBsAg), повышением уровня АлАТ. В ткани печени выявляются воспаление, некрозы и фиброз. Спонтанные ремиссии встречаются очень редко.

■ *HBsAg-негативная фаза*. Она характеризуется: отсутствием в крови HBsAg и наличием антител к HBcAg (antiHBc), при этом могут в небольшом количестве выявляться антитела к HBsAg. Эту фазу также называют латентной или оккультной HBV-инфекцией. Регистрируется нормальный уровень АлАТ; HBV ДНК либо не определяется, либо присутствует в крови в небольшом количестве, в большинстве случаев она присутствует в ткани печени. Если потеря HBsAg происходит до развития цирроза печени, то прогноз как правило благоприятный. Если потеря HBsAg происходит у пациента с уже сформировавшимся циррозом, то риск прогрессирования и развития гепатоцеллюлярной карциномы весьма высок. Иммуносупрессия в этой фазе может приводить к реактивации HBV.

#### Клиническая картина

Специфические симптомы хронической HBV-инфекции отсутствуют. У большинства больных вообще не наблюдается каких-либо клинических признаков заболевания. Основным симптомом — немотивированная слабость или недомогание. Иногда пациенты ощущают боли или дискомфорт в правом верхнем отделе живота. При осмотре можно не обнаружить специфических признаков или выявить гепатомегалию (реже спленомегалию), а также стигмы хронического заболевания печени (пальмарную эритему, сосудистые "звёздочки" и т.д.). Прогрессирование заболевания до цирроза печени приводит к развитию осложнений: портальной гипертензии, отёчно-асцитического синдрома, печёночной недостаточности и энцефалопатии.

Приблизительно у 10–20% больных отмечаются внепечёночные проявления хронической HBV-инфекции. Патогенез таких проявлений связан с образованием аутоантител, реагирующих с компонентами нормальных тканей. Факторы, способствующие образованию антител, — высокая вирусная нагрузка и продолжительность заболевания. Спектр клинических вариантов внепечёночных проявлений гепатита В чрезвычайно широк. Ниже представлены наиболее часто встречающиеся варианты.

■ *Узелковый полиартериит*. У 10–50% больных с узелковым полиартериитом обнаруживают HBsAg. В патологический процесс могут вовлекаться крупные, средние и мелкие артерии, в результате чего возникают поражения сердечно-сосудистой системы (перикардит, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность), почек (гематурия, протеинурия), желудочно-кишечного тракта (васкулит мезентериальных сосудов с болями в животе), костно-мышечной (артралгии и артриты) и нервной систем, кожи.

■ *Гломерулонефрит*. Морфологически HBV-опосредованный гломерулонефрит представляет собой мембранозную, мембранозно-пролиферативную формы или IgA нефропатию, чаще встречается в детском возрасте. Иммунные комплексы, состоящие из поверхностного, ядерного или оболочечного белков HBV и компонентов комплемента откладываются на базальной мембране клубочков и в мезангии. Тяжесть почечного заболевания не коррелирует с тяжестью гепатита. У 30% может развиваться хроническая почечная недостаточность.

■ *Эссенциальная смешанная криоглобулинемия*. Системное заболевание, при котором в патологический процесс вовлекаются преимущественно мелкие сосуды, проявляющееся гломерулонефритом, артритом и пурпурой. Это состояние редко встречается в сочетании с HBV-инфекцией и более характерно для вирусного гепатита С.

■ *Болезнь Джанотти (папулёзный акродерматит)*. Клинически проявляется симметричной макулопапулёзной эритематозной сыпью на ногах, ягодицах и предплечьях, которая сохраняется 15–20 дней, иногда сопровождается лимфаденопатией.

У пациентов с внепечёночными проявлениями болезни часто выявляются смешанные криоглобулины, ревматоидный фактор, воспалительные маркеры (С3/С4 компоненты комплемента, СРБ, повышенная СОЭ).

**Генотипы HBV.** Выделяют 9 генотипов (А, В, С, D и т.д.) и большое число субгенотипов HBV. На территории РФ наиболее распространены генотипы D и А (90 и 10% случаев соответственно). Генотипы С и D ассоциированы с большим риском прогрессирования заболевания, а генотип А лучше поддается противовирусной терапии препаратами ИФН.

**Мутации HBV.** Мутации могут быть обнаружены во всех регионах HBV, однако не все они имеют клиническое значение. Наиболее хорошо изучены мутации pre-core региона. В этом регионе чаще

всего отмечается мутация в виде замены гуанина (G) на аденин (A) в позиции 1896, что приводит к преждевременному прекращению синтеза pre-core/core протеина и нарушению продукции HBeAg. При этом репликация HBV и продукция HBcAg продолжают. Вирус мутант G1896A вызывает более тяжёлое течение гепатита, чем "дикий" вирус, поскольку обладает способностью избегать иммунного распознавания хозяином.

### Диагностика

Для диагностики хронического гепатита В необходимо тщательно изучить анамнез пациента, физикальное обследование, клинический анализ крови, оценку биохимических показателей крови (АлАТ, АсАТ, ГГТ, ЩФ, билирубин, альбумин,  $\gamma$ -глобулины), коагулограмму (протромбиновое время). Всем пациентам необходимо проводить УЗИ печени.

Лабораторная диагностика HBV-инфекции основана на выявлении в сыворотке крови антигенов вируса и антител к ним методом иммуноферментного, иммунохемилюминесцентного и других анализов, а также обнаружении HBV ДНК в сыворотке крови с помощью методов молекулярной биологии.

При диагностике HBV-инфекции следует обратить внимание на следующие маркеры.

■ *HBsAg* — поверхностный антиген и основной скрининговый маркер HBV, сохранение которого в сыворотке крови более 6 месяцев указывает на хроническую HBV-инфекцию. Обнаруживается в сыворотке крови через 4–6 недель от момента инфицирования.

■ *HBeAg* — маркер репликации HBV. Является одним из ключевых маркеров при обследовании больных хроническим гепатитом В, необходим для определения фазы течения инфекции и контроля эффективности терапии.

■ *antiHBc* — антитела к ядерному белку HBV. Антитела класса IgM выявляют при остром гепатите В, а антитела класса G являются маркерами как перенесённой, так и хронической HBV-инфекции. Последние сохраняются пожизненно и могут быть единственным серологическим признаком латентной формы инфекции.

■ *antiHBs* — антитела к поверхностному антигену HBV. В умеренных и высоких титрах свидетельствует о выздоровлении и формировании иммунитета. Выявляется у людей, которым была проведена вакцинация от гепатита В. При этом, у 10–15% больных эти антитела никогда не образуются.

■ *antiHBe* — антитела к HBeAg. Обнаруживаются в сыворотке крови после исчезновения HBeAg и продолжают персистировать многие годы. Сероконверсия по HBeAg является признаком благоприятного течения заболевания и свидетельствует о снижении активности вирусной репликации. Тем не менее, встречаются мутантные штаммы HBV с нарушенным синтезом HBeAg. У пациентов, инфицированных такими штаммами, несмотря на наличие antiHBe, может наблюдаться высокий уровень репликации и неблагоприятное течение заболевания.

■ *HBcAg* — ядерный белок вируса, внутриклеточный антиген, который экспрессируется в инфицированных гепатоцитах и никогда не выявляется в сыворотке крови.

Уровень HBV ДНК в сыворотке крови (виремия, вирусная нагрузка) — основной показатель репликации вируса. Для выявления HBV ДНК используют различные методы (полимеразная цепная реакция обычная и в режиме реального времени, обратная гибридизация с зондами, прямое секвенирование). Определение HBV ДНК необходимо для постановки диагноза, установления фазы заболевания, выбора тактики лечения и последующего наблюдения за эффективностью терапии.

Для оценки стадии заболевания (стадии фиброза), его прогрессирования проводят пункционную биопсию печени с последующим гистологическим исследованием ткани или неинвазивные тесты. В качестве морфологических признаков HBV-инфекции в биоптатах печени используются:

- гидropическая дистрофия гепатоцитов,
- ацидофильные тельца (Каунсильмена),
- очаги некроза гепатоцитов,
- лимфогистиоцитарная инфильтрация,
- фиброз,
- "матовостекловидные" гепатоциты — накопление в цитоплазме HBsAg (рис. 1),
- "песочные" ядра — маркер HBcAg.

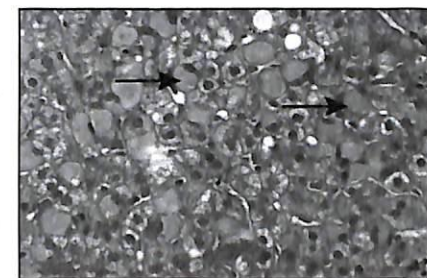


Рис. 1. Матово-стекловидные гепатоциты при HBV-инфекции (стрелки). Заимствовано из [https://www.pathpedia.com/education/atlas/histopathology/liver\\_and\\_bile\\_ducts/chronic\\_hepatitis\\_b.aspx](https://www.pathpedia.com/education/atlas/histopathology/liver_and_bile_ducts/chronic_hepatitis_b.aspx)

В качестве неинвазивных методик для оценки стадии фиброза печени применяют следующие методы: ультразвуковая эластография (фиброскан), акустическая импульсно-волновая эластография, МРТ, сывороточные маркеры (прямые и косвенные), дыхательные тесты. Из всех методик эластография является наиболее изученной методикой, обладающей высокой диагностической точностью в отношении определения цирроза.

#### Лечение

Основная цель терапии хронической HBV-инфекции — улучшение показателей выживаемости и повышение качества жизни пациентов, путём предупреждения прогрессирования заболевания и последующего развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Лечение должно проводиться специалистом гастроэнтерологом или инфекционистом.

Противовирусная терапия показана пациентам:

- с HBeAg-положительным или отрицательным хроническим гепатитом В, у которых HBV ДНК >2,000 МЕ/мл, повышен уровень АлАТ и/или умеренная гистологическая активность с фиброзом;
- с компенсированным или декомпенсированным циррозом печени, у которых обнаружена HBV ДНК, несмотря на уровень АлАТ.

В настоящее время для лечения хронического гепатита В используются ИФН, в основном пегилированный, и нуклеозидные/нуклеотидные аналоги: ламивудин, энтекавир, телбивудин и тенофовир дизопроксил фумарат.

Противовирусный механизм действия ИФН $\alpha$  заключается в индукции ряда белков и ферментов (2'5'-олигоденилатсинтетаза, протеинкиназа, белка Мх). Олигоденилатсинтетаза активирует латентную эндонуклеазу, включённую в процесс деградации вирусной РНК. Протеинкиназа опосредованно блокирует трансляцию вирусных протеинов. Иммуномодулирующее действие ИФН $\alpha$  состоит в увеличении экспрессии протеинов главного комплекса гистосовместимости класса I на поверхности гепатоцитов и активации клеточного иммунитета. В лечении хронического гепатита В используется пролонгированная форма ИФН $\alpha$  (пегилированный), в которой его молекула соединена с полиэтиленгликолем, за счёт чего достигается стабильная концентрация препарата в крови на

протяжении недели. ИФН $\alpha$  вызывает большое число нежелательных явлений (гриппоподобные симптомы, психические нарушения, нейтропения, тромбоцитопения). Препарат имеет также широкий спектр противопоказаний, в частности декомпенсированный цирроз печени. Препарат вводят подкожно, пегилированный интерферон — один раз в неделю, а интерферон короткого действия — ежедневно. Курс терапии составляет не менее 48 недель.

Ламивудин, энтекавир, телбивудин и тенофовир дизопроксил фумарат представляют собой аналоги естественных нуклеозидов/нуклеотидов, которые активно подавляют репликацию HBV за счёт угнетения ДНК-полимеразы и блокады построения цепи вирусной ДНК. Для лечения хронического гепатита В используются различные схемы противовирусной терапии. Продолжительность терапии этой группой препаратов составляет от двух лет до пожизненного применения.

#### Профилактика

Современные вакцины, содержащие рекомбинантный HBsAg, обеспечивают выработку защитного титра antiHBs у 95% детей и 90% взрослых. У 30–50% пациентов, не ответивших на стандартный курс вакцинации, повторный курс приводит к выработке достаточного титра антител. Вакцинация обеспечивает длительную и надёжную защиту от инфицирования. Вакцинацию проводят в три этапа с интервалом в 1 и 6 месяцев. Переносимость хорошая. Ревакцинацию осуществляют каждые 5–7 лет.

### Хронический гепатит D

Хронический гепатит D (хронический гепатит В с дельта-антигеном) — тяжёлая и быстро прогрессирующая форма хронического вирусного гепатита, приводящая к циррозу печени в 70% случаев в течение 5–10 лет. У 15% пациентов цирроз печени может формироваться в течение 1–2 лет от начала заболевания, а риск его развития в три раза выше у HDV-инфицированных пациентов по сравнению с теми, кто имеет только хронический гепатит В. Значительно реже (10–15%) может наблюдаться мягкое, не прогрессирующее течение (бессимптомное) хронического гепатита D.

В 1977 г. группой итальянских исследователей в гепатоцитах больных гепатитом В был обнаружен ранее неизвестный антиген. Предполагали, что это 4-й антиген HBV (по аналогии с уже известными антигенами — HBsAg, HBcAg, HBeAg), и в связи с этим он был назван 4-й буквой греческого алфавита — дельта.

Гепатит D вызывается гепатотропным, дефектным РНК-вирусом, для репликации и формирования которого необходимо обязательное присутствие HBV.

HDV принадлежит к роду *Deltavirus*, является вирусом-сателлитом и представляет собой сферическую частицу размером около 36 нм, внутри которой находится нуклеокапсид диаметром 19 нм. Поверхностная оболочка HDV представлена HBsAg, включает белки, кодированные Pre-S1, Pre-S2 и S-зонами HBV ДНК. Вирусная РНК представлена одноцепочечной минус-цепью протяжённостью 1700 нуклеотидных оснований и является наименьшей из РНК-содержащих вирусов, поражающих человека. Геном HDV имеет 6 открытых рамок считывания, из которых только 1 участвует в транскрипции и отвечает за синтез HDAg.

Механизм репликации HDV РНК в своём роде уникальный и происходит путём так называемого "двойного повторяющегося цикла". В процессе репликации в клетке присутствуют три формы вирусной РНК: геномная (отрицательной полярности), антигеномная РНК (положительной полярности) и информационная РНК, которая содержит открытую рамку считывания для синтеза HDAg. Вирус обладает уникальной способностью использовать РНК-зависимые РНК-полимеразы человека для транскрипции собственной РНК без образования промежуточных форм ДНК. Репликация HDV происходит независимо от HBV, после того как HDV РНК попадает в клетки.

На основании полиморфизма нуклеотидных последовательностей геномной HDV РНК выделяют 8 генотипов вируса.

■ **Генотип 1**, наиболее распространённый во всем мире, ассоциирован с широким спектром клинических проявлений; Он преимущественно обуславливает более тяжёлое течение болезни с прогрессированием в цирроз печени за короткий срок (2–6 лет) и развитием гепатоцеллюлярной карциномы; низким ответом на противовирусную терапию (устойчивый вирусологический ответ развивается у 25–27% пациентов). Генотип преимущественно циркулирует в Европе и странах Средиземноморья, Турции, Иране и Северной Америке.

■ **Генотип 2** представлен в Восточной и Северной Азии, он ассоциирован с более мягким течением заболевания.

■ **Генотип 3** встречается в северной части Южной Америки (Бразилия, Колумбия, Венесуэла, Перу, Эквадор). Вызывает тяжёлые вспышки острого гепатита D с развитием острой печёночной недостаточности и сопровождается высокой летальностью.

■ **Генотип 4** распространён в Японии, Тайване и Китае. Вызывает тяжёлый гепатит с высокой степенью активности.

■ **Генотипы 5–8** встречаются в Западной и Центральной Африке, а также в Бразилии. Информация об особенностях клинического течения этих генотипов отсутствует.

#### **Эпидемиология и факторы риска**

Пути передачи HDV-инфекции, а также группы риска сходны с HBV-инфекцией.

#### **Патогенез**

Основной особенностью патогенеза HDV-инфекции является ведущая роль HDV по сравнению с HBV. При этом активная репликация HDV чаще приводит к подавлению репродукции HBV. Различна и характеристика повреждающего действия: HDV оказывает прямое цитопатическое действие. Это подтверждается более ранним появлением цитолитического синдрома и более коротким инкубационным периодом. Однако значимость иммунного ответа также важна в связи с широким диапазоном вариантов течения HDV-инфекции — от латентных форм до клинически манифестных, в том числе крайне тяжёлых.

#### **Естественное течение**

При коинфекции двумя вирусами (HBV+HDV) при благоприятном течении выздоровление наступает у 75% пациентов, хронизация процесса происходит в 5–10%, фульминантная форма с летальным исходом развивается в 5–25%.

Суперинфекция HDV HBsAg носителей проявляется обострением до того благоприятно протекающего хронического гепатита В с последующим развитием цирроза печени. Суперинфекция с возникновением HBV/HDV сопровождается развитием тяжёлых и фульминантных форм заболевания, которые характеризуются острым тяжёлым повреждением печени с нарушением её синтетической

функции, коагулопатией и развитием энцефалопатии в сроки от нескольких месяцев до двух лет. Хронизация процесса при суперинфекции происходит в 80% случаев и характеризуется быстрым переходом в цирроз.

#### Клиническая картина

Хронический гепатит D может протекать разнообразно: от клинически бессимптомных вариантов до манифестных, нередко быстро прогрессирующих. У большинства больных заболевание протекает волнообразно с повторными клинико-ферментативными обострениями, сопровождающимися нарастанием синдрома печёночной интоксикации, который проявляется слабостью, усталостью, недомоганием, отсутствием аппетита, дискомфортом в правом подреберье, мышечной слабостью. При нарастании интоксикации слабость усиливается, нарастают явления диспепсии, развиваются явления печёночной энцефалопатии, нарушения белково-синтетической функции печени.

Основной особенностью хронического гепатита D является его преимущественная циррозогенность.

#### Диагностика

Учитывая нарушение белково-синтетической функции печени, при лабораторном исследовании выявляется диспротеинемия (снижение содержания альбумина, увеличение содержания  $\gamma$ -глобулиновой фракции), снижение протромбинового времени, нарушения гемостаза, выраженная гиперферментемия (значительное повышение АЛТ и АсАТ).

В сыворотке крови при серологической диагностике выявляются соответствующие маркеры HDV-инфекции.

■ *antiHDV IgM* — маркер острой инфекции. При коинфекции антитела обнаруживаются в сыворотке крови через 2–4 недели после появления клинических проявлений острого гепатита В и циркулируют в крови в течение 3–4 месяцев. При суперинфекции они выявляются уже к началу острого периода заболевания и могут циркулировать длительное время.

■ *antiHDV IgG* — маркер как перенесённой, так и хронической HDV-инфекции. Учитывая свойство HDV подавлять репликацию HBV, в крови больных не обнаруживают HBeAg и HBV ДНК, а титр HBsAg может существенно снижаться.

На основании взаимоотношения HBV и HDV выделяют три фазы течения хронического гепатита D:

- первая (ранняя, активная) — HDV подавляет репликативную активность HBV (в сыворотке определяется HDV РНК в высокой концентрации);
- вторая — умеренная репликация HDV и постепенная реактивация HBV (в сыворотке обнаруживают как HDV РНК, так и HBV ДНК);
- третья (поздняя стадия) — снижение репликации обоих вирусов и наблюдается, как правило, у больных на стадии цирроза печени.

Хронический гепатит D нередко сопровождается аутоиммунными нарушениями, при этом в сыворотке крови выявляются различные аутоантитела (антиядерные, антигладкомышечные и др.). Почти у 15% пациентов с хроническим гепатитом D выявляются аутоантитела против микросомальных мембран печени и почек (anti-LKM-3).

#### Морфологическая картина

При исследовании биоптата печени обнаруживаются признаки, аналогичные изменениям при хроническом гепатите В. При хроническом гепатите D наблюдаются более выраженные воспалительные и некротические изменения в дольках в сочетании с выраженным перипортальным гепатитом.

#### Лечение

Хронический гепатит D характеризуется быстрым (в течение 10 лет) развитием цирроза, в связи с чем большинству пациентов показана противовирусная терапия. Единственным методом лечения с доказанной эффективностью является интерферонотерапия. Интерферонотерапия проводится введением больших доз стандартного ИНФ (5–10 млн МЕ в день) три раза в неделю. Пегилированные ИНФ используются в тех же дозах, что и стандартные дозы при хроническом гепатите В. При плохой переносимости препаратов рекомендуется индивидуальный подбор дозы лекарственных средств. Терапию рекомендуется проводить курсом не менее 12 месяцев, продление терапии до 24–48 месяцев увеличивает получение устойчивого вирусологического ответа. Оптимальная продолжительность терапии не установлена.

Оценка эффективности терапии проводится не ранее чем через 24–48 недель по наличию или отсутствию HDV РНК. К окончанию лечения биохимический ответ удаётся получить приблизительно у 50% больных, и только у 25–40% удаётся достичь неопределяемого уровня HDV РНК и некоторого улучшения морфологии печени.

Нуклеозидные аналоги не воздействуют на HDV, но лечение этими препаратами может быть назначено при высокой репликативной активности HBV.

Частота рецидивов заболевания очень высока — 97%, в связи с чем рекомендуют проводить поддерживающую терапию ИНФв в низких дозах (1 МЕ ежедневно) в течение неопределённо длительного времени.

Трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения больных с терминальными стадиями хронического гепатита D.

#### **Профилактика**

Заключается в предупреждении инфицирования HBV.

### **Хронический гепатит С**

Вирусный гепатит С — антропонозная инфекционная болезнь с гемоконтактным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся лёгким или субклиническим течением острого периода болезни, частым формированием хронического гепатита С, возможным развитием цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

HCV — вирус диаметром 50 нм, покрытый оболочкой и содержащий одноцепочечную линейную молекулу РНК, относится к классу *Flaviviridae*, роду *Hepacivirus*. В геноме HCV есть две области: первая кодирует структурные белки, входящие в состав наружной оболочки вируса (локусы core, E1 и E2/NS1); вторая кодирует неструктурные белки (локусы NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B). Неструктурные белки обладают ферментативной активностью и необходимы для репликации вируса (протеаза, хеликаза, РНК-зависимая РНК-полимераза).

Особенностью HCV является его генетическая неоднородность, связанная с высокой частотой нуклеотидных замен. В результате образуется большое число генотипов и подтипов. Согласно наиболее

распространённой классификации выделяют 6 генотипов и свыше 100 субтипов HCV. Наиболее часто встречаются генотипы 1, 2 и 3 и их подтипы а и в. Имеются географические различия в распространении генотипов и подтипов. В России преобладают генотипы 1b и 3a. Генотип не влияет на исход инфекции, но определяет выбор лекарственных средств, позволяет предсказать эффективность лечения и его длительность.

#### **Эпидемиология и факторы риска**

HCV-инфекция широко распространена по всему миру. Официальная статистика свидетельствует о возможном выявлении хронического гепатита С приблизительно у 71 млн человек в мире. Наиболее значительные пути заражения, по которым происходит массивная передача возбудителя, — переливание крови и её продуктов, инъекции, гемодиализ, трансплантация органов. Роль полового, вертикального и перинатального путей заражения несущественна, и связана с дополнительными факторами риска. В 40% случаев не удаётся установить путь передачи возбудителя.

Инкубационный период в среднем составляет 50 (15–160) дней.

#### **Патогенез**

Инфицирование HCV сопровождается мобилизацией неспецифической иммунной защиты (интерфероны, естественные киллеры) и развитием HCV-специфического иммунного ответа. Несмотря на наличие HCV-специфического иммунного ответа, у большинства инфицированных иммунокомпетентных людей он не приводит к саморазрешению инфекции и не защищает от реинфекции HCV. Известен феномен ускользания из-под контроля иммунного ответа хозяина, который обусловлен высокой мутационной изменчивостью генома HCV, результатом чего являются способность вируса к длительной персистенции в организме человека и развитие хронических форм инфекции — хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. До настоящего времени не установлены все факторы, обуславливающие высокую частоту хронизации HCV-инфекции, и её чрезвычайную способность к длительной персистенции. Имеющиеся данные свидетельствуют о значительной роли факторов вируса, направленных на модулирование иммунного ответа хозяина и избегание его (табл. 1).

**Таблица 1. Факторы, влияющие на исход инфицирования HCV**

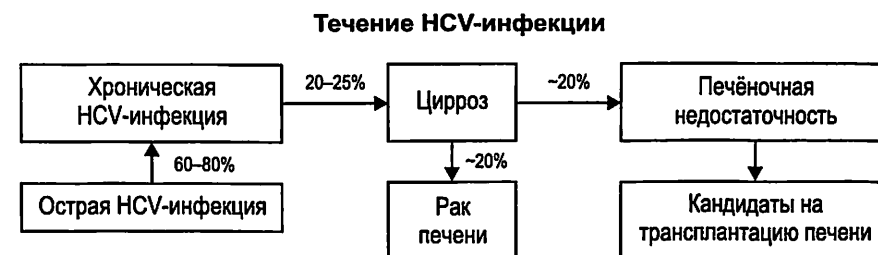
Факторы вируса	Факторы хозяина
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Способность HCV подавлять индукцию иммунного ответа хозяина (нарушает взаимодействие антигенпрезентирующих клеток и CD4<sup>+</sup> Тh-лимфоцитов, влияя тем самым на процесс их активации)</li> <li>▪ Способность избегать гуморального и клеточного иммунного ответа хозяина с помощью высокой частоты мутаций</li> <li>▪ Инфицирование практически всех гепатоцитов с низким уровнем репликации инфицированных клеток (ниже порога индукции Т-клеточного ответа)</li> <li>▪ Способность репликации вне печени, в том числе в клетках иммунной системы, недоступных для специфического Т-клеточного ответа. Нарушение функций инфицированных лимфоцитов</li> <li>▪ Количество инфицированного материала</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Иммуногенетические факторы (зависимость иммунного ответа от этнической принадлежности, пола)</li> <li>▪ Возраст в период инфицирования</li> <li>▪ Наличие дополнительных факторов, которые могут ослабить иммунный ответ (HIV-коинфекция, алкоголь и др.)</li> </ul>

HCV обладает выраженным прямым цитопатическим эффектом. Установлено, что core-протеин HCV играет непосредственную роль в развитии жировой дистрофии гепатоцитов, являющейся одним из характерных морфологических признаков хронического гепатита С. К прямым цитопатическим эффектам вируса относят также онкогенный потенциал core-протеина и некоторых неструктурных белков HCV, который обусловлен способностью вируса модулировать транскрипцию ряда генов, в том числе генов супрессоров опухолевого роста (p53, RB), факторов роста и воздействовать на апоптоз и клеточную пролиферацию. Патогенез внепечёночных поражений может быть иммунокомплексного генеза и иммуноклеточного. При этом решающее значение имеет лимфотропность HCV с преимущественной репликацией в В-лимфоцитах.

#### Естественное течение

Хронический гепатит С развивается приблизительно у 80–85% больных после острого гепатита. Поскольку в подавляющем большинстве случаев острый гепатит С протекает бессимптомно, его часто не удаётся диагностировать. Естественное течение характеризуется медленной прогрессией, при условии отсутствия отягощающих факторов (алкоголь, перегрузка железом, HIV-коинфекция, избыточная масса тела). Приблизительно у 25–30% инфицированных через 20–25 лет от начала предполагаемого или установленного

инфицирования может развиваться цирроз печени. Наличие отягощающих факторов значительно ускоряет этот процесс.



#### Клиническая картина

У большинства больных хроническим гепатитом С заболевание протекает бессимптомно на фоне высоких уровней трансаминаз в сыворотке крови. Только 6% пациентов ощущают слабость. Достаточно часто наблюдается тупая непостоянная или возникающая в определённом положении тела боль в верхнем правом квадранте живота. Реже отмечаются тошнота, потеря аппетита, кожный зуд, артралгии и миалгии. Клинические признаки поражения печени или внепечёночные знаки отсутствуют. Физикальный осмотр пациента помогает установить диагноз только на стадии цирроза печени.

К настоящему времени при хроническом гепатите С описан широкий спектр внепечёночных поражений. Наиболее доказана роль HCV в развитии смешанной криоглобулинемии, в том числе и криоглобулинемического гломерулонефрита. Кроме того, с вирусом гепатита С ассоциированы такие заболевания как В-клеточная неходжкинская лимфома, иммунная тромбоцитопения, синдром Шегрена, аутоиммунный тиреоидит, красный плоский лишай, поздняя кожная порфирия.

#### Диагностика

Основными диагностическими критериями хронического гепатита С являются: повышение уровня АлАТ, а также обнаружение в сыворотке крови antiHCV и HCV РНК.

Изменение биохимических параметров сыворотки крови (в большинстве случаев это изолированное повышение АлАТ, иногда в сочетании с АсАТ) у пациентов выявляют, как правило, случайно —

при диспансеризации, при подготовке к плановым операциям или перед трудоустройством.

antiHCV могут являться признаком как текущей (острой или хронической), так и перенесенной инфекции. Их одинаково часто обнаруживают у больных острым и хроническим гепатитом С. Так, обнаружение antiHCV IgM не может быть использовано как маркер острой фазы HCV. При этом antiHCV могут изолированно циркулировать в крови пациентов, которые выздоровели после острого гепатита С или после элиминации HCV РНК в результате противовирусной терапии. Для дифференцировки этих состояний необходимо определить antiHCV в динамике при отрицательном результате на ранних сроках болезни.

Методом полимеразной цепной реакции выявляют непосредственно генетический материал HCV в сыворотке крови, определяют уровень вирусной нагрузки (количество вируса в единице объема сыворотки), устанавливают генотип и субтип вируса. Обнаружение HCV РНК в сыворотке крови свидетельствует о репликации HCV.

antiHCV и РНК HCV могут обнаруживаться в крови в различных сочетаниях, что требует дополнительной оценки клинических данных (табл. 2).

**Таблица 2.** Сочетания маркеров HCV при разных клинических ситуациях

Клиническая ситуация	antiHCV	HCV РНК
Острый гепатит С при указаниях на известный риск инфицирования в недавнем времени Хронический гепатит С (если HCV РНК сохраняется в сыворотке крови более 6 месяцев)	+	–
Острый гепатит С в период клиренса HCV РНК Ложноположительные или ложноотрицательные результаты исследования Разрешение острого гепатита С (для подтверждения показано повторное исследование HCV РНК через 6 месяцев в течение двух лет) Пациенты с гепатитом С в анамнезе, которым была проведена успешная противовирусная терапия	+	–
Ранняя стадия острого гепатита С Хронический гепатит С у пациентов с иммуносупрессией Ложноположительный результат (редко) или ложноотрицательный Рекомендуется повторное исследование через 6 месяцев	–	+
Отсутствие у пациента HCV-инфекции	–	–

### Морфологическая картина

Для морфологической оценки печени при хроническом гепатите С применяется пункционная биопсия печени. Последующее гистологическое исследование полученного биоптата позволяет оценить локализацию и распространённость фибротического процесса, а также наличие и степень некротических и воспалительных изменений. Пункционная биопсия печени требует строгого выполнения правил в условиях специализированных отделений и наличия квалифицированных морфологов.

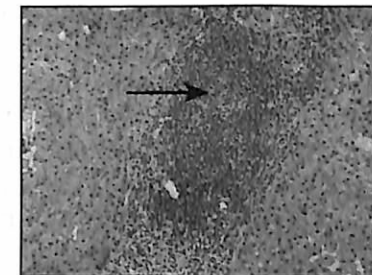
Для хронического гепатита С характерны участки крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов, агрегация лимфоидных клеток в портальных трактах с образованием в части случаев лимфоидных узелков, пролиферация эпителия желчных протоков, лимфогистиоцитарная инфильтрация портальных трактов и перипортальная инфильтрация, некрозы гепатоцитов, чаще фокальные, но могут быть ступенчатые и мостовидные некрозы, фиброз (рис. 2).

Методы для проведения неинвазивной диагностики фиброза печени делятся на две категории.

**Инструментальные методы.** Эластометрия — исследование проводится на аппарате фиброскан и позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отражённых вибрационных импульсов и последующего их компьютерного анализа. Показатель больше 9,5 кПа свидетельствует о значительно выраженном фиброзе (F3–F4 по шкале METAVIR).

Акустическая импульсно-волновая эластография — ультразвуковой метод, который позволяет оценить плотность печени. При этом используются кратковременные высокоинтенсивные акустические импульсы, вызывающие волну сдвига. Скорость распространения волны тесно коррелирует с выраженностью фиброза.

Магнитно-резонансная эластография — сочетает принципы эластографии и МРТ. Метод обладает чувствительностью 92% и



**Рис. 2.** Скопление лимфоидно-макрофагального инфильтрата в дольке печени с образованием лимфоидного фолликула (стрелка) при хроническом гепатите С. Заимствовано из [https://www.pathpedia.com/education/atlas/histopathology/liver\\_and\\_bile\\_ducts/chronic\\_hepatitis\\_c.aspx](https://www.pathpedia.com/education/atlas/histopathology/liver_and_bile_ducts/chronic_hepatitis_c.aspx)

специфичностью 96% при выявлении стадии фиброза. Однако это исследование значительно дороже и проводится намного дольше.

**Лабораторные методы.** Оценка концентрации веществ в сыворотке крови, которые образуются в процессе фиброгенеза. Сывороточные маркеры подразделяют на прямые и косвенные. К прямым маркерам фиброза относятся компоненты, образующиеся в ходе синтеза или деградации внеклеточного матрикса, цитокины и хемокины, связанные с процессом фиброгенеза (проколлаген III, гиалуроновая кислота, тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ и др.). Косвенные маркеры, в большей степени, отражают изменения функции печени (тромбоциты, билирубин, альфа-2-макроглобулин). В настоящее время доступны и более сложные показатели, рассчитываемые с помощью интернет калькуляторов. К наиболее хорошо изученным алгоритмам на основе прямых и косвенных маркеров относятся ряд методов (табл. 3).

Комбинация инструментальных и лабораторных методов повышает точность оценки стадии фиброза.

Таблица 3. Системы на основе сывороточных маркеров фиброза

Метод	Сывороточные маркеры	Этиология
APRI	АсАТ, тромбоциты	HCV, HBV
Фибротест	ГГТ, гаптоглобин, билирубин, А <sub>1</sub> -полипротеин, α <sub>2</sub> -макроглобулин	HCV, HBV, неалкогольный стеатогепатит
Formis индекс	Возраст, ГГТ, холестерин, тромбоциты	HCV, HBV
FIB-4	Возраст, АлАТ, АсАТ, тромбоциты	HCV, HBV, неалкогольный стеатогепатит
Фиброметр	Тромбоциты, протромбиновое время, макроглобулин, АсАТ, гиалуронат, возраст, мочевины	HCV, HBV, неалкогольный стеатогепатит
Нерасcore	Возраст, пол, α <sub>2</sub> -макроглобулин, гиалуронат, билирубин, ГГТ	HCV
Тест на выраженный фиброз печени	N-терминальный пропептид коллагена типа III, гиалуронат, тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ-1, возраст	HCV, HBV, неалкогольный стеатогепатит
Фиброиндекс	Тромбоциты, АсАТ, γ-глобулин	HCV
Фиброспект	α <sub>2</sub> -макроглобулин, гиалуронат, тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ-1	HCV

**Примечание.** APRI — соотношение уровня АсАТ к числу тромбоцитов. FIB-4 — индекс Fibrosis-4 score.

## Лечение

Перед началом противовирусной терапии необходимо оценить тяжесть поражения печени (стадию заболевания) и базовые вирусные параметры (уровень вирусной нагрузки, генотип вируса). Цель терапии — эрадикация вируса, что в клинической практике соответствует устойчивому вирусологическому ответу. Ответ означает отсутствие HCV РНК в крови через 12 или 24 недели после завершения лечения.

**Важно!** Лечение показано всем пациентам с HCV-инфекцией.

Традиционно для лечения HCV-инфекции используют ИФНа, пегилированные ИФН и рибавирин. Рибавирин — аналог гуанозина, *in vitro* обладает широким спектром активности против ДНК- и РНК-содержащих вирусов, включая семейство *Flavaviridae*. Препарат способен подавлять репликацию HCV и активность провоспалительных цитокинов, однако он эффективен против HCV только в комбинации с ИФН. Согласно рекомендациям Согласительной конференции Европейской ассоциации по изучению печени больным с впервые выявленным диагнозом хронический гепатит С и при наличии показаний к лечению, ИФНа в комбинации с рибавирином назначается следующими курсами: 6 месяцев при генотипах 2 и 3, 6 месяцев при генотипе 1 и раннем вирусологическом ответе (отрицательный результат ПЦР на 4-й неделе лечения), 12 месяцев при генотипе 1 и отсутствии раннего ответа. Используются различные схемы противовирусной терапии хронического гепатита С:

- ИФНа по 3 МЕ через день подкожно в сочетании с рибавирином в дозировке 800–1200 мг/сут (зависит от веса пациента);
- пегилированный ИФНа-2а в дозировке 180 мкг в неделю подкожно или пегилированный ИФНа-2b в дозировке 50–120 мкг (зависит от веса пациента) в сочетании с рибавирином.

Стойкий положительный ответ при комбинированном лечении ИФНа с рибавирином наблюдается у 40–60% больных. При применении второй схемы стойкий вирусологический ответ зарегистрирован у 45–83% пациентов (в зависимости от генотипа вируса).

В последние годы появился новый класс пероральных средств, непосредственно воздействующих на различные вирусные белки.

На практике эти препараты применяются как в сочетании с пегилированными ИФН и рибавирином, так и без них. Безинтерфероновые схемы терапии постепенно вытесняют старые схемы терапии. Это связано с их высокой эффективностью и безопасностью. Некоторые из препаратов прямого противовирусного действия воздействуют только на определённый генотип вируса, другие воздействуют на все генотипы. Устойчивый вирусологический ответ таких препаратов составляет более 90%. Продолжительность терапии зависит от ряда факторов, например генотипа, стадии фиброза, повторного курса терапии (табл. 4).

Таблица 4. Схемы противовирусной терапии хронического гепатита С

Препараты	Механизм действия	Генотип	Длительность терапии (недели)
Софосбувир Рибавирин	Ингибитор NS5B	2, 4–6	12–24
Софосбувир Симепревир	Ингибитор NS5B Ингибитор NS3/4a	4	12
Софосбувир Даклатасвир	Ингибитор NS5B Ингибитор NS5A	1–6	12–16
Софосбувир Ледипасвир*	Ингибитор NS5B Ингибитор NS5A	1, 4–6	8–24
Софосбувир Велпатасвир	Ингибитор NS5B Ингибитор NS5A	1–6	12–24
Софосбувир Велпатасвир Воксилепревир*	Ингибитор NS5B Ингибитор NS5A Ингибитор NS3/4a	1–6	12
Даклатасвир Асунапревир	Ингибитор NS5A Ингибитор NS3/4a	1b	24
Паритапревир Ритонавир Омбитасвир Дасабувир	Ингибитор NS3/4a Ингибитор NS5A Ингибитор NS5B	1	8–24
Гразопревир Элбасвир	Ингибитор NS3/4a Ингибитор NS5A	1, 3, 4	8–16
Глекапревир Пибрентасвир	Ингибитор NS3/4a Ингибитор NS5A	1–6	8–16

**Примечание.** \* — препарат не зарегистрирован на территории РФ. \*\* — фармакокинетический бустер, не обладает противовирусной активностью в отношении HCV

Противовирусная терапия хронического гепатита С должна проводиться специалистом, имеющим опыт лечения данной патологии. Перед началом терапии врач оценивает целесообразность той или иной схемы терапии, исходя из возможности мутаций и возможной резистентности HCV, взаимодействия с другими лекарственными средствами, наличии цирроза печени, а также особых ситуаций (ко-инфекции HIV и HBV; хронические заболевания; пациенты с трансплантированными органами; пациенты, находящиеся на гемодиализе, получающие иммуносупрессивную терапию с неэффективностью предыдущего курса противовирусной терапии).

#### Профилактика

Вакцины против HCV в настоящее время не существует.

## АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Аутоиммунными называются болезни неизвестной этиологии, в основе патогенеза которых лежит повреждение клетками иммунной системы собственных органов и тканей с неизменной структурой. К аутоиммунным болезням печени традиционно относят следующие:

- АИГ,
- ПБХ,
- ПСХ,
- перекрёстные аутоиммунные синдромы (АИГ+ПБХ, АИГ+ПСХ, аутоиммунный холангит).

Распространённость аутоиммунных заболеваний печени относительно невелика. К сожалению, на территории РФ провести объективную оценку распространённости этой группы заболеваний затруднительно в связи с тем, что отсутствует статистический учёт, недостаточны диагностические возможности и достаточно большое число людей с бессимптомным или малосимптомным течением болезни.

### Аутоиммунный гепатит

АИГ — хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся перипортальным или более обширным воспалением, значительной гипергаммаглобулинемией и появлением в сыворотке крови широкого спектра аутоантител.

Распространённость АИГ в Европе и США составляет 3–17 случаев на 100 000 населения. Соотношение женщин и мужчин среди заболевших составляет 4:1. Более чем у половины больных первые симптомы появляются в возрасте 10–30 лет, второй пик заболеваемости приходится на постменопаузальный период.

#### Этиология и патогенез

В качестве основного фактора патогенеза АИГ рассматривается генетическая предрасположенность (иммунореактивность к собственным антигенам), которая, однако, сама по себе не является достаточной. Полагают, что для реализации процесса необходимы запускаящие агенты (triggers): вирусы, лекарства и другие факторы.

Выделяют два типа АИГ, в зависимости от профиля аутоантител: I и II тип. Аутоантитела, которые обнаруживают при АИГ, не являются патогенными, их продукция обусловлена деструкцией гепатоцитов.

■ *АИГ I типа* характеризуется наличием ANA и/или ASMA. Он составляет 85% всех случаев АИГ. Наблюдается преимущественно у женщин (70%). Типично бимодальное распределение (16–30 лет и постменопауза). Формирование цирроза отмечается у 43% нелеченых больных в течение трёх лет. У большинства пациентов наблюдается хороший ответ на кортикостероидную терапию, при этом у 20% сохраняется стойкая ремиссия после отмены препарата.

■ *АИГ II типа* сопровождается наличием сывороточных anti-LKM-1, иногда в сочетании с anti-LKM-3 и anti-LC-1; составляет <15% всех случаев АИГ. Поражает преимущественно детей 2–14 лет. Течение заболевания характеризуется более высокой биохимической и гистологической активностью. Цирроз за трёхлетний период формируется в 2 раза чаще, чем при АИГ I типа (у 82%), что определяет худший прогноз. АИГ II типа более устойчив к медикаментозной иммуносупрессии, и отмена лечения обычно ведёт к рецидиву.

Для АИГ характерна тесная связь с рядом антигенов главного комплекса гистосовместимости. С предрасположенностью к АИГ ассоциированы все аллели HLA DR3. Для таких больных характерен ранний дебют и агрессивное течение заболевания, а также частые рецидивы при снижении дозы или отмене кортикостероидов.

Другой часто встречающийся при АИГ антиген — HLA DR4, распространённый в Японии и странах Юго-Восточной Азии. Течение этого гепатита характеризуется поздним дебютом, более частыми системными проявлениями и относительно редкими рецидивами на фоне иммуносупрессивной терапии.

АИГ II типа ассоциирован с HLA DR3, DQ2, B14, C4AQ0.

В связи с тем, что АИГ развивается далеко не у всех носителей указанных выше аллелей, предполагается роль дополнительных факторов, запускающих аутоиммунный процесс. Эти факторы получили название триггерных. Возможно развитие АИГ после инфекции вирусами гепатита А, В, С, вирусами герпеса, вирусом Эпштейна—Барр. Нельзя исключить, что кроме вирусов, функцию инициатора иммунопатологических процессов могут выполнять и другие факторы, в частности реактивные метаболиты лекарственных средств.

## Клиническая картина

Наиболее часто АИГ развивается постепенно, проявляясь в дебюте неспецифическими симптомами: слабостью, снижением работоспособности, артралгиями, желтушностью кожи и склер. У 25% больных дебют болезни напоминает картину острого вирусного гепатита: резкая слабость, анорексия, тошнота, выраженная желтуха, иногда лихорадка. В ряде случаев возможно быстрое нарастание симптоматики по типу фульминантного (молниеносного) гепатита с развитием печёночной недостаточности. Возможны варианты с доминирующими внепечёночными проявлениями, протекающими под масками системной красной волчанки, ревматоидного артрита, системных васкулитов. Наконец у некоторых больных заболевание вначале протекает латентно (34–45%, чаще у мужчин), и диагноз устанавливают уже на стадии цирроза печени.

Развёрнутая стадия АИГ характеризуется выраженным астеническим синдромом, желтухой, лихорадкой, артралгиями, миалгиями, тяжестью в правом подреберье, аменореей, разнообразными кожными высыпаниями. Интенсивный кожный зуд не характерен и даёт основание усомниться в диагнозе, или предположить наличие перекрёстного синдрома (АИГ/ПБХ, АИГ/ПСХ). При объективном обследовании выявляют телеангиоэктазии, ярко-розовые стрии на животе и бёдрах, геморрагические кожные высыпания, кушингоидное перераспределение жира, гепатоспленомегалию.

С АИГ ассоциированы многочисленные системные заболевания: ревматоидный артрит, полиомиозит, лимфаденопатия, фиброзирующий альвеолит, тиреоидит Хашимото, гломерулонефрит, синдром Шегрена, неспецифический язвенный колит, сахарный диабет, гемолитическая анемия.

Кожные проявления при АИГ также чрезвычайно разнообразны. У больных встречаются поражения кожи, такие как красный плоский лишай, геморрагический васкулит, псориаз, пемфигоид, узловатая эритема. Кроме того, АИГ может быть проявлением аутоиммунного полигландулярного синдрома, I типа, который проявляется кожно-слизистым кандидозом, поражением эктодермальных тканей (>80%), эндокринных желёз (>80%) и кишечника (30%).

## Диагностика

При АИГ в клиническом анализе крови отмечается повышение СОЭ, анемия, лейкопения, тромбоцитопения. В биохимическом анализе крови повышены уровень билирубина за счёт прямой фракции,

повышение уровней АлАТ и АсАТ в 5–10 раз и более, незначительно повышен уровень ЩФ. Высокая активность заболевания сопровождается синдромом печёночно-клеточной недостаточности: снижаются значения альбумина, протромбинового индекса, повышается уровень  $\gamma$ -глобулинов (табл. 5).

Таблица 5. Упрощённые диагностические критерии АИГ

Критерии	Значения	Баллы
ANA/ASMA	$\geq 1:40$	1
	$\geq 1:80$	2
ANA/ASMA или LKM-1	$\geq 1:40$	2
ANA/ASMA или SLA/LP	+	2
IgG или $\gamma$ -глобулины	Выше нормы	1
	Выше нормы более чем в 1,1 раза	2
Гистологическая картина	Вероятный АИГ	1
	Типичный АИГ	2
	Атипичный АИГ	0
Маркеры вирусных гепатитов	—	2

**Примечание.** Определённый АИГ —  $\geq 7$  баллов. Вероятный АИГ — 6 баллов.

## Гистологическая картина

При исследовании биоптата печени, полученного при пункционной биопсии, выявляется перипортальный гепатит со ступенчатыми или мостовидными некрозами, лимфо-макрофагальной инфильтрацией, нередко с наличием плазматических клеток, та или иная степень фиброза (рис. 3).

## Дифференциальная диагностика

При дифференциальной диагностике следует исключить вирусные гепатиты. Следует отметить, при АИГ что высока вероятность ложноположительного результата на антитела

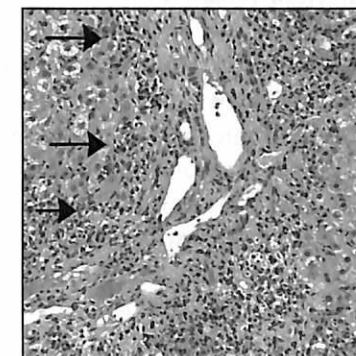


Рис. 3. Инфильтрация печёночной доли лимфоцитами и плазматическими клетками при АИГ (стрелки). Заимствовано из <https://basicmedicalkey.com/autoimmune-hepatitis-3>

к HCV, это касается в первую очередь тех случаев, когда для диагностики используются иммуноферментные системы первого поколения. Необходимо также исключить ПБХ, ПСХ, болезнь Вильсона—Коновалова, гемохроматоз,  $\alpha_1$ -антитрипсиновую недостаточность, алкогольный гепатит.

### Лечение

Для лечения АИГ используют преднизолон (или метилпреднизолон) и азатиоприн (производное 6-меркаптопурина, обладает антипролиферативной активностью):

- преднизолон в качестве монотерапии назначается в суточной дозе 60 мг, с последующим постепенным снижением дозы на 2,5–5,0 мг в неделю до поддерживающей (2,5–10,0 мг).
- преднизолон в суточной дозе 30 мг в сочетании с азатиоприном 50 мг/сут (после 1-й недели), при комбинированном лечении поддерживающая доза преднизолона составляет 2,5–10,0 мг.

Обе схемы лечения продемонстрировали одинаковую эффективность: 5–10 летняя выживаемость больных на фоне адекватной иммуносупрессии составляет 94% и 90% соответственно. Однако полное исчезновение биохимических, серологических и гистологических признаков заболевания наблюдается лишь у 31%. Перед отменой терапии обязательно проведение пункционной биопсии печени, а после отмены регулярное наблюдение у соответствующего специалиста. Если отсутствует ответ на стандартные схемы терапии АИГ возможно использование других иммуносупрессантов, в этом отношении перспективным считается применение циклоспорина А, такролимуса, микофенолата мофетила, циклофосфамида и будесонида. В случае развития декомпенсированного цирроза или тяжёлых побочных эффектов стероидной терапии показана трансплантация печени (5-летняя выживаемость после трансплантации — 90%).

Нелеченый АИГ имеет плохой прогноз: 5-летняя выживаемость составляет 50%, а 10-летняя — 10%.

## Первичный билиарный холангит

ПБХ (ранее известный как первичный билиарный цирроз) — это повсеместно встречающееся аутоиммунное холестатическое заболевание печени, для которого характерны холестаза, наличие в сыворотке АМА или специфических ANA и гистологическая картина хронического негнойного гранулематозного лимфоцитарного воспаления мелких желчных протоков. Заболевание имеет хроническое течение и часто прогрессирует до терминальной стадии цирроза печени со свойственными ему осложнениями.

Первое описание данного заболевания принадлежит Т. Addison и W. Gull (1851 г.). Название заболевания "первичный билиарный цирроз" было предложено Т. Agens (1950 г.). Оно не совсем точно, так как на ранних стадиях заболевания цирроз печени ещё не сформирован и этот термин не отражает сути происходящих патоморфологических изменений. В последние годы активно обсуждался вопрос о необходимости изменения номенклатуры этого заболевания. В 2014 г. международная группа экспертов выступила с предложением изменить название заболевания на ПБХ. В дальнейшем многие медицинские сообщества поддержали изменение терминологии. В 2015–2016 гг. в авторитетных медицинских журналах были опубликованы статьи, использующие новое название вместо "первичного билиарного цирроза".

ПБХ поражает преимущественно женщин среднего возраста, которые составляют 90% пациентов. По многочисленным опубликованным данным, в мире 1 из каждой 1000 женщин старше 40 лет страдает ПБХ. Заболеваемость им составляет приблизительно 1–2 случая на 100 000 населения в год.

### Этиология и патогенез

Этиология ПБХ не установлена. В качестве предполагаемых этиологических факторов в разное время называли бактерии и вирусы, однако, методами доказательной медицины эти гипотезы подтвердить не удалось.

В патогенезе ПБХ участвуют аутоиммунные механизмы, внутрипечёночный холестаза, генетические факторы и факторы внешней среды.

**Аутоиммунные реакции.** У 95 % пациентов с ПБХ в кровяном русле обнаруживают АМА. Они являются основным индикатором

аутоиммунных механизмов развития ПБХ, высокоспецифичными для данного заболевания. В 1982 г. методом молекулярного клонирования удалось идентифицировать кетоацидодегидрогеназный мукопротеиновый комплекс OADC, который является главным аутоантигеном ПБХ, ассоциированным с АМА. Установлено, что аутоантителами против компонентов OADC являются АМА-М2-аутоантитела, характерные для этого заболевания, а основными аутоантигенами OADC служат Е2-субъединицы пируватдегидрогеназного комплекса (PDC-E2), дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью (BCO-PDC-E2) и оксоглутаровая дегидрогеназа (OGDC-E2). В сыворотке крови у пациентов с ПБХ выявляют, как правило, аутоантитела, реагирующие с PDC-E2.

Комплекс PDC-E2 состоит из пептидов макроорганизма, которые вызывают иммунный ответ. Мишенью иммунного ответа и воспалительной реакции является эпителий желчных протоков (холангиоциты). АМА связываются с их апикальной мембраной, на поверхности которой локализованы белки HLA II класса, вследствие чего образуются активированные Т-лимфоциты. Аутореактивные Т-лимфоциты (CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты-хелперы, специфичные для PDC-E2) повреждают эпителиоциты желчных путей.

У части больных ПБХ, помимо АМА-М2, реагирующих только с PDC-E2, обнаруживают и АМА, вступающие в реакцию и с OGDC-E2, и с BCO-PDC-E2, но они менее специфичны для этого заболевания, так как определяются также у больных АИГ, при системной склеродермии и синдроме Шегрена.

**Внутрипечёночный холестаз** может быть внутридольковым (печёочно-канальцевым) и междольковым (дуктулярным). Междольковый холестаз развивается в результате деструкции междольковых желчных протоков (дуктул) и их постепенного исчезновения, что характерно для ПБХ.

Накапливающиеся в печени токсичные желчные кислоты вызывают некроз гепатоцитов за счёт повреждения митохондриальных мембран, уменьшения синтеза АТФ, накопления внутриклеточного кальция и стимуляции кальцийзависимых гидролаз, разрушающих цитоскелет гепатоцитов. Кроме того, они вызывают усиленный апоптоз гепатоцитов и холангиоцитов.

**Наследственность.** По данным эпидемиологических исследований генетическая отягощённость при ПСХ присутствует, однако она не является сильной.

**Факторы внешней среды** в развитии ПБХ изучены мало. Они указывают на связь заболевания со злостным курением: чем длительнее и интенсивнее курение (до 100 сигарет в день), тем выше риск развития болезни (показатель: "пачка/день"). У части больных определяется дефицит эстрогенов, что может служить одним из объяснений значительного преобладания среди них женщин. В патогенезе ПБХ придают значение действию ксенобиотиков (это чужеродные для организма человека вещества: фармакопрепараты, пестициды, органические соединения), которые метаболизируются в печени. Они оказывают прямое токсическое воздействие на печень, усиливая процессы апоптоза, вызывая некроз гепатоцитов и холангиоцитов с образованием аутоантигенов.

#### **Клиническая картина**

Наиболее частые симптомы в ранних стадиях ПБХ — общая слабость и повышенная утомляемость. Самый ранний специфический симптом — кожный зуд, усиливающийся в ночное время, который наблюдается у большей части больных и может появиться задолго до возникновения других симптомов, в связи с чем пациент длительно и безуспешно лечится у дерматолога. Однако, у части больных ПБХ может протекать бессимптомно до формирования цирроза печени. У них длительное время может наблюдаться изолированное повышение ЩФ, которое выявляется при обследовании по другому поводу.

В развернутую стадию у пациентов наблюдается желтуха, тёмно-коричневая пигментация кожи в межлопаточной области, которая со временем может распространяться на весь кожный покров, болевой синдром в правом подреберье, гепатоспленомегалия, формирование ксантом и ксантелазм. В последующем присоединяются симптомы, связанные с длительным холестазом, такие как боли в костях, патологические переломы, расшатывание и выпадение зубов на фоне остеопороза, обусловленного нарушением всасывания витамина D и кальция, расстройство сумеречного зрения и геморрагический синдром при дефиците витамина А и К, неврологические расстройства вследствие дефицита витамина Е. Также различные проявления синдромов нарушенного пищеварения и всасывания. Постепенно появляются признаки портальной гипертензии (варикозное расширение вен пищевода и желудка и кровотечения из них, асцит).

Основные осложнения ПБХ — холангиокарцинома и холелитиаз (до 40%).

У значительной части больных ПБХ сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, наиболее часто с синдромом Шегрена. Приблизительно в 25% случаев ПБХ сопровождается синдромом Рейно. Кроме этого в клинической картине могут присутствовать симптомы аутоиммунного тиреоидита, ограниченной склеродермии, фиброзирующего альвеолита, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, саркоидоза, язвенного колита, целиакии. У части больных наблюдается так называемый CREST-синдром, названный в соответствии с начальными буквами основных его проявлений: кальциноз кожи, синдром Рейно, эзофагит, склеродактилия, телеангиэктазии. Нередки разнообразные кожные симптомы, среди которых преобладает красный плоский лишай.

#### Диагностика

У пациентов отмечается повышение маркеров холестаза. В начале повышаются уровни ЩФ и ГГТ, которые остаются повышенными в течение всего заболевания. Билирубин в сыворотке крови повышается по мере прогрессирования болезни. Уровни трансаминаз (АЛАТ, АсАТ) также повышаются, однако активность, как правило, умеренная и редко превышает 5 норм. Содержание альбумина и протромбина в сыворотке крови в начале заболевания находится в пределах нормы и снижается в поздних стадиях заболевания. Отмечается повышение концентрации иммуноглобулинов, особенно IgM. АМА выявляют более чем в 90% случаев, при этом патогномичным для ПБХ считается нарастание титра антител более чем 1:40. Из 9 известных типов (M1–M9) антигенов АМА для диагностики ПБХ наиболее значимым является выявление АМА-M2 (основной антиген — PDC-E2). У 30% больных с ПБХ могут быть выявлены ПБХ-специфические ANA — anti-sp100 и anti-gp210. Обнаружение этих видов антител имеет клиническое значение: у АМА-негативных пациентов данные виды ANA можно использовать в качестве маркеров ПБХ.

В настоящее время при выявлении повышенного уровня ЩФ и наличии АМА в диагностическом титре более чем 1:40 или АМА-M2 проведение биопсии печени не является обязательным, но позволяет оценить активность и стадию заболевания. При отсутствии

специфических для ПБХ антител или при подозрении на сопутствующее заболевание печени (АИГ, неалкогольный стеатогепатит, поражение системным заболеванием) биопсия печени необходима.

#### Гистологическая картина

Наиболее широко для оценки тяжести ПБХ по гистологической картине используются две классификации: по Scheuer (1967 г.) и по Ludwig (1978 г.). Обе они выделяют 4 стадии заболевания с подкатегориями в зависимости от сочетания портального и перипортального воспаления, дуктулярной реакции и фиброза (4-я стадия — цирроз). Гистологически ПБХ представляет собой негнойный деструктивный холангит.

**Стадия 1** (портальная стадия по Ludwig и стадия повреждения желчных протоков — по Scheuer). Она характеризуется воспалительной деструкцией междольковых и септальных желчных протоков диаметром до 100 мкм. Инфильтраты портальных трактов представлены преимущественно лимфоцитами с небольшим включением нейтрофилов и эозинофилов. Паренхима печеночной дольки на этой стадии обычно остается интактной (рис. 4).

**Стадия 2** (перипортальная пролиферация по Ludwig и дуктулярная — по Scheuer). Воспалительный инфильтрат распространяется из портального тракта в центр дольки с формированием ступенчатых некрозов. Деструкция желчных протоков сопровождается их пролиферацией, что составляет характерную особенность этой стадии.

**Стадия 3** характеризуется фибротическими изменениями без образования регенераторных узлов по обеим системам гистологической градации. Сохраняются портальные и центрлобулярные инфильтраты.

**Стадия 4** представляет собой цирроз с нарушением долькового строения печени и формированием регенераторных узлов на фоне выраженных фибротических изменений.

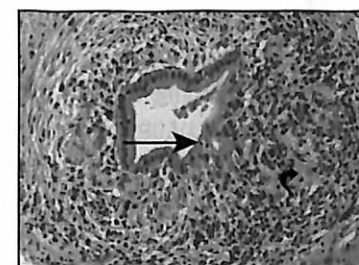


Рис. 4. ПБХ. Деструкция желчных протоков инфильтрирующими лимфоцитами (прямая стрелка). Справа от желчного протока не сформированная гранулёма (кривая стрелка). Заимствовано из [https://www.pathpedia.com/education/eatlas/histopathology/liver\\_and\\_bile\\_ducts/primary\\_biliary\\_cirrhosis\\_\(pbc\).aspx](https://www.pathpedia.com/education/eatlas/histopathology/liver_and_bile_ducts/primary_biliary_cirrhosis_(pbc).aspx)

В 2010 г. предложена новая система классификации стадий ПБХ на основании оценки активности хронического холангита и гепатита. Данная классификация стадий ПБХ по Nakamura опирается на три признака наиболее полно отражающих прогрессирование: фиброз, утрату желчных протоков и наличие орсеин-положительных гранул в гепатоцитах. Новая классификация превосходит прежнюю в прогнозировании исходов через 10 лет, в частности развития цирроза и его осложнений.

#### **Дифференциальная диагностика**

Дифференциальный диагноз ПБХ следует проводить со всеми причинами механической желтухи (конкременты, стриктуры, опухоли), с ПСХ (особенно серонегативный тип ПБХ), с АИГ, с холестатической формой вирусного гепатита, с лекарственным поражением печени, с IgG4-ассоциированным холангитом, с алкогольным и неалкогольным стеатогепатитами, с саркоидозом, с болезнью "трансплантат против хозяина", с ишемическим холангитом, с вариантами генетических холестатических синдромов.

Наибольший интерес вызывает IgG4-ассоциированный холангит. Это заболевание неизвестной этиологии, описанное сравнительно недавно, характеризуется биохимическими и холангиографическими признаками ПСХ, частым вовлечением внепечёночных желчных протоков, ответом на противовоспалительную терапию, сочетанием с аутоиммунным панкреатитом, повышенным уровнем IgG4 и инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками желчных протоков и печёночной ткани. Не ассоциировано с воспалительными заболеваниями кишечника.

#### **Лечение**

В связи с тем, что этиология заболевания неизвестна, лечение носит патогенетический и симптоматический характер.

На сегодняшний день наиболее эффективным считается урсодезоксихолевая кислота. Кислота оказывает холеретическое действие, даёт цитопротективный эффект (встраивание в фосфолипидный слой клеточной мембраны), антиапоптотический эффект (снижение концентрации ионизированного кальция в клетках, что предотвращает выход цитохрома С из митохондрий и блокирует, в свою очередь, активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов), иммуномодулирующее действие (снижение экспрессии молекул HLA

2-го класса на холангиоцитах и снижение продукции ИЛ-1, ИЛ-6, ИФН $\gamma$ ). Урсодезоксихолевая кислота — безопасный препарат, общепринятой дозировкой считается 13–15 мг/кг/сут; обычно применяется пожизненно.

Обетихолевая кислота<sup>1</sup> — полусинтетический аналог гидрофобных желчных кислот, высокоселективный по отношению к FXR (фарнезоидный рецептор X). FXR — ядерный лиганд-активирующий рецептор, обильно представленный в тканях, участвующих в энтерогепатической циркуляции желчных кислот и непосредственно регулирующий гены синтеза, секреции, транспорта и детоксикации и влияющий на воспаление, метаболическую регуляцию и фиброз печени. Обетихолевая кислота также вызывает экспрессию вырабатываемых слизистой кишечника гормонов и показана в дополнение к урсодезоксихолевой кислоте при недостаточном ответе на неё или как монотерапия при её непереносимости. Начальная доза 5 мг с последующим увеличением за 6 месяцев до 10 мг в зависимости от переносимости (возможно дозозависимое усиление зуда).

Будесонид — синтетический кортикостероид, обладающий минимальным по сравнению с преднизолоном побочным действием. Дозировка 6–9 мг/сут в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой улучшает биохимические показатели и гистологические проявления на ранних стадиях ПБХ, но неэффективен на поздних стадиях.

#### **Терапия симптомов ПБХ и его внепечёночных проявлений**

**Лечение кожного зуда.** Применение увлажняющих и охлаждающих мазей, также пациентам рекомендуют максимальное обрезать ногти, для того чтобы избежать расчёсывания кожных покровов в ночное время и вторичного инфицирования. Список эффективных препаратов для лечения кожного зуда представлен в таблице 6.

Холестирамин<sup>2</sup> (квестран) — неабсорбируемая анионообменная смола, применение которой позволяет уменьшить зуд более чем у 90% больных. Препарат связывает желчные кислоты, образуя не всасываемые в кишечнике комплексы и увеличивая их экскрецию

<sup>1</sup>Препарат не зарегистрирован на территории РФ; возможно тяжёлое поражение печени (предупреждение FDA от 21.09.2017).

<sup>2</sup>Исключён из Госреестра.

с фекальными массаами. Он применяется в дозе 4–16 г/сут по 4 г за 30 минут до и после завтрака, при увеличении дозы — по 4 г перед обедом и ужином. Препарат хорошо переносится, однако, имеет несколько побочных эффектов, таких как неприятный вкус, способность вызывать мальабсорбцию, запоры, анорексию и дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта. Также снижает усвоение витаминов А, D, Е, К.

Таблица 6. Приоритетное применение препаратов при лечении холестатического кожного зуда

Линия терапии	Препарат	Побочные эффекты	Дозировка	Уровень доказательной базы
1-я линия	Холестирамин	Нарушение всасывания питательных веществ и витаминов	4–16 г/сут до и после завтрака	II–2/B
2-я линия	Рифампицин	Гепатотоксичность	150–300 г/сут	I–2/A
3-я линия	Налтрексон	Гепатотоксичность	50 мг/сут	I–2/B
4-я линия	Сертралин	Гепатотоксичность, нефротоксичность	75–100 мг/сут	II–2/C
5-я линия	Индивидуальный подход, возможность эксперимента			

Рифампицин — антибактериальный препарат, который опосредованно через ядерный X-рецептор прегнана уменьшает токсичность желчных кислот. Препарат назначают в дозе 150–300 мг внутрь в 2 приёма. Рифампицин считается безопасным препаратом при кратковременном применении (не более двух недель). Основным побочным эффектом является гепатотоксичность, также может развиваться почечная недостаточность, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, тошнота и потеря аппетита.

Антагонисты опиатов — налмефин и налтрексон, воздействуя на опиоидные рецепторы, подавляют зуд у больных с хроническим холестазом. Терапию данными препаратами начинают с низких доз, чтобы избежать реакции, подобной синдрому отмены опиатов. Противопоказаниями являются острое повреждение печени и тяжёлая печёночная недостаточность. Опиат-антагонисты противопоказаны пациентам с наркотической зависимостью и тем, кто уже принимает опиоидные препараты.

Сертралин — селективный ингибитор обратного захвата серотонина, характеризуется антидепрессивным фармакологическим действием. Предполагается, что сертралин действует путём изменения концентрации нейромедиаторов в центральной нервной системе. Препарат назначают в дозе 75–100 мг/сут. Из побочных эффектов следует отметить гепатотоксичность и нефротоксичность, может вызывать сухость слизистой рта.

При отсутствии эффекта от стандартной терапии Европейская ассоциация по изучению болезней печени рекомендует практиковать индивидуальный подход. Возможно применение плазмафереза, альбуминового диализа с использованием молекулярно-абсорбирующей рециркулирующей системы, плазменной сепарации и поглощения анионов, ультрафиолетовой фототерапии, назо-билиарного дренирования и таких хирургических вмешательств, как частичное отведение желчи.

Стойкий и неустраняемый никакими терапевтическими методами зуд — один из синдромов ПБХ, при котором, согласно современным рекомендациям, показана трансплантация печени.

В плане перспектив лечения холестатического кожного зуда большой интерес вызывает открытие пептида, играющего ключевую роль в энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Это так называемый кишечный транспортёр желчных кислот (ileal bile acid transporter), который также известен как "апикальный натрий-зависимый желчный транспортёр". Этот протеин, преимущественно локализующийся в терминальном отделе тонкой кишки, служит главным посредником захвата конъюгированных желчных кислот, обеспечивая их возврат в печень через воротную вену, тем самым осуществляя энтерогепатическую циркуляцию. Открытие этого пептида привело к появлению нового класса препаратов, ингибирующих его действие, что приводит к снижению концентрации желчных кислот в системной циркуляции и уменьшению кожного зуда. В этом направлении проводятся клинические исследования.

**Лечение астенического синдрома.** Необходимо выявить другие заболевания и состояния, приводящие к астении (гипотиреоз, аутоиммунная анемия, сахарный диабет 2-го типа, расстройство сна, сопутствующая медикаментозная терапия, например приём бета-блокаторов). Применяют модафенил в случаях общей слабости, ассоциированной с чрезмерной дневной сонливостью. Важна психологическая поддержка.

**Лечение остеопороза.** Необходимо рекомендовать больным полноценное питание и устранение факторов риска (отказ от курения, физические упражнения). Назначают препараты витамина D, препараты кальция и бисфосфонаты. Бисфосфонаты — негормональные ингибиторы остеокластической костной резорбции, стимулирующие остеогенез и нормализующие баланс между резорбцией и восстановлением кости (увеличение минеральной плотности костей), их следует применять с осторожностью при варикозно расширенных венах пищевода. У женщин в постменопаузе эффективна гормональная заместительная терапия. При установлении диагноза ПБХ обязательно выполнение денситометрии с последующим ежегодным контролем.

**Коррекция дефицита жирорастворимых витаминов.** Применение препаратов кальция и витамина D при лечении остеопороза. Пероральное назначение водорастворимых форм витаминов А, Е и К в случаях наличия стеатореи или снижения уровня витаминов в крови. Профилактическое парентеральное введение витамина К перед инвазивными процедурами для предупреждения кровотечений или при увеличении протромбинового времени.

**Терапия портальной гипертензии.** Лечение проявлений портальной гипертензии при ПБХ не отличается от рекомендаций, предложенных при других заболеваниях печени.

**Трансплантация печени.** Остаётся методом выбора у больных ПБХ на стадии декомпенсированного цирроза печени. Отдалённые результаты после трансплантации более благоприятны, чем при других заболеваниях печени. После трансплантации печени отсутствует динамика АМА. Рецидив болезни после трансплантации наблюдается в среднем у 20% больных.

Нелеченый ПБХ имеет различный прогноз в зависимости от наличия или отсутствия клинической симптоматики к моменту диагностики. При бессимптомном течении продолжительность жизни больных достигает 15–20 лет и более. Появление симптомов существенно ускоряет течение заболевания.

### **Первичный склерозирующий холангит**

ПСХ — хроническое холестатическое заболевание печени, характеризующееся негнойным деструктивным воспалением, облитерацией и фиброзом внутри- и внепечёночных желчных протоков

и их сегментарной дилатацией, развитием билиарного цирроза, портальной гипертензии и печёночной недостаточности. Впервые о ПСХ сообщил в Hoffman (1867 г.), но традиционно история описания этого заболевания связывается с именем Delbet (1924 г.), который представил детальную клиническую картину ПСХ у одного из больных. Установление частой ассоциации ПСХ и хронических воспалительных заболеваний кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона) позволило производить целенаправленный поиск поражения желчных путей у данной категории больных с более ранней диагностикой ПСХ (на бессимптомной стадии).

### **Этиология и патогенез**

Этиология ПСХ неизвестна. Существует целый ряд различных моделей патогенеза, но гипотезы, которая объясняла бы все клинические симптомы и гистологические черты ПСХ, не существует. В развитии ПСХ предполагают участие как генетических, так и приобретённых факторов. Возможные этиопатогенетические факторы перечислены в таблице 7.

В последнее время, в медицинской литературе стала популярной гипотеза существования субпопуляции долгоживущих Т-лимфоцитов, хранящих информацию о ранее действовавших антигенах. Так называемые клетки памяти, присутствуя в печени и в кишечнике пациентов с ПСХ-ассоциированным с воспалительными заболеваниями кишечника, при стимуляции общими антигенами активируются и обеспечивают иммунный ответ.

### **Клиническая картина**

ПСХ может развиваться у представителей любой расы и возрастной группы, однако наиболее часто (до 70%) возникает у молодых мужчин.

Особенностью ПСХ является длительное отсутствие клинической симптоматики. Нередко первым шагом к установлению диагноза становится выявление повышенного уровня ЩФ при рутинном биохимическом исследовании крови.

Развернутая клиническая картина включает желтуху, кожный зуд, боли в животе, слабость, лихорадку, уменьшение массы тела в различных комбинациях. Лихорадка наблюдается далеко не у всех больных, обычно имеет перемежающийся характер и обусловлена, как правило, сопутствующим рецидивирующим бактериальным холангитом. Вероятно, аналогична причина и абдоминальных болей.

Таблица 7. Возможные механизмы патогенеза ПСХ

Патогенетические механизмы	Доказательство
Портальная бактериемия Портальная эндотоксемия Абсорбция кишечных токсинов Токсичные желчные кислоты Накопление и токсическое воздействие меди Вирусная инфекция Ишемическое повреждение	Реовирус 3-го типа, цитомегаловирус, ретровирусы
Гуморальный иммунитет	Увеличение циркулирующих иммунных комплексов, увеличение уровня иммуноглобулинов и низкие титры ANA/ASMA, pANCA
Клеточный иммунитет	Уменьшение циркулирующих периферических CD8 <sup>+</sup> Т-клеток, портальный Т-клеточный инфильтрат, увеличение числа активированных и Т-клеток памяти, увеличение числа $\gamma\delta$ Т-клеток, ограниченный Т-клеточный репертуар, аберрантная экспрессия HLA DR на клетках билиарного эпителия, коэкспрессия CD80 и HLA DR на клетках билиарного эпителия, увеличение циркулирующих и тканевосвязанных адгезивных молекул
Иммунные эффекторный механизмы	Увеличение экспрессии цитокинов в печени
Иммуногенетические механизмы	HLA взаимосвязи

На момент установления диагноза объективные клинические признаки заболевания обнаруживают у 75% больных. Наиболее частый симптом — гепатомегалия (55%), реже наблюдаются желтуха, спленомегалия, гиперпигментация и расчёсы. Ксантелазмы в отличие от ПБХ выявляются редко.

ПСХ ассоциируется с разнообразными заболеваниями и синдромами, многие из которых имеют аутоиммунный генез, что косвенно указывает на общность патогенетических механизмов. Наиболее часто встречаются ассоциации с воспалительными заболеваниями кишечника, такими как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона. Кроме этого, встречаются ревматоидный артрит, ретроперитонеальный фиброз, болезнь Пейрони, синдром Шегрена, системная склеродермия, гломерулонефрит, системная красная волчанка, узелковый периартериит, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, саркоидоз, полимиозит, анкилозирующий спондилит.

### Диагностика

Для ПСХ характерно повышение ЩФ, обычно повышена концентрация билирубина. Повышение сывороточных трансаминаз наблюдается у большинства больных, как правило, не более 5 норм. Основным серологическим маркером ПСХ является выявление pANCA. Золотым стандартом в диагностике ПСХ служит ЭРХПГ. Однако данный метод, являясь инвазивной диагностикой, имеет определённые осложнения. При ЭРХПГ обнаруживаются мультифокальные кольцевидные стриктуры внутри- и внепечёночных желчных протоков, чередующиеся с участками нормального диаметра — симптом бус или чётков. В патологический процесс могут вовлекаться желчный пузырь и пузырный проток.

В последние 10 лет все более широко стала использоваться МРХПГ. Связанно это с тем, что МРХПГ неинвазивный, высокоинформативный и более безопасный метод, который исключает возможность развития острого панкреатита, осложнения встречающегося при проведении ЭРХПГ. Однако при проведении МРХПГ невозможно выбрать место для проведения биопсии, а также одномоментно перевести диагностическую процедуру в лечебное вмешательство при обнаружении причины обструкции, например, камня, стеноза или опухоли.

### Гистологическая картина

Многообразие морфологических изменений при ПСХ обусловлено неравномерностью поражения желчных протоков и служит препятствием для широкого использования биопсии печени. С определённой долей условности можно выделить 4 морфологические стадии развития ПСХ.

**Стадия 1** (портальная) — портальный гепатит, изменения желчных протоков, минимальное перипортальное воспаление, портальные тракты не расширены.

**Стадия 2** (перипортальная) — перипортальное воспаление, фиброз, расширение портальных трактов, отёк и фиброзирование портальных трактов, пролиферация желчных протоков, фиброзирующий, лимфоцитарный или полиморфный холангит (рис. 5).

**Стадия 3** (септальная) — септальный фиброз с мостовидными некрозами или без них, выраженные изменения желчных протоков или их исчезновение, ступенчатые некрозы, отложение меди (рис. 6).



Очень важно раннее установление этиологического фактора лекарственного поражения печени в связи с высоким риском прогрессирования заболевания в том случае, если препарат не будет отменён.

### Патогенез

Лекарственные средства, поступающие в печень, должны быть жирорастворимыми, чтобы пройти мембрану кишечного эпителия. В печени они переходят в водорастворимые соединения для выведения с мочой и желчью. Биотрансформация лекарственного препарата в печени проходит 2 фазы:

- гидрокселирование или окисление под влиянием ферментных систем гладкого эндоплазматического ретикулама (оксигеназы, цитохром С редуктазы, цитохром P<sub>450</sub>),
- конъюгация с эндогенными молекулами.

Метаболизм лекарств в печени зависит от активности ряда ферментов, скорости печёночного кровотока, способности лекарств связываться с белками плазмы.

Механизмы повреждения печёночной ткани различны и реализуются через прямое токсическое действие самих лекарственных препаратов или метаболитов на гепатоциты с последующим их некрозом, нарушением обмена билирубина на всех этапах его продукции из гема до экскреции в желчные протоки, дилатацией синусоидов или веноокклюзией. Кроме того, выделяют поражения печени, обусловленные идиосинক্রазией к лекарственным средствам, которые возникают независимо от дозы препаратов. В основе идиосинক্রазии лежат иммуноопосредованные реакции, ведущие к повреждению мембраны гепатоцитов, и токсическое действие метаболитов, нарушающих внутриклеточные функции или мембрану клетки.

Молекулярные механизмы лекарственных поражений печени:

- перекисное окисление липидов,
- денатурация белков,
- истощение запасов АТФ,
- нарушение функций митохондрий,
- образование свободных радикалов,
- образование гаптеннов,
- связывание с ядерными и цитоплазматическими молекулами,
- блокада транспортной РНК,

- связывание с мембранными рецепторами,
- нарушение гомеостаза кальция,
- разрушение клеточного цитоскелета.

Риск лекарственного поражения печени возрастает при наличии хронического диффузного заболевания печени любой этиологии.

### Классификация лекарственных поражений печени

Патология	Препараты
<i>Острые поражения</i>	
Острый гепатит	Дапсон, дисульфирам, изониазид, индометацин, фенитоин, сульфаниламидные препараты
Фульминантная печёночная недостаточность	Парацетамол, фиазуридин, кетоконазол, флуконазол, галотан, изониазид, метилдопа, никотиновая кислота, нитрофурантоин, пропилтиоурацил, вальпроевая кислота, флутамид
Внутрипечёночный холестаз	Амитриптилин, ампициллин, карбамазепин, аминазин, циметидин, ранитидин, каптоприл, эстрогены, триметоприм/сульфаметоксазол, тиабендазол, толбутамид
Смешанная (воспалительно-холестатическая)	Карбамазепин, хлорпропамид, диклоксациллин, метамизол натрия, диклофенак, напроксен, фенилбутазон, сулиндак, фенитоин, тиоридазин
Гранулематозный гепатит	Аллопуринол, дапсон, диазепам, дилтиазем, гидралазин, пенициллин, фенилбутазон, фенитоин, хинидин, прокаинамид, сульфаниламидные препараты
Макровезикулярный стеатоз	Глюкокортикоиды, L-аспарагиназа, метотрексат, моноциклин, нифедипин, полное парентеральное питание
Микровезикулярный стеатоз	Амиодарон, ацетилсалициловая кислота, азидотимидин, диданозин, фиазуридин, пироксикам, тетрациклины, толметин, вальпроевая кислота
Синдром Бадда—Киари	Эстрогены
Ишемический гепатит	Никотиновая кислота, метилendioксиамфетамин
<i>Хронические поражения</i>	
Хронический гепатит	Метилдопа, изониазид, нитрофурантоин
Стеатогепатит	Амиодарон, диэтилстильбэстрол, полное парентеральное питание

Патология	Препараты
<b>Хронические поражения</b>	
Фиброз/цирроз	Метилдопа, изониазид, метотрексат
Пелиоз	Анаболические и андрогенные стероиды, азатиоприн, гидроксикарбамид, оральные контрацептивы, тамоксифен
Фосфолипидоз	Амиодарон, пергексилин, дилтиазем, нифедипин
Деструктивный холангит	Аминазин, галоперидол, прохлорперазин
Склерозирующий холангит	Флоксуридин
Веноокклюзионная болезнь	Азатиоприн, бусульфан, циклофосфамид, даунорубин, тиогуанин, алкалоиды пирролизидина
<b>Опухоли</b>	
Фокальная нодулярная гиперплазия	Эстрогены, оральные контрацептивы
Аденома	Эстрогены, оральные контрацептивы
Гепатоцеллюлярная карцинома	Анаболические и андрогенные стероиды
Холангиокарцинома	Торотраст
Гепатобластома	Эстрогены
Ангиосаркома	Мышьяк, винилхлорид, торотраст

### Клиническая картина

По клиническим, биохимическим, серологическим и гистологическим проявлениям хронический лекарственный гепатит чрезвычайно напоминает хронический АИГ. При отмене лекарственной терапии состояние больных, как правило, улучшается.

Хронический активный лекарственный гепатит может развиваться латентно, без эпизода острого гепатита при многолетнем приёме метилдопы. После отмены препарата состояние больных улучшается.

Нитрофурантоин также может вызывать хронический гепатит, чаще у женщин в сроки от 4 недель до 11 лет после начала приёма лекарства.

### Диагностика

Не существует однозначных тестов, позволяющих подтвердить лекарственный генез поражения печени. Именно поэтому важнейшим моментом является оценка причинно-следственных связей

между лекарственным средством и фактом повреждения печени. К основным диагностическим шкалам, используемым в мире для оценки причинности лекарственного поражения печени, относится шкала RUCAM (2016 г.). В современном виде эта шкала состоит из двух частей, по которым отдельно оцениваются гепатоцеллюлярные и холестатические поражения печени (Приложение). Оценка по шкале RUCAM включает следующие компоненты:

- временной интервал между началом заболевания и началом применения лекарственного средства,
- течение заболевания после отмены препарата,
- наличие специфических факторов риска,
- использование других потенциально гепатотоксических лекарственных средств,
- исключение других причин заболевания печени,
- известная потенциальная гепатотоксичность предполагаемого лекарственного средства,
- реакция на повторное применение предполагаемого препарата.

Каждый признак оценивается в баллах. Сумма баллов позволяет оценить гепатотоксичность как маловероятную, возможную и высоко вероятную.

Лекарственные поражения печени наиболее часто обуславливают антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, сердечно-сосудистые, нейро- и психотропные средства. Следует исходить из того, что повреждение печени может вызвать любое лекарство. Опрашивая больного или его родственников, следует выяснить дозу, способ и продолжительность приёма препаратов, применение их в прошлом.

Заболевание обычно проявляется через 5–90 дней после начала приёма препарата. О положительном эффекте отмены препарата говорят в тех случаях, когда происходит снижение активности трансаминаз на 50% в течение 8 дней после прекращения его приёма. В последующем приём препарата не допустим. Повторное поражение печени при случайном приёме служит доказательством гепатотоксичности препарата.

Необходимо провести дифференциальную диагностику с вирусными гепатитами, аутоиммунными заболеваниями печени, обструкцией желчных путей алкогольным поражением печени, неалкогольным стеатогепатитом, ишемическим гепатитом, первичным

раком печени, метастатическим поражением, сосудистыми и генетическими заболеваниями печени.

В затруднительных случаях в диагностике может помочь биопсия печени. Для лекарственных поражений печени характерны жировая печень, гранулёмы, поражение желчных протоков, зональный некроз, неспецифические изменения гепатоцитов.

### Лечение

В настоящее время нет универсальных препаратов, рекомендованных для лечения лекарственного гепатита. Тем не менее, возможно применение таких гепатопротекторов как адеметионин, урсодезоксихолевая кислота, бициклол, глицирризиновая кислота. В тяжёлых случаях следует рассмотреть возможность назначения глюкокортикостероидов. В большинстве ситуаций острых лекарственных поражений печени отмена "причинного" препарата — достаточное условие для обратного развития патологических изменений. Иногда, с целью выведения из организма препарата и его токсичных метаболитов показано проведение дезинтоксикационной инфузионной терапии и методов экстракорпоральной гемокоррекции (плазмаферез, гемосорбция, методы заместительной почечной терапии).

## Болезнь Вильсона

Болезнь Вильсона (Вильсона—Коновалова, гепатоцеребральная дистрофия, гепатолентикулярная дегенерация) — редкое наследственное заболевание, связанное с нарушением обмена меди и избыточным её накоплением в различных органах и тканях, преимущественно проявляющееся симптоматикой поражения печени и центральной нервной системы. Заболевание наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу. В 1993 г. впервые был изолирован ген болезни Вильсона, расположенный в 13 хромосоме (ген *ATP7B*). Продукт гена болезни Вильсона представляет собой транспортирующий Р-тип АТФазного протеина. Частота гетерозиготного носительства гена составляет 1 на 90 человек. Болезнь Вильсона распространена с приблизительной частотой 30 на 1 000 000. Следует отметить, что наиболее часто ген болезни Вильсона встречается в романо-германской популяции, где частота гомозиготных форм

носительства составляет более чем 1,5 на 30 000 новорожденных. Со времени выявления гена было описано более 40 его мутаций, что позволяет объяснить различную степень нарушения транспорта меди и различия в клинической картине в семьях больных болезнью Вильсона. У гетерозиготных носителей гена заболевание не развивается, хотя при биохимическом исследовании выявляются субклинические изменения метаболизма меди.

Несмотря на то, что заболевание встречается относительно редко, всем пациентам до 30 лет с поражением печени всегда требуется исключить болезнь Вильсона, поскольку отсутствие правильной терапии ускоряет летальный исход.

В настоящее время используется классификация болезни Вильсона, основанная на клинических признаках:

- бессимптомная форма,
- печёночная форма,
- церебральная форма,
- смешанная форма.

Согласно классификации Н.В. Коновалова, распознают 5 форм гепатоцеребральной дистрофии (1960 г.) в зависимости от вовлечения в патологический процесс печени и центральной нервной системы и характера экстрапирамидной симптоматики.

■ *Брюшная (абдоминальная) форма* — тяжёлое поражение печени, приводящее к смерти раньше появления симптомов со стороны нервной системы; заболевают дети. Её продолжительность от нескольких месяцев до 3–5 лет при отсутствии терапии.

■ *Ригидно-аритмогиперкинетическая или ранняя форма* — отличается быстрым течением; начинается также в детском возрасте. В клинической картине преобладают мышечная ригидность, приводящая к контрактурам, бедность и замедленность движений, хореоатетодные или торсионные насильственные движения. Характерны дизартрия и дисфагия, судорожный смех и плач, аффективные расстройства и умеренное снижение интеллекта. Заболевание длится 2–3 года, без лечения заканчивается летально.

■ *Дрожательно-ригидная форма* — встречается чаще других; начинается в юношеском возрасте. Протекает медленнее с периодическими ремиссиями и внезапными ухудшениями, сопровождающимися субфебрильной температурой. Характеризуется одновременным развитием тяжёлой ригидности и дрожания, дрожание очень ритмичное (2–8 дрожаний в секунду), резко усиливается при

статическом напряжении мышц, движениях и волнении, в покое и во сне исчезает. Иногда обнаруживаются атетодные хореоформные насильственные движения; наблюдаются также дисфагия и дизартрия. Средняя продолжительность жизни около 6 лет.

■ *Дрожательная форма* — начинается в возрасте 20–30 лет, протекает довольно медленно (10–15 лет и больше). Дрожание резко преобладает, ригидность появляется лишь в конце болезни, в ряде случаев наблюдается гипотония мышц; отмечается амимия, медленная монотонная речь, тяжёлые изменения психики, частые аффективные вспышки. Наблюдаются эпилептиформные припадки.

■ *Экстрапирамидно-корковая форма* — встречается реже других форм. Типичные для гепато-церебральной дистрофии нарушения в дальнейшем осложняются апоплектиформно развивающимися пирамидными парезами, эпилептиформными припадками и тяжёлым слабоумием (обнаруживаются обширные размягчения в коре больших полушарий). Средняя продолжительность 6–8 лет, заканчивается летально.

#### Патогенез

Ранее полагали, что генетический дефект при болезни Вильсона, заключается в уменьшении выработки церулоплазмينا. Однако ряд факторов противоречил этому положению. Во-первых, у некоторых пациентов с доказанной болезнью Вильсона уровень церулоплазмينا оставался в норме. Во-вторых, у гетерозиготов уровень церулоплазмينا может быть значительно уменьшен, но болезнь Вильсона у них не развивается. В-третьих, тяжесть клинических проявлений болезни не коррелирует с сывороточным содержанием церулоплазмينا. В-четвёртых, назначение церулоплазмينا не устраняет дефекты метаболизма меди. В-пятых, ген ответственный за синтез церулоплазмينا находится на 3, а не на 13 хромосоме.

У пациентов с болезнью Вильсона отмечается значительное снижение экскреции меди с желчью, в основном за счёт лизосомальной фракции, что приводит к накоплению меди в гепатоците, при этом интестинальная абсорбция не нарушена. Снижение экскреции меди с желчью вызвано дефицитом или полным отсутствием продукта гена болезни Вильсона, определяющего транспорт меди в аппарат Гольджи и её последующее выделение в желчь. При этом нарушается процесс включения меди в апоцерулоплазмин, что характеризуется низким содержанием церулоплазмينا в сыворотке

крови, которое имеет диагностическое, а не патогенетическое значение.

Накапливаясь в клетках, медь катализирует образование свободных радикалов и запускает процесс перекисного окисления липидов. Это приводит к нарушению функции плазматической мембраны, мембраны митохондрий, выходу лизосомальных ферментов в клетку, нарушению функционирования ДНК и белков, снижению содержания антиоксидантов (глутатион, витамина Е). Образующийся в результате перекисного окисления липидов малоновый диальдегид стимулирует синтез коллагена, способствуя фиброгенезу. Кроме того, накопление меди в хвостатом ядре и скорлупе приводит к появлению психической и неврологической симптоматики.

#### Клиническая картина

Клинические проявления заболевания дебютируют в возрасте 6–25 лет. После рождения ребёнка с дефектным геном болезни Вильсона медь начинает накапливаться первоначально в печени, в связи с чем печёночная манифестация заболевания является наиболее частой — около 40% всех случаев. После того как печень насыщается, медь начинает откладываться в других органах и системах, и, прежде всего, в центральной нервной системе. Неврологическая и психическая манифестации наблюдаются у 10% больных. Двигательные расстройства, напоминающие паркинсонизм или хорею, неустойчивое настроение, трудности при письме и в повседневном общении могут быть первыми симптомами болезни Вильсона, которые приводят пациента к неврологу. У некоторых пациентов происходит сочетание печёночной и неврологической (или психической) симптоматики. У 15% больных заболевание проявляется гематологическими синдромами, прежде всего гемолитической анемией. Отложение меди в десцеметовой мембране роговицы проявляется формированием колец Кайзера—Флейшера (рис. 6). В роговице накопление меди наступает практически одновременно с появлением нейропсихической симптоматики (после насыщения медью печени). Поэтому кольцо Кайзера—Флейшера может отсутствовать у лиц с печёночной манифестацией заболевания. При болезни Вильсона также могут поражаться другие органы и ткани: почки, кожа, сердце, костно-суставная и эндокринная системы.

Собственно изменения печени многообразны — от гепатита с минимальными проявлениями до фульминантного гепатита с гемолизом на фоне цирроза печени (рис. 7).

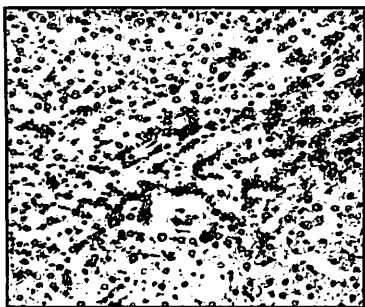


Рис. 7. Болезнь Вильсона. Содержание медьсодержащих веществ повышено (рубеновая кислота, родамин). Заимствовано из <https://basicmedicalkey.com/wilson-disease-3/>

Внепечёночные проявления болезни Вильсона могут быть представлены катарактой в виде подсолнуха, голубым (но не цианотичным) прокрашиванием основания ногтей, меланозом кожи в области края большеберцовой кости, гемолитической анемией, изменениями мочевого остатка, артритом, остеопорозом, витамин D резистентным рахитом, кардиомиопатией, гипопаратиреозом, аменореей, тестикулярной дисфункцией, рабдомиолизом, панкреатитом.

### Диагностика

Скрининг на болезнь Вильсона—Коновалова должен проводиться у детей в возрасте от 2 до 18 лет, имеющих необъяснимое повышение сывороточных аминотрансфераз, проявления фульминантной печёночной недостаточности, хронического гепатита, цирроза печени, неврологические нарушения неустановленной этиологии, Кумбс-негативную гемолитическую анемию, отягощённый семейный анамнез по болезни Вильсона—Коновалова. Диагностика базируется на комбинации клинических симптомов, данных лабораторного обследования и молекулярно-генетического тестирования.

Точный диагноз болезни Вильсона—Коновалова можно установить на основании ряда критериев:

- кольцо Кайзера—Флейшера (выявляет окулист при осмотре с использованием щелевой лампы) — следует иметь в виду, что у 50% пациентов с болезнью Вильсона кольцо отсутствует, а при ПБХ выявляется лишь у части пациентов;
- отчётливое снижение концентрации церулоплазмينا (<20 мг/дл);
- повышенная суточная экскреция меди с мочой (>100 мкг);
- увеличение содержания меди в ткани печени (>250 мкг на 1 г сухого вещества);
- молекулярно-генетическое тестирование с целью выявления мутаций гена *ATP7B*.

### Лечение

Используется назначение диеты, которая направлена на уменьшение поступления меди в организм. Из рациона исключаются продукты с высоким содержанием меди (баранина, курица, утка, колбаса, рыба, ракообразные, шампиньоны, кресс-салат, щавель, лук-порей, редис, бобовые, орехи, чернослив, каштаны, шоколад, какао, мед, перец), используется ионизированная или дистиллированная вода.

Препаратом выбора является D-пеницилламин. Начальная доза обычно составляет 500 мг/сут с постепенным повышением её до 1500–2000 мг/сут и более при условии хорошей переносимости. Поддерживающая доза препарата составляет 20 мг/кг/сут. Поскольку D-пеницилламин является специфическим антагонистом пиридоксина, больному назначают витамин B6 по 25 мг ежедневно. Коррекция дозы препарата производится по мере снижения уровня экскреции меди с мочой. Побочные эффекты терапии развиваются в 30% наблюдений. У 25–30% пациентов развивается острая аллергическая реакция в виде сыпи, лихорадки, крапивницы. Возможно развитие аутоиммунных заболеваний, снижение устойчивости к инфекциям и прочее. Терапия пожизненная.

Существуют также альтернативные схемы терапии, которые используются при непереносимости D-пеницилламина. Сульфат или ацетат цинка по 50 мг 3 раза в сутки строго за 1 час до еды или питья. Цинк блокирует всасывание меди в кишечнике, и не оказывает хелатообразующего действия.

Тетраэтилтетрамин по 800 мг 3 раза в сутки, переносимость препарата хорошая, побочные эффекты редки (на территории РФ препарат не зарегистрирован).

При прогрессировании печёночной недостаточности выполняют трансплантацию печени. Показатели однолетней выживаемости после трансплантации составляют около 70%. При отсутствии трансплантации печени выживаемость составляет единичные случаи.

### Наследственный гемохроматоз

Наследственный гемохроматоз (пигментный цирроз печени, бронзовый диабет) — тяжёлое мультисистемное заболевание, обусловленное генетическими дефектами, определяющими повышение

всасывания железа в желудочно-кишечном тракте, его накопление в тканях организма и, как правило, приводящее к нарушению функции печени, поджелудочной железы, сердца, гипофиза.

Из всех наследственно обусловленных заболеваний печени гемохроматоз встречается наиболее часто. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. При выявлении признаков диффузного поражения печени в любом возрасте необходимо проведение дифференциально-диагностического поиска, в круг которого входит и наследственный гемохроматоз.

Наследственный (первичный) гемохроматоз входит в группу заболеваний, обозначаемых как "синдромы перегрузки железом". Наиболее распространённой формой гемохроматоза является HFE гемохроматоз.

#### Классификация болезней, сопровождающихся синдромом перегрузки железом

##### 1. Гемохроматозы (первичные, наследственные):

- HFE гемохроматоз (связанный с мутацией гена *HFE*),
- ювенильный гемохроматоз (связанный с мутацией гена *HJV* (гемоювелина)),
- HAMP гемохроматоз (связанный с мутацией гена гепсидина),
- TFR2-зависимый гемохроматоз (мутация рецептора трансферрина 2),
- ферропортин-зависимый гемохроматоз (мутация гена ферропортина).

##### 2. Вторичная перегрузка железом (вторичные гемохроматозы и гемосидерозы):

- анемии, сопровождающиеся значительной перегрузкой железа:
  - массивный неэффективный эритропоэз (тяжёлые бета-талассемические синдромы, сидеробластные анемии, врожденные дизэритропоэтические анемии);
  - рефрактерные гипопластические анемии (при хронической почечной недостаточности, чистой красноклеточной аплазии, апластических и миелопластических синдромах);
- заболевания, протекающие с умеренной перегрузкой железа:
  - хронические болезни печени (алкогольный цирроз, порто-кавальные анастомозы);

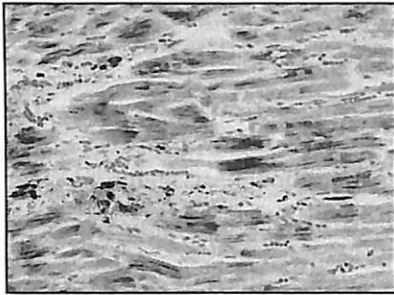
- врождённая атрансферринемия;
- поздняя кожная порфирия;
- местная перегрузка железом:
  - лёгочная перегрузка железом (идиопатический лёгочный гемосидероз);
  - почечная перегрузка железом (пароксизмальная ночная гемоглобинурия, серповидно-клеточная анемия);
- другие виды перегрузки железом:
  - африканская перегрузка железом;
  - ацерулоплазминемиа.

#### Генетика и патогенез

Ген *HFE* расположен на коротком плече 6-й хромосомы. У больных классической формой заболевания происходит мутация гена *HFE* — замена цистеина на тирозин в 282 положении (C282Y). Основное нарушение метаболизма железа в результате произошедшей мутации — увеличение всасывания железа в тонкой кишке, приводящее к его массивному поступлению в кровотоки и накоплению в органах-мишенях.

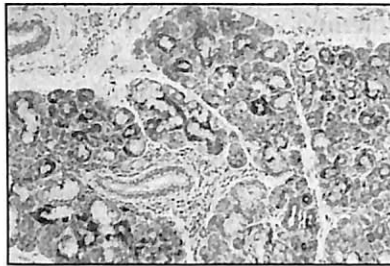
Экзогенное железо поступает в организм с пищей обычно в количестве 10–15 мг. Ежедневно всасывается и выделяется 0,5–2,0 мг железа, а общее количество в организме составляет 4,0–4,5 г. Железо входит в состав гемоглобина, миоглобина, цитохромов, каталазы, ферритина, гемосидерина, трансферрина и реутилизируется на 97%, повторно включаясь в метаболизм гема. 3% железа поступают с пищей, всасывание происходит в основном в двенадцатиперстной кишке. В кровеносном русле железо связывается с трансферрином и доставляется к органам и тканям, кроме того, часть связывается с ферритином и остаётся в энтероците. Активность всасывания прямо пропорциональна уровню насыщения трансферрина крови железом. Железо хранится в виде комплекса с ферритином, который образуется в клетках системы мононуклеарных фагоцитов.

Больные наследственным гемохроматозом накапливают железо в организме 15–40 г, что в 5–10 раз больше нормы, при этом запасы железа увеличиваются в 20–50 раз. Такое значительное накопление железа в организме происходит на протяжении многих лет, поэтому большинство больных в период диагностики находятся в возрасте 40–60 лет. У больных наследственным гемохроматозом всасывание железа непропорционально повышено относительно его содержания



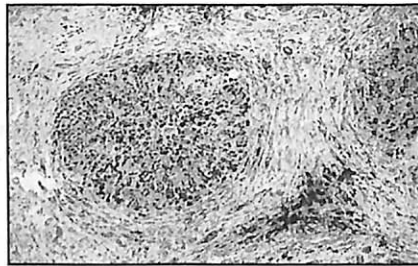
**Рис. 8.** Отложения железа в миокарде. Заимствовано из <https://path.upmc.edu/cases/case77/images/micro4>.

в рационе. Железо депонируется во многих органах, включая сердце (рис. 8), печень, поджелудочную железу (рис. 9), суставы, кожу, половые железы и другие эндокринные органы, а основным местом накопления является печень (рис. 10). Существует несколько путей разрушения клеток железом, содержащимся в них в избытке. Ионы железа взаимодействуют с кислородом, образуя высокоактивные соединения, которые вызывают повреждение клетки. Кроме того, железо катализирует процессы перекисного окисления липидов, способствует истощению запасов витамина Е и С, снижению уровня глутатиона и стимулирует синтез коллагена.



**Рис. 9.** Отложения железа в островках Лангерганса поджелудочной железы. Заимствовано из <https://peir.path.uab.edu/library/picture.php?/11414/category/9>

в рационе. Железо депонируется во многих органах, включая сердце (рис. 8), печень, поджелудочную железу (рис. 9), суставы, кожу, половые железы и другие эндокринные органы, а основным местом накопления является печень (рис. 10). Существует несколько путей разрушения клеток железом, содержащимся в них в избытке. Ионы железа взаимодействуют с кислородом, образуя высокоактивные



**Рис. 10.** Отложения железа в цирротической печени (синий цвет) при наследственном гемохроматозе. Заимствовано из <https://webpath.med.utah.edu/LIVENTML/LIVER076.html>

### Клиническая картина

При наследственном гемохроматозе пациенты могут предъявлять жалобы на слабость, утомляемость, боли в правом подреберье, снижение полового влечения, импотенцию, снижение массы тела, боли в области сердца, сердцебиения, одышку, артралгии. При объективном обследовании часто выявляют гепатомегалию, меланодермию (пигментация кожных покровов), а также гипергликемию, глюкозурию (рис. 11). Сочетание кожных проявлений с симптомами сахарного диабета позволили обозначить данную болезнь как "бронзовый диабет". При декомпенсации функции печени появляются при-

знаки свойственные циррозу. Кроме того, у пациентов можно выявить симптомы пневмосклероза, застойной сердечной недостаточности, аритмии, артропатии.

В клинической практике различают четыре стадии развития наследственного гемохроматоза:

**Стадия 1** (латентная) — характеризуется наличием генетического дефекта, без симптомов перегрузки железом.

**Стадия 2** (бессимптомная) — характеризуется лабораторными признаками синдрома перегрузки железом.

**Стадия 3** — синдром перегрузки железом с ранними симптомами (слабость, недомогание, апатия и другие проявления астенического синдрома).

**Стадия 4** — синдром перегрузки железа с поражением органов-мишеней.

### Диагностика

Диагноз наследственного гемохроматоза может быть установлен на основании критериев:

- повышение уровня сывороточного железа,
- повышение насыщения трансферрина железом,
- повышение концентрации ферритина в сыворотке крови,
- повышение количества железа в печени (печёночный индекс железа),
- положительная окраска биоптата печени по Перлсу,
- генетический анализ.

### Лечение

Лечение гомозиготных больных проводится до развития осложнений, связанных с синдромом перегрузки железом. Проводятся еженедельные кровопускания в объёме не менее 500 мл до нормализации уровня ферритина в сыворотке крови, после чего кровопускания проводятся в индивидуальном режиме, обычно 4–6 кровопусканий в год в объёме 500 мл каждое. Для контроля за эффективностью лечения используется не уровень сывороточного



**Рис. 11.** Пациент с наследственным гемохроматозом, серый оттенок кожи (сравните цвет лица больного с цветом руки врача). Заимствовано из <https://medicine.academic.ru/3797/Hemochromatosis>

железа, а содержание ферритина. Использование хелатообразующих препаратов (деферроксамин, деферазирокс) в настоящее время признано нецелесообразным, так как даже при однократном кровопускании выводится приблизительно в 10 раз больше железа, чем при использовании хелаторов.

У пациентов с терминальной стадией цирроза и/или гепатоцеллюлярной карциномы единственным методом лечения является трансплантация печени.

Удаление железа до развития цирроза или диабета предотвращает отрицательные последствия наследственного заболевания и связано с нормальной продолжительностью жизни. Причинами смерти больных с наследственным гемохроматозом являются печёночная недостаточность, пищеводно-желудочные кровотечения на фоне цирроза печени. Кроме того, у данной категории пациентов возможно развитие первичного рака печени. Ввиду этого важны контроль содержания  $\alpha$ -фетопротейна и эхография печени.

### Дефицит $\alpha_1$ -антитрипсина

В настоящее время дефицит  $\alpha_1$ -АТ является первым по частоте врождённым метаболическим дефектом, вызывающим холестази и цирроз печени у детей.  $\alpha_1$ -АТ представляет собой гликопротеин. Основная часть сывороточного  $\alpha_1$ -АТ синтезируется в печени. Он присутствует в дуоденальном и бронхиальном секрете, цереброспинальной жидкости, в материнском молоке, а также ингибирует трипсин и другие протеазы, такие как химотрипсин, панкреатическая эластаза, урокиназа, фактор Хагемана и протеазы полиморфно-ядерных лейкоцитов. Его недостаточность приводит к повышению активности протеаз, в особенности эластазы нейтрофилов. Высокая активность последней вызывает "протеолитическую атаку" в лёгких и приводит к развитию эмфиземы. Следует учитывать, что уровень  $\alpha_1$ -АТ в сыворотке может повышаться при воспалении, опухолях, беременности и приёме эстрогена.

Следует уточнить, что в настоящее время недостаточностью  $\alpha_1$ -АТ обозначают снижение ингибитора протеазы ниже 30% от нормального содержания в сыворотке крови.  $\alpha_1$ -АТ кодируется геном, расположенным в длинном плече 14-й хромосомы. Тип наследова-

ния — аутосомно-кододоминантный. Номенклатура фенотипов  $\alpha_1$ -АТ, как и других ингибиторов протеаз — Pi (protease inhibitor), основывается на электрофоретической подвижности белка. Нормальный белок обозначается буквой М, быстро перемещающийся F, медленно перемещающийся Р и S и самый медленный Z. Нормальный фенотип обозначается PiMM. Цирроз печени, вторичный по отношению к дефициту  $\alpha_1$ -АТ, развивается при фенотипе PiZZ.

### Патогенез

Поражение печени связывается не с "протеолитической активностью", которая характерна для поражения лёгких, и ранее рассматривалась как модель повреждения печени, а с самим накоплением  $\alpha_1$ -АТ в ткани печени. При фенотипе PiZZ мутантный  $\alpha_1$ -АТ полимеризуется в эндоплазматическом ретикулуме, что делает невозможным его экскрецию и приводит к накоплению в гепатоците. Факторами, способствующими полимеризации и накоплению мутантного белка в ткани печени, являются повышение температуры тела и угнетение деградации  $\alpha_1$ -АТ.

### Клиническая картина

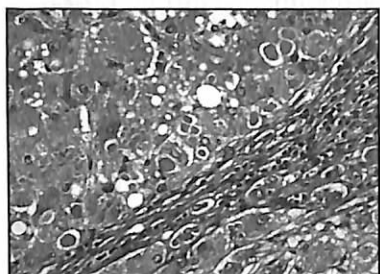
Дефицит  $\alpha_1$ -АТ приводит к поражению печени у новорожденных, детей и взрослых, ранней эмфиземе лёгких у взрослых, мембранозно-пролиферативному гломерулонефриту, фиброзу поджелудочной железы. Поражение печени развивается при фенотипах PiZZ и PiMZ. В первые годы жизни уже имеются изменения биохимических параметров сыворотки крови (повышение уровня АлАТ), а у некоторых возможно развитие тяжёлой паренхиматозной желтухи. Со временем формируется цирроз печени, который долгое время может оставаться компенсированным, но у 25–30% пациентов неуклонно прогрессирует, приводя к смерти (до 25% в детском возрасте). В то же время частота развития цирроза к 50 годам составляет 18%.

### Диагностика

Диагноз устанавливается на основании определения фенотипа дефицита  $\alpha_1$ -АТ в сыворотке крови. Пренатальная диагностика основана на анализе амниотической жидкости: в норме активность  $\alpha_1$ -АТ составляет в ней 10% от активности в сыворотке.

### Гистологическая картина

Морфологические изменения в печени зависят от стадии заболевания. У новорожденных отмечаются следующие изменения: гигантские клетки, холестаза, умеренный стеатоз, портальный фиброз, пролиферация желчных протоков. При дальнейшем прогрессировании заболевания развивается выраженный портальный фиброз и цирроз печени.



**Рис. 12.**  $\alpha_1$ -АТ недостаточность. Цитоплазматические включения (окрашиваются в красный цвет — PAS). Разрастания соединительной ткани. Заимствовано из <https://www.webpathology.com/image.asp?n=26&Case=234>

Характерными признаками дефицита  $\alpha_1$ -АТ являются: агрегация эозинофилов и наличие PAS положительных диастазорезистентных глобул в эндоплазматическом ретикулуме перипортальных гепатоцитов (рис. 12).

### Лечение

Специфическая терапия не разработана. Диагноз дефицита  $\alpha_1$ -АТ является показанием к трансплантации печени. Показатели пятилетней выживаемости составляют 83% у детей и 60% — у взрослых.

Для уменьшения прогрессирования эмфиземы лёгких на фоне дефицита  $\alpha_1$ -АТ наиболее важным мероприятием является отказ от курения. При поражениях лёгких применяют донорский или генно-инженерный  $\alpha_1$ -АТ. При изолированном поражении печени его применение не целесообразно.

### Итоговые тестовые задания

- 1. Маркерами цитолитического синдрома по данным биохимического анализа крови являются:**
  - а) АлАТ, АсАТ, ГГТ
  - б) ГГТ, ЩФ, билирубин
  - в) СОЭ, СРБ,  $\gamma$ -глобулины
  - г) холинэстераза, альбумин, МНО
  - д) ничего из перечисленного
- 2. Маркерами холестатического синдрома по данным биохимического анализа крови являются:**
  - а) АлАТ, АсАТ, ГГТ
  - б) ГГТ, ЩФ, билирубин
  - в) СОЭ, СРБ,  $\gamma$ -глобулины
  - г) холинэстераза, альбумин, МНО
  - д) ничего из перечисленного
- 3. Какое суждение относительно холестатического синдрома неверно?**
  - а) активность ЩФ повышена
  - б) в крови повышено содержание преимущественно непрямого билирубина
  - в) длительный холестаза может осложняться остеопорозом и остеомалацией
  - г) холестаза может приводить к повреждению клеточных мембран и некрозу гепатоцитов
  - д) зуд, как правило, предшествует желтухе
- 4. У пациента с подтвержденной HBV-инфекцией выявлены следующие маркеры: HBsAg, antiHBe, antiHBc IgG, HBV ДНК — 350 МЕ/мл; в биохимическом анализе крови патологии не выявлено, уровни АлАТ и АсАТ в норме. Определите наиболее вероятную фазу заболевания.**
  - а) фаза "иммунной толерантности"
  - б) фаза "иммунной реактивности"
  - в) HBeAg негативная хроническая HBV-инфекция
  - г) HBeAg негативный хронический гепатит В
  - д) латентная HBV-инфекция

5. К специфическим симптомам HBV инфекции относят:

- a) слабость
- b) дискомфорт в правом подреберье
- c) гепатомегалия
- d) пальмарная эритема
- e) ничего из перечисленного

6. HDV представляет собой:

- a) ДНК-содержащий вирус из семейства *Hepadnaviridae*
- b) иммунный комплекс, содержащий антиген HDV
- c) РНК-содержащий дефектный вирус из рода *Deltavirus*
- d) РНК-содержащий одноцепочечный вирус, относящийся к семейству *Flaviviridae*
- e) ничего из перечисленного

7. Наиболее целесообразной тактикой ведения пациента с хроническим гепатитом D (HDV РНК<sup>+</sup>, HBV ДНК<sup>-</sup>) является:

- a) назначение нуклеозидных аналогов
- b) наблюдение за пациентом и назначение противовирусной терапии при появлении симптомов цирроза печени
- c) трансплантация печени до развития цирроза
- d) как можно раннее назначение ИФН $\alpha$ -2
- e) необходимо назначение гепатопротекторов

8. В патогенезе HCV-инфекции имеет значение:

- a) способность HCV-подавлять индукцию иммунного ответа хозяина
- b) низкая частота мутаций HCV
- c) высокий уровень репликации в небольшом числе гепатоцитов
- d) неспособность HCV к репликации в других клетках, кроме гепатоцитов
- e) всё перечисленное

9. К факторам, определяющим исход инфицирования HCV, относятся всё перечисленное, кроме:

- a) пол
- b) возраст
- c) коинфекция HIV
- d) употребление алкоголя
- e) генотип вируса

10. Для диагностики фиброза печени при хроническом гепатите С используются все методы, кроме:

- a) УЗИ печени
- b) эластометрия печени
- c) АсАТ, тромбоциты
- d) магнитно-резонансная эластография печени
- e) фибротест

11. Какая из ниже приведённых схем противовирусной терапии подходит для лечения хронического гепатита С, 1b генотипа, степени фиброза 2 (F2)?

- a) софосбувир + семепревир
- b) софосбувир + рибавирин
- c) софосбувир + даклатасвир
- d) энтекавир + тенофовир
- e) рибавирин + даклатасвир

12. В диагностике аутоиммунного гепатита имеет значение всё перечисленное, кроме:

- a) повышение АлАТ и АсАТ в 5–10 раз
- b) наличие признаков печёочно-клеточной недостаточности
- c) повышение титра ANA и ASMA
- d) высокая гистологическая активность гепатита
- e) повышение титра AMA

13. Выберите наиболее оптимальную схему терапии для пациентки (21 год) с впервые выявленным аутоиммунным гепатитом I типа и высокой степенью активности.

- a) монотерапия преднизолоном в дозе 60 мг/сут
- b) пульс-терапия преднизолоном в дозе 1200 мг/сут
- c) терапия преднизолоном 30 мг/сут в сочетании в азатиоприном 50 мг/сут
- d) терапия препаратом микофенолат мофетил в дозе 2 г/сут
- e) пациенты с впервые выявленным аутоиммунным гепатитом не нуждаются в лекарственной терапии, необходимо наблюдение с последующим принятием решения о её проведении

14. Наличие каких признаков не характерно для первичного билиарного холангита?

- a) телеангиэктазия
- b) начало заболевания с желтухи с последующим присоединением кожного зуда
- c) спленомегалия
- d) начало заболевания с кожного зуда с последующим присоединением желтухи
- e) гепатомегалия

15. Наличие АМА в сыворотке крови характерно для:

- a) гемохроматоза
- b) алкогольной болезни печени
- c) первичного билиарного холангита
- d) острого гепатита С
- e) болезни Вильсона

16. Какие препараты выбирают при лечении ПСХ?

- a) антибиотики
- b) глюкокортикостероиды
- c) препараты урсодезоксихолевой кислоты
- d) D-пеницилламин
- e) дефероксамин

17. Наиболее информативным методом инструментальной диагностики ПСХ является:

- a) ЭРХПГ
- b) УЗИ органов брюшной полости
- c) КТ органов брюшной полости
- d) позитронно-эмиссионная томография
- e) эзофагогастродуоденоскопия

18. Лекарственное поражение печени по типу стеатоза вызывает:

- a) никотиновая кислота
- b) амиодарон
- c) дисульфирам
- d) флуконазол
- e) омепразол

19. Основным методом лечения лекарственного поражения печени является:

- a) приём урсодезоксихолевой кислоты в дозе 10–15 мг/кг в сутки в течение 4–6 недель
- b) отмена "причинного" препарата
- c) проведение дезинтоксикационной инфузионной терапии
- d) использование методов экстракорпоральной гемокоррекции
- e) назначение растительных гепатопротекторов

20. Какое суждение относительно болезни Вильсона верно?

- a) обнаруживается генетический дефект синтеза церулоплазмينا
- b) отмечается снижение экскреции меди с желчью
- c) повышается свободный церулоплазмин в сыворотке крови
- d) увеличивается абсорбция меди в кишечнике
- e) все суждения верны

21. Для клинической картины болезни Вильсона характерно:

- a) развитие катаракты
- b) снижение гемоглобина и/или эритроцитов
- c) повышение АЛАТ и АсАТ
- d) дизартрия
- e) всё перечисленное

22. Для базисной терапии болезни Вильсона используется:

- a) преднизолон
- b) ИФН $\alpha$ -2
- c) D-пеницилламин
- d) сульфат цинка
- e) сульфасалазин

23. В диагностике наследственного гемохроматоза имеет значение всё перечисленное, кроме:

- a) уровень ферритина
- b) насыщение трансферрина железом
- c) повышение уровня сывороточного железа
- d) повышение общей железосвязывающей способности сыворотки
- e) генетический анализ

24. Укажите наиболее оптимальный режим лечения первичного гемохроматоза:

- диета с ограничением железа
- ограничение железа в пище, сочетая с приёмом десферала
- кровопускания
- кровопускания, сочетая с приёмом десферала
- эритроцитозферез

25. У пациентов с дефицитом  $\alpha_1$ -АТ развивается:

- фокальная нодулярная гиперплазия
- синдром холестаза
- синдром Бадда—Киари
- веноокклюзионная болезнь
- прогрессирующая перегрузка организма медью

26. Характерными гистологическими признаками дефицита  $\alpha_1$ -АТ являются:

- агрегация эозинофилов и наличие PAS-положительных диастазорезистентных глобул в эндоплазматическом ретикулуме перипортальных гепатоцитов
- перипортальное воспаление, фиброз, расширение портальных трактов, отёк и фиброзирование портальных трактов, пролиферация желчных протоков
- формирование ступенчатых некрозов, деструкция желчных протоков с пролиферацией
- крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, агрегация лимфоидных клеток в портальных трактах с образованием в части случаев лимфоидных узелков
- выраженная белковая дистрофия печени

#### Ответы

№	Ответ	№	Ответ	№	Ответ	№	Ответ
1	a	8	a	15	с	22	с
2	b	9	e	16	с	23	d
3	b	10	a	17	a	24	с
4	с	11	с	18	b	25	b
5	e	12	e	19	b	26	a
6	с	13	с	20	b		
7	d	14	b	21	e		

## Ситуационные задачи

### Задача № 1

Пациент, 54 лет, предъявляет жалобы на тяжесть в правом подреберье, слабость. При осмотре: сероватый оттенок кожных покровов, печень выступает на 2–3 см из-под края рёберной дуги. При обследовании маркеров вирусных гепатитов не выявлено.

Биохимический анализ крови: АлАТ — 78 ЕД/л, АсАТ — 56 ЕД/л, ГГТ — 31 ЕД/л, ЩФ — 87 ЕД/л, билирубин общий — 18,6 мкмоль/л, железо — 49 мкмоль/л, ферритин — 1200 мкг/л.

#### Задания:

- Поставить предварительный диагноз.
- Назначить дополнительное обследование.
- Назначить лечение.
- Определить прогноз.

### Задача № 2

Пациентка, 35 лет, обратилась с жалобами на желтушное окрашивание кожных покровов, выраженную слабость, тошноту, чувство тяжести в правом подреберье, повышение температуры в вечерние часы до 37,9°C. Болеет около двух месяцев, в течение которых постепенно стали нарастать вышеуказанные жалобы. Была госпитализирована в инфекционную больницу. Маркеры вирусных гепатитов не обнаружены (HBsAg, antiHCV, anti-HAV-IgM). Больная переведена в терапевтический стационар.

Из анамнеза: гемотрансфузии не проводились, гепатотоксичные препараты не принимала, алкоголь не употребляет, заболеваний печени у родственников не было.

При осмотре: кожа и видимые слизистые желтушные, размеры печени по Курлову 11 × 10 × 9 см, нижний край печени острый, плотноэластической консистенции, на 3 см ниже рёберной дуги. Селезёнка 12 × 8 см.

Клиническом анализ крови: повышение СОЭ до 28 мм/ч.

Биохимический анализ крови: АлАТ — 630 ЕД/л, АсАТ — 798 ЕД/л, билирубин — 240 мкмоль/л, ГГТ — 52,5 ЕД/л, ЩФ — 199,5 ЕД/л,  $\gamma$ -глобулины — 28,35 г/л, железо — 12 мкмоль/л.

ИФА: ANA в титре 1:320, ASMA в титре 1:640, AMA не обнаружены.

УЗИ органов брюшной полости: умеренная гепатомегалия, диффузные изменения печени, увеличение размеров селезёнки.

**Задания:**

1. Поставить предварительный диагноз.
2. Назначить дополнительное обследование.
3. Назначить лечение.
4. Определить прогноз.

**Задача № 3**

Пациент, 41 год, обратился в клинику с жалобами на появление прогрессирующей утомляемости, зуда, желтухи.

Из анамнеза: 5 лет наблюдается по поводу язвенного колита.

При осмотре: кожные покровы желтушны со следами расчёсов, живот не вздут, при пальпации безболезненный.

Лабораторно: ЩФ — 685 ЕД/л (норма: до 240–270 ЕД/л). Проведена холангиография, при которой выявлен "симптом чётков".

**Задания:**

1. Поставить предварительный диагноз.
2. Назначить дополнительное обследование.
3. Назначить лечение.
4. Определить прогноз.

**Задача № 4**

Пациентка, 17 лет, обратилась с жалобами на общую слабость, снижение аппетита, снижение веса, бессонницу, а также неустойчивость походки, трудности при выполнении мелких движений, смазанную речь.

При осмотре: больная пониженного питания, кожные покровы бледные, сухие. В лёгких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС — 70 уд./мин, АД — 110/70 мм рт. ст. В правом подреберье пальпируется увеличенная, выступающая на 3–4 см из-под рёберной дуги, печень. Край её закруглён, плотный, поверхность неровная. Также пальпируется увеличенная селезёнка. Пальпация живота безболезненная. Мочепуспускание свободное, безболезненное.

Клинический анализ крови: гемоглобин — 110 г/л; эритроциты —  $3,2 \times 10^{12}/л$ ; тромбоциты —  $180 \times 10^9/л$ ; лейкоциты —  $10,9 \times 10^9/л$ ; СОЭ — 30 мм/ч.

Биохимический анализ крови: АЛАТ — 48 ЕД/л, АсАТ — 52 ЕД/л, железо — 17 мкмоль/л, ферритин — 58 мкг/л (норма до 120 мкг/л).

ИФА: HBsAg не обнаружен, antiHCV не обнаружены, АМА не обнаружены, ASMA не обнаружены, anti-LKM не обнаружены.

**Задания:**

1. Поставить предварительный диагноз.
2. Назначить дополнительное обследование.
3. Назначить лечение.
4. Определить прогноз.

**Задача № 5**

Пациентка, 51 год, в течение трёх лет отмечает кожный зуд. Длительное время лечилась у дерматолога, практически без эффекта. За последние 6 месяцев потеряла в весе 4 кг. Обратилась с жалобами на выраженную слабость и кожный зуд.

При осмотре: желтушность склер, в области век визуализируются ксантелазмы, следы расчёсов на коже туловища. Печень выступает из-под края рёберной дуги на 3 см, плотная, с гладкой поверхностью. Селезёнка не пальпируется.

Клинический анализ крови: эритроциты —  $3,7 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 122 г/л, лейкоциты —  $6,5 \times 10^9/л$ , тромбоциты —  $170 \times 10^9/л$ , СОЭ — 45 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий билирубин — 30 мкмоль/л, прямой билирубин — 21 мкмоль/л, общий белок — 68 г/л, альбумин — 30,6 г/л, АЛАТ — 75 ЕД/л, АсАТ — 82 ЕД/л, ЩФ — 580 ЕД/л, холестерин — 9,05 ммоль/л, протромбиновый индекс — 95%.

ИФА: АМА в титре >1:40.

**Задания:**

1. Поставить предварительный диагноз.
2. Назначить дополнительное обследование.
3. Назначить лечение.
4. Определить прогноз.

**Ответы к ситуационным задачам**

1. Наследственный гемохроматоз.
2. Аутоиммунный гепатит I типа.
3. Первичный склерозирующий холангит.
4. Болезнь Вильсона.
5. Первичный билиарный холангит.

## Рекомендуемая литература

1. Arrigo T., Leonardi S., Cuppari C., Manti S., Lanzafame A., D'Angelo G., Gitto E., Marseglia L., Salpietro C. Role of the diet as a link between oxidative stress and liver diseases // *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21, N 2. P. 384–395.
2. Boerema D.J., An B., Gandhi R.P., Papineau R., Regnier E., Wilder A., Molitor A., Tang A.P., Kee S.M. Biochemical comparison of four commercially available human  $\alpha_1$ -proteinase inhibitors for treatment of  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency // *Biologicals.* 2017. Vol. 50. P. 63–72.
3. Chevaliez S., Pawlotsky J.-M. New virological tools for screening, diagnosis and monitoring of hepatitis B and C in resource-limited settings // *J. Hepatol.* 2018. Vol. 69, N 4. P. 916–926.
4. Chung B.K., Hirschfeld G.M. Immunogenetics in primary sclerosing cholangitis // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2017. Vol. 33, N 2. P. 93–98.
5. Danan G., Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17, N 1. P. 14.
6. Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H., Manns M., Scheuer P.J. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging // *Hepatology.* 1994. Vol. 19, N 6. P. 1513–1520.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis // *J. Hepatol.* 2017. Vol. 67, N 2. P. 145–172.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection // *J. Hepatol.* 2017. Vol. 67, N 2. P. 370–398.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis // *J. Hepatol.* 2010. Vol. 53, N 1. P. 3–22.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease // *J. Hepatol.* 2012. Vol. 56, N 3. P. 671–685.
11. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018 // *J. Hepatol.* 2018. Vol. 69, N 2. P. 461–511.
12. Greulich T., Vogelmeier C.F. Alpha-1-antitrypsin deficiency: increasing awareness and improving diagnosis // *Ther. Adv. Respir. Dis.*
13. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C., Chen T.S., Craig R., Kaplowitz N., Kiernan T.W., Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // *Hepatology.* 1981. Vol. 1, N 5. P. 431–435.
14. Loring H.S., Flotte T.R. Current status of gene therapy for  $\alpha$ -1 antitrypsin deficiency // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2015. Vol. 15, N 3. P. 329–336.
15. Manns M.P., Lohse A.W., Vergani D. Autoimmune hepatitis — Update 2015 // *J. Hepatol.* 2015. Vol. 62 (Suppl 1). P. S100–111.
16. Ramos-Casals M., Zignego A.L., Ferri C., Brito-Zerón P., Retamozo S., Casato M., Lamprecht P., Mangia A., Saadoun D., Tzioufas A.G., Younossi Z.M., Cacoub P., International Study Group of Extrahepatic Manifestations related to HCV (ISG-EHCV). Evidence-based recommendations on the management of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection // *J. Hepatol.* 2017. Vol. 66, N 6. P. 1282–1299.
17. Takakura W.R., Tabibian J. H., Bowlus C.L. The evolution of natural history of primary sclerosing cholangitis // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2017. Vol. 33, N 2. P. 71–77.
18. Tsai C.L., Fang C.C., Chen W.J., Dierberg K. Hornet sting-induced toxic hepatitis // *Clin. Toxicol. (Phila).* 2005. Vol. 43, N 2. P. 127–128.
19. Williamson K.D., Chapman R.W. Primary sclerosing cholangitis // *Dig. Dis.* 2014. Vol. 32, N 4. P. 438–445.
20. Асанов А.Ю., Соколов А.А., Волгина С.Я., Горячева Л.Г., Густов А.В., Иванова-Смоленская И.А., Копишинская С.В., Новиков П.В., Яблонская М.И., Полещук В.В., Поляков А.В., Розина Т.П., Хавкин А.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация). Москва, 2015.
21. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сурков А.Н., Потапов А.С., Волинцев Г.В., Цимбалова Е.Г. Клинические рекомендации. Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона) у детей. 2016.
22. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей, 2-е изд. перераб. и доп. / под ред. В.Т. Ивашкина. Москва: М-Вести, 2005.
23. Винницкая Е.В., Абдулхаков С.Р., Абдурахманов Д.Т., Алиханов Р.Б., Бакулин И.Г., Белоусова Е.А., Буеверов А.О., Бурневич Э.З., Ефанов М.Г., Еремина Е.Ю., Игнатова Т.М., Ильченко Л.Ю., Кармазановский Г.Г., Князев О.В., Кулезнева Ю.В., Лопаткина Т.Н., Некрасова Т.П., Никитин И.Г., Павленко В.В., Парфенов А.И., Подымова С.Д., Райхельсон К.Л., Рейзис А.Р., Сайфутдинов Р.Г., Сказыбаева Е.В., Сюткин В.Е., Хомерики С.Г., Хайменова С.Г., Сандлер Ю.Г. Актуальные вопросы диагностики и лечения первичного склерозирующего холангита (по материалам российского консенсуса по диагностике и лечению первичного склерозирующего холангита. Москва, 2018 г.) // *Терапевтический архив.* 2019. Т. 91, № 2. С. 9–15.

24. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А., Хайменова Т.Ю., Орлова Е.А., Полушина А.В., Гендриксон Л.Н. Кожный зуд при хронических холестатических заболеваниях печени // Альманах клинической медицины. 2017. Т. 45, № 5. С. 366–376.
25. Герок В., Блюм Х.Е. Заболевания печени и желчевыделительной системы / пер. с нем. под ред. В.Т. Ивашкина, А.А. Шептулина. Москва: МЕДпресс-информ, 2009.
26. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Маевская М.В., Абдулганиева Д.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. Москва, 2013.
27. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В., Трухманов А.С. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. Т. 25, № 2. С. 41–57.
28. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маевская М.В., Знойко О.О., Дудина К.Р., Кареткина Г.Н., Климова Е.А., Максимов С.Л., Мартынов Ю.В., Маев И.В., Павлов Ч.С., Федосьина Е.А., Буеверов А.О., Абдурахманов Д.Т., Мальшев Н.А., Никитин И.Г., Мойсюк Я.Г., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Кожеевникова Г.М., Жданов К.В., Рахманова А.Г., Чуланов В.П., Шахгильдян И.В., Сюткин В.Е., Богомолов П.О. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. Т. 24, № 3. С. 58–88.
29. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А., Марченко Н.В., Некрасова Т.П., Никитин И.Г. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019. Т. 29, № 1. С. 85–115.
30. Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Кондрашина Э.А., Марченко Н.В., Барановский А.Ю. Лекарственные поражения печени. Клинические рекомендации для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2018.
31. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа. Москва: МЕДпресс-информ, 2013.
32. Руководство по внутренней медицине / под ред. Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. Москва: ГОЭТАР-Медиа, 2015.
33. Циммерман Я.С. Первичный билиарный цирроз печени: современные представления // Клиническая медицина. 2015. Т. 93, № 7. С. 5–14.
34. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей / пер. с англ.; под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 1999.
35. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Маев И.В. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
36. Ющук Н.Д. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С: 3-е изд., перераб. и доп. Москва: ГОЭТАР-Медиа, 2017.



**Шкала для холестатического и смешанного поражения печени**

Признаки	Балл
1. Временной интервал между началом приёма ЛС/РС и началом реакции <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 5–90 дней (повторное назначение: 1–90 дней) +2</li> <li>▪ &lt;5 или &gt;90 дней (повторное назначение: &gt;90 дней) +1</li> </ul> Альтернативно: время начала от прекращения ЛС/РС <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &gt;30 дней (исключение для медленно метаболизирующихся веществ: ≤30 дней) +1</li> </ul>	
2. Изменение уровня ЩФ после прекращения приёма ЛС/РС Процент различий между пиком ЩФ и ВПН <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ снижение ≥50% за 180 дней +2</li> <li>▪ снижение ≥50% за 180 дней +1</li> <li>▪ нет данных, персистенция, увеличение или дальнейшее использование ЛС/РС 0</li> <li>▪ снижение ≥50% после 30 дней 0</li> <li>▪ снижение &lt;50% после 30 дней или повторное повышение -2</li> </ul>	
3. Факторы риска <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ употребление алкоголя (текущее, в алкогольных единицах в день: &gt;2 для женщин, &gt;3 для мужчин) +1</li> <li>▪ употребление алкоголя (текущее, в алкогольных единицах в день: ≤2 для женщин, ≤3 для мужчин) 0</li> <li>▪ беременность +1</li> <li>▪ возраст ≥55 лет +1</li> <li>▪ возраст &lt;55 лет 0</li> </ul>	
4. Сопутствующие ЛС/РС <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ отсутствует или нет данных 0</li> <li>▪ сопутствующий приём ЛС/РС, не связанный с началом реакции 0</li> <li>▪ сопутствующий приём ЛС/РС, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП -1</li> <li>▪ сопутствующий приём ЛС/РС, известного как гепатотоксин, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП -2</li> <li>▪ сопутствующий приём ЛС/РС с доказанной ролью в этом случае (положительная реакция на повторное назначение или подтверждение тестами) -3</li> </ul>	
5. Поиск альтернативных причин <i>Группа I (7 причин)</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HAV-инфекция: anti-HAV-IgM</li> <li>▪ HBV-инфекция: HBsAg, anti-HBc-IgM, HBV ДНК</li> <li>▪ HCV-инфекция: anti-HCV, HCV РНК</li> <li>▪ HEV-инфекция: anti-HEV-IgM, anti-HEV-IgG, HEV РНК</li> </ul>	

Признаки	Балл
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ гепатобилиарная сонография/цветовая доплеровская сонография сосудов печени/эндосонография/КТ/МРТ</li> <li>▪ алкоголизм (АсАТ/АлАТ ≥ 2)</li> <li>▪ острый недавний случай гипотензии (в особенности при наличии основного заболевания сердца)</li> </ul> <i>Группа II (5 причин)</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Осложнения основного(ых) заболевания(ий), такого как сепсис, метастатическая злокачественная опухоль печени, АИГ, хронический гепатит В или С, ПБХ или ПСХ, генетические заболевания печени</li> <li>▪ Инфекция, предполагаемая с помощью ПЦР и изменения титра:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– для цитомегаловируса: anti-CMV-IgM, anti-CMV-IgG</li> <li>– для вируса Эпштейна—Барр: anti-EBV-IgM, anti-EBV-IgG</li> <li>– для вируса простого герпеса: anti-HSV-IgM, anti-HSV-IgG</li> <li>– для вируса varicella-zoster (ветряной оспы и опоясывающего лишая): anti-VZV-IgM, anti-VZV-IgG</li> </ul> </li> </ul>	
<i>Оценка групп I и II</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ все причины из групп I и II обосновано исключены +2</li> <li>▪ обосновано исключены все 7 причин из группы I +1</li> <li>▪ обосновано исключены 6 или 5 причин из группы I 0</li> <li>▪ обосновано исключены &lt;5 причин из группы I -2</li> <li>▪ альтернативная причина высоковероятна -3</li> </ul>	
6. Предшествующая гепатотоксичность ЛС/РС <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ реакция маркирована в инструкции к продукту +2</li> <li>▪ реакция опубликована, но не маркирована в инструкции +1</li> <li>▪ реакция неизвестна 0</li> </ul>	
7. Ответ на непреднамеренное повторное воздействие <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ повышение уровня ЩФ в 2 раза после приёма ЛС/РС, при условии АлАТ &lt; 2ВПН перед повторным воздействием +3</li> <li>▪ повышение уровня ЩФ в 2 раза после повторного приёма ЛС/РС (одного или в комбинации) при имеющейся первичной реакции +1</li> <li>▪ повышение ЩФ, но меньше, чем при тех же условиях во время первого назначения -2</li> <li>▪ другие ситуации 0</li> </ul>	

**Суммарная оценка гепатотоксичности по шкале RUCAM**

- ≤0 баллов — исключено
- 1–2 балла — маловероятно
- 3–5 баллов — возможно
- 6–8 баллов — вероятно
- ≥9 баллов — с высокой степенью вероятности

209,4с.

**Наши книги можно приобрести:**

**Учебным заведениям и библиотекам:**  
в отделе по работе с вузами  
тел.: (495) 744-00-12, e-mail: vuz@urait.ru

**Частным лицам:**  
список магазинов смотрите на сайте urait.ru  
в разделе «Частным лицам»

**Магазинам и корпоративным клиентам:**  
в отделе продаж  
тел.: (495) 744-00-12, e-mail: sales@urait.ru

**Отзывы об издании присылайте в редакцию**  
e-mail: gred@urait.ru

Новые издания и дополнительные материалы доступны  
на образовательной платформе «Юрайт» urait.ru,  
а также в мобильном приложении «Юрайт.Библиотека»

*Учебное издание*

## **ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ**

Учебное пособие для вузов

Формат 60×90<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Гарнитура «Times». Печать цифровая.  
Усл. печ. л. 5,44.

**ООО «Издательство Юрайт»**  
111123, г. Москва, ул. Плеханова, д. 4а.  
Тел.: (495) 744-00-12. E-mail: izdat@urait.ru, www.urait.ru

# Юрайт

ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ  
ПЛАТФОРМА



ЭЛЕКТРОННАЯ



БИБЛИОТЕКА

приложение

Юрайт.Библиотека



ВИДЕО

материалы



ТЕСТЫ

для самопроверки



urait.ru



интернет  
магазин

ISBN 978-5-534-14922-7



9 785534 149227