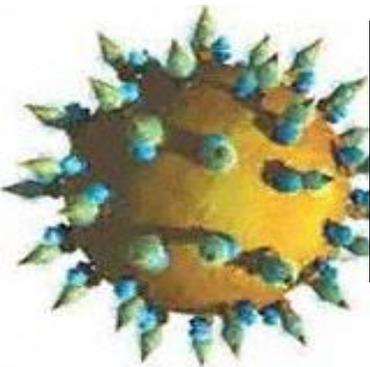




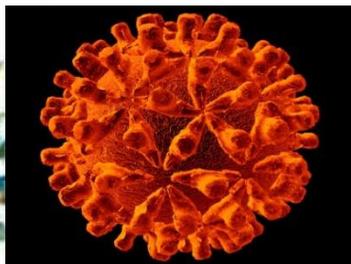
Гепатиты

Доцент Косюра Светлана Дмитриевна

Основные этиологические факторы прогрессирующих заболеваний печени...



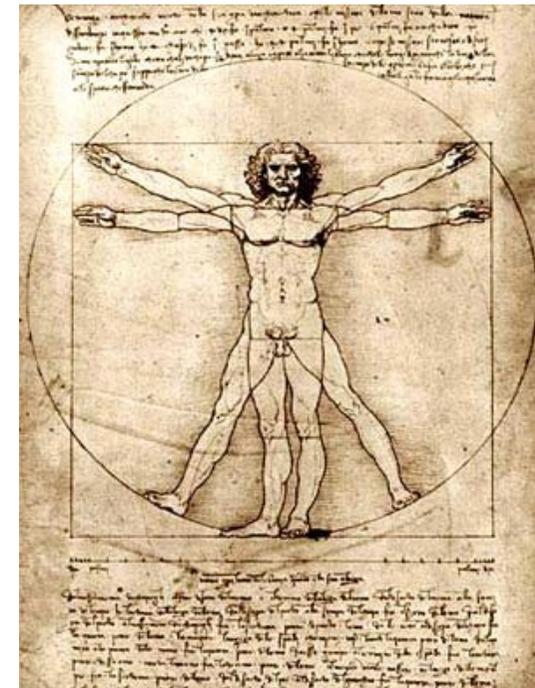
НСV



HBV



НАЖБП



Геном человека



Алкоголь



ЛИПП



ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ГЕПАТИТ



Лекарственные препараты и ЛИПП (1)

Tisdale J.E., Miller D.A. Drug-induced diseases. Am Soc. of Health System Pharm, 2010

Противотуберкулезные средства (*изониазид, рифампицин*)

Антибиотики из группы *тетрациклинов* (*тетрациклин, доксициклин, хлортетрациклин и др.*), *пенициллинов* (*амоксициллин, бензилпенициллин и др.*), *макролидов* (*эритромицин*)

Гормональные препараты (*оральные контрацептивы, половые гормоны, анаболические стероиды и др.*)

Противоязвенные препараты (*омепразол и др.*)

Нестероидные противовоспалительные средства (*аспирин, диклофенак, напроксен, ибупрофен и др.*)

Противоэпилептические, противосудорожные средства (*карбамазепин, дифенил и др.*)

Сульфаниламиды (*сульфадиметоксин, ко-тримоксазол и др.*)

Лекарственные препараты и ЛИПП (2)

Tisdale J.E., Miller D.A. Drug-induced diseases. Am Soc. of Health System Pharm, 2010

Статины (ловастатин, провастатин, симвастатин)

Гипотензивные препараты (*блокаторы кальциевых каналов – нифедипин и ингибиторы ангиотензинпревращающих ферментов – эналаприл и др.*)

Противоаритмические препараты (*амиодарон*)

Средства, влияющие на нервную систему: *антидепрессанты (амитриптилин), транквилизаторы (диазепам), нейролептики (хлорпромазин)*

Диуретики (*фуросемид, гидрохлоротиазид и др.*)

Противодиабетические препараты

Цитостатики (*метотрексат, циклоспорин А, и др.*)

Препараты железа

Факторы, которые необходимо учитывать при назначении лекарственных препаратов

- Возраст
- Пол
- Способ введения
- Трофологический статус
- Доза и длительность приема лекарств
- Взаимодействие лекарств и алкоголя
- Индукция и полиморфизм ферментов Р 450 (генетич. ф-ы)
- Биотрансформация лекарственного средства в печени
- Беременность
- Фоновые заболевания (*печени, почек, системные*)
- Гипоальбуминемия (*повышение в крови концентрации несвязанного препарата*)
- Полипрагмазия*

Критерий Rousset – Uclaf (RUCAM)

Rousset Uclaf Causality Assessment Method

Показатели	Баллы
Время начала ЛПП (момент клинической или лабораторной манифестации)	0–2
Длительность ЛИПП	2–3
Факторы риска	0–2
Ответ на повторное назначение лекарственного средства (ЛС)	2–3
Исключение не связанного с ЛС ЛИПП	3–2
Вероятность связи ЛИПП с ЛС	0–2
Применение других препаратов	0–3

8 - высоко вероятная связь, 6-8 – вероятная,
3-5 – возможная, 1-2 - маловероятная

Классификация лекарственно-индуцированных биохимических реакций (CIOMS – Совет международный научно-практических организаций)

Councils for International Organizations of Medical Sciences)

Гепатоцеллюлярная АЛТ ↑ 3 x ВГН	$R \geq 5$
Холестатическая ЩФ ↑ 3 x ВГН	$R \leq 2$
Смешанная АЛТ ↑ 3 x ВГН + ЩФ ↑ 2 x ВГН	$5 > R > 2$

ВГН – верхняя граница нормы

R – ratio = (АЛТ/ВГН) / (ЩФ/ВГН)

АУТОИММУННЫЕ ГЕПАТИТЫ

Классификация аутоиммунного

гепатита

- *I тип* - ассоциирован с антинуклеарными (ANA) и антигладкомышечными (к актину - SMA) нередко в сочетании с рANCA. Титр антител не является прогностическим фактором. С активностью коррелирует титр антител к асиалогликопротеино-вому рецептору (ASGP-R). Наиболее частая, классическая форма аутоиммунного гепатита.
- *II тип* - с антителами к микросомам печени и почек (LKM1 - к цитохрому P450, реже LKM3 - к УДФ-глюкоронилтрансферазе). *II b тип* - анти-NCV.
- *III тип (?)* - антитела к растворимому печеночному антигену (SLA) и печеночно-панкреатическому антигену (LP). До 74% -

Клиническая картина АИГ (1)

- Преобладание женщин 10-30 лет и в постменопаузе
- Яркая клиническая картина (астения, желтуха, лихорадка, артралгии и миалгии, аменорея, угри, гирсутизм, кожные высыпания – геморрагическая сыпь, узловатая эритема, телеангиоэктазии, «печеночные» знаки, гепатоспленомегалия, кушингоидные признаки)
- Лабораторные признаки отражают активность воспаления
- Повышение СОЭ, панцитопения
- Непрерывно прогрессирующее течение
- Около 25% больных не имеют клинических СИМПТОМОВ

Клиническая картина АИГ – ассоциированные заболевания (2) (примерно у 40% больных)

- Артралгии, ревматоидноподобный артрит
- Поражение экзокринных желез (панкреатит, синдром Шегрена)
- Тиреоидит Хашимото, сахарный диабет
- Фиброзирующий альвеолит, плеврит
- Перикардит, миокардит
- Полимиозит, полимиалгии
- Васкулиты
- Гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит
- Демиелинизации, нейропатии, синдром Гийена-Барре
- Идиопатическая тромбоцитопения, гемолитическая анемия
- Кожные поражения
- Антифосфолипидный синдром

Обычно внепеченочные проявления не доминируют и им предшествуют симптомы гепатита!

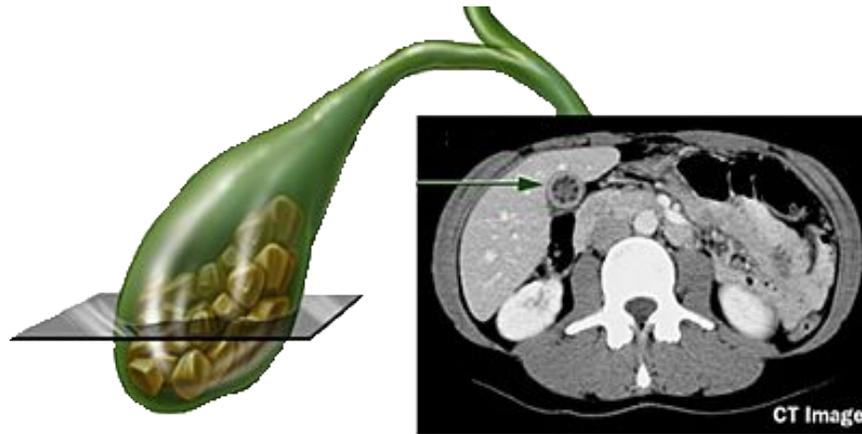
Клиническая картина АИГ (3)

- Наличие аутоантител в титре 1/160 (взрослые), но могут быть и 1:40-1:80
- Поликлональная гипергаммаглобулинемия, повышение IgG
- Соотношение АЛТ/ЩФ (в превышении верхней границы нормы) более 3
- Повышение АЛТ и АСТ более 5 норм (АЛТ/АСТ > 1)
- Повышение прямого билирубина
- Печеночная недостаточность

Клиническая картина АИГ (4)

- Неспецифические серологические реакции (LE – клетки, АНФ, РФ, альфа-фетопротеин)
- Отсутствие маркеров других заболеваний печени
- Отсутствие антимитохондриальных антител (АМА)
- Гистологическая картина (не специфична)
- Обнаружение HLA-B8 DR3 и DR4
- Ответ на терапию глюкокортикоидами

Неалкогольная жировая болезнь печени



НАЖБП: эпидемиологические данные

1. Распространенность НАЖБП в мире варьирует от 6,3 до 33%

2. В Российской Федерации 27% населения имеют НАЖБП:

21,7% - стеатоз, 4,5% – стеатогепатит, 0,8% – цирроз печени
(*DIREG_L_01903 (2007)*)

3. НАЖБП ассоциируется с риском развития фиброза, цирроза и ГЦК

4. В популяции пациентов с НАЖБП более высокие показатели общей смертности и смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы

1. Vernon G. et al. Aliment Pharmacol Ther 2011;34: 274-285.

2. Drapkina O. et al. International liver congress 2010; Abstract book: P. 138.

3. Yasui K. et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9: 428-433.

4. Dam-Larsen S. et al. Scand J Gastroenterol. 2009;44(10):1236-43

Клинические проявления НАСГ

**Отсутствие (48%-91%) или
неспецифичность жалоб**

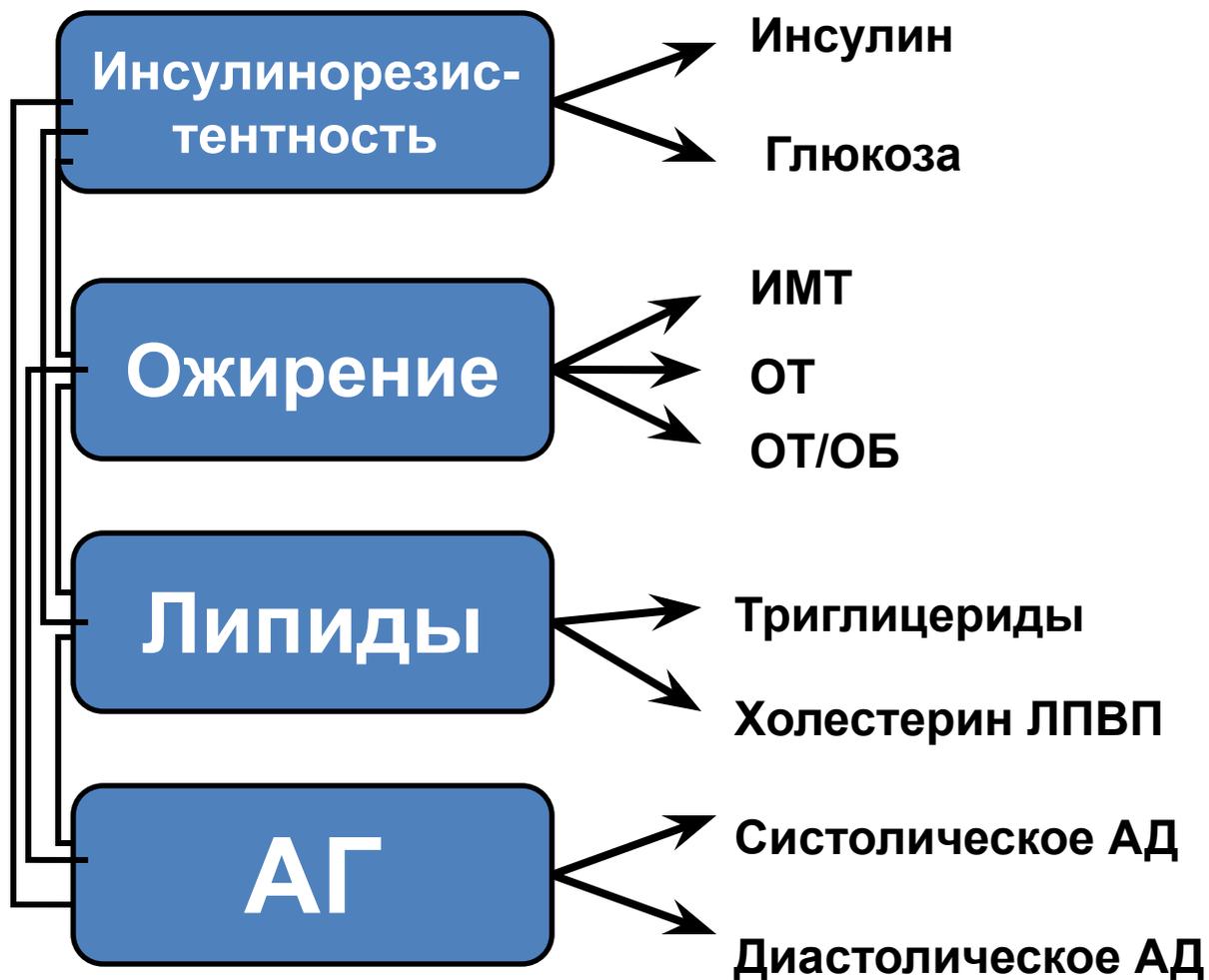
Гепатомегалия

Признаки метаболического синдрома

Метаболический синдром — комплекс взаимосвязанных нарушений углеводного, липидного, жирового обмена и механизмов регуляции артериального давления и функции эндотелия



Основные компоненты метаболического синдрома и их оценка



Основные принципы и методы диагностики НАСГ

Специальные методы оценки ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

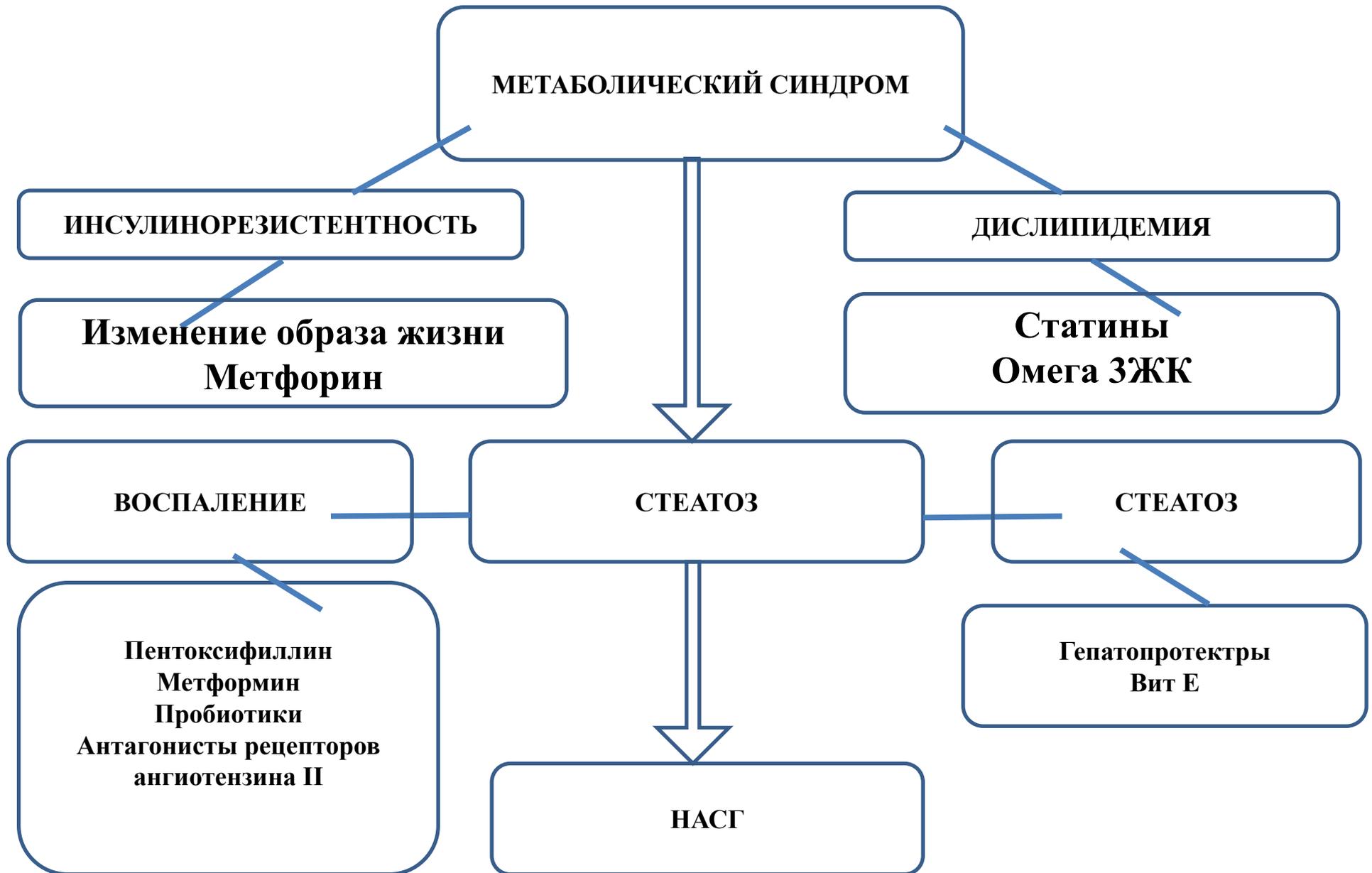
Выявление и оценка степени стеатоза с помощью визуализирующих методов исследования

- ультразвуковое исследование
- компьютерная томография
- магнитнорезонансная томография

Оценка наличия НАСГ у больных с НАЖБП

- лабораторные методы исследования
- новые неинвазивные методы (уровни адипонектина, ФНО-альфа, Фибротесты)
- морфологическое исследование ткани печени

Стратегия лечения НАЖБП





АЛКОГОЛЬНЫЙ ГЕПАТИТ



Оценка различных токсических уровней потребления алкоголя у взрослых

Уровень потребления алкоголя	Ежедневные дозы, г	
	Мужчины	Женщины
Рискованный	30,5-60	20-40
Опасный	60-80	40-60
Циррогенный: - Пенквино 1* - Пенквино 2*	80-160 160 и более	60-110 более 110

Пенквино1 - при употреблении этанола
цирроз развивается у 7-10% больных;*

Пенквино2 - при употреблении этанола
цирроз развивается у 10-18% больных*

Алкогольная болезнь печени

Уровень ежедневного употребления алкоголя	Характер алкогольной болезни
Преимущественно рискованный	Жировая дистрофия печени
Преимущественно опасный	Стеатогепатит
Преимущественно Пенквино1, Пенквино2.	Цирроз печени

Морфология алкогольной печени

- **Жировая печень** - обратимая стадия у 60-75% больных хроническим алкоголизмом

- **Алкогольный гепатит** - переходная стадия в развитии ЦП, возможно обратное развитие с остаточным фиброзом.

ОСТРЫЙ АЛКОГОЛЬНЫЙ ГЕПАТИТ
ХРОНИЧЕСКИЙ АЛКОГОЛЬНЫЙ ГЕПАТИТ

- **Алкогольный фиброз** - центролобулярный (перивенулярный) фиброз

~~вследствие активируемого этанолом фиброгенеза~~

- **Алкогольный цирроз печени** - мелкоузловой на ранних стадиях, необратимая стадия

- **Гепатоцеллюлярная карцинома** - частое сочетание алкогольной болезни печени с HBV- и HCV- инфекцией

МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Поражение ЦНС

Миопатический синдром

Поражение сердца (кардиомиопатия, аритмии)

Поражение печени (гепатит, фиброз, цирроз)

Панкреатит

ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕТАБОЛИТОВ ЭТАНОЛА

АЛКОГОЛЬ

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Гиперурикемия

Нарушения углеводного обмена

Ожирение

Витаминная недостаточность

Диагностические признаки злоупотребления алкоголем

- Определение в сыворотке крови гамма-глутамилтранспептидазы (Гамма-ГТ)
- Определение среднего корпускулярного объема эритроцитов (MCV)
- Определение в сыворотке крови аспартат-аминотрансферазы (АСТ)
- Определение в сыворотке крови мочевой кислоты

Клинические признаки хронического алкоголизма

Внешний вид:

* *facies alcoholica* - одутловатость или отечность лица, «нос пьяницы», инъекция сосудов глазных яблок и конъюнктивы, телеангиэктазии на лице и воротниковой зоне, тремор век и языка. Ожирение или истощение с мышечными атрофиями. Контрактура Дюпюитрена. Гигантский паротит. Гипергидроз кожи, особенно ладоней. Вторичная кожная порфирия.

Нервная система:

* Тремор рук. Снижение сухожильных рефлексов, особенно ахиллова. Снижение кожной чувствительности (полинейропатия). Амблиопия. Судорожные припадки. Приступы «белой горячки». Поведенческие реакции.

ПЕЧЕНЬ:

* Поля «сосудистых звездочек». Гинекомастия. Увеличение и уплотнение печени. Рецидивирующий отечно-асцитический синдром.

PANCREAS:

* Характерный абдоминальный синдром. Мальабсорбция или нарушение толерантности к углеводам

ПОЧКИ: * Гематурия. Канальцевые нарушения.

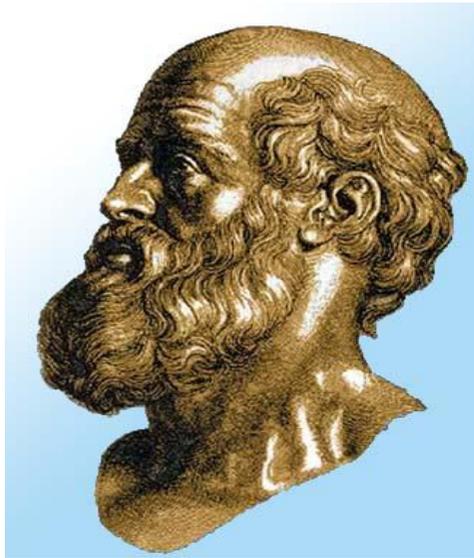


Вирусы гепатитов

A, B, C, D, E, G, TT, SEN, NFV

...?



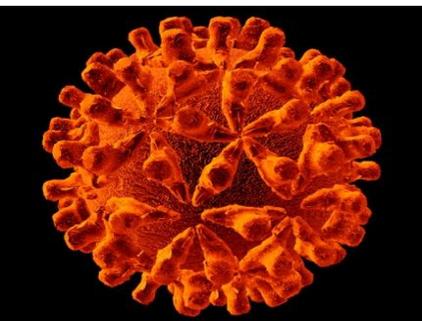


***Первым описал признаки гепатита
Гиппократ в V веке до нашей эры***

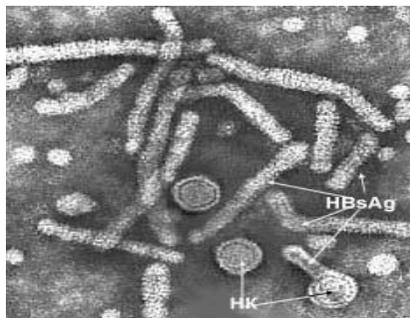


Вирусы гепатитов с парентеральным механизмом передачи

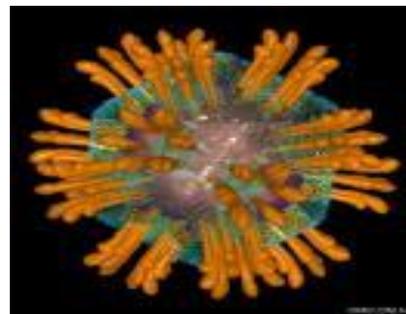
ДНК-содержащие вирусы



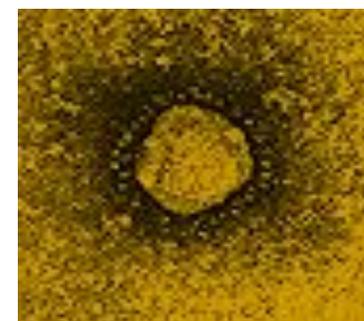
Вирус гепатита В



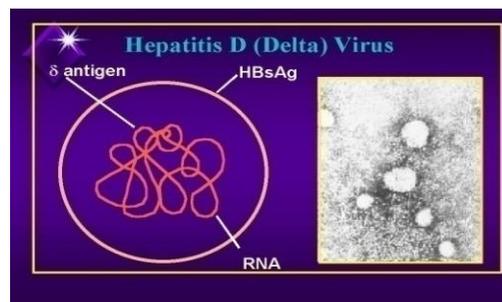
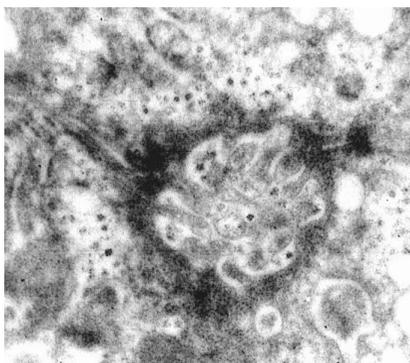
РНК-содержащие вирусы



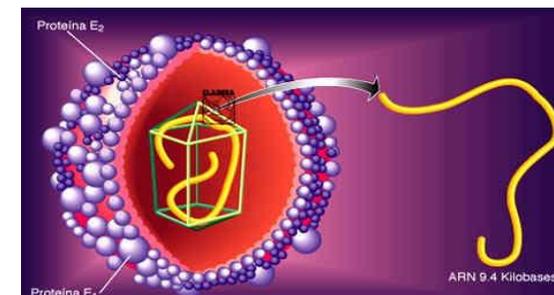
Вирус гепатита С



Вирусы ТТ, SEN, NF



Вирус гепатита D



Вирус гепатита G

Пути передачи вирусов гепатитов В и С

**ВЕРТИКАЛЬНЫЙ ПУТЬ
(25% и 5%)**



**ЗАРАЖЕНИЕ ПРИ
МЕДИЦИНСКИХ
ПРОЦЕДУРАХ (2-10%)**



ПЕРЕДАЧА В БЫТУ (7% и 1%)



3-4% ПОЛОВОЙ ПУТЬ (21% и 15%)



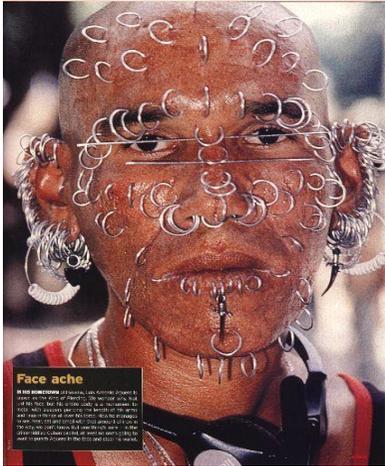
ЗАРАЖЕНИЕ ПРИ ПРИЕМЕ ПАВ (в/в)

ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ (60% и 80%)



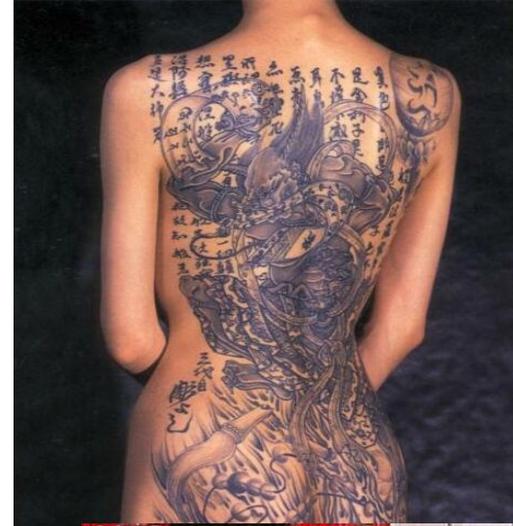
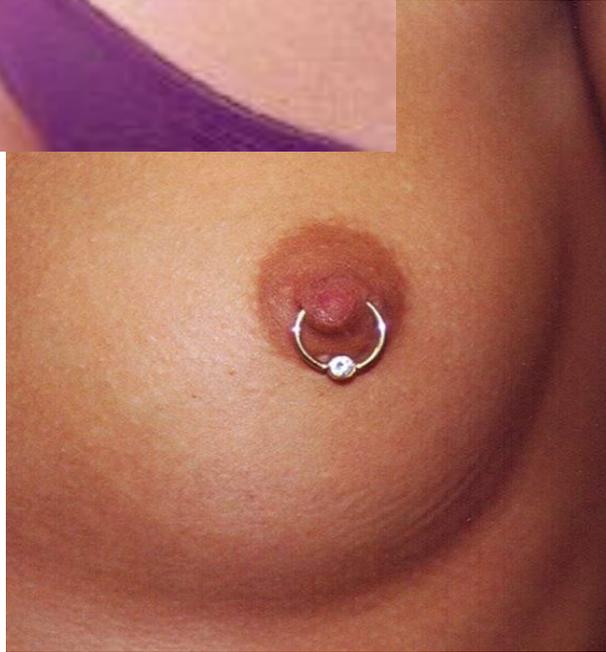
НЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ (?)





Face ache

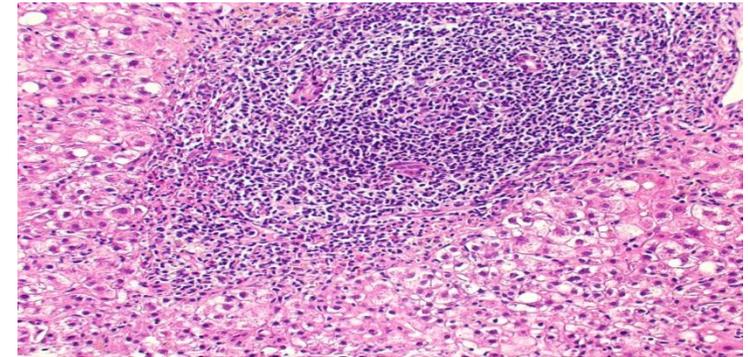
In his collection of portraits, the artist captures the raw energy and intensity of the subject. The intricate piercings and the subject's gaze create a powerful and somewhat unsettling visual. The lighting highlights the metallic sheen of the piercings against the skin.



Хронический вирусный гепатит

- синдром, характеризуемый постоянными и неустойчивыми болевыми сигналами печени с гистологическими признаками воспаления и гепатоцеллюлярным некрозом.

Он определяется как хронический, если клинические симптомы наблюдаются в течение 6 месяцев или более и вызывается, прежде всего, вирусами гепатитов В, С и D



Клиническая картина хронических гепатитов

- Астеновегетативный синдром
- Диспепсический синдром
- Похудание
- Чувство тяжести, давления и ноющие боли в правом подреберье
- Лихорадка
- Желтуха, пигментация кожных покровов
- Телеангиэктазии, «печеночные ладони»
- Кожный зуд
- Гепатоспленомегалия

Цитолитический синдром

- АЛТ
- АСТ
- ГГТ
- ЛДГ (ЛДГ-5)
- КФК

Холестатический синдром

- Щелочная фосфатаза
- γ -глутамилтранспептидаза
- Билирубин
- Холестерин

Мезенхимально-воспалительный синдром

- IgG
- IgM
- IgA
- Повышение титра специфических антител (например: ANA, AMA)
- Повышение СОЭ
- α_1 , α_2 , β , γ -глобулины

Синдром белково-синтетической недостаточности

- Альбумины
- ПТИ
- Проконвертин
- Фибриноген

Критерии диагностики хронических заболеваний печени

Этиологический фактор

Степень активности

Стадия печеночного процесса

IWP. WCG – 1994

J.G .Desmet, M. Gerber, J.H. Hoofnagle, et al. Hepat; 1994;14:1513-1520

Спектр внепеченочных проявлений

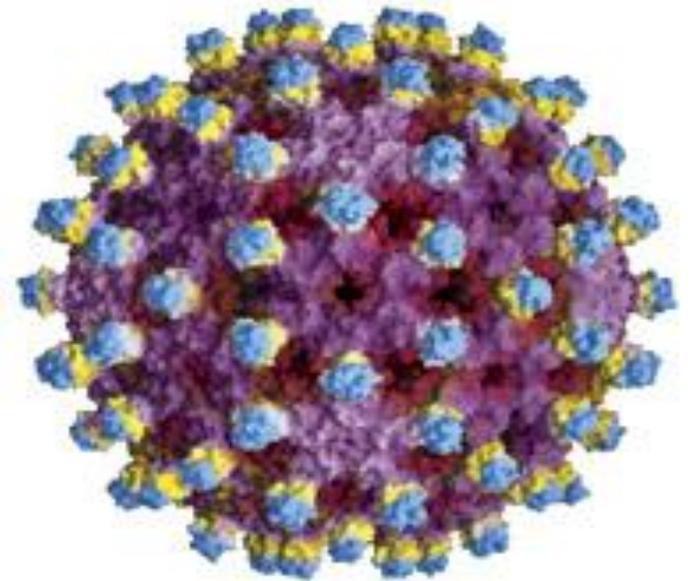
Этиология ХГ

- Вирусы
- Алкоголь
- Лекарства и токсины
- Аутоиммунные причины
- Нарушение жирового обмена (неалкогольный стеатогепатит)
- Нарушения обмена меди и железа (болезнь Вильсона, наследственный гемохроматоз)
- Нарушения оттока желчи (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, вторичные холестатические гепатиты)
- Болезни накопления (дефицит альфа-1 антитрипсина, болезнь Гоше, болезнь Нимана-Пика, болезнь Рандю-Ослера-Вебера и другие)

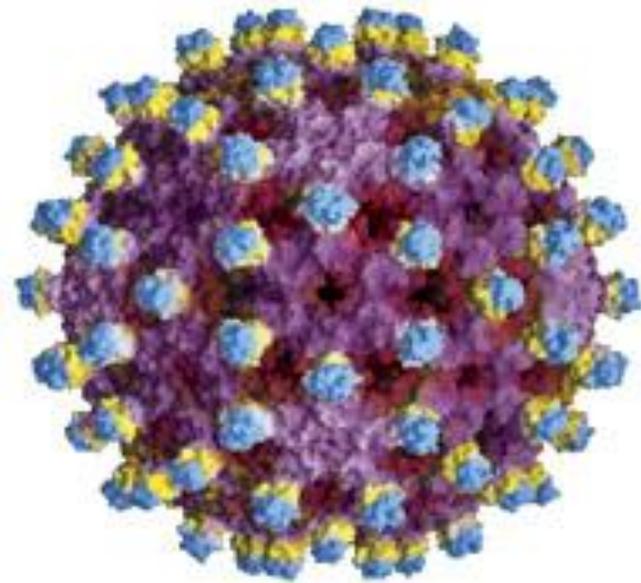
Формулировка диагноза



Хронический вирусный гепатит В



ВИРУС ГЕПАТИТА В (HBV)



HBsAg

HBeAg

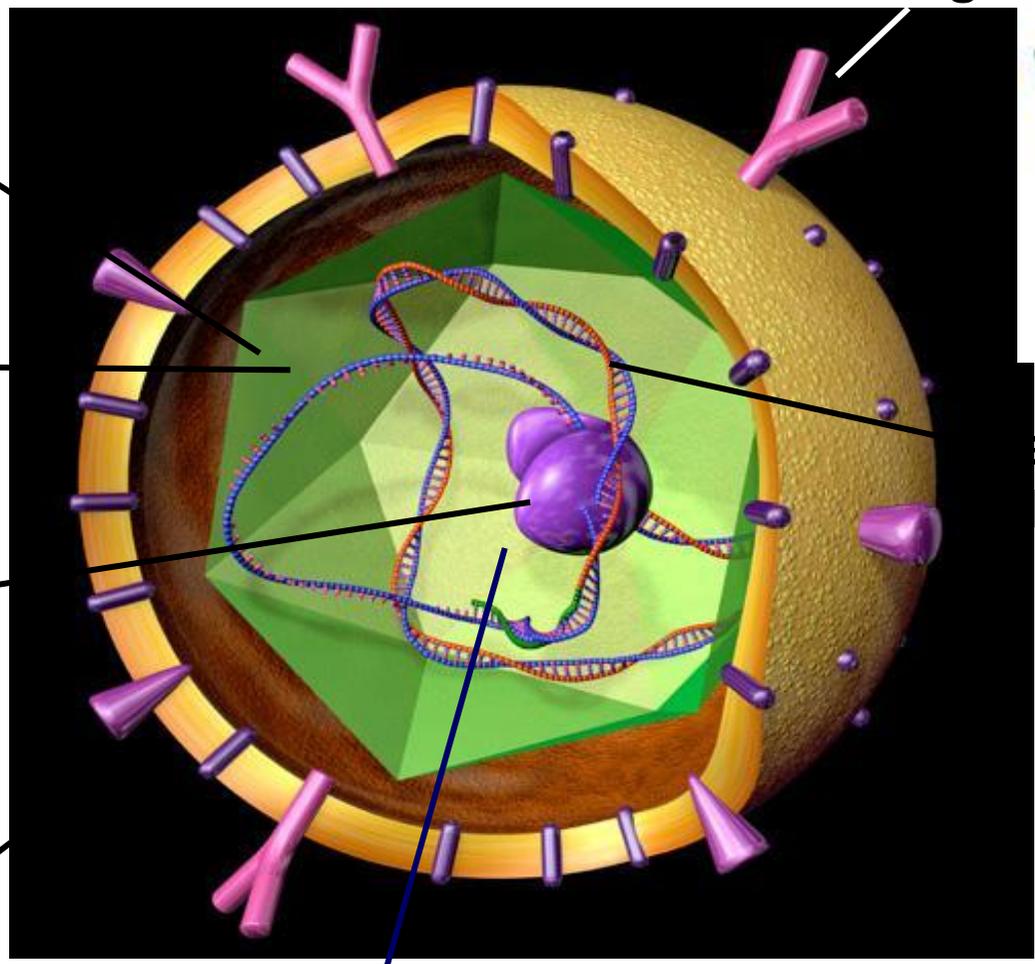
Нуклеокапсид

ДНК
полимераза

Оболочка

HBcAg

НУКЛЕОКАП
ДНК



Профиль серологических маркеров HBV и их интерпретация

Интерпретация	HBs Ag	Anti-HBs	anti-HBc		HBe Ag	anti-HBe	HBV DNA
			IgM	IgG			
Ранняя фаза ОГВ (поздний инкубационный период)	+	-	-	-	-	-	+++
ОГВ на стадии первых проявлений заболевания	+	-	-	-	+	-	+++
ОГВ (разгар заболевания)	+	-	+	+	+	-	+++
Серологическое «окно» в фазе реконвалесценции	-	-	+	+	-	+	+
Реконвалесценция	-	+	-	+	-	+	-
Хронический HBeAg-позитивный ГВ	+	-	-	+	+	-	+++
Хронический HBeAg-негативный ГВ	+	-	-	+	-	+	++
Обострение ХГВ; реактивация хронической HBV-инфекции	+	-	+/-	+	+/-	+/-	++
Иммунитет после перенесенного ГВ	-	+	-	+	-	+/-	-
Иммунитет после вакцинации	-	+	-	-	-	-	-

Факторы, влияющие на исход заболевания при хроническом гепатите В

Вирусные факторы	Факторы хозяина	Факторы окружающей среды
Генотип HBV	Возраст	Афлатоксин
Титр HBV DNA (варьирует в зависимости от фазы)	Возраст при инфицировании	Употребление алкоголя
Статус HBeAg	Пол	Вирусные ко-инфекции (ВИЧ, HCV, HDV)
Наличие прекоровой или ОКП мутации	Этничность	Ожирение
Наличие pre-S1 мутаций	Семейный анамнез ГЦК	Нагрузка железом

Факторы хозяина и вируса, связанные с прогрессированием хронического гепатита В

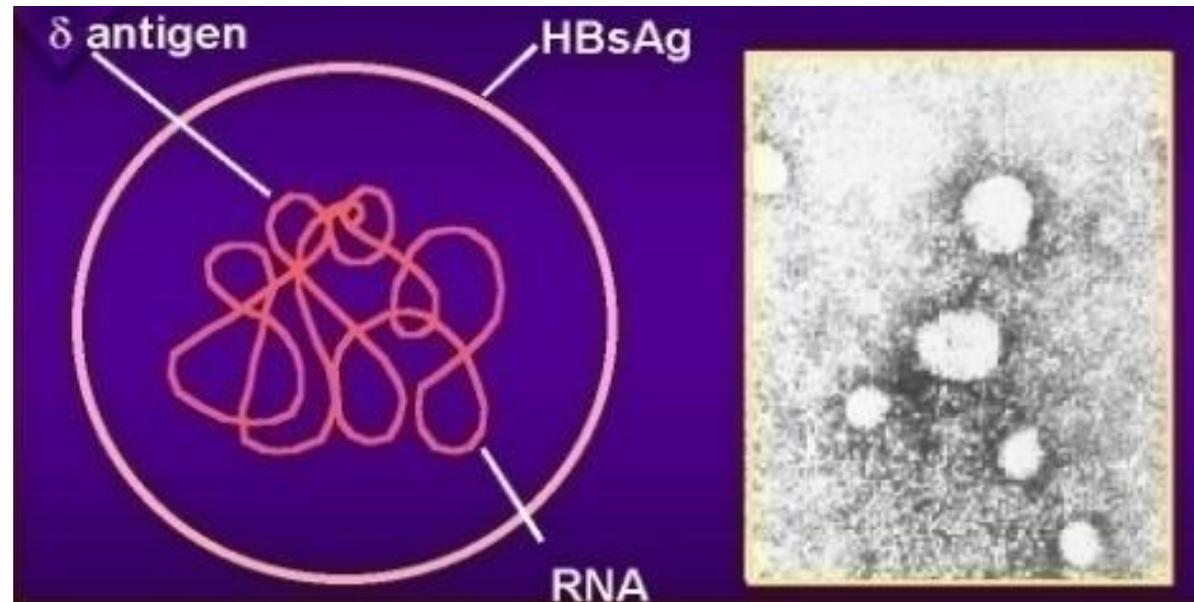
Факторы	Хозяин	Вирус
Неизменяемые	Мужской пол Пожилой возраст Семейный анамнез ГЦК Генетический полиморфизм хозяина	Хронический HBeAgсеропозитивный гепатит Устойчивое повышение HBV DNA в сыворотке Устойчивое повышение АЛТ в сыворотке Генотипы С и D HBV
Изменяемые	Избыточное употребление алкоголя Ожирение/НАЖБП Лекарства (иммуносупрессивные / гепатотоксичные)	Воздействие афлатоксина Ко-инфекция ВИЧ Ко-инфекция HCV и HDV

АЛТ, аланин аминотрансфераза; HBeAg, е антиген гепатита В; HBV, вирус гепатита В; ГЦК, гепатоцеллюлярная карцинома; HDV, вирус гепатита D; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; НАЖБП, неалкогольная жировая болезнь печени

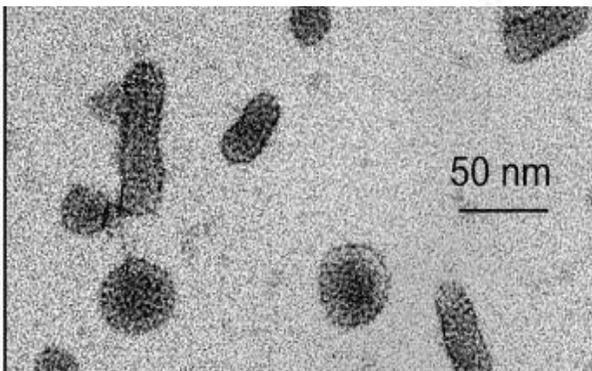
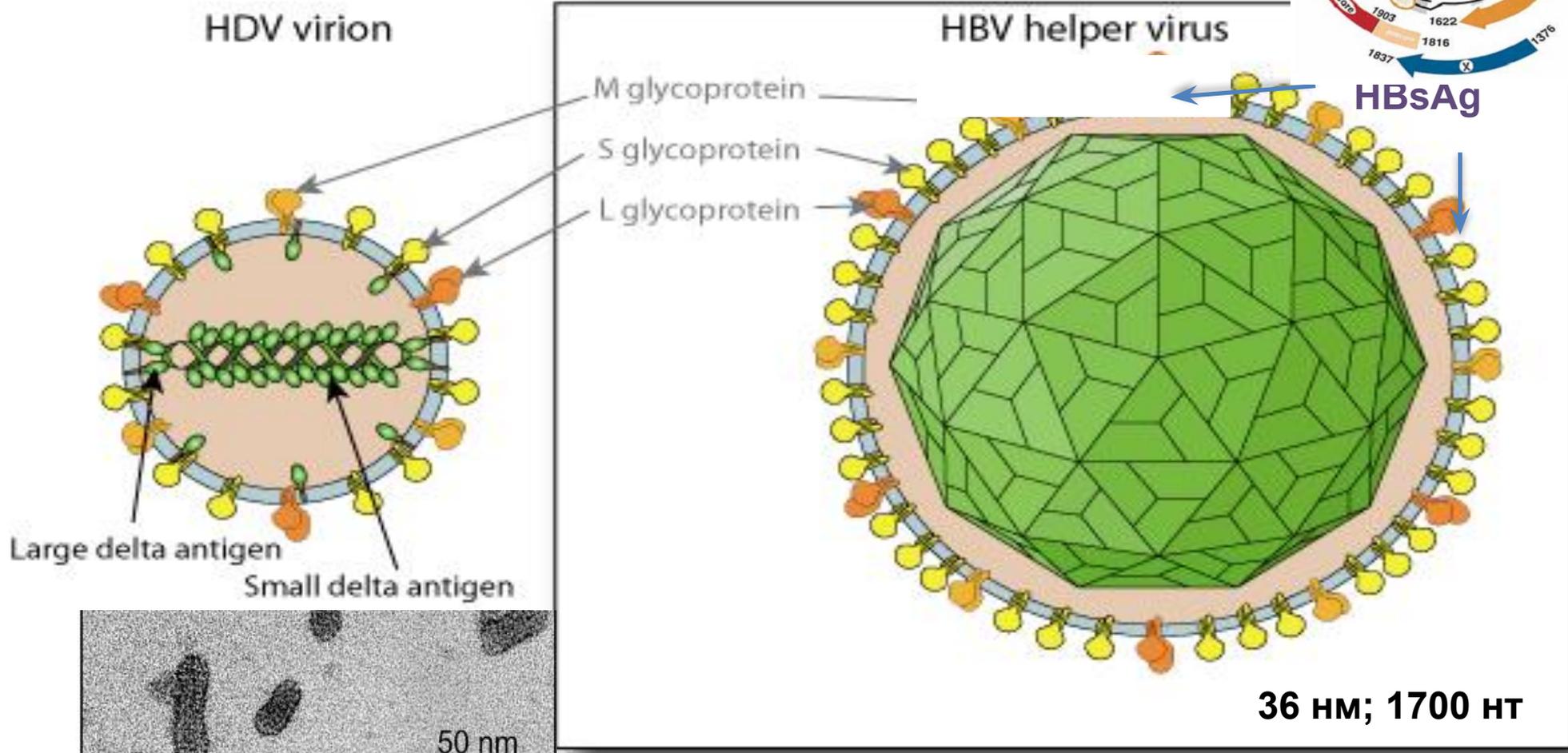
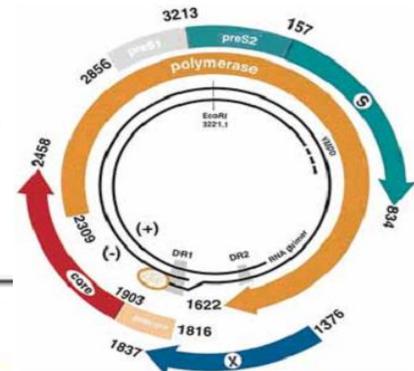
Клинические формы HBV-инфекции

- **острый самолимитирующийся ГВ (ОГВ)**
- **хронический гепатит В (ХГВ)**
- **«носительство» HBsAg в отсутствие выраженных симптомов гепатита ~**
хронический гепатит В низкой активности с нормальным уровнем трансаминаз

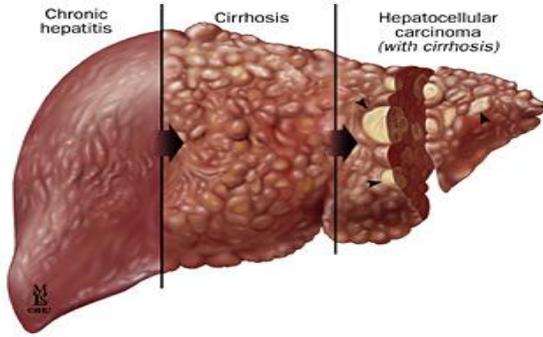
Хронический гепатит дельта



ВИРУС ГЕПАТИТА ДЕЛЬТА (HDV)



Gudima S, He Y, Meier A, Chang J, et al. Assembly of hepatitis delta virus: particle characterization, including the ability to infect primary human hepatocytes. *J Virol.* 2007 Apr; 81(7): 3608-17.



Диагностика HDV-инфекции

Сыворотка

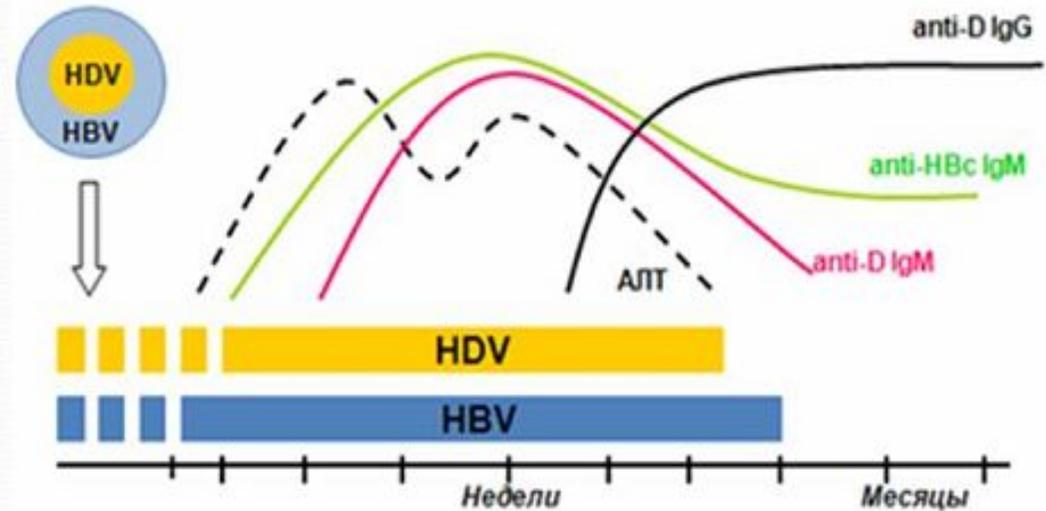
anti-HDV IgG
 anti-HDV IgM
 anti-HBc IgM
 HDAg
 HDV RNA, генотип

Печень

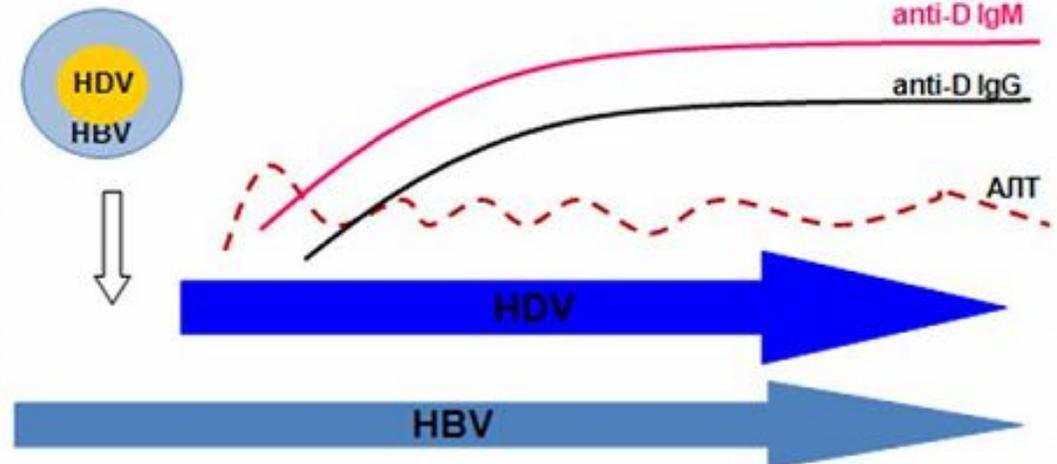
HDV Ag
 HDV RNA

Латентная или автономная HDV-инфекция

Сыворотка: anti-HDV IgG+ / HBsAg-
 Ткань: HDV RNA+ / HDV Ag+



Ко-инфекция 25-30%, ХГД 4-6%



Суперинфекция 70-75%, ХГД 80-85%

Естественное течение хронического гепатита D

5-10%

70-80%

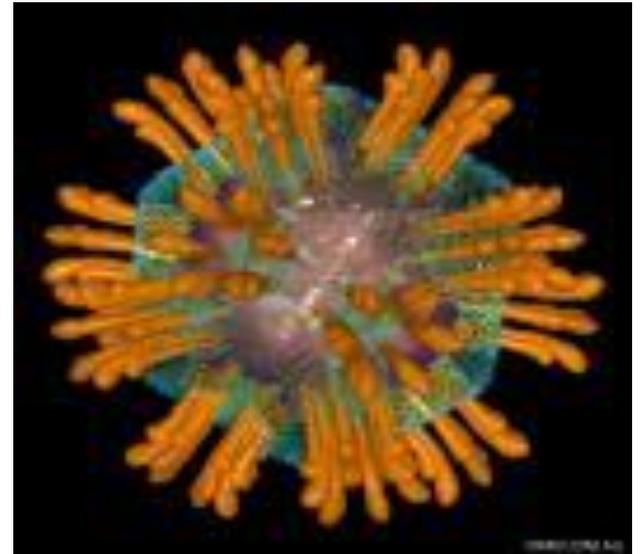
15%

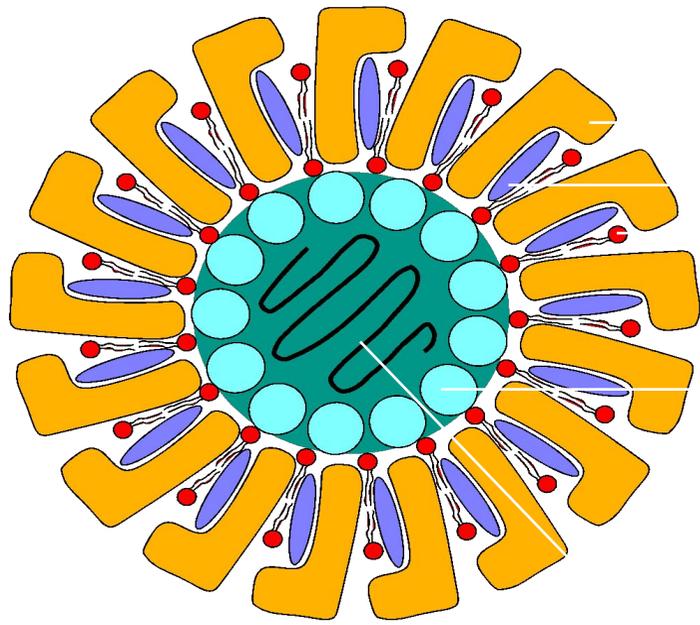
В течение 2 лет -
декомпенсация
печеночного
процесса

В течение
10-20 лет -
цирроз печени

Хронический
гепатит
Стабильное
течение

Хронический вирусный гепатит С





Структура вируса гепатита С

Оболочка

gp70 (E2)
gp31 (E1)

Клеточная мембрана

Core (p21)

РНК

Flaviviridae (Hepacivirus), 9600 нк, 30-60 нм

6 основных генотипов и 5 дополнительных

Более 100 субтипов

Квазивиды ВГС

Рекомбинантные варианты ВГС (2k1b, 1a/1b)

У трети больных ХГС определяется RNA GBV-C

$T_{1/2}$ - 3 час; синтез вирионов - $1,1 \times 10^{12}$ /сут

Наиболее частым рекомбинантным вариантом ВГС, циркулирующим в РФ, является 2k/1b (у которого область генома Core относится к генотипу 2k, а область неструктурных белков (NS) – к генотипу 1b). Данный вариант вируса в 2002 г. был идентифицирован как первый межгенотипный рекомбинантный вариант ВГС RF2k/1b, успешно распространяющийся в популяции, доля которого в РФ достигает 40 - 67% среди пациентов, у которых по данным стандартного генотипирования выявляется генотип 2 ВГС

ДИАГНОСТИКА ГЕПАТИТА С

- Определение анти-ВГС (скрининговый тест) в крови.
- РНК ВГС определяется в сыворотке крови и плазме качественным (определяется ее наличие) и количественным (измеряется уровень вирусии) методами. Специфичность используемых тестов достигает 98-99%. Большинство доступных сегодня диагностических тест-систем позволяют определять ВГС в количестве более 50 МЕ/мл.
- Определение генотипа и субтипа ВГС — от результата этого исследования зависят выбор противовирусных препаратов и продолжительность терапии.
- В подтверждающем тесте, как правило, проводится определение антител к индивидуальным белкам ВГС — core, NS3, NS4, NS5 методом ИФА или иммуноблоттинга.
- Определение генотипа пациента по совокупности аллельных вариантов однонуклеотидных полиморфизмов rs12979860 и rs8099917 в гене ИЛ-28В целесообразно проводить, если планируется ПВТ, в состав которой входят препараты интерферона альфа (ИФН-α) (двойная и тройная с использованием ингибиторов протеазы). Для пациентов с генотипом 1 ВГС данный тест служит надежным предиктором достижения УВО.

Кому показано **обязательное** обследование на анти-ВГС и РНК ВГС (А1)

- Донорам крови (ее компонентов), органов и тканей, спермы (при каждой донации или каждом взятии донорского материала).
- Детям в возрасте до 12 мес., рожденным от инфицированных ВГС матерей, в возрасте 2 и 6. мес (при отсутствии РНК ВГС в возрасте 2 и 12 мес.);
- Больным с иммунодефицитом (больные онкологическими заболеваниями, пациенты на гемодиализе, пациенты на лечении иммунодепрессантами и др.)
- Больным с заболеванием печени неясной этиологии (в процессе первичного клиниколабораторного обследования).
- Пациентам отделений гемодиализа, гематологии и трансплантации, пребывающие в медицинской организации более 1 месяца (через 30 дней после поступления и далее ежемесячно) • Контактным в очагах ОГС и ХГС.

Кому *рекомендуется* скрининговое обследование на гепатит С (А1)

- Беременным (в I и III триместрах беременности).
- Реципиентам крови и ее компонентов, органов и тканей (в течение 6 мес. после переливания компонентов крови).
- Персоналу медицинских организаций (при приеме на работу и далее 1 раз в год).
- Пациентам отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно-сосудистой и легочной хирургии, гематологии
- Пациентам перед поступлением на плановые хирургические вмешательства
- Больным хроническими заболеваниями, в том числе с поражением печени
- Пациентам наркологических и кожно-венерологических диспансеров
- опекаемым и персоналу учреждений с круглосуточным пребыванием детей или взрослых
- Контактным лицам в очагах ОГС и ХГС (не реже 1 раза в год; через 6 мес. после разобщения или выздоровления (смерти) больного ХГС).
- Лицам, относящимся к группам риска по заражению ВГС (при выявлении факторов риска): – потребителям инъекционных наркотиков и их половым партнерам; лицам, оказывающим услуги сексуального характера, и их половым партнерам; – мужчинам, практикующим секс с мужчинами; – лицам с большим количеством случайных половых партнеров.

Клиническая ситуация	Анти-ВГС	РНК ВГС
<p>ОГС при указаниях на известный риск инфицирования в недавнем времени. ХГС (если РНК ВГС персистирует в сыворотке крови более 6 мес.)</p>	+	+
<p>ОГС в период клиренса РНК ВГС. Ложнопозитивные или ложнонегативные результаты исследования. Разрешение ОГС. Для подтверждения разрешения ОГС показано повторное исследование РНК ВГС через 6 мес. в течение 2 лет. Пациенты с ОГС либо ХГС в анамнезе, которым была проведена успешная ПВТ</p>	+	-
<p>Ранняя стадия ОГС (до синтеза анти-ВГС). ХГС у пациентов с иммуносупрессией. Ложноположительный результат на РНК ВГС (встречается редко). Во всех случаях рекомендуется повторное исследование анти-ВГС и РНК ВГС через 4–6 мес.)</p>	-	+

Терапия хронического гепатита С

Цель терапии — улучшение качества и продолжительности жизни пациентов с ХГС (профилактика осложнений ассоциированных с ВГС заболеваний печени и внепеченочных заболеваний, включая воспалительно-некротическое поражение, фиброз, ЦП, декомпенсацию ЦП, ГЦК, манифестацию тяжелых внепеченочных проявлений и смерть), что может быть достигнуто только при эрадикации вируса, в клинической практике соответствующей устойчивому вирусологическому ответу (УВО).

УВО означает отсутствие РНК ВГС в крови через 12 (УВО12) или 24 (УВО24) недели после окончания лечения при оценке с помощью чувствительных молекулярно-биологических методов с нижним пределом определения <15 МЕ/мл.

Долгосрочные наблюдательные исследования показывают, что УВО соответствует излечению от ВГС-инфекции более чем в 99% случаев

План обследования пациента перед началом противовирусной терапии

История заболевания (для пациентов с опытом ПВТ — тщательный анализ ответа на нее)

Наследственность и вредные привычки (прием алкоголя в анамнезе)
Физикальное исследование

Молекулярные и иммунохимические тесты:

- анти-ВГС;
- РНК ВГС (количественный тест) — исходный уровень;
- генотип / субтип ВГС;
- HBsAg (поверхностный антиген вируса гепатита В); анти HBc
- анти-ВГД (антитела к вирусу гепатита Д) — исследуется в тех случаях, когда определяется HBsAg;
- анти-ВИЧ (антитела к вирусу иммунодефицита человека).

Генетические исследования пациента при инфицировании генотипом 1 ВГС: анализ варианта ИЛ-28В, в случае если планируются интерферон-содержащие схемы лечения

Схемы противовирусной терапии хронического гепатита С

Интерферон-содержащие:	Безинтерфероновые
Стандартный ИФНа +рибавирин (при отсутствии возможности использования других схем лечения и наличии благоприятных предикторов ответа)	Паритапревир/ритонавир+ +омбитасвир + дасабувир (генотип 1)
ПегИФНа + рибавирин (при генотипе не 1; при генотипе 1– при отсутствии возможности использования других схем лечения и наличии благоприятных предикторов ответа)	Софосбувир + симепревир +\- рибавирин (генотип 1)
ПегИФНа + рибавирин+ +симепревир (генотипы 1,4)	Даклатасвир+асунапревир (генотип 1b)
ПегИФНа + рибавирин + +нарлапревир (генотип 1)	Даклатасвир+софосбувир+\- +\- рибавирин (все генотипы)
ПегИФН-α + рибавирин + +софосбувир (все генотипы)	
ПегИФНа + рибавирин+ +даклатасвир +асунапревир (генотип 1)	

Предикторы благоприятного ответа на противовирусное лечение ХГС с использованием стандартных интерферонсодержащих схем

- Генотип вируса не 1, а в случае инфекции ВГС генотипа 1 — субтип не 1а.
- Вариант полиморфизма гена ИЛ-28 (генотип СС rs12979860) для больных с генотипом 1 ВГС.
- Вирусная нагрузка менее 400 000 МЕ/мл.
- Женский пол.
- Возраст моложе 40 лет.
- Европейская раса.
- Вес менее 75 кг.
- Отсутствие резистентности к инсулину.
- Повышенная активность аминотрансфераз.
- Отсутствие выраженного фиброза или ЦП по данным морфологического исследования печени.

Генотип 1. ИФН-содержащая схема №1

ПегИФН α 2a, ПегИФН α 2b, ЦеПЭГ-ИФН α 2b
РБВ

ПегИФН α 2a — 180 мкг/нед,

ПегИФН α 2b и ЦеПЭГ-ИФН α 2b — из расчета 1,5

мкг/кг/нед Схема дозирования РБВ: у пациентов с

генотипами 1, 4–6 РБВ назначают в дозе 15 мг на 1 кг

массы тела больного ежедневно внутрь в 2 приема при

наличии факторов, снижающих прогнозируемую

эффективность терапии (например,

инсулинорезистентность, тяжелый фиброз и т.п.).

Длительность курса -24-72 недели

Генотип 1. ИФН-содержащая схема №2.

Тройная терапия хронического гепатита С ПегИФН α , рибавирином и симепревиrom (СИМ)

+ ПегИФН α - (ПегИФН α 2a — 180 мкг 1 р\нед. подкожно;
ПегИФН α 2b — 1,5 мкг на 1 кг массы тела - 1 р\нед. подкожно;
+ РБВ ежедневно в соответствии с массой тела пациента (1000 или 1200 мг у пациентов с массой тела <75кг или \geq 75кг, соответственно)

+ СИМ 150 мг в сутки (A1)

Рекомендуемая продолжительность лечения СИМ в комбинации с ПегИФН α и РБВ составляет 12 недель

У ранее не получавших терапию пациентов и пациентов с рецидивом в анамнезе, включая пациентов с ЦП, после завершения 12-недельного лечения СИМ, терапия ПегИФН α и РБВ должна быть продолжена в течение 12 нед (общая продолжительность терапии — 24 нед)

Генотип 1. ИФН-содержащая схема №3.

Тройная терапия хронического гепатита С ПегИФН α , рибавирином и нарлапревиром

ПегИФН α 2 -1 раз в неделю,

РБВ - ежедневно в соответствии с массой тела пациента (1000 или 1200 мг у пациентов с массой тела <75кг или \geq 75кг, соответственно)

Нарлапревиром (200 мг 1 раз в сутки)

Ритоновир (100 мг 1 раз в сутки)

Нарлапревир - ингибитор NS3/4a-сериновой протеазы ВГС. НРВ применяется только в комбинации с препаратами ПегИФН и РБВ и только у пациентов с генотипом 1 ВГС без цирроза печени, как ранее нелеченных, так и имевших неудачный опыт при лечении двойной схемой (ПегИФН и РБВ).

ПегИФН α , РБВ и НРВ\ритонавир применяются в течение 12 недель, затем лечение продолжается с использованием ПегИФН α и РБВ в течение ещё 12 недель. Общая продолжительность лечения составляет 24 недели

Генотип 1. ИФН-содержащая схема №4.

Тройная терапия хронического гепатита С ПегИФН α , рибавирином и софосбувиром

ПегИФН α

РБВ

СОФ 400 мг 1 раз в сутки ежедневно (А1)

ПегИФН α 2a — 180 мкг 1 раз в неделю подкожно;

ПегИФН α 2b — 1,5 мкг на 1 кг массы тела больного 1 раз в неделю подкожно; РБВ применяют в соответствии с массой тела (1000 или 1200 мг в сутки у пациента с массой тела < 75 или \geq 75 кг соответственно), ежедневно, внутрь, в 2 приема.

СОФ принимают ежедневно по 400 мг внутрь, не разжёвывая, 1 раз в сутки во время еды.

Средняя частота УВО составляла 89% (259/291), 92% (207/225) для субтипа 1a ВГС, и 82% (54/66) – для субтипа 1в ВГС.

Генотип 1. ИФН-содержащая схема №5.

Квадратерапия хронического гепатита С ПегИФН α ,
рибавирином, даклатасвиром и асунапревиром
ПегИФН α , вводимого 1 раз в неделю,
РБВ применяемого ежедневно в соответствии с
массой тела пациента (1000 или 1200 мг у пациентов с
массой тела <75кг или \geq 75кг, соответственно),
ДАК в дозе 60 мг в сутки 1 раз в сутки,
АСН в дозе 100 мг 2 раз в сутки ежедневно
Курс 24 недели

Генотип 1. Безинтерфероновая схема №1.

Терапия хронического гепатита С с использованием комбинированного препарата, содержащего омбитасвир, паритапревир/ритонавир и дасабувир.

1. омбитасвир 75 мг, паритапревир 12,5 мг и ритонавир 50 мг в одной таблетке (принимают по 2 таблетки в день однократно вместе с пищей)
2. дасабувир (250 мг) (принимается по 1 таблетке 2 раза в день)
(A1) При генотипе **1b** ВГС ОБВ, ПТВ/р и ДСВ (сокращенно - «3D», от англ. 3DAA) используются без рибавирина (независимо от того, есть или нет цирроз печени) в течение 12 недель

Варианты лечения пациентов ХГС, вызванного генотипом 2.

ИФН-содержащая схема №1. Двойная терапия хронического гепатита С с использованием ПегИФНа и рибавирина.

Схема дозирования **ПегИФНа**: ПегИФНа_{2a} — 180 мкг/нед, ПегИФНа_{2b} и ЦеПЭГ-ИФНа_{2b} — из расчета 1,5 мкг/кг/нед + **РБВ** назначается в дозе 15 мг/кг массы/сутки при наличии факторов, снижающих прогнозируемую эффективность терапии (например, инсулинорезистентность, тяжелый фиброз и т.п.) или в фиксированной дозе 800 мг/сут.

Схема №2. Терапия хронического гепатита С ПегИФНа, рибавирином и софосбувиром.

ПегИФНа -1 р/нед + РБВ (1000 или 1200 мг у пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно в сутки) и СОФ (софосбувир) (400 мг) в течение 12 недель

Генотип 2. Безинтерфероновая схема №1

Терапия хронического гепатита С даклатасвиром в комбинации с софосбувиром Пациентов, инфицированных генотипом 2 ВГС, как ранее нелеченых, так и имевших неудачный опыт при лечении двойной схемой (**ПегИФН α + РБВ**), без ЦП можно лечить комбинацией ДАК (даклатасвир) (60 мг) и СОФ (софосбувир) (400 мг) без РБВ (рибавирин) в течение 12 недель. При наличии ЦП применяется ДАК, СОФ и РБВ в течение 12 недель (В1).

Генотип 1. Безинтерфероновая схема №2.

Терапия хронического гепатита С
даклатасвиром в комбинации с асунапревиром

Пациентам с генотипом 1b ВГС может назначаться терапия ДАК (даклатасвир) в комбинации с АСН (асунапревир)– как пациентам с компенсированным поражением печени (включая ЦП), не получавшим ранее лечение так и после неудачи двойной терапии ПегФН/РБВ (А1). Курс лечения составляет 24 недели.

Генотип 3. ИФН-содержащая схема №1.

Двойная терапия хронического гепатита С с использованием ПегИФНа и рибавирин - Курс лечения 12 нед

ПегИФНа: ПегИФНа_{2a} — 180 мкг/нед, ПегИФНа_{2b} и ЦеПЭГ-ИФНа_{2b} — 1,5 мкг/кг в нед.

РБВ назначается в дозе 15 мг на 1 кг массы тела в сутки при наличии факторов, снижающих прогнозируемую эффективность терапии или в фиксированной дозе 800 мг/сут. (при отсутствии неблагоприятных факторов)

ИФН-содержащая схема №2.

Терапия хронического гепатита С ПЕГ ИФН α, рибавирином и софосбувиром. Пациентов с ЦП и\или получавших лечение ранее, инфицированных генотипом 3 ВГС, можно лечить комбинацией **ПегИФНа + РБВ** (1000 или 1200 мг у пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно в сутки) + **СОФ** (400 мг) в течение 12 нед (В1).

Безинтерфероновая схема №1

Даклатасвир (60 мг) и Софосбувир (400 мг) -1 р\ день ежедневно -12 недель

Противопоказания к проведению ИФН-терапии

- 1. Сопутствующие тяжелые заболевания** (сердечно-сосудистые, легких, почек, неврологические, психические, сахарный диабет)
- 2. Декомпенсированные циррозы печени** (Child-Pugh B, C)
- 3. Аутоиммунные нарушения** (в т.ч. HCV-ассоциированный аутоиммунный гепатит)
- 4. Наркомания, алкоголизм, ВИЧ**
- 5. Цитопения: лейкопения (< 1,5 тыс.), тромбоцитопения (< 90 тыс.)**
- 6. Анемия (Hb < 120 г/л)**
- 7. Беременность**

Наиболее частые побочные эффекты интерферона-α (%)

- **Гриппоподобный синдром** лихорадка (43), озноб (24), слабость, (54)
миалгии (42), артралгии (27)
головная боль (47)
- **Симптомы со стороны ЖКТ** снижение аппетита (21), тошнота (29)
- **Изменения со стороны ЦНС** нарушение концентрации и бессонница (37), раздражительность (24), депрессия (22)
- **Кожа** алопеция (28), дерматит (21)
- **Общие симптомы** астенический синдром (54)

Основные побочные эффекты терапии рибавирином

- Анемия (гемолиз)
- Кашель
- Тератогенные и эмбриотоксические эффекты
- Диспепсические явления
- Гиперурикемия
- Нарушения функции щитовидной железы
- Аллергические реакции

Коррекция нежелательных эффектов ПВТ

Лабораторный контроль

Старт (0)-2-4-8-12-16-24-28-32-36-40-44-48---72----96 нед

При наличии цитопении – модификация доз интерферона и
рибавирина

- Стимуляторы гемопоэза - Гемотрансфузии

Коррекция гипотиреоза (контроль 0-12-24-48-24 нед)
тироксин 25-50 мг/сут

Коррекция депрессии - ИОЗС, пароксетин, 20 мг/сут

Профилактика и лечение энцефалопатии
орнитин-аспартат 18 г/сут, лактулоза 30-90 мл/сут,
рифаксимин 1200 мг/сут

Терапия хронического гепатита В

Фаза ХГВ определяется на основании серологического и вирусологического профилей – каждый тип характеризуется определенным естественным течением, прогнозом и показаниями к лечению

1 Иммунотолерантный носитель:

- Лечение не показано.
- Решающее значение имеет соответствующее динамическое наблюдение.
- Измерение АЛТ каждые 3–6 месяцев.

2 Неактивный носитель:

- Лечение не показано.
- Решающее значение имеет соответствующее динамическое наблюдение.
- Оценка уровней АЛТ и HBV DNA каждые 3 месяца в течение года, затем каждые 6 месяцев.
- Если уровень сывороточной HBV DNA < 2000 МЕ/мл и уровень HBsAg < 1000 МЕ/мл, вероятность реактивации заболевания низкая, и пациенту требуется более редкое наблюдение.

3 Активный ХГВ:

HBеAg-положительный ХГВ.

HBеAg-негативный ХГВ

Ведение хронической HBeAg-положительной инфекции

HBeAg-позитивный		
АЛТ < ВГН HBV DNA* > 2000 МЕ/мл	АЛТ 1–2 × ВГН HBV DNA > 2000 МЕ/мл	АЛТ > 2х ВГН HBV DNA >2000 МЕ/мл
Каждые 3–6 месяца АЛТ Каждые 6–12 месяца HBV DNA и HBeAg	Биопсия, если возраст > 40, повышенная АЛТ, Семейный анамнез ГЦК	Биопсия печени как вариант Каждые 1–3 месяца АЛТ и HBV DNA Каждые 3 месяца HBeAg
Активное воспаление?		
Да	Нет	Нет
Без лечения	Противовирусная терапия при необходимости	Противовирусная терапия показана, если HBeAg остается позитивным > 3–6 месяцев

Ведение хронической HBeAg-негативной инфекции

HBeAg-негативный (всерийные исследования АЛТ и HBV DNA)		
АЛТ < ВГН HBV DNA < 2000 МЕ/мл	АЛТ 1–2 × ВГН HBV DNA > 2000 МЕ/мл	АЛТ ≥ 2 × ВГН HBV DNA > 2000 МЕ/мл
Каждые 3 месяца АЛТ и HBV DNA × 3, затем, если АЛТ все еще < 1 × ВГН и HBV DNA остается < 2000 МЕ/мл, наблюдение каждые 6–12 месяцев	Каждые 3 месяца АЛТ и HBV DNA Биопсия, если персистируют	Каждые 3–6 месяца АЛТ и HBV DNA
Лечение не требуется	Антивирусная терапия, если АЛТ остается повышенной Биопсия	Показано противовирусное лечение

Рекомендации для лечения

- Лечение может проводиться **традиционным интерфероном, пегинтерфероном альфа или аналогами нуклеозидов/нуклеотидов.**
- При печеночной недостаточности интерферонотерапия проводится не должна.
- Пациентам с противопоказаниями к интерферону, такими как декомпенсированный цирроз или аутоиммунное заболевание, рекомендуется лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов.
- Длительность терапии интерфероном или пегинтерфероном составляет 1 год.
- Если к 12-й неделе HBsAg не снизился, в сочетании с уменьшением менее 2 log HBV DNA, интерферонотерапия должна быть прекращена, поскольку ответ уже маловероятен

Терапия хронического гепатита D

I. Терапия хронического гепатита D

*EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection.
Hepatology. 2012;57(1):167-85.*

Рибавирин

Niro 2006, Garripoli 1994, Gunsar 2005

Ламивудин

Wolters 2000, Lau 1999, Niro 2005, Yurdaydin 2008

Фамцикловир

Yurdaydin 2002

Адефовир

Wedemeyer 2011

Энтекавир - Kabacam 2012

Не эффективны

ИФН-альфа 5-10 млн. МЕ три раза/нед. , 48 нед. – УВО -0-36%

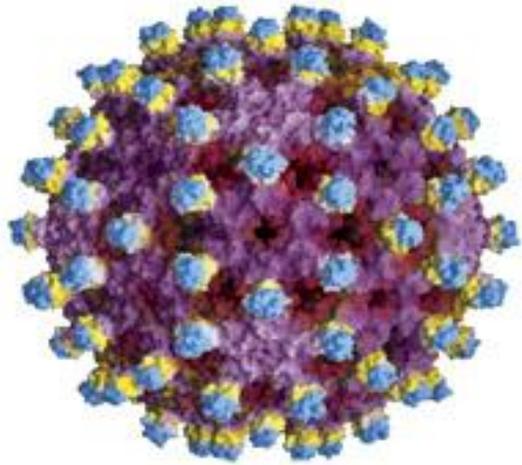
Farci, 1994, 2004; Di Marco, 1996; Niro, 2005; Yurdaydin, 2008

Эффективность пегилированного интерферона в терапии дельта-инфекции

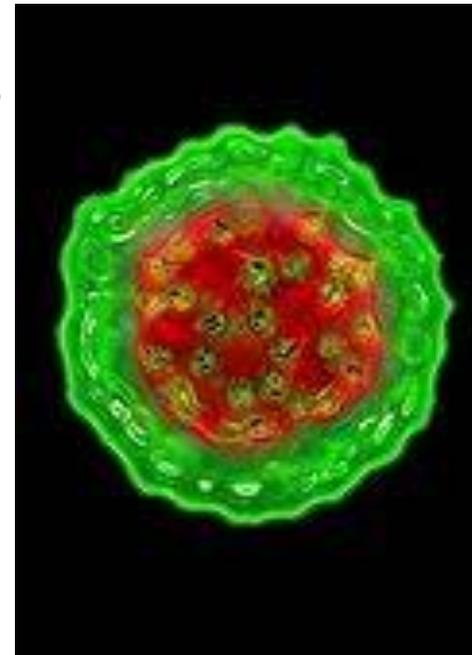
Авторы	Длительность курса терапии (количество пациентов, n)	УВО, % (n)
C. Castelnau, 2006	48 нед. ПЭГ-ИФН α -2b (n=14)	43% (n=6)
G. Niro, 2006	72 нед. ПЭГ-ИФН α -2b (n=38) – монотерапия (n=16) – ПЭГ-ИФН + рибавирин в течение первых 48 нед. (n=22)	21% (n=8) Рибавирин не оказал дополнительного эффекта
A. Erhardt, 2006	48 нед. ПЭГ-ИФН α -2b (n=12)	17% (n=2)
H. Wedemeyer, 2011	a) 48 нед. ПЭГ-ИФН α -2a + адефовир (n=31) или b) ПЭГ-ИФН α -2a + плацебо (n=29) или c) адефовир (n=30)	a) 26% b) 31% c) 0%
N. Ormeci, 2011	96 нед. ПЭГ-ИФН α -2b (n=11) против 48 нед. (n=7)	Отсутствие преимущества при увеличении длительности курса терапии
C. Karaca, 2013	96 нед. ПЭГ-ИФН α -2a (n=32)	47% (n=15)
НIDIT II	96 нед. ПЭГ-ИФН α-2a + тенофовир (n=35)	47% (предварит. результаты)
H. Wedemeyer H., 2014	96 нед. ПЭГ-ИФН α -2a + плацебо (n=35)	
Сарыг-хаа О.Н., 2014	48-72 нед. ПЭГ-ИФН α -2a (n=10)	<u>1% (Тыва)</u>

Хронический гепатит В + D

- Значительный риск развития цирроза и ГЦК в более короткий период
- В настоящее время не существует доказательной эффективной терапии
- Ламивудин не эффективен
- Обсуждаются вопросы использования других нуклеозидных аналогов, ингибиторов обратной транскриптазы и ПЕГ-ИФН
- ИФН назначается в высоких дозах (5-10 MIU), ежедневно, минимум на 2 года



**Вакцина против
гепатита В
защищает против
гепатита D**



Федеральный закон № 157-ФЗ (1998 г.)

«Об иммунопрофилактике инфекционных болезней человека»

Национальный календарь прививок (2002 г.)

Вакцины	Страна произ- води-тель	Год регис- трации	Штамм	Количество серий, поступивших в ГИСК на контроль	
				2007 г.	2008 г.
НПО «Комбиотех»	РФ	1994	ay, ad <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Hansenula polymorpha	2	33
Регевак-В	РФ	2005	ay Hansenula polymorpha	6	3
Эбербиовак	Куба	1992	ad <i>Pichia pastoris</i>	225	-
Эувакс В	Южная Корея	1999	ad <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	5	-
Энджерикс В	Бельгия	1994-2000	ad <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	15	-
Н-В-VaxII	США	2001	ad <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	-	-
Шанвак	Индия	2001	ad <i>Pichia pastoris</i>	200	-
Биовак	Индия	2004	ad Hansenula polymorpha	-	-
Серум Институт	Индия	2005	ad Hansenula polymorpha	106	34

Схемы вакцинации против гепатита В

- **Стандартная схема вакцинации**
0, 1, 6 мес.
- **Быстрая схема вакцинации**
0, 1, 2 и 6 (12) мес.
- **Эстренная схема вакцинации**
0, 7, 21 день и 12 мес.

10 мМЕ/мл