

# Клинико-лабораторные особенности острого гепатита С ( по данным ГИКБ №1) Вопросы диагностики и терапии.



**Хохлова Н.И.**, доцент  
каф. инфекционных болезней НГМУ  
**Красильникова И.В.**,  
заведующая 8 отделением ГИКБ№1  
**Усолкина Е.Н.**, доцент каф.  
инфекционных болезней НГМУ

# Актуальность гепатита С в мире

- По данным ВОЗ, около 3% человеческой популяции инфицировано ВГС: от 0,2% до 26%
- в мире насчитывается 170 млн. HCV-инфицированных,
- 3-4 млн новых случаев ВГС диагностируется каждый год\*
- 350 тыс. человек умирают ежегодно от заболеваний, ассоциированных с HCV-инфекцией.
- В развитых странах большинство новых случаев HCV-инфекции (ОВГС) отмечается у инъекционных наркоманов и пациентов с ВИЧ-инфекцией\*\*

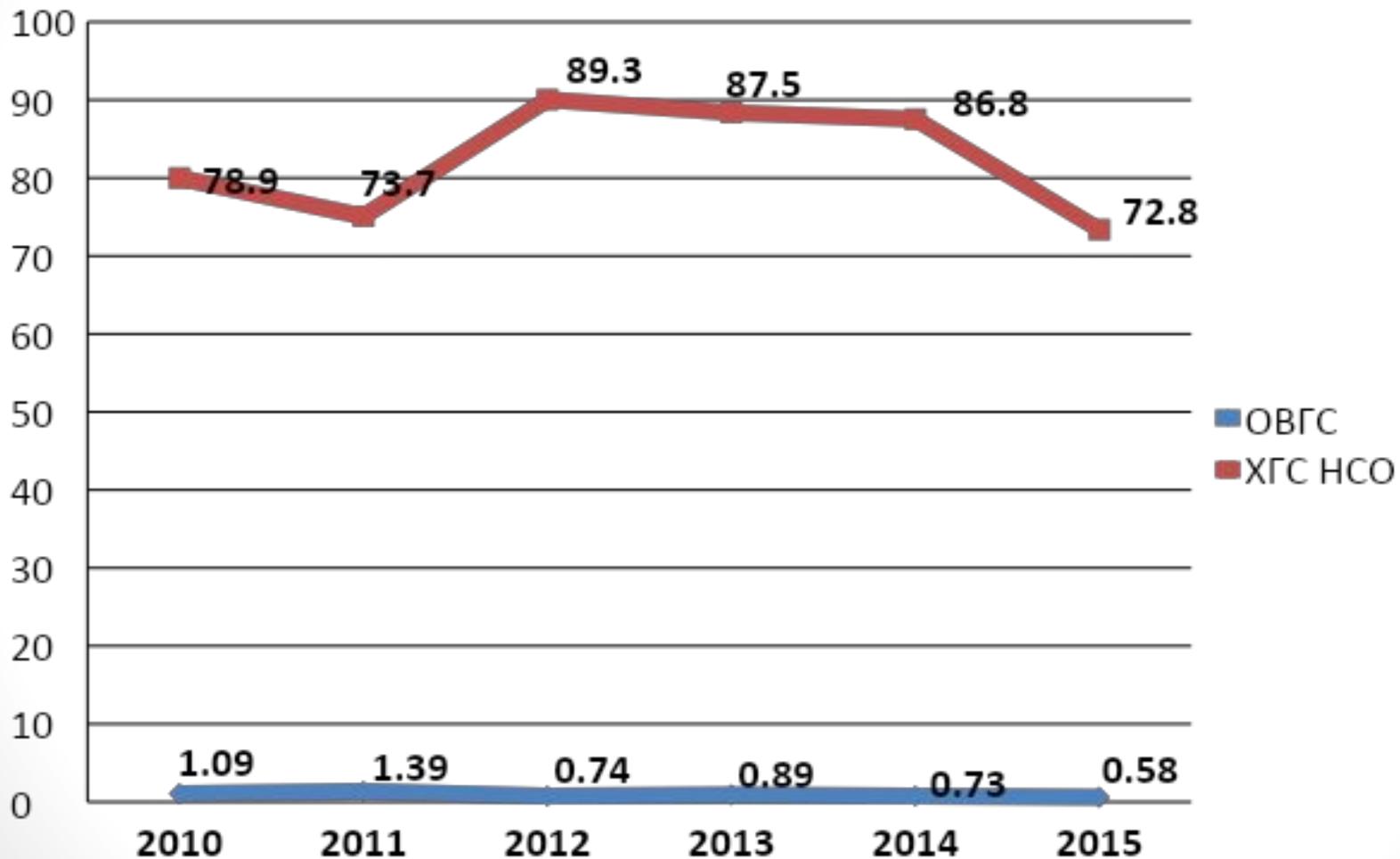
- \*Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57:1333–1342.
- Te HS, Jensen DM. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. *Clin Liver Dis*. 2010;14:1–21.
- \*\*Grebely J. et al. Treatment of acute HCV infection // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011.8 (5). 265-74.

## Частота выявления маркеров HCV инфекции в донорской крови

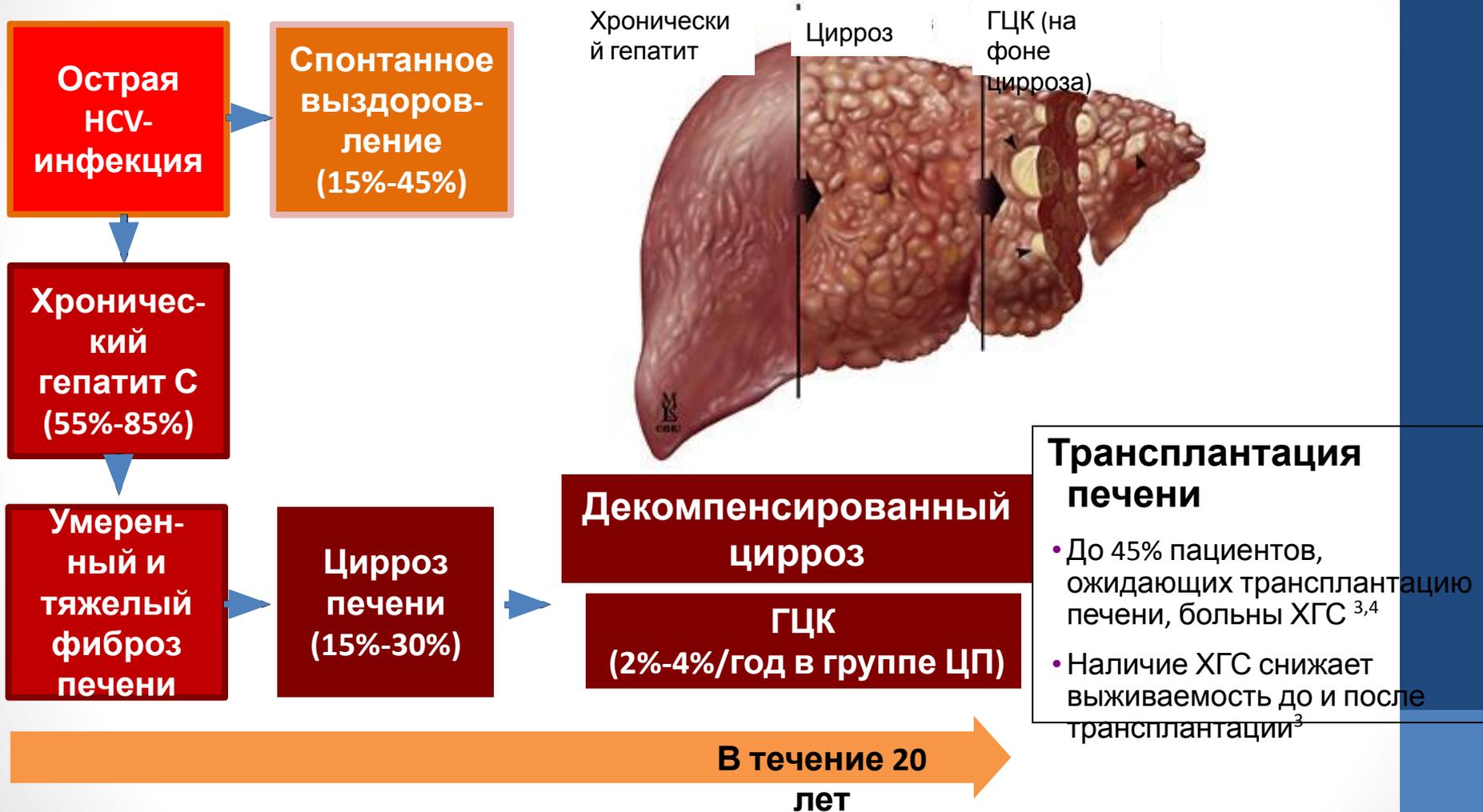


**В России частота выявления anti-HCV антител 4,1% (5,9 млн. человек)  
Оценочное число случаев ХГС 3,5 – 4,7 млн. человек**

# Заболеваемость острым и хроническим ВГС в Новосибирской области в 2010-2015 гг. (случаев на 100 тыс. населения)



# Естественное течение НСV-инфекции



1. World Health Organization. Media Centre: Hepatitis C. April 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>. Accessed May 20, 2014.

2. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. April 2014. 2002. <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/>. Accessed May 20, 2014.

3. Gringeri A et al. Transplant Proc. 2007;39:1901-1903. 4. Berg CL et al. Am J Transplant. 2009;9(4 Pt2):907-931.

# Факторы, определяющие исходы острого ВГС

Takafumi S. //World J Gastroenterology. 2013.19(41). 6957-6961.

- **Состояние вирусного генома** (статичность или эволюция)
- **вирусная нагрузка в начале инфекции** (высокая - ассоциирована с возможностью самопроизвольного освобождения от вируса, как триггер сильного иммунного ответа).

- **Генетическая регуляция иммунного ответа хозяина**
- **Открытие единичных нуклеотидных полиморфизмов (SNPs) в регионе гена ИЛ28В** привело к характеристике нового генетического маркера, гредсказывающего самопроизвольный клиренс HCV в острую фазу инфекции.

# Цель – оценить клинико-лабораторные особенности острого ВГС по данным ГИКБ№1

## Обследованы:

31 человек,

пациенты, находившиеся на лечении в ГИКБ №1 Новосибирска в 2014-2015 гг.

с ДЗ: Острый ВГС.

## Методы исследования:

- Гемограмма
- Биохимическое исследование крови
- ИФА: Суммарные АТ и спектр АТ к ВГС
- ПЦР РНК ВГС в крови

# Критерии диагноза: Острый гепатит С

*Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С  
МЗ РФ, 2014.*

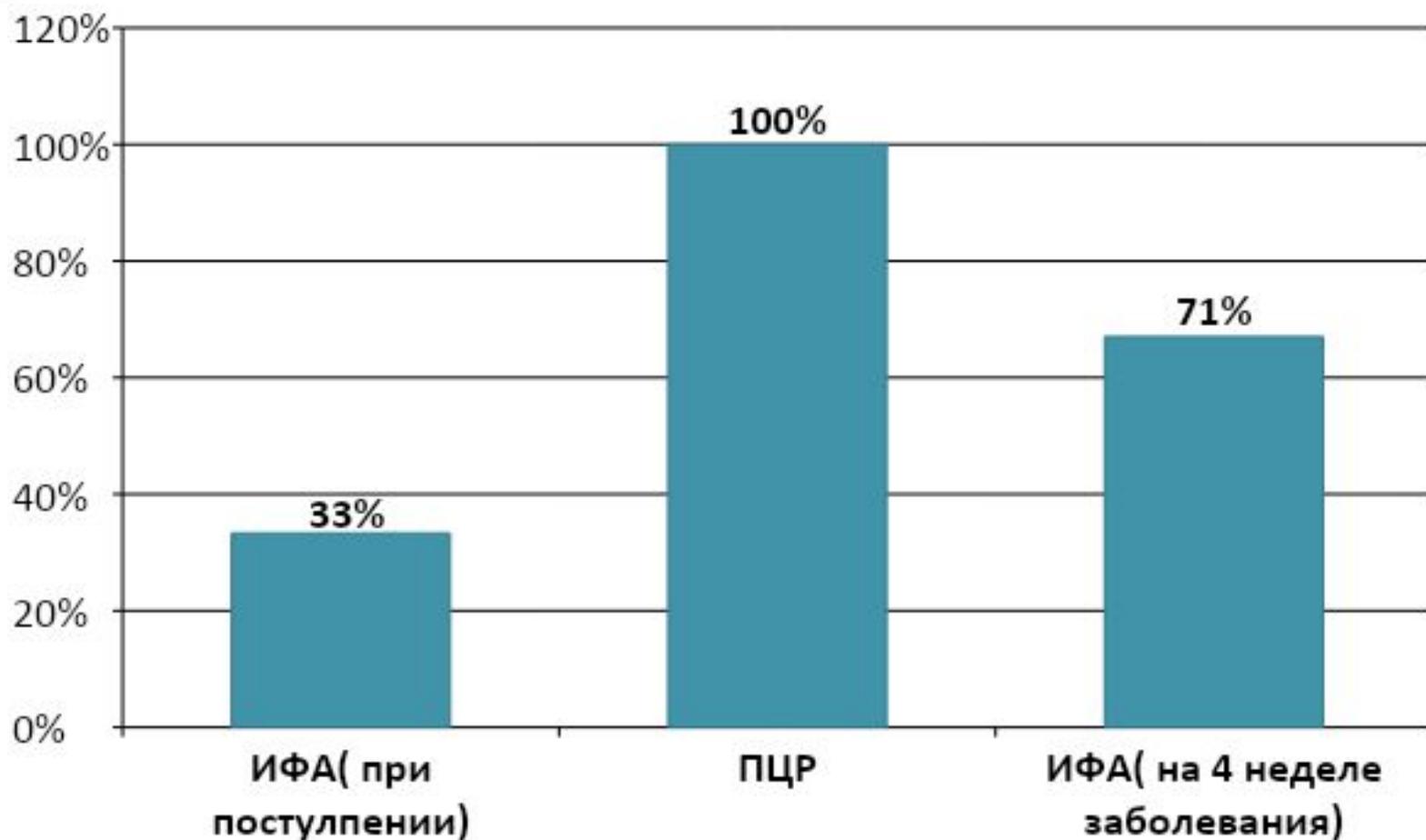
- **длительность инфекции** (менее 6 мес.);
- **данные эпиданамнеза** в сроки инкубационного периода (парентеральные манипуляции, реже - половые контакты),
- **клиническая картина** (преджелтушный период 1-2 нед. или желтуха отсутствует), постепенное начало болезни, астеновегетативный синдром, диспепсия, редко артралгии, субфебрилитет; гепатомегалия, печень эластической консистенции, реже – спленомегалия;
- **повышение уровня АЛТ и АСТ больше 10 норм,**
- **наличие впервые выявленных маркеров гепатита С – анти-ВГС и РНК ВГС**
- **Особую диагностическую ценность имеют обнаружение анти-ВГС в динамике болезни (через 4-6 недель) при отрицательном результате исследования этого маркера в ранние сроки болезни, а также исключение гепатита другой природы**
- **Наличие РНК ВГС в фазе «серологического окна» (в период отсутствия анти-ВГС) – важный критерий диагноза..**

# Диагностика острого и хронического гепатита С

*(рекомендации EASL по лечению гепатита С, 2015)*

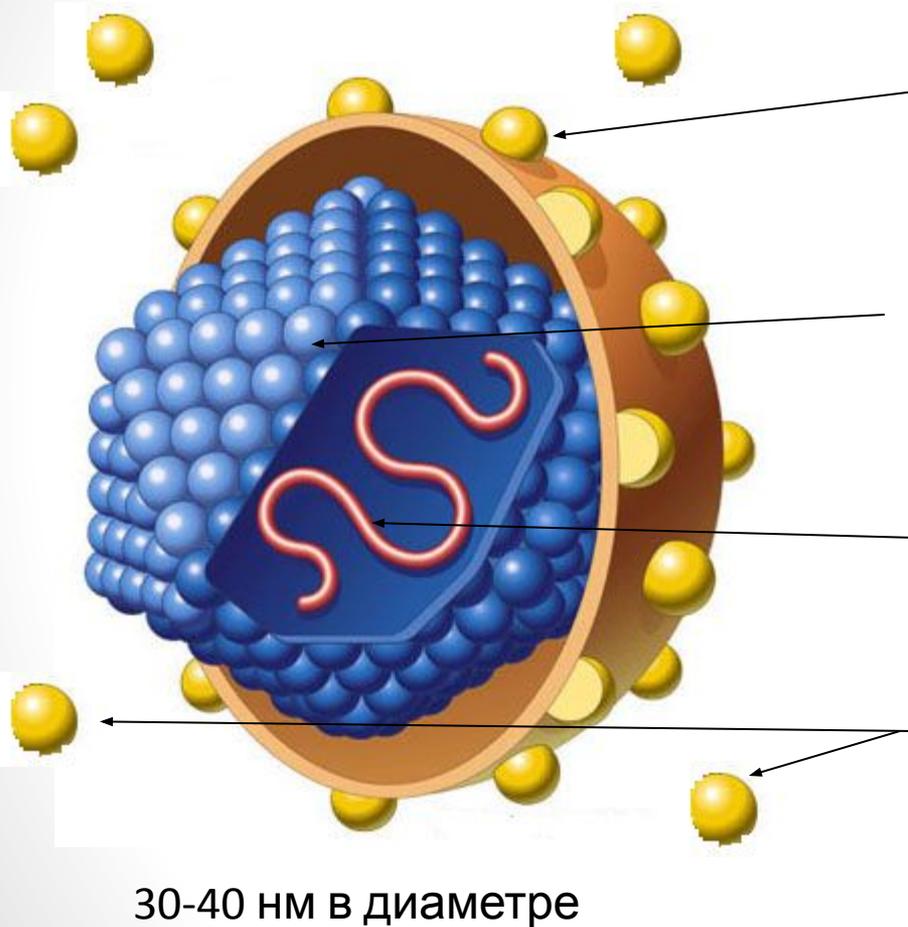
- **Определение антител к HCV** является диагностической пробой первой линии при HCV инфекции **(A1)**
- **В случае подозрения на острый гепатит С или у пациентов с ослабленным иммунитетом проба на РНК HCV должна быть частью первоначальной оценки (A1)**
- Если обнаруживаются антитела к HCV, РНК HCV должна определяться посредством чувствительного молекулярного метода **(A1)**
- Пациенты, положительные по анти-HCV и отрицательные по РНК HCV, подлежат повторному тестированию на РНК HCV спустя 3 месяца для подтверждения выздоровления **(A1)**

# Верификация диагноза ОВГС выявлением РНК ВГС и суммарных АТ (n=31)



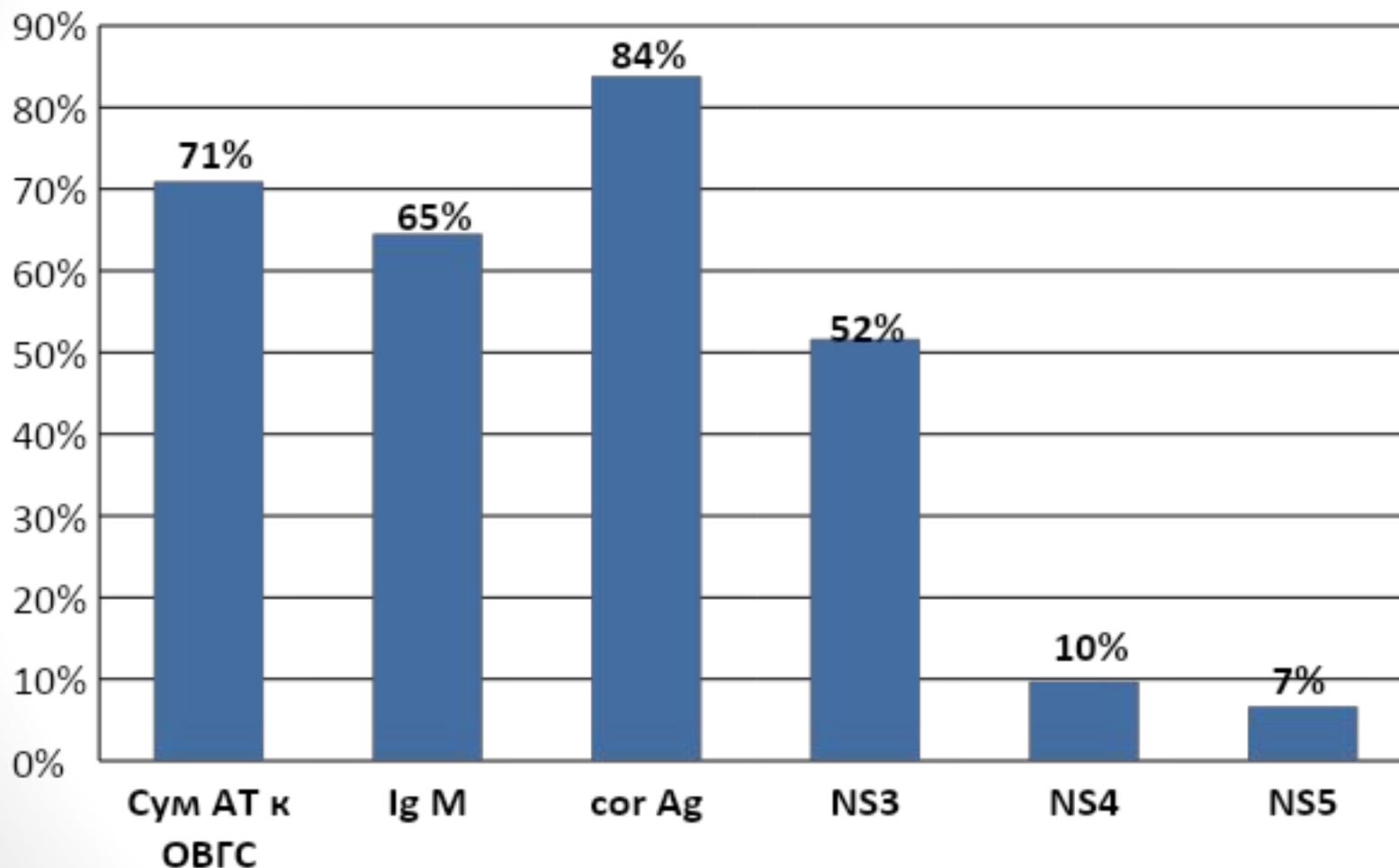
# Вирус гепатита С

Семейство *Flaviviridae*, род *Hepacivirus*

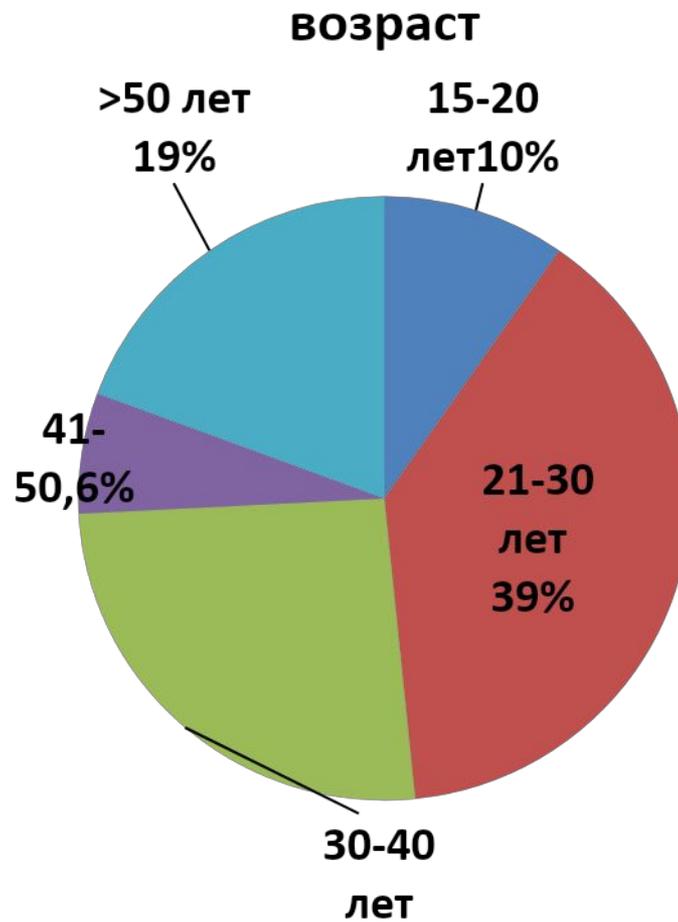
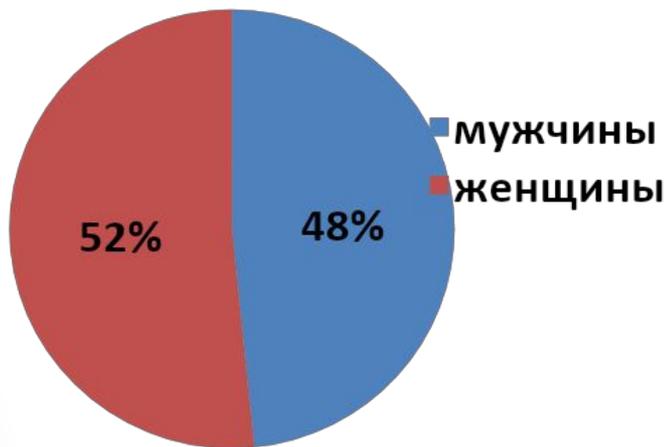


- Гликопротеин E 1,2 гипервариабельный белок внешней оболочки
- **Нуклеокапсидный белок C (cor)**
- **РНК одноцепочечная**
- **Неструктурные белки NS3, NS4, NS5** ферменты участвующие в репликации вируса

# Виды специфических антител у больных ОВГС по итогам обследования

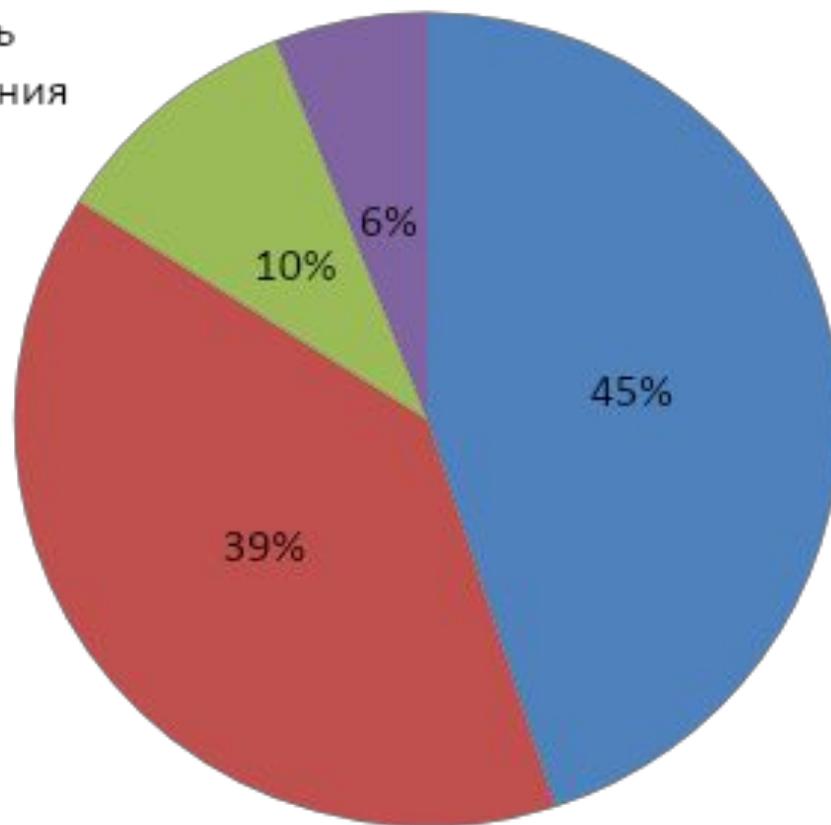


# Структура больных острым ВГС по полу и возрасту (n=31)

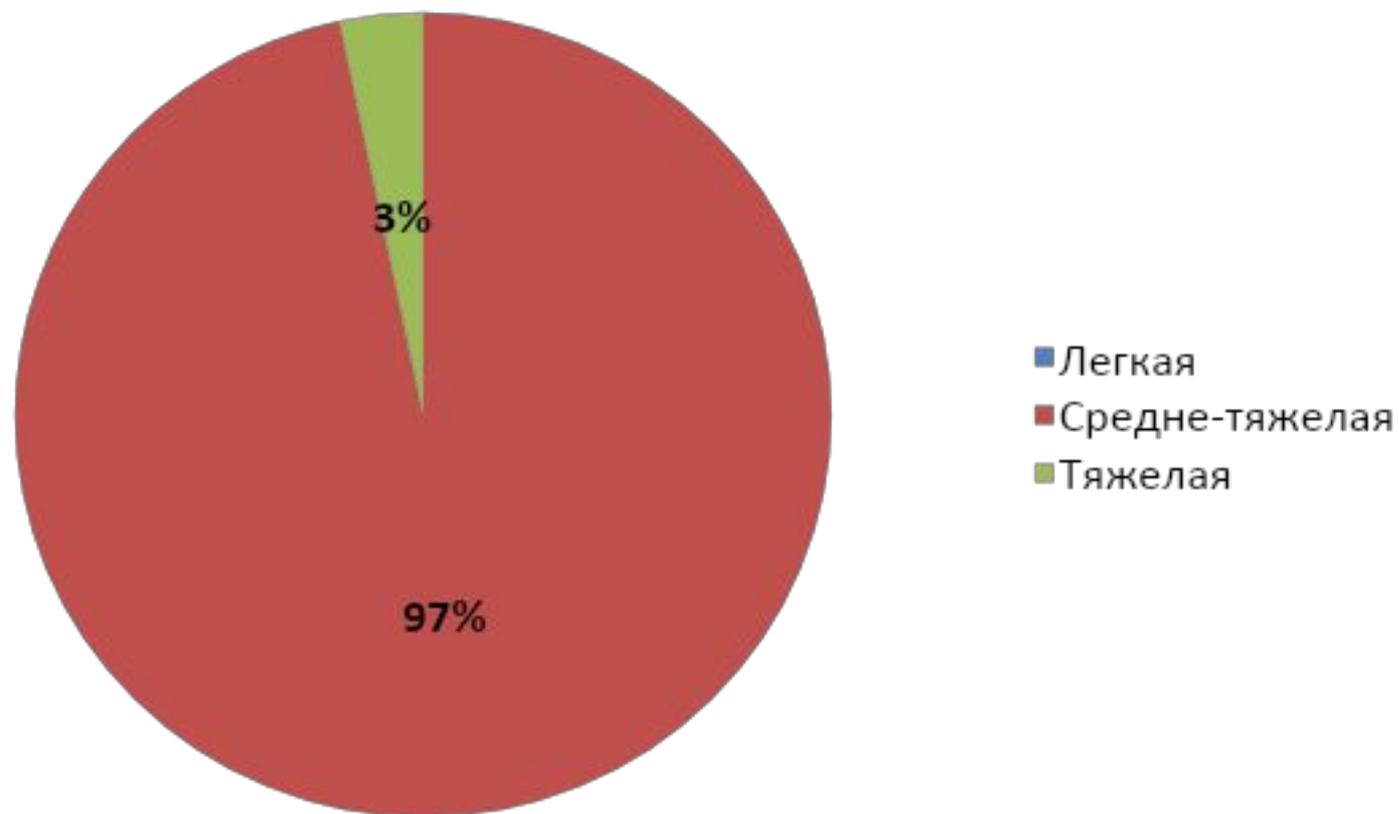


# Данные эпидемиологического анамнеза (возможные пути заражения) n=31

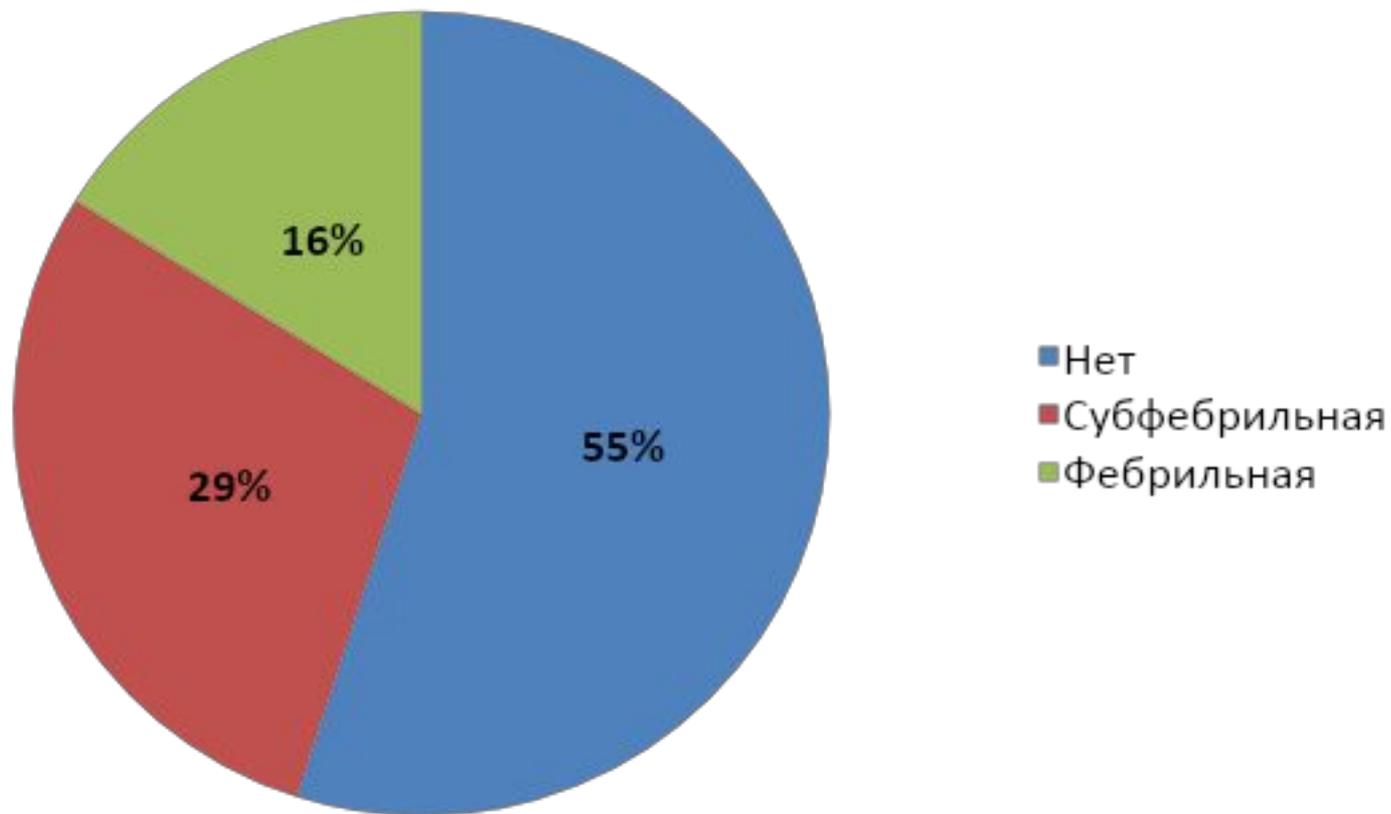
- не известно
- медицинские манипуляции:
- половой путь
- в/в наркомания



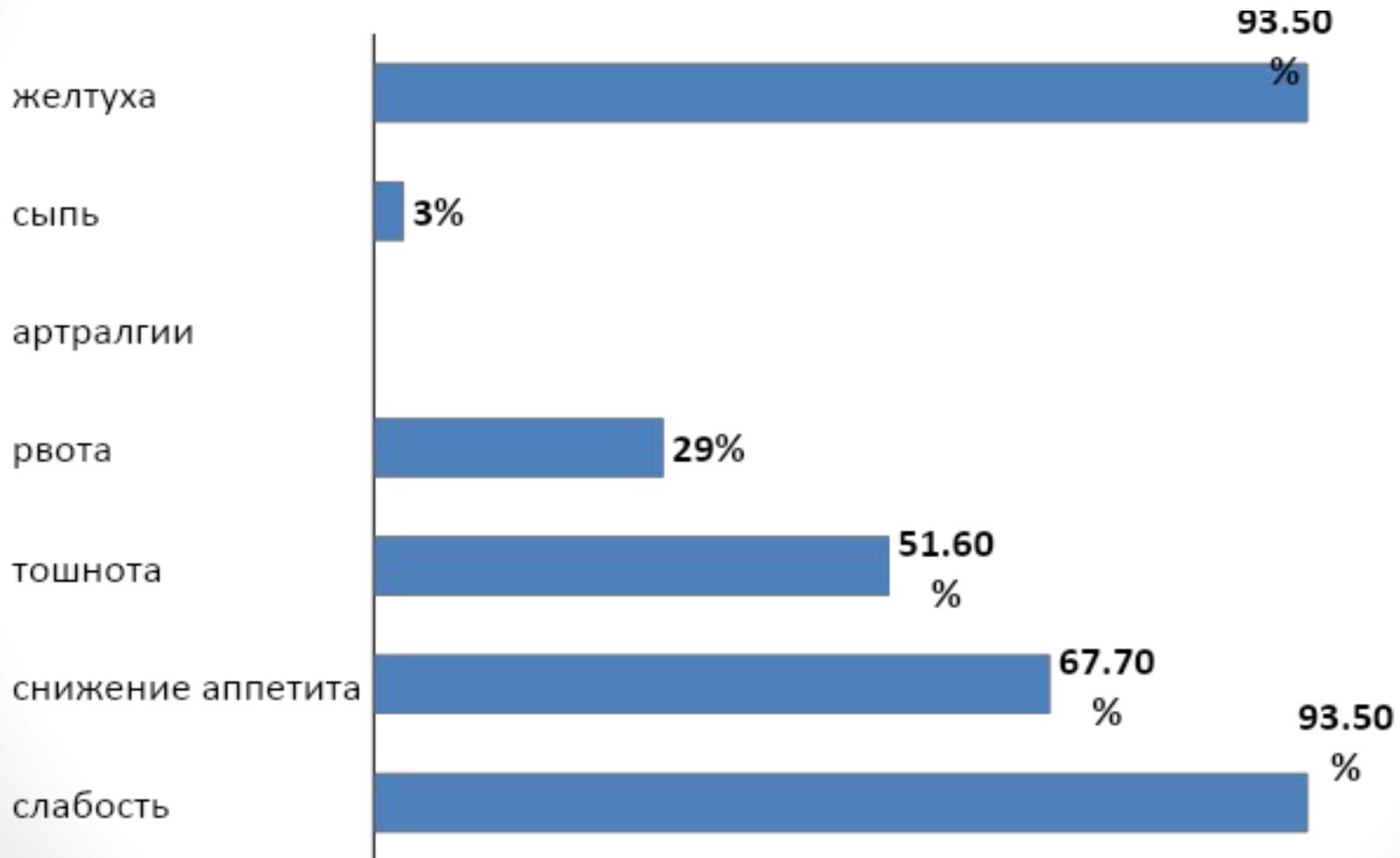
## Степень тяжести острого ВГС (n=31)



# Характеристика лихорадки у больных ОВГС (n=31)

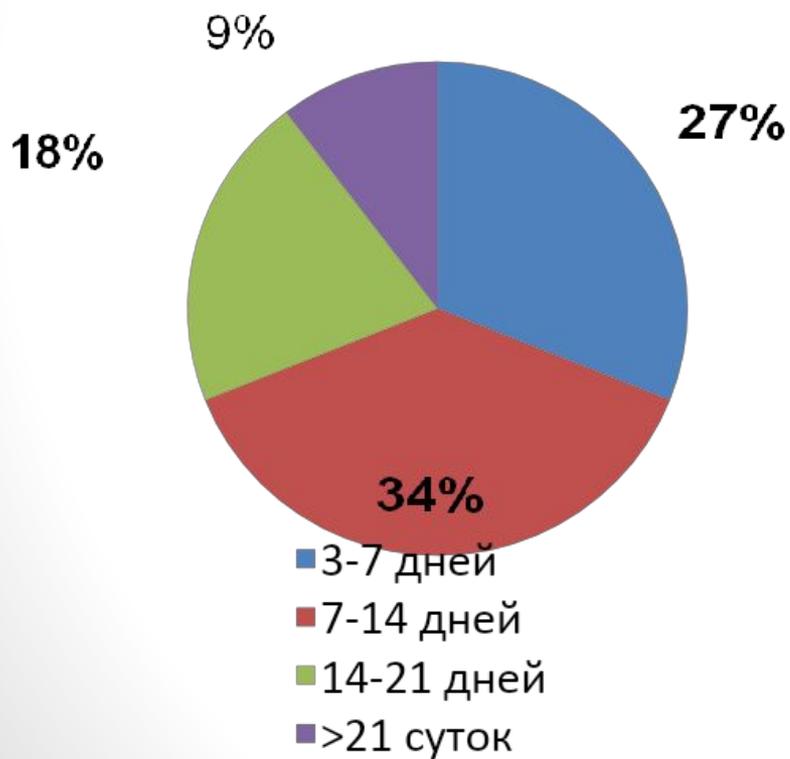


# Частота симптомов у больных ОВГС (n=31)



# Характеристика желтухи у больных ОВГС

## Продолжительность

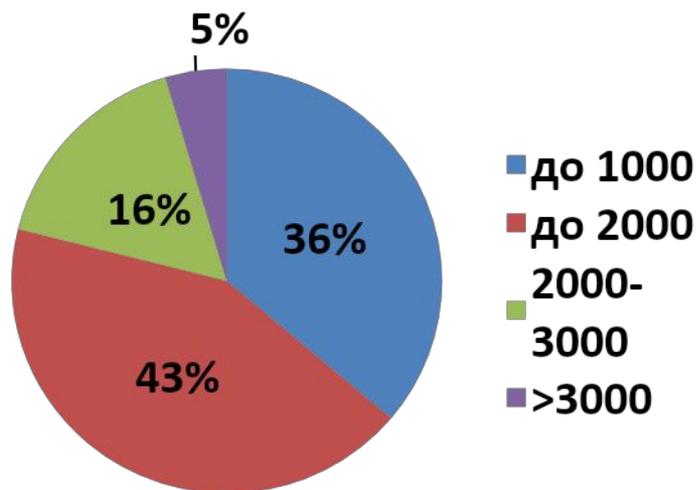


## Интенсивность



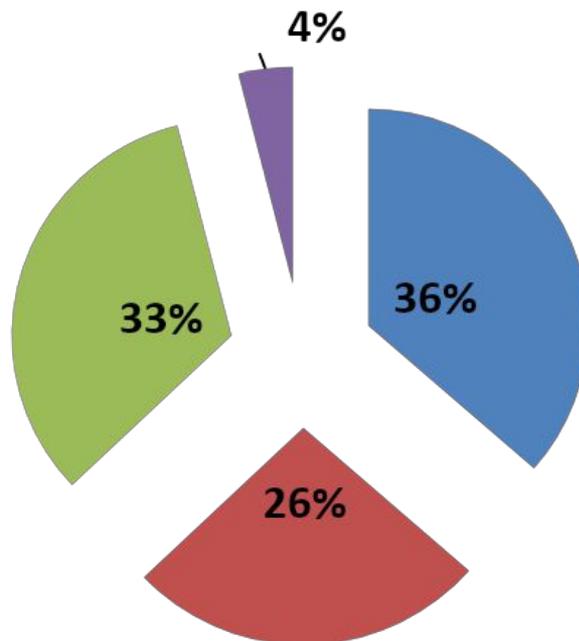
# Характеристика синдрома цитолиза у больных ОВГС (ед/л)

АЛТ на момент поступления

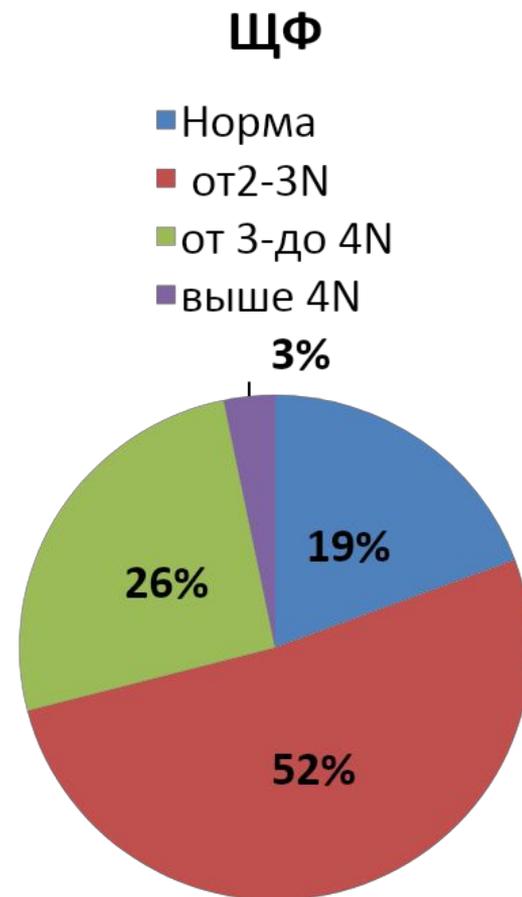
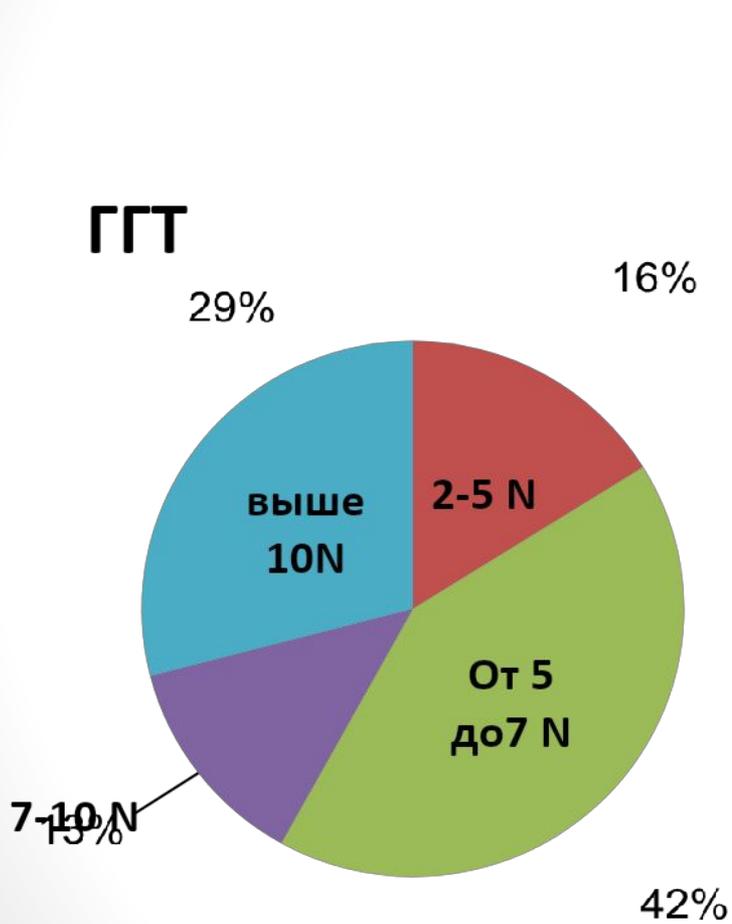


АСТ на момент поступления

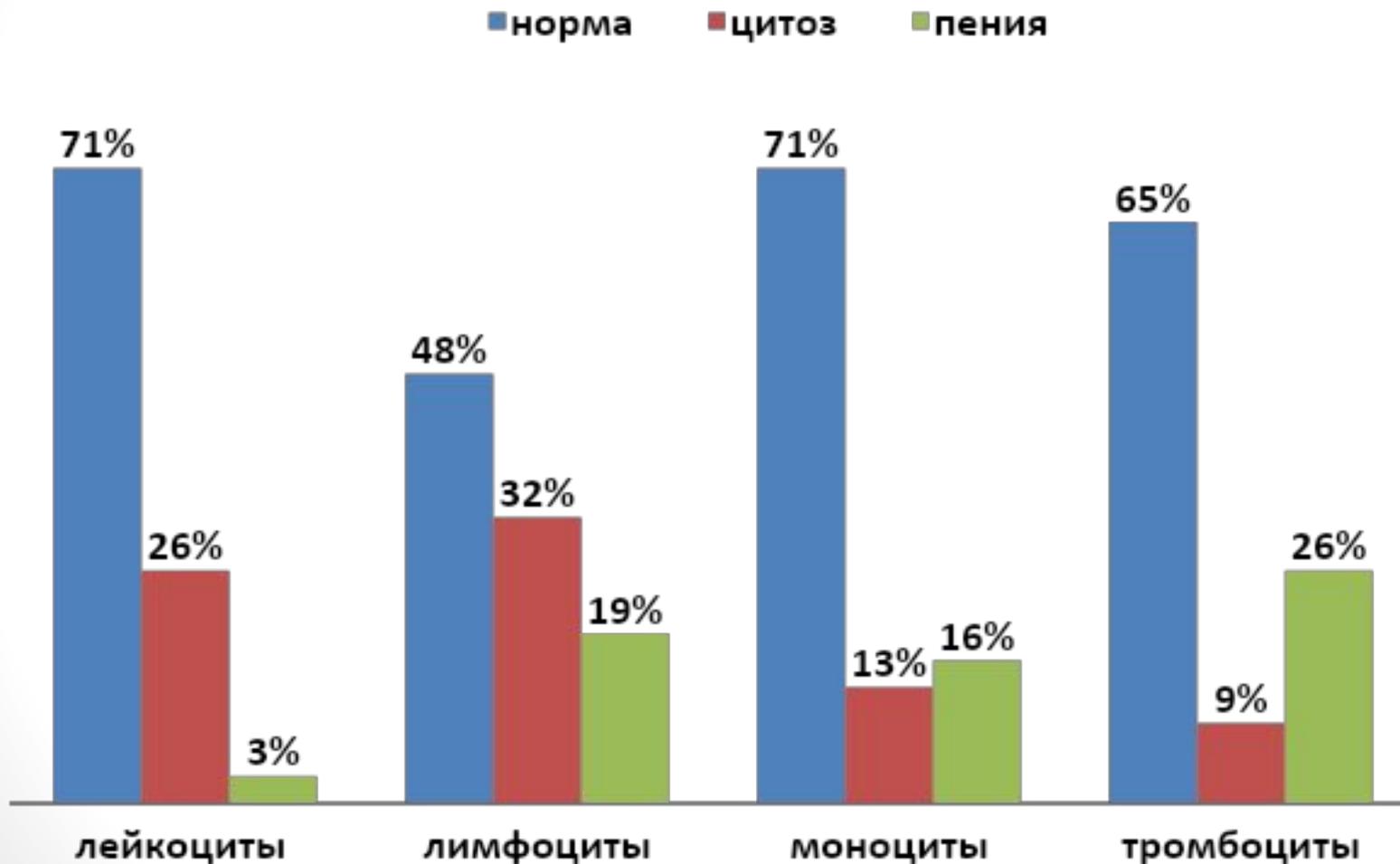
■ до 500 ■ 500-1000 ■ 1000-2000 ■ >2000



# ПОКАЗАТЕЛИ ХОЛЕСТАЗА У БОЛЬНЫХ ОВГС



# Показатели гемограммы у больных ОВГС



# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО ВГС

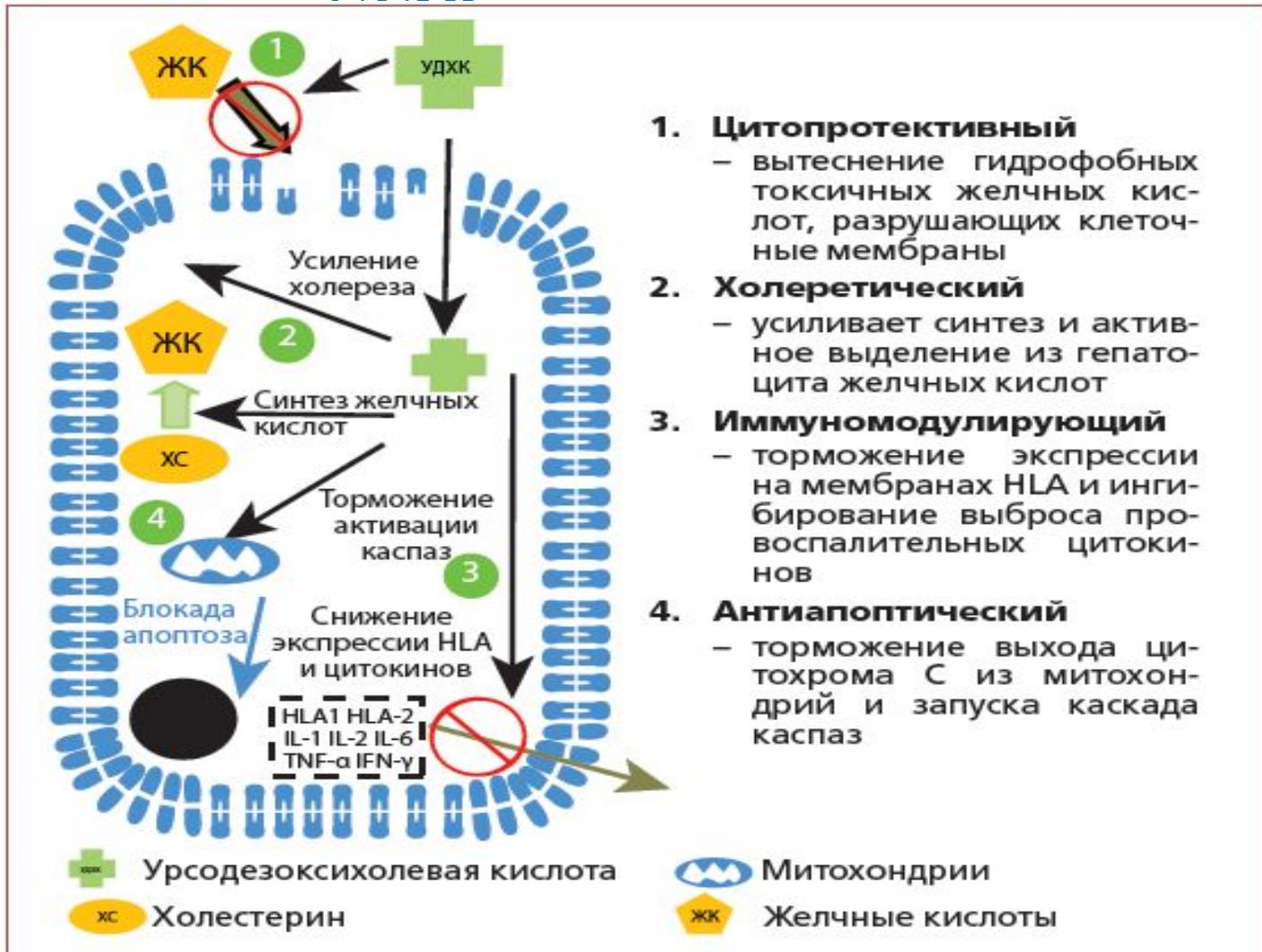
- **Базис-терапия**
- лечебное питание, лечебно-охранительный режим
- **Дезинтоксикация**
- **Гепатопротекторы**
- урсодезоксихолевая кислота (урсофальк и др.)
- адеметионин (гептрал)
- силимарин (карсил и др.)
- фосфоглив
- **антиоксиданты** : вит А, Е, С и др.
- **коррекция нарушенных функций органов пищеварения**
- ЖВП
- кишечника (лактолоза и др.)
- поджелудочной железы

# Гепатопротекторы, применявшиеся у больных ОБГС

- Применялись у 71% пациентов
- Фосфоглив (как монопрепарат либо в комбинации )
- Препараты урсодезоксихолевой кислоты - при выраженном холестазае
- Адеметионин (гептрал) – при выраженном цитолизе или сочетании выраженного цитолиза и холестаза,
- в т.ч. у больной тяжелой формой ВГС



# МЕХАНИЗМЫ ГЕПАТОПРОТЕКЦИИ УЛХК



\*Ю. А. Кучерявый, С. В. Морозов Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения. – М. : Форте Принт, 2012

# УДХК при гепатитах различной этиологии

## **Применение:**

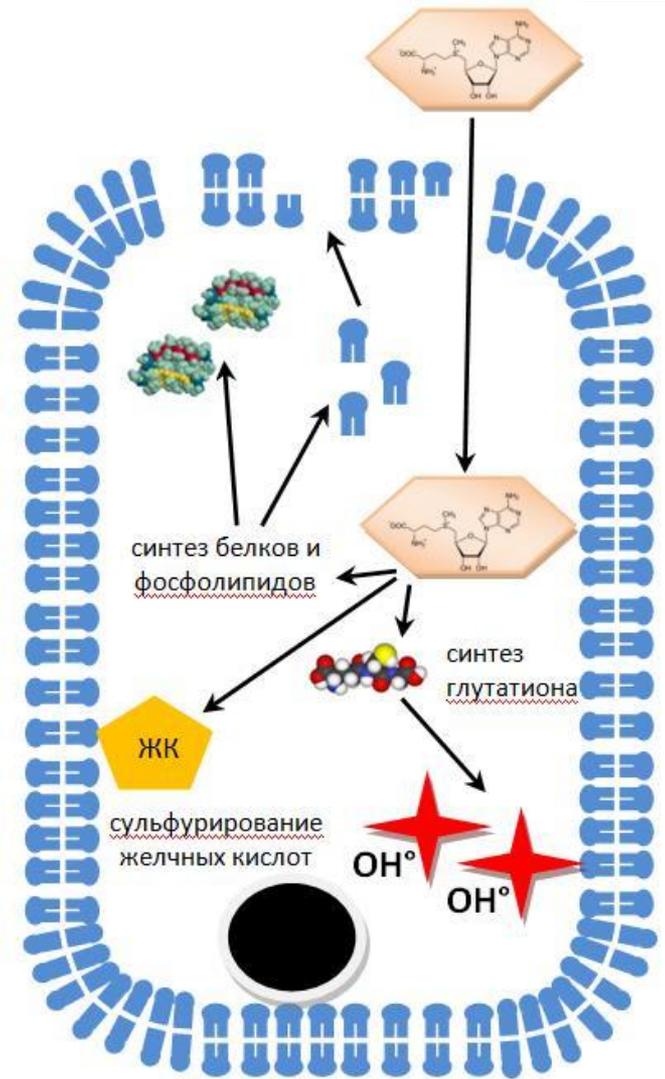
- 10—15 мг/кг/сутки перорально длительно
- лечебный эффект развивается медленно
- отсутствует парентеральная форма

## **Противопоказания:**

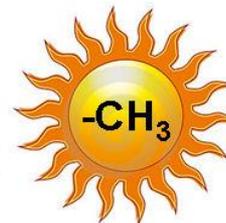
- острые воспалительные заболевания желчного пузыря, желчных протоков и кишечника;
- цирроз печени в стадии декомпенсации;
- выраженные нарушения функции почек;
- выраженные нарушения функции печени;
- выраженные нарушения функции поджелудочной железы;

# Адеметионин

- **Кофермент**, присутствует в каждой живой клетке, где в качестве донора метильных групп ( $-\text{CH}_3$ ) участвует в более чем в 100 реакциях:
  - трансметилирования,
  - трансаминирования.
  - Транссульфурирования.
- больше всего адеметионина в ткани печени и мозге

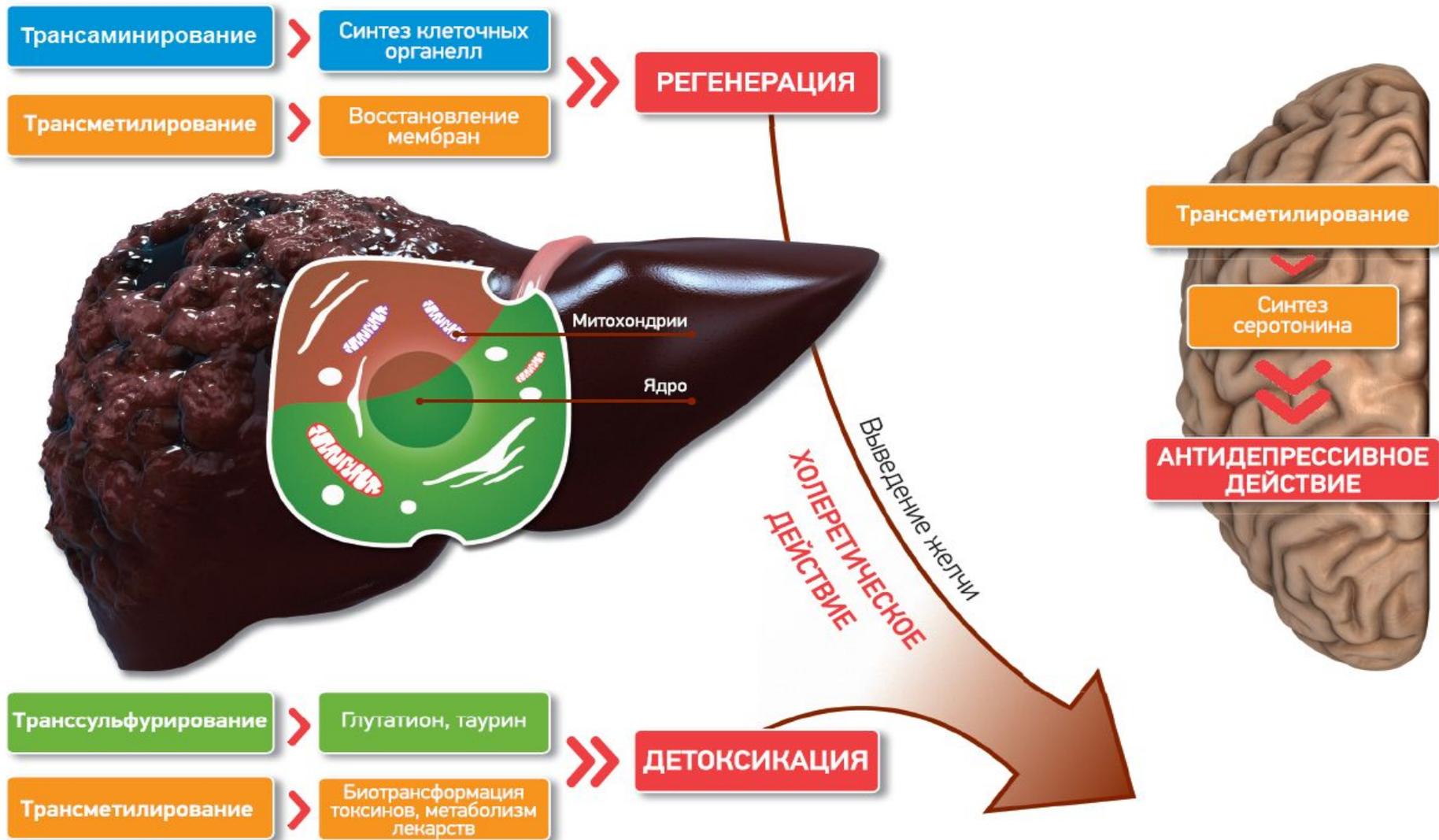


*Martínezdylethanolami-Uña M. et al. Excess S-adenosylmethionine phosphatase towards phosphatidylcholine and triglyceride synthesis // Hepatology. 2013*

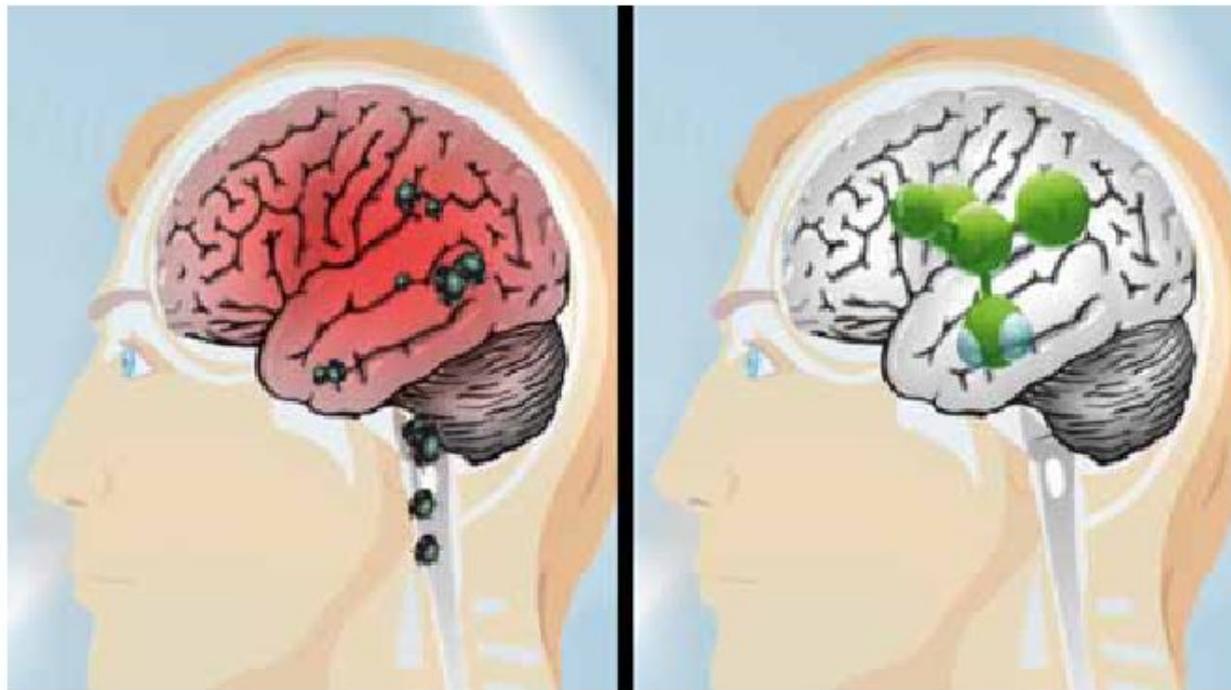


>100  
реакций

# Эффекты Гептрала (адеметионина)



# НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ



Нейро-  
протекторный  
эффект Гептрала  
проявляется  
в снижении  
печеночной  
энцефалопатии.

# Схемы применения гептрала

## Способ введения и дозы<sup>1</sup>

Источник

### Парентерально



1-2 флакона  
400-800 мг  
в/в или в/м 14 дней

### Степ-терапия



1-2 флакона  
в/в или в/м 14 дней  
далее 2-4 таблетки в день  
2-4 недели

### Перорально



2-4 таблетки  
800-1600 мг  
длительность применения  
определяется врачом



RUHEP151608 от 08.12.2015



1. ИМП лекарственного препарата Гептрал® 400 мг от 14.07.2015 и 21.07.2015

# Противовирусная терапия острого ВГС

## Рекомендации МЗ РФ, 2014

- Своевременно начатая терапия может сопровождаться развитием УВО более чем у 90% больных (B2), как при назначении коротких, так и ПЕГ ИФН.
- **Больным ОВГС целесообразно назначать ПВ монотерапию** препаратами ИФН (B1).
- **ПВТ может быть отложена на 8-12 недель от начала заболевания** (в связи с возможностью спонтанного выздоровления), но если выздоровления не наступило, начинать ПВТ не позднее 12-й недели.
- Монотерапия стандартными ИФН обладает высокой эффективностью, однако предпочтение может быть отдано ПЕГ ИФН в виду меньшей кратности их введения (B1)
- **Оптимальная продолжительность курса составляет 24 недели.**

# Дозирование ИФН при ОВГС

Рекомендации МЗ РФ, 2014

## Пег ИФН

- ПЕГ-ИФН- $\alpha$  2а (Пегасис) -180 мкг 1 раз в неделю п/к
- ПЕГ-ИФН- $\alpha$  2в (Пег-Инtron) – 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к
- ЦеПЕГ-ИФН- $\alpha$  2в (Альгерон) - 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к

## Стандартные ИФН

- а) по 5 млн МЕ ежедневно в течение 4 недель, затем по 5 млн МЕ через день 20 недель
- б) по 3 млн МЕ через день в течение 24 недель.

# Лечение острого гепатита С , Рекомендации EASL, 2015

*Journal of Hepatology. 2015, Vol. 63. P. 199-236.*

- ОВГС часто протекает бессимптомно, и высокий риск хронизации (50-90%) ожидается без лечения.
- Манифестные формы с желтухой, женский пол, молодой возраст, генетический полиморфизм по гену ИЛ 28В ассоциированы со спонтанным клиренсом вируса, но ни один из этих параметров точно не предсказывает спонтанного освобождения в индивидуальном случае.
- Пациентам с острым ВГС показана противовирусная терапия для предупреждения прогрессии в ХГС
- Высокая частота УВО (более 90%) отмечена при ПЕГ ИФН монотерапии, вне зависимости от генотипа HCV.
- Более низкий УВО отмечается у больных с ВИЧ-коинфекцией.
- Комбинация терапии с рибавирином не повышает частоту УВО при моноинфекции HCV, но рассматривается для лечения больных с низким ответом, ВИЧ-коинфекцией и другими негативными предикторами ответа на лечение.

# Лечение острого гепатита С , Рекомендации EASL, 2015.

- Нет доступных данных об использовании безинтерфероновых режимов лечения у больных ОВГС.
- Идеальная точка для начала терапии не установлена.
- Некоторые исследователи устанавливают, что начало подъема АЛТ , с наличием или без клинических симптомов, может быть идеальной точкой начала лечения.
- Также считают, что пациенты должны наблюдаться с качественным определением РНК каждые 4 недели, и только тем, у кого сохраняется положительной РНК через 12 недель от начала болезни, нужно проводить ПВТ.

# Режимы ПВТ острого ВГС

## Рекомендации EASL (2015)

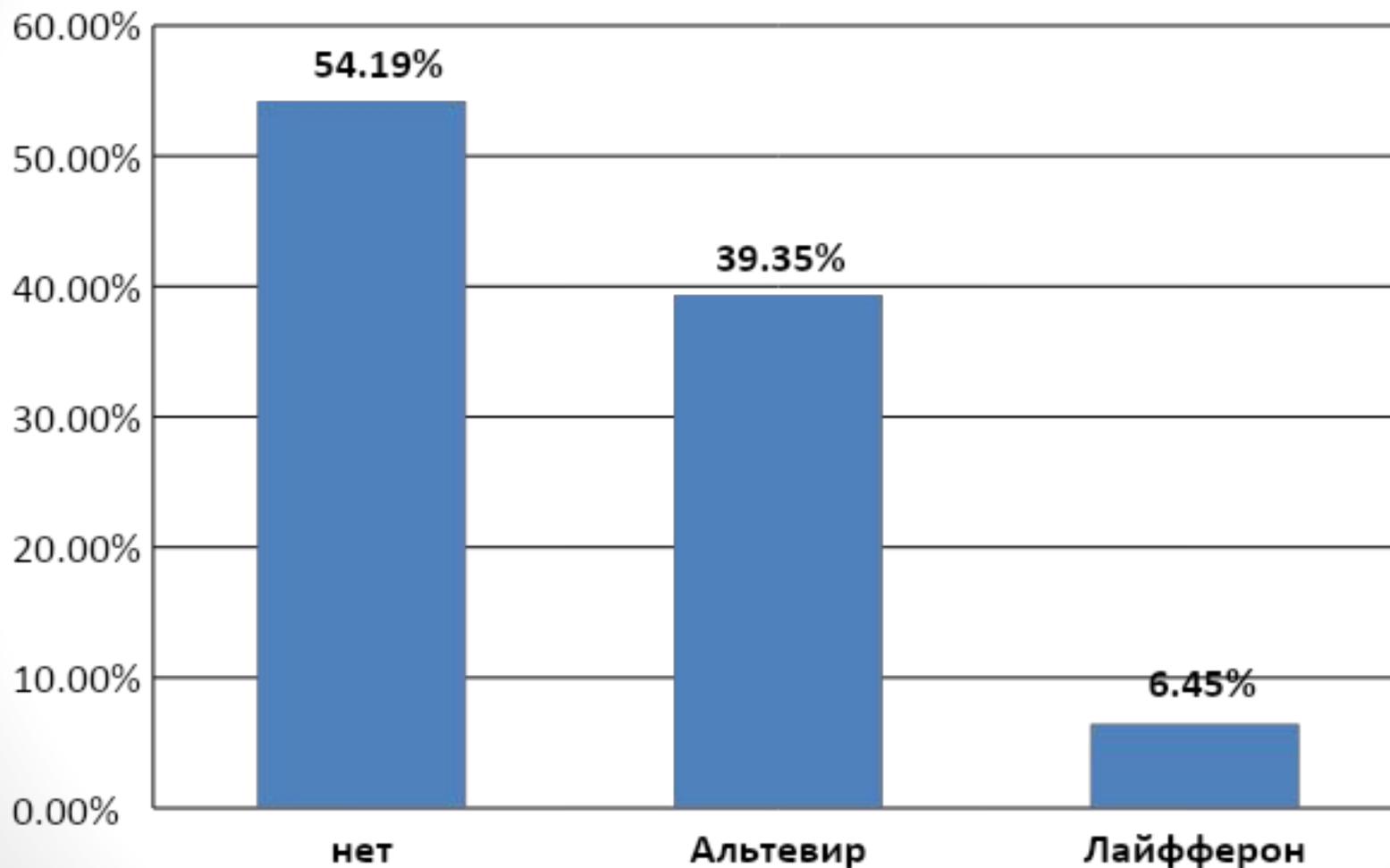
- **Монотерапия PegIFN- $\alpha$**

(PegIFN- $\alpha$ 2a, 180 мкг/кг в неделю, или PegIFN- $\alpha$ 2b, 1,5 мкг/кг в неделю) в течение 12 недель может применяться у пациентов с ОГС.

До 90% пациентов, получивших лечение, достигают УВО (A1).

- У пациентов с острым гепатитом С с ВИЧ-коинфекцией терапия PegIFN- $\alpha$  должна применяться в комбинации с ежедневным приемом рибавирина (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или  $\geq$ 75 кг соответственно) в течение 24 недель (B1)
- Несмотря на отсутствие данных, у этих пациентов могут применяться схемы без IFN с ожидаемыми высокими показателями УВО.
- В настоящий момент нет показаний для назначения IFN- $\alpha$  в качестве постконтактной профилактики при отсутствии документированной трансмиссии HCV. (B1) .

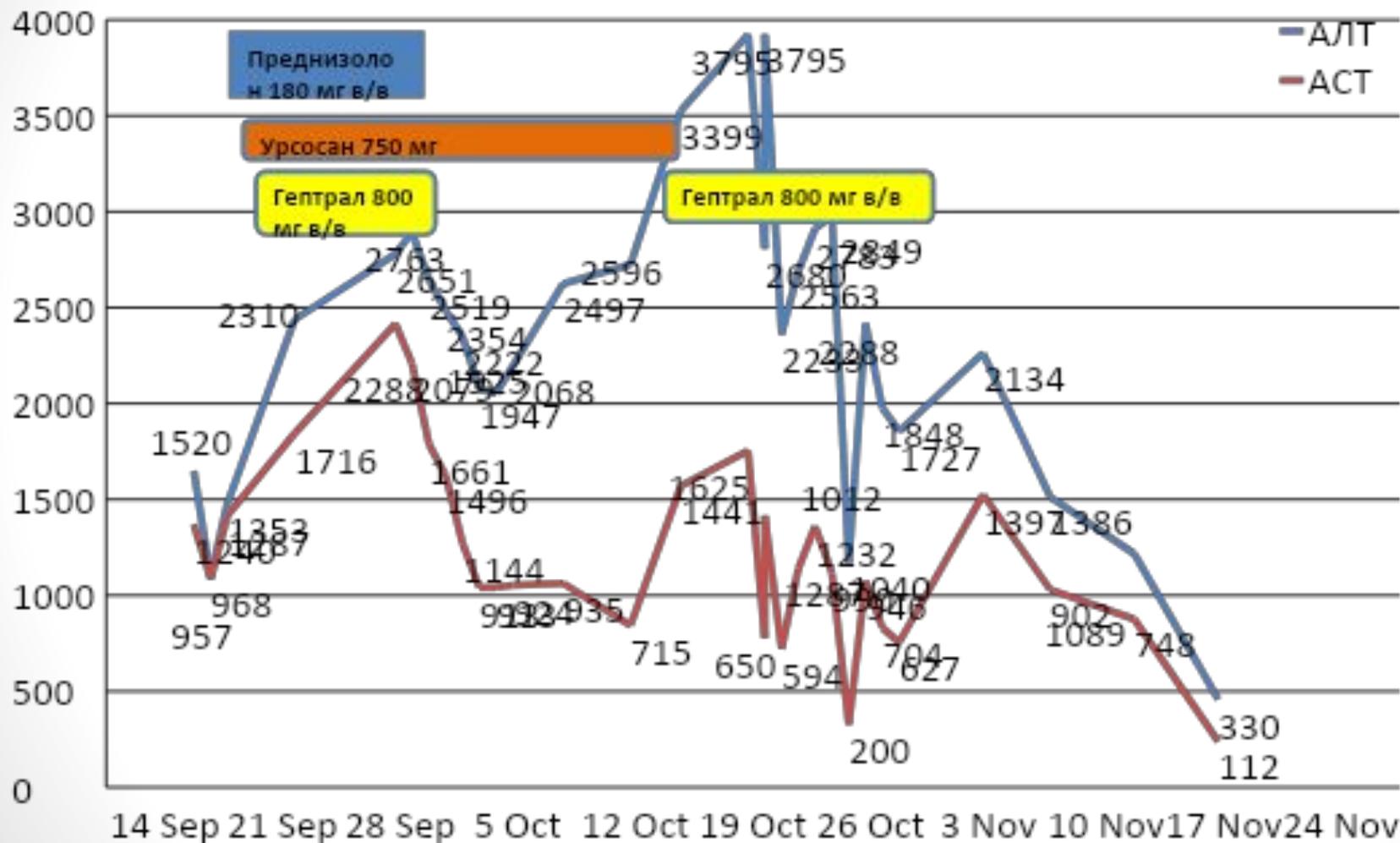
# Противовирусная терапия у пациентов ОВГС, начатая в стационаре (ГИКБ №1)



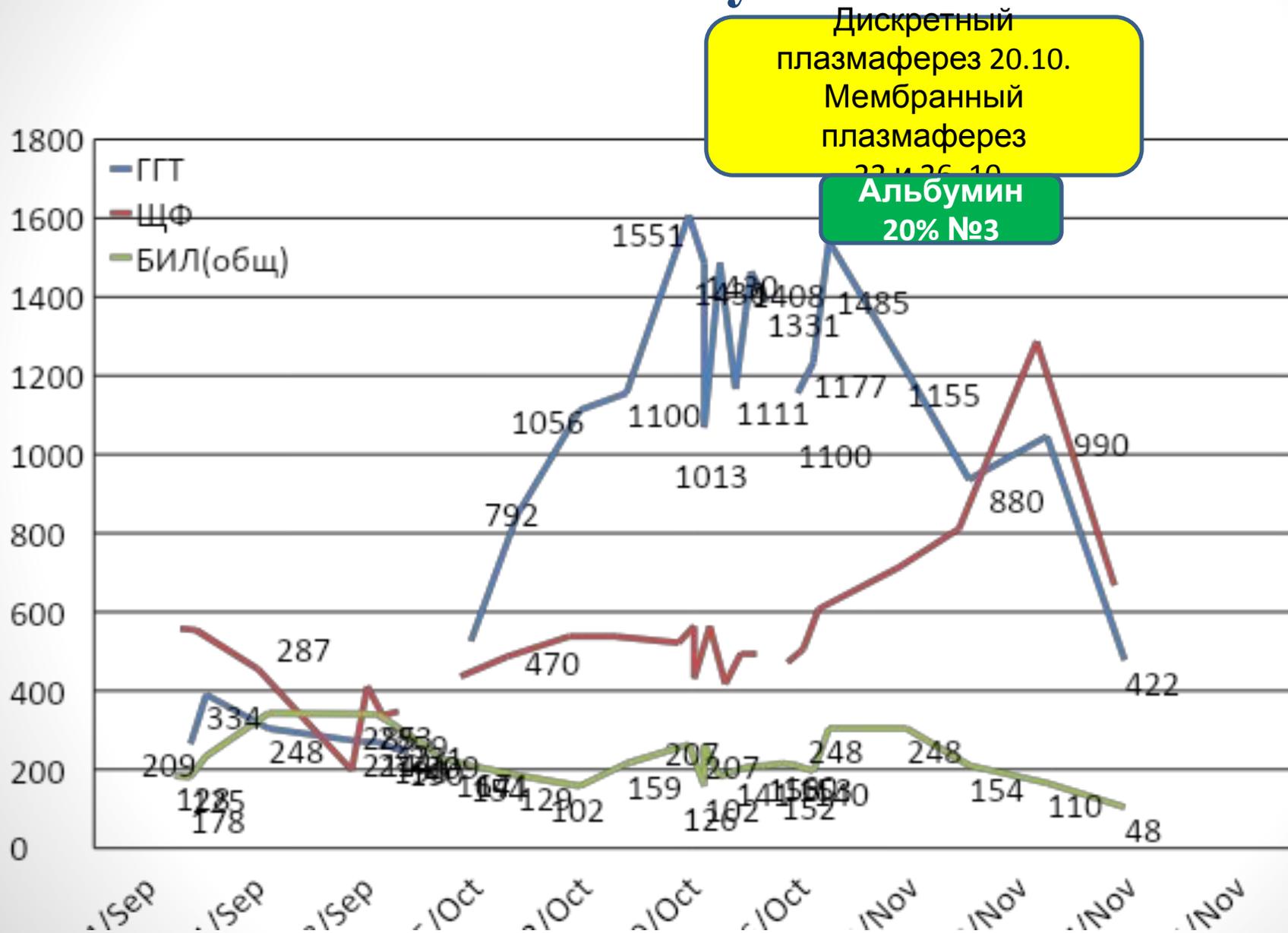
## **Острый ВГС, желтушная форма, тяжелой ст. тяжести, у пациентки З., 34 лет (11.09-18.11.2015)**

- **Мед.сестра поликлиники**
- **Заболела 11.09.2015 с повышения Т до 37,8С, слабости, отсутствия аппетита.**
- **16.09 - желтуха, АЛТ 1920, АСТ 1240 ед/л, бил. 128 (пр.83).**
- **поступила в ГИКБ№1 с выраженной слабостью, отсутствием аппетита, дискомфортом в п/подреберье,**
- **умеренной желтухой, гепатомегалией +1 см.**
- **В анамнезе: Удаление и лечение зубов в июле, августе 2015 г.**
- **Хр. заболевания и токсические, лекарственные воздействия отрицала.**
- **Диагноз подтвержден выявлением при поступлении РНК HCV при отсутствии АТ в крови и**
- **на 4-й неделе - появлением АТ к Core Ag HCV при сохранении РНК.**

# Показатели цитолиза у больной З. на фоне терапии 16.09. – 16.11.2015



# Показатели холестаза у больной З.



# Выводы:

- В структуре больных ОВГС преобладали пациенты молодого возраста (75%), женщины.
- В эпиданамнезе не у всех больных установлен путь заражения и «точка отсчета» инфекции.
- Преобладала желтушная, среднетяжелая форма болезни. Наблюдался один случай тяжелой формы ОВГС.
- Для ранней диагностики ОВГС показано выявление РНК ВГС методом ПЦР. Выявление суммарных АТ к ВГС при поступлении менее информативно (33%).
- Актуальным является назначение противовирусной терапии больным ОВГС при сохранении РНК вируса в крови в динамике до 12 недели болезни. Для этого показано динамическое наблюдение инфекционистом