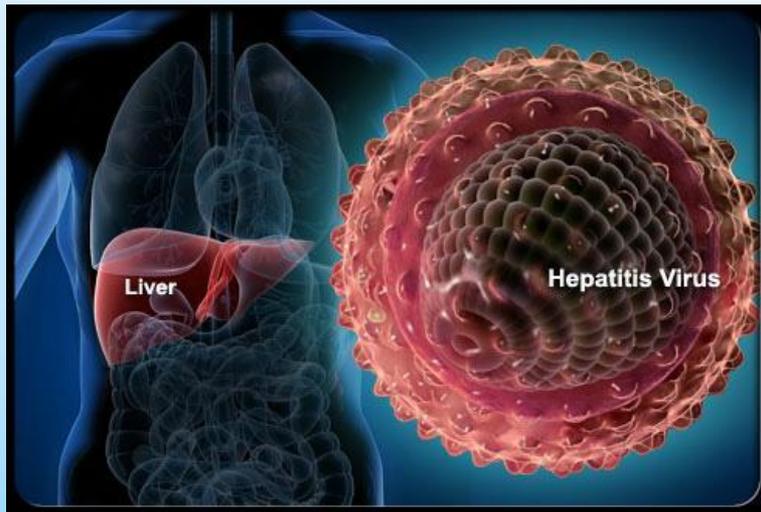
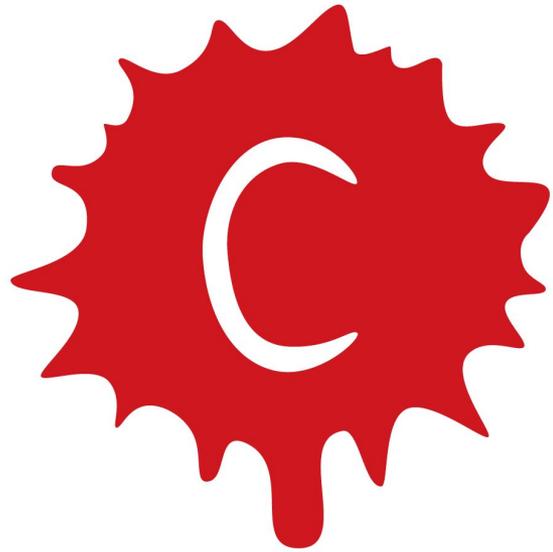


Диагностика гепатита С



Котелевская
Татьяна
Михайловна,
г. Полтава



ГЕПАТИТ



Фазы течения НСV инфекции

Острая фаза

Латентная фаза

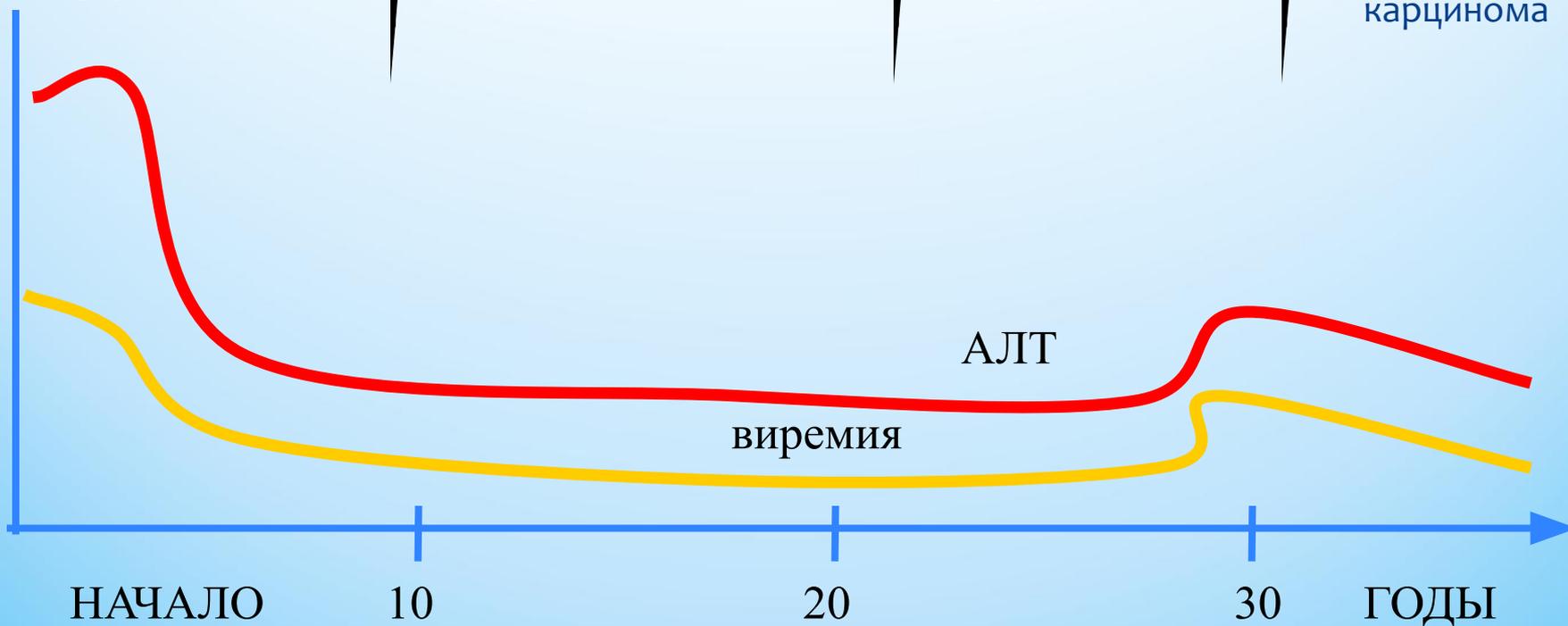
Фаза реактивации

Острый гепатит

Хронический гепатит

Цирроз печени

Гепатоцеллюлярная карцинома



Острый гепатит С

Полное выздоровление
(15-25%)
Антитела к ВГС
остаются

Хронический гепатит С
через 6 мес.
(75-85%)

Отсутствие симптомов

Гепатит

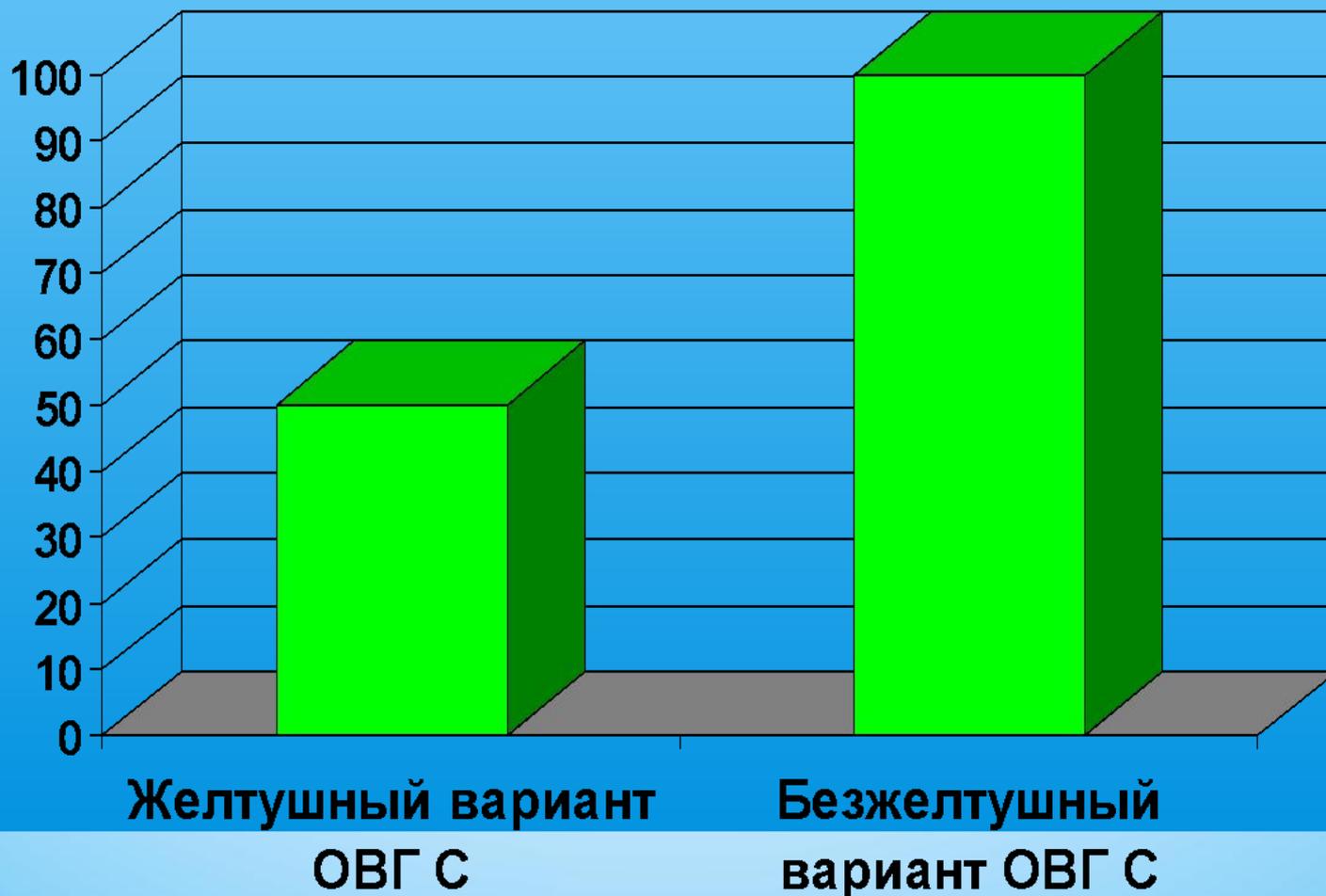
Фиброз

Цирроз (у 20-30% людей с ХГС)

Гепатоцеллюлярная
Карцинома (рак) у
20%
людей с циррозом

Конечная стадия
цирроза (у 20%)

Хронизация острого гепатита С в зависимости от варианта острой формы

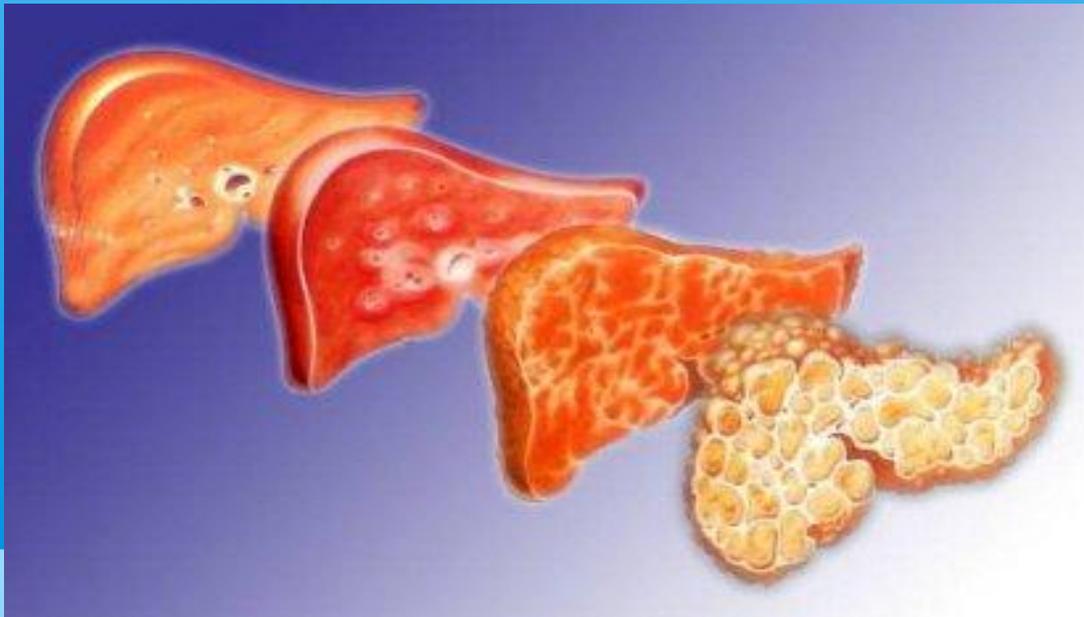


Факторы, которые влияют на скорость прогрессирования хронического гепатита С:

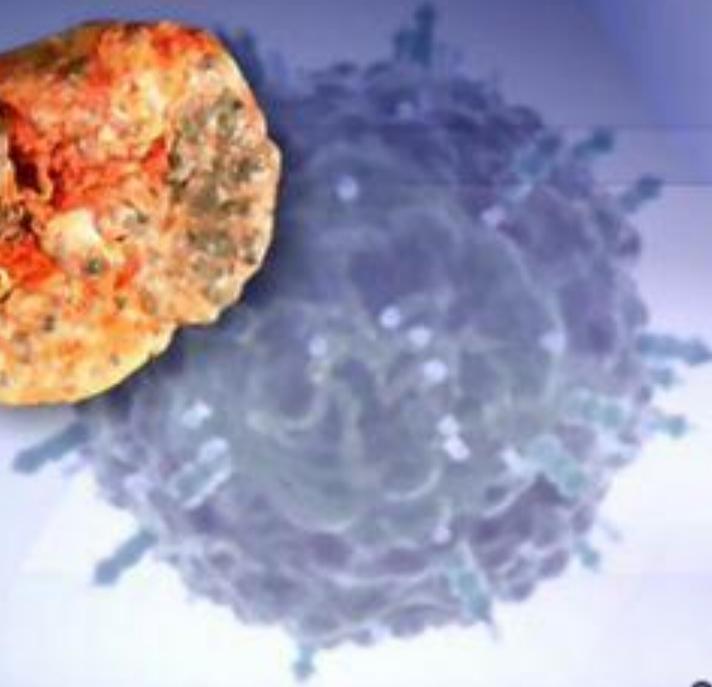
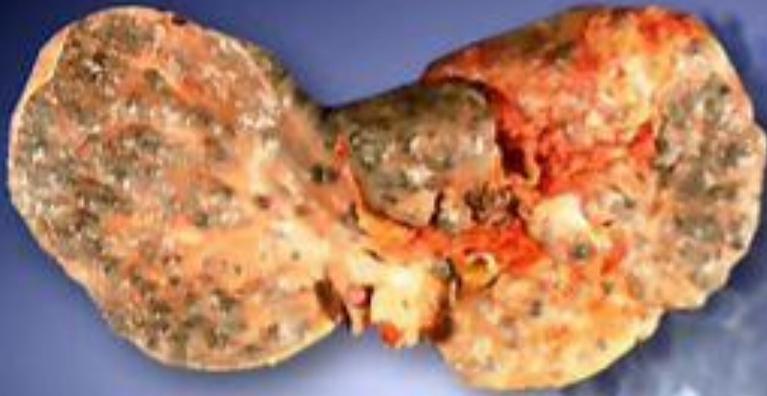
- * Стадия фиброза
- * Возраст, в момент инфицирования
- * Длительность наличия инфекции
- * Возраст, в момент проведения биопсии
- * Потребление алкоголя более 50 г в сутки
- * Коинфекция ВИЧ
- * Уровень CD4 < 200
- * Мужской пол
- * Наличие некроза (в биопсии)
- * Высокий индекс массы тела, сахарный диабет, стеатоз печени

Структурные изменения в печени при ХГС

- * **Гепатит** – воспаление печеночных клеток, аутоиммунный компонент;
- * **Фиброз** – перерождение печеночной ткани в соединительную (обратимый процесс);
- * **Цирроз** – рубцевание, на ранних стадиях обратимое, через 3-20 лет.

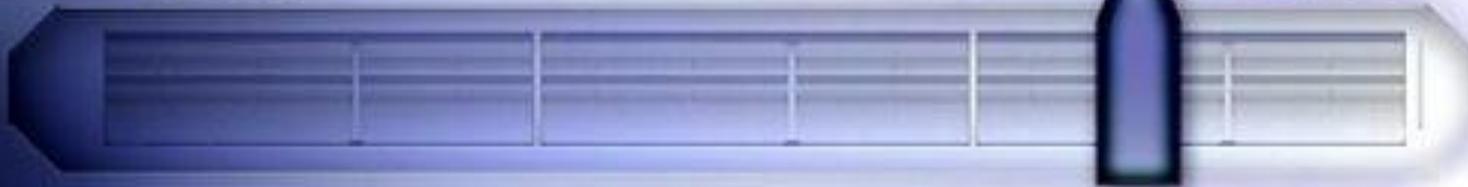


Динамика прогрессирования хронического гепатита С



Year 1

20-30 Years



Общая статистика исходов гепатита С

- * *Из каждых 100 человек, инфицированных вирусом гепатита С:*
- * у 70 человек - хронический гепатит
- * у 5-20 человек в течение 20-30 лет разовьется цирроз печени
- * 1-5 человек погибнут от последствий хронического гепатита С (цирроз или рак печени)

КЛЮЧЕВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Методы могут быть направлены на:

- * Выявление инфекции
- * Оценку состояния печени
- * Контроль эффективности лечения
- * Другие

КЛЮЧЕВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Методы могут быть направлены на:

- * **Выявление инфекции**
- * **Оценку состояния печени**
- * **Контроль эффективности лечения**
- * **Другие**

1. Выявление инфекции

* Определение антител

- * **Тест ИФА 3-го поколения** >99% положительных результатов через 6 недель после инфицирования¹
- * **Тест RIBA** – иммуноблот для определения антител к ВГС, подтверждающий тест²
 - * Цель – исключить ложноположительный результат теста ИФА (последних может быть до 5%)
 - * Клиническая значимость его становится все меньше, по мере развития тестов, основанных на определении РНК ВГС³

1. Short Guide to Hepatitis C. 2012 Edition. Mauss – Berg – Rockstroh – Sarrazin – Wedemeyer. www.FlyingPublisher.com
2. US CDC. Hepatitis C Virus (HCV) Infection Testing for Diagnosis http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/PDFs/hcv_flow.pdf
3. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. Hepatology. 2009;49(4):1335-74.

Выявление инфекции (1)

* Определение РНК ВГС

- * Полимеразная цепная реакция – несколько разновидностей, с разной степенью чувствительности и специфичности

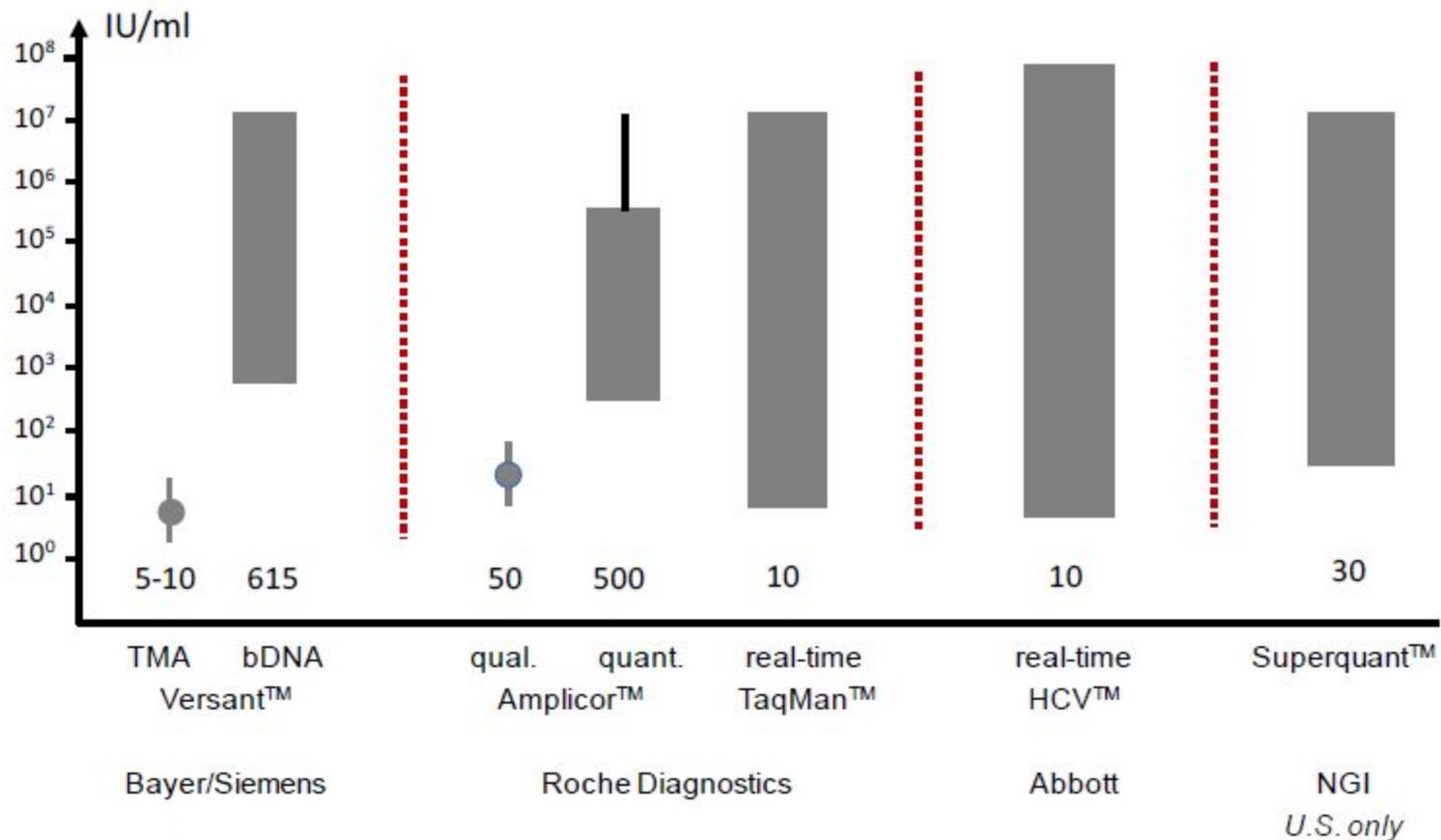
- * Варианты: ПЦР реального времени, транскрипционно-опосредованная амплификация, метод разветвленной ДНК и другие

- * Качественное определение (есть/нет)

- * Количественное определение (сколько копий вируса приходится на единицу объема крови)

- * Генотипирование вируса

Чувствительность и динамический диапазон определения разных ПЦР тестов¹



Выявление инфекции (1)

- * **Определение РНК ВГС**

- * Полимеразная цепная реакция – несколько разновидностей, с разной степенью чувствительности и специфичности

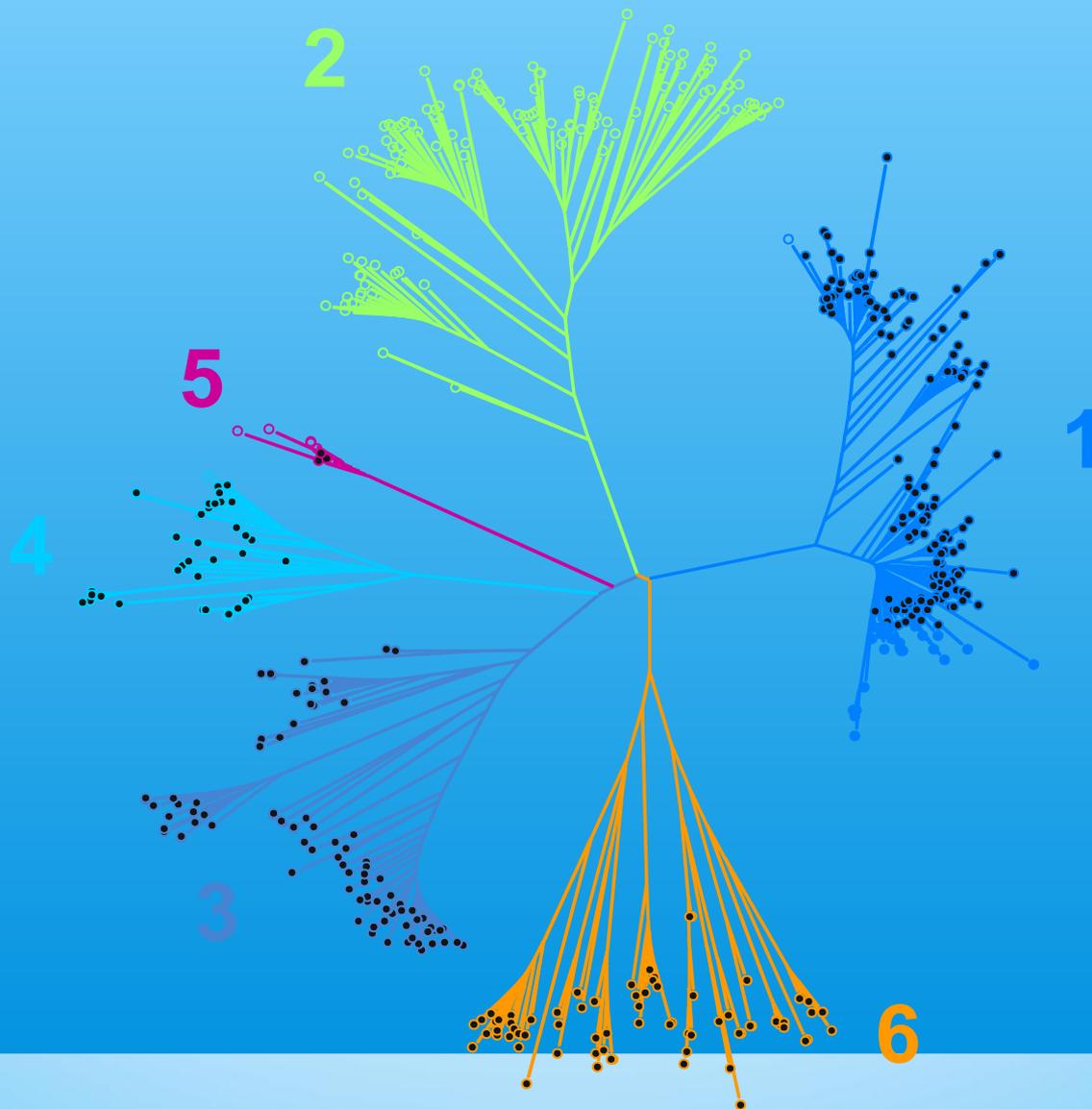
- * Варианты: ПЦР реального времени, транскрипционно-опосредованная амплификация, метод разветвленной ДНК и другие

- * Качественное определение (есть/нет)

- * Количественное определение (сколько копий вируса приходится на единицу объема крови)

- * **Генотипирование вируса**

Генотипы и субтипы HCV



(P. Simmonds, Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2001;356:1013-26)

Генотипирование проводится **однократно** необходимо для определения длительности терапии и прогноза

- * **Генотип 1** - эффективность противовирусной терапии – 50-65%, длительность лечения – 48 нед.
- * **Генотип 2 и 3** - эффективность противовирусной терапии – 70-85%, длительность лечения – 24 нед.
- * **При 3 генотипе** чаще встречается жировая инфильтрация печени

Оценка результатов исследования

Интерпретация результатов	ИФА	ПЦР
Острый гепатит С (серонегативное окно)	Антитела «-»	РНК ВГС «+»
Перенесенный острый гепатит С или хронический вне стадии обострения	Антитела «+»	РНК ВГС «-»
Хронический гепатит С в стадии репликации (обострения)	Антитела «+»	РНК ВГС «+»

КЛЮЧЕВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Методы могут быть направлены на:

- * Выявление инфекции
- * **Оценку состояния печени**
- * Контроль эффективности лечения
- * Другие

2. Оценка состояния печени

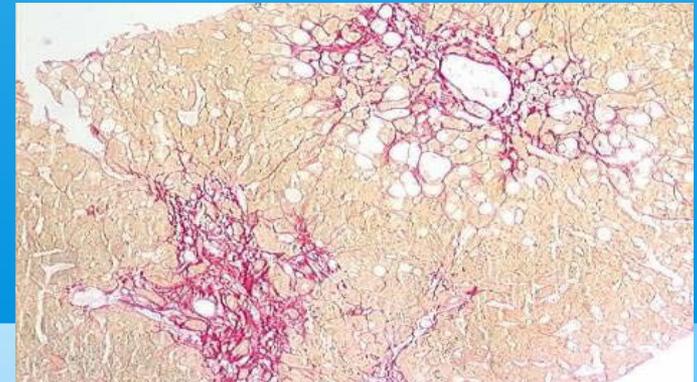
- * **Общий анализ крови** (эритроциты, тромбоциты, лейкоциты)
- * **Традиционный биохимический анализ крови** (АЛТ, АСТ, билирубин)
- * **УЗИ органов брюшной полости**
- * **Пункционная биопсия печени**
 - * Наиболее информативный, но и самый инвазивный метод
- * **Чрескожная эластометрия** (FibroScan)
- * **Комплексный биохимический анализ** (FibroTest, ActiTest и другие)

Стадии гистологической активности и фиброза по шкале METAVIR

Описание фиброза	Степень
Фиброз отсутствует	F0
Фиброз только портальных трактов	F1
Фиброз портальных трактов + одинокие септы	F2
Фиброз портальных трактов + множественные септы без цирроза	F3
Цирроз	F4

“Золотой стандарт оценки стадии фиброза – пункционная биопсия”

- * Наличие противопоказаний
- * Потенциальный риск процедуры (1 из 3-х ощущает боль, у 1 из 1000 развиваются осложнения, 1 из 10000 погибает)
- * Проблематичность интерпретации результатов
 - 30% цирроз не диагностируется (CDC)
 - При циррозе печени 3 образца, взятые от одного пациента могут значительно отличаться)
 - Субъективность оценки результатов
- * Техническая сложность (только 50% биопсий соответствуют требованиям - столбик 15 мм \geq 5 портальными трактами³⁾)



The image features a white FibroScan device with a blue light at the top left, connected by a cable to a computer workstation on the right. The workstation includes a monitor, keyboard, and mouse. A large blue circle at the bottom contains a white line-art illustration of a hand holding the device. On the left side, there are four orange circles arranged vertically.

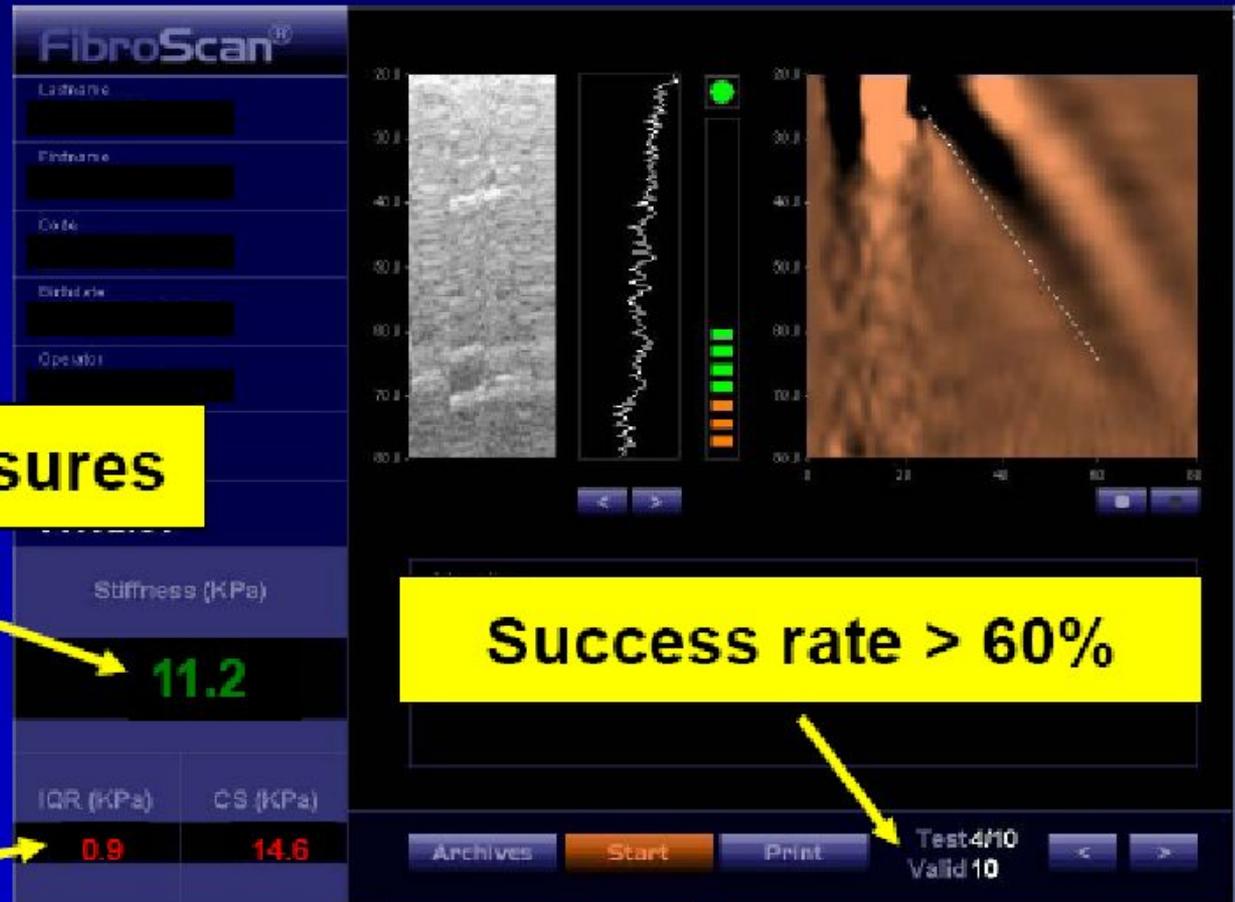
FibroScan®

Le premier dispositif
non invasif de quantification
de la **fibrose hépatique**

**Для оценки стадии
фиброза используется
метод импульсной
эластометрии.**

**Принцип метода:
плотность печени прямо
пропорциональна
стадии фиброза**

Case Report



10 validated measures

Success rate > 60%

IQR < 30% median

Ограничения метода Fibroskan (n=13 360)

- * Ожирение (индекс массы тела 30 и более)
- * Недостаточный опыт исследователя
- * Женский пол
- * Возраст более 52 лет
- * Сахарный диабет
- * Гипертоническая болезнь

Возможности теста FibroMAX



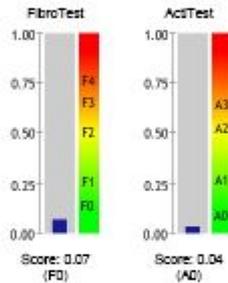
Ref #145319

FibroTest/ActiTest

Internal Reference : Romanyshin

Demographic	
Sex	Male
Birth date	07/09/1982

Analyse	
Sample Date	28/06/2008
Alpha2 Macroglobulin (g/L)	1.72
Apolipoprotein A1 (g/L)	1.49
Bilirubin (μMol/L)	7.40
Haptoglobin (g/L)	0.09
Gamma GT (U/L)	8
ALT (U/L)	15



Usage precautions

- The reliability of results is based with the respect of the preanalytical and analytical conditions recommended by BioPredictive.
- The Tests have to be deferred for: acute haemolysis, acute hepatitis, acute inflammation, acute hepatic cholestasis.
- The advice of a specialist should be sought for interpretation in chronic haemolysis and Gilbert's syndrome.
- The Test interpretation is not validated in liver transplant patients.
- Isolated extreme values of one of the components should lead to caution in interpreting the results.
- In case of discordance between a biopsy result and a Test, it is advised to seek for the advice of a specialist. The causes of these discordances could be due to a flaw of the Test or to a flaw in the biopsy: i.e. a liver biopsy has a 20% variability rate for one fibrosis stage.
- FibroTest and FibroTest are interpretable for chronic hepatitis B and C, alcoholic and non alcoholic steatosis.
- HaptiTest is interpretable for non alcoholic steatosis.
- ActiTest is interpretable for alcoholic steatosis.
- ActiTest is interpretable for chronic hepatitis B and C.

- Имеет более широкий диапазон шкалы

- Возможность использования в педиатрии, при наличии противопоказаний к биопсии

- Не имеет побочных эффектов

- Ограничение метода

- внепеченочные проявления ХГС (системный васкулит, и др.)

- НВВ-, HIV-коинфекция, синдром Жильбера

- портальная гипертензия

Case Report

Alpha-2 macroglobulin

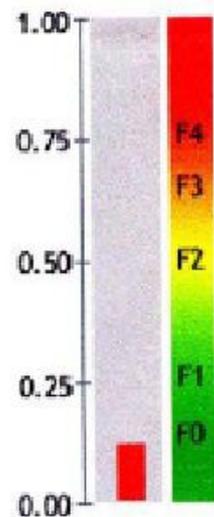
Total Bilirubin

Gamma GT

Apolipoprotein A1

Haptoglobin

FibroTest



Score : 0.12
(F0)

Fibrotest	Equivalent METAVIR
0.75-1.00	F4
0.73-0.74	F3-F4
0.59-0.72	F3
0.49-0.58	F2
0.32-0.48	F1-F2
0.28-0.31	F1
0.22-0.27	F0-F1
0.00-0.21	F0

КЛЮЧЕВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Методы могут быть направлены на:

- * Выявление инфекции
- * Оценку состояния печени
- * **Контроль эффективности лечения**
- * Другие

3. Оценка эффективности лечения

- * **Определение количества РНК ВГС** является ключевым показателем эффективности лечения
 - * **Быстрый вирусологический ответ** – РНК ВГС не определяется через 4 недели лечения
 - * **Ранний вирусологический ответ** – РНК ВГС через 12 недель:
 - * Не определяется (полный ранний ответ);
 - * Концентрация снизилась в 100 и более раз (частичный ранний ответ)
 - * **Устойчивый вирусологический ответ** – РНК ВГС не определяется через 6 мес. после окончания лечения, показатель излечения гепатита С



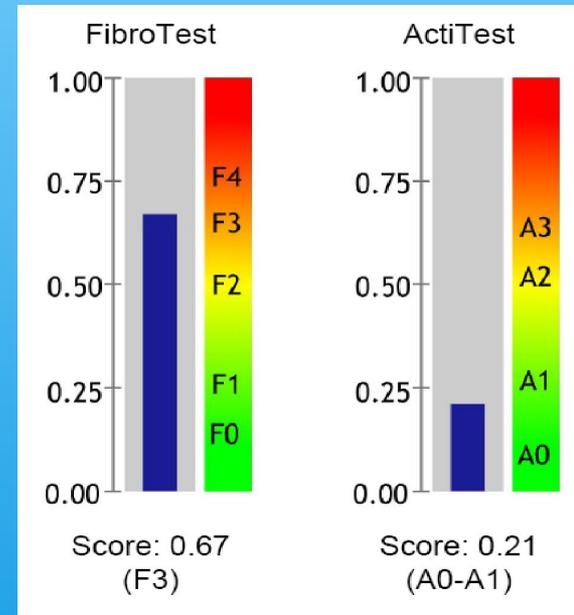
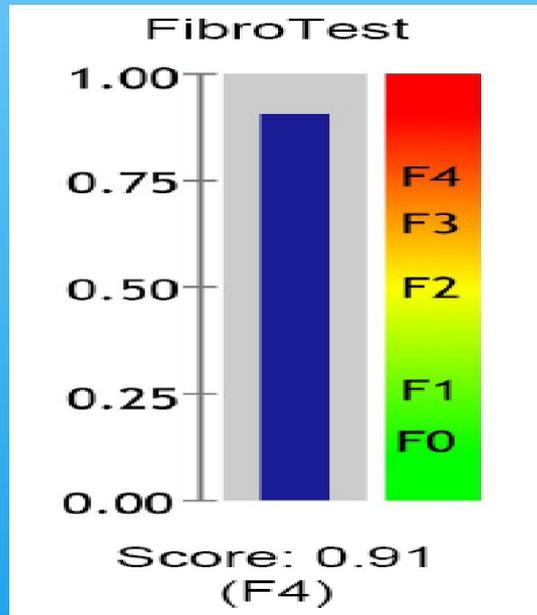
EASL

EUROPEAN
ASSOCIATION
FOR THE STUDY
OF THE LIVER

3. Оценка эффективности лечения

- * Конечная точка лечения (**Устойчивый вирусологический ответ**) оценивается через 24 недели после окончания терапии с высокочувствительных тест-систем для ПЦР (индикация **25 МЕ/мл**), преимущественно в реальном времени

Динамика фиброза и гистологической активности ХГС до и после курса ПВТ



Пациент К., ХГС 3 генотип 6 мес Пегинтрон 120мкг + Rebetol 1200 mg/day

Обследование для выявления хронического гепатита С

1. Группы риска (ПИН, МСМ, лица, находящиеся на гемодиализе, после массивного переливания крови и т.д.).
2. При наличии симптомов, указывающих на возможность развития хронического гепатита (желтуха, увеличение печени, изменения ее структуры на УЗИ, изменения в биохимическом анализе крови – повышение билирубина, АЛТ, АСТ)

Ситуация 1. У пациента выявлены:

А. Антитела к вирусу гепатита С.

В. РНК ВГС - методом ПЦР

Какие обследования необходимы?

1. Общий анализ крови.
2. Биохимический анализ крови.
3. УЗИ органов брюшной полости.
4. Генотипирование вируса.
5. Оценка состояния печени (биопсия, фиброскан, фибротест).

Принимается решение о необходимости
противовирусной терапии.

Решение вопроса о противовирусной терапии

- * 1. Пациент не получает ПВТ (есть противопоказания, дороговизна терапии, отсутствие мотивации у пациента)
- * **Тактика:**
- * Наблюдение у гепатолога, гастроэнтеролога, инфекциониста.
- * Периодические обследования (общий анализ крови, биохимический анализ, УЗИ ОЧП, коагулограмма и др. при необходимости).



EASL

EUROPEAN
ASSOCIATION
FOR THE STUDY
OF THE LIVER

Обследование перед назначением противовирусной терапии

- * 1. Оценка поражения печени.
- * 2. Определение и количественная оценка РНК ВГС.
- * 3. Поиск других причин поражения печени.
- * 4. Оценка тяжести поражения печени.
- * 5. Определение генотипа вируса.
- * 6. Выявление генетических особенностей организма человека.



EASL

EUROPEAN
ASSOCIATION
FOR THE STUDY
OF THE LIVER

1. Оценка поражения печени:

- * Определение биохимических маркеров (АЛТ -аланинаминотрансфераза, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза, билирубин, протромбиновый индекс, альбумин, общий белок).
- * Развернутый общий анализ крови с тромбоцитами.



EASL

EUROPEAN
ASSOCIATION
FOR THE STUDY
OF THE LIVER

2. Определение и количественная оценка РНК ВГС

- * Использование метода ПЦР в режиме реального времени;
- * Измерение результатов в МЕ/мл (нижний предел обнаружения 50 МЕ/мл);
- * Лучшие уровни дискриминации РНК ВГС находятся между 400 000 и 800 000 МЕ/мл



EASL

EUROPEAN
ASSOCIATION
FOR THE STUDY
OF THE LIVER

3. Поиск других причин поражения печени

- * Наличие сопутствующих инфекций – ВИЧ, гепатита В, Д и др.
- * Алкогольное поражение печени.
- * Исключение аутоиммунного компонента (ANA, AMA).
- * Выявление жировой дистрофии печени.
- * Исследование состояния щитовидной железы – УЗИ, уровень гормонов, антитела к ТТГ, тиреопероксидазе.
- * ЭКГ
- * Уровень сахара в крови, определение инсулинорезистентности.
- * Консультация кардиолога, окулиста.

4. Оценка состояния других органов и систем

- * Исследование состояния щитовидной железы – УЗИ, уровень гормонов, антитела к ТТГ, тиреопероксидазе.
- * ЭКГ
- * Уровень сахара в крови, определение инсулинорезистентности.
- * Консультация кардиолога, окулиста.



EASL

EUROPEAN
ASSOCIATION
FOR THE STUDY
OF THE LIVER

4. Оценка тяжести поражения печени

1. Выявление пациентов с циррозом (симптомы, ФГДС)
2. Биохимические и гематологические тесты снижение альбумина, тромбоцитов, протромбинового времени, соотношение АСТ/АЛТ)
3. Пункционная биопсия.
4. Альтернативные неинвазивные методы оценки фиброза – Fibroscan (эластография),
5. Оценка специфических непрямых маркеров фиброза - Fibrotest, Fibromax, Fibrometer.
6. Лучше использовать комбинацию эластографии и Fibrotest, Fibromax, Fibrometer.



EASL

EUROPEAN
ASSOCIATION
FOR THE STUDY
OF THE LIVER

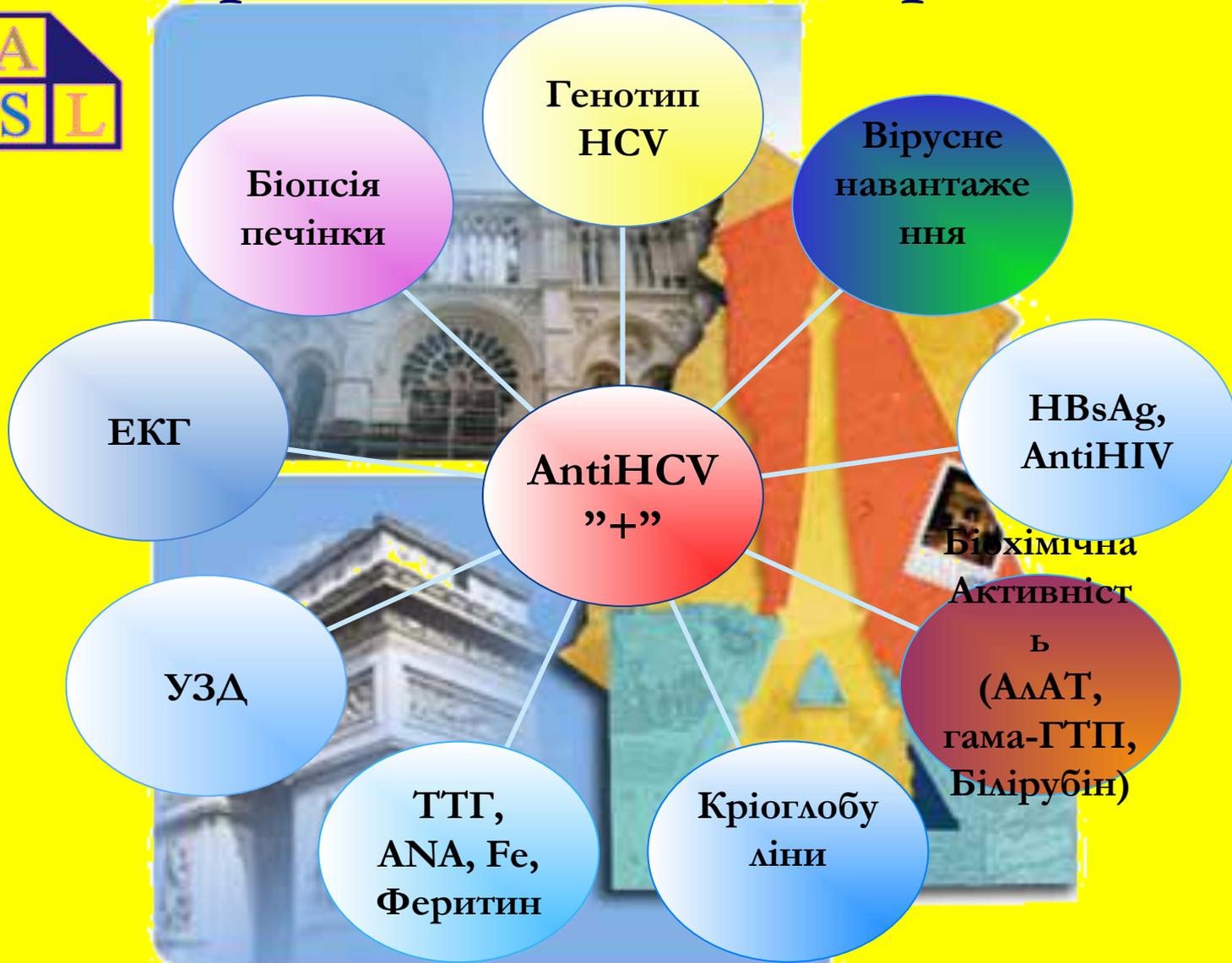
Определение генотипа вируса

- * Влияет на длительность терапии и дозу рибавирина.
- * Согласно современного стандарта достаточно выявление только генотипа (1-6).
- * В будущем при использовании новых препаратов (ингибиторов протеаз) возникнет необходимость определения подтипов 1a и 1b

Выявление генетических особенностей организма пациента

- * Исследование полиморфизма гена интерлейкина-28 (IL28B)
- * Позволяет оценить вероятность устойчивого вирусологического ответа у пациентов с 1 генотипом при лечении ПЕГ-интерфероном и рибавирином.

Стандарт обстеження хворих на ХГС



Ситуация в Украине

Нормативные документы

* В 2011г. Кабинет министров принял Концепцию государственной целевой социальной программы профилактики, диагностики и лечения вирусных гепатитов на 2012-2016гг.

* «Клінічний протокол діагностики та лікування вірусного гепатиту С у дорослих, хворих на ВІЛ-інфекцію» Наказ МОЗ України від 30.12.2008 № 826.

* «Протокол лікування хронічного вірусного гепатиту С у дітей»
* Додаток до наказу МОЗ №471 від 10-08-2007

* «КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ надання медичної допомоги хворим на хронічні гепатити» (Гастроентерологія) наказ МОЗ України від 13.06.2005 № 271

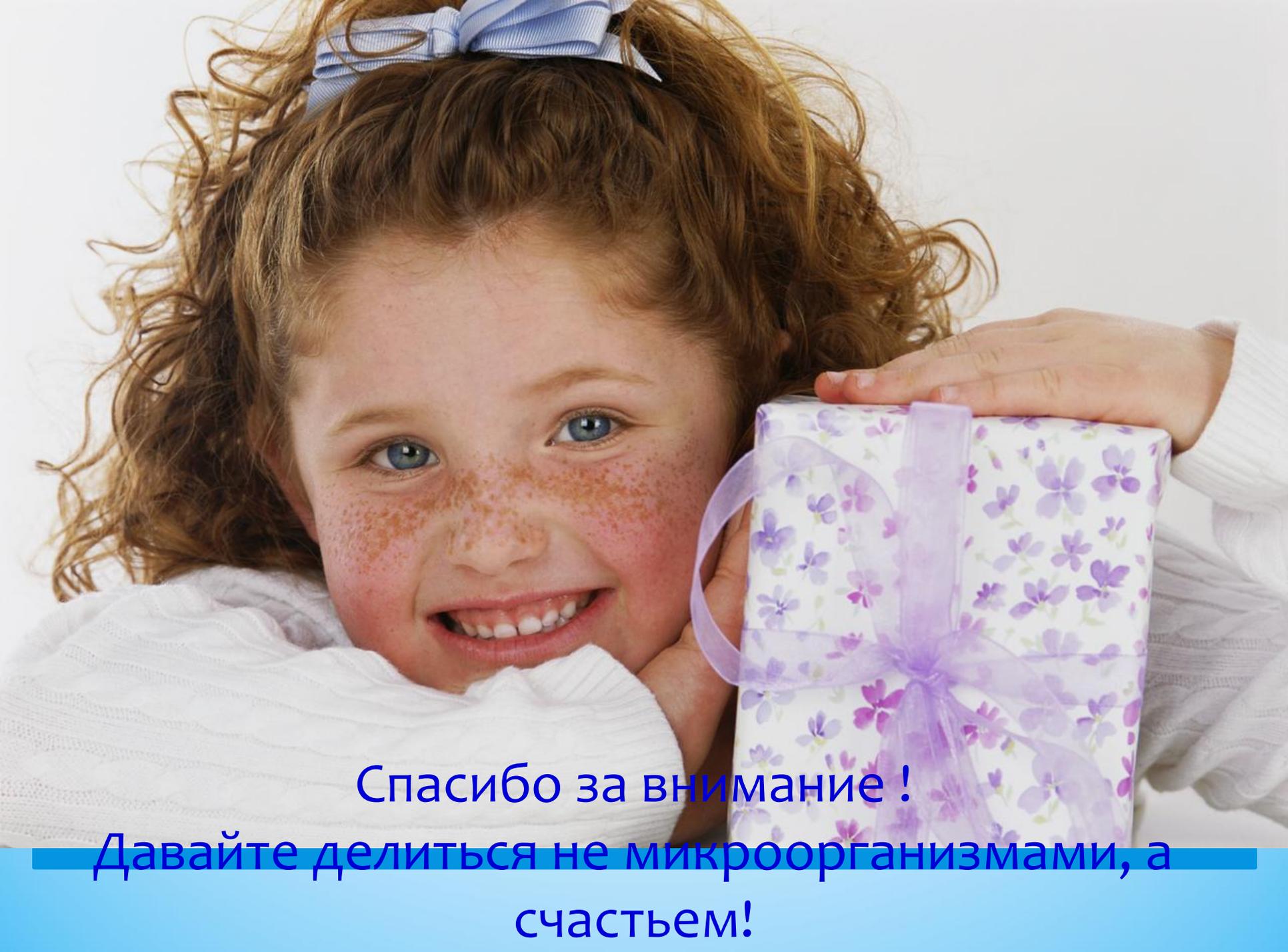
* «Клінічний протокол діагностики та лікування вірусного гепатиту С» (Інфекційні хвороби) на стадії розробки та затвердження

* HCV Clinical Practice Guidelines (EASL), 2011

Основные проблемы гепатита С в Украине

- * Дороговизна лабораторных методов обследования и противовирусной терапии
- * Отсутствие доступной информации для населения
- * Отсутствие Национальной программы, финансирования областных программ.
- * Отсутствие Клинического протокола диагностики и лечения гепатита С, единого в Украине для пациентов с моноинфекцией.





Спасибо за внимание !

Давайте делиться не микроорганизмами, а
счастьем!