

Вирусный гепатит В

Проворова В. В.

Гепатит В

- Гепатит В — это вирусная инфекция, поражающая печень, которая может вызывать как острую, так и хроническую болезнь.
- Вирус передается при контакте с кровью или другими жидкостями организма инфицированного человека.
- От последствий гепатита В ежегодно умирает около 780 000 человек.
- Гепатит В является одним из основных профессиональных факторов риска для работников здравоохранения.
- Гепатит В предотвратим с помощью доступной в настоящее время безопасной и эффективной вакцины.

Уровень распространенности хронической HBV-инфекции в мире



Уровень выявляемости HBsAg

- Высокий ($\geq 8\%$)
- Умеренный (2% to 8%)
- Низкий ($< 2\%$)

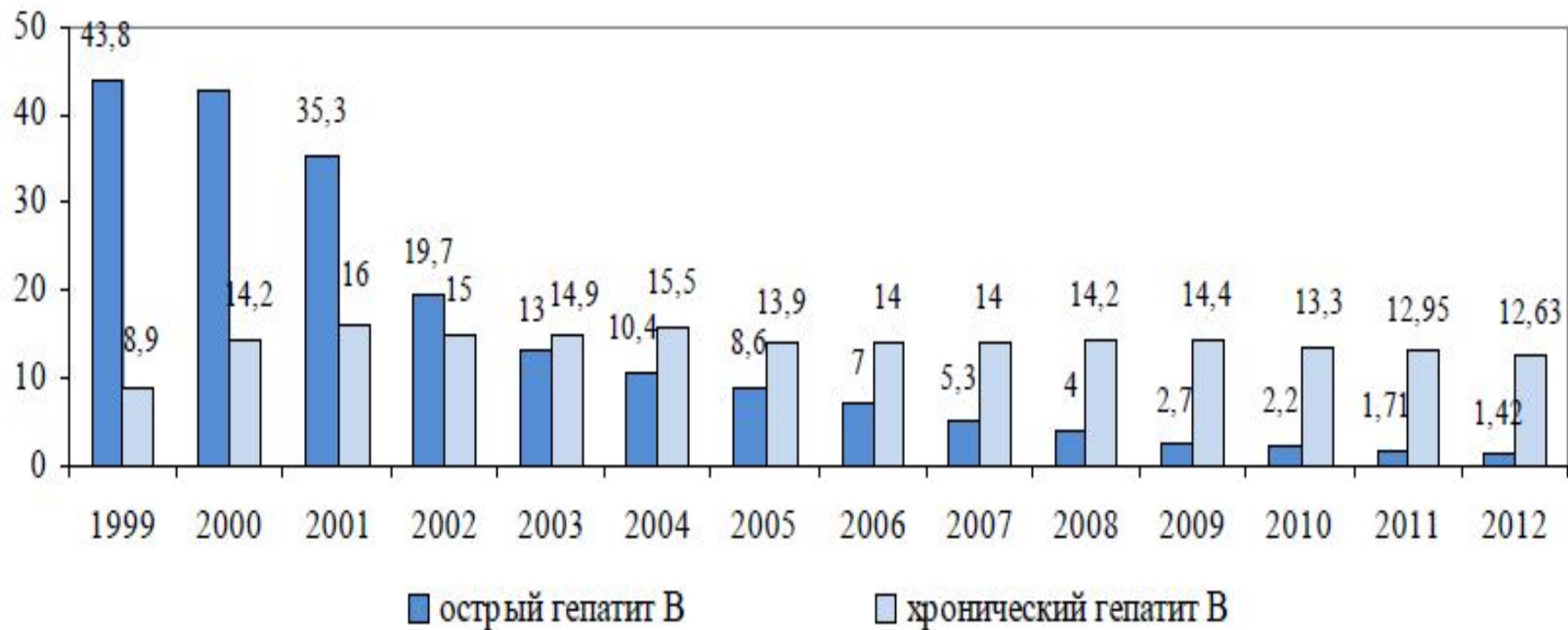
Регион	HBsAg + %
Тайвань	10.0-13.8
Вьетнам	5.7-10.0
Китай	5.3-12.0
Африка	5.0-19.0
Филиппины	5.0-16.0
Тайланд	4.6-8.0
Япония	4.4-13.0
Индонезия	4.0
Южная Корея	2.6-5.1
Индия	2.4-4.7
Россия	1.4-8.0
США	0.2-0.5

Mast EE, et al. MMWR Recomm Rep. 2006;55:1-33.

Custer B, et al. J Clin Gastroenterol. 2004;38(10 suppl):S158-S168.

Заболееаемость острым гепатитом В и хроническим гепатитом В

(на 100 тыс. населения)



Группами высокого риска инфицирования ГВ при естественных путях передачи вируса являются:

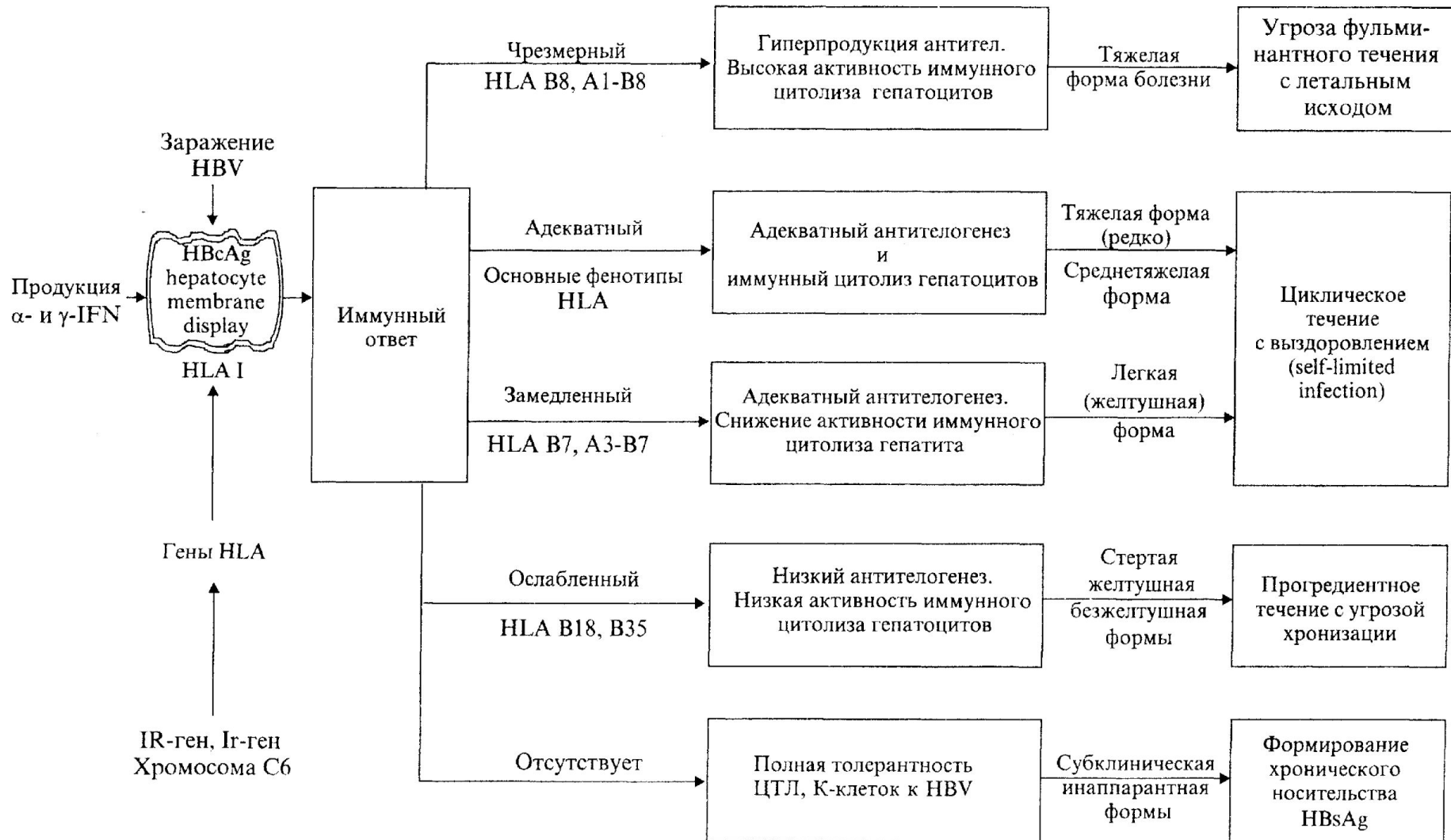
- **дети матерей, инфицированных ВГВ** (Внутриутробное заражение плода происходит достаточно редко - не более чем в 2% случаев. ГВ возникает на 2 - 4 месяцах жизни ребенка, при этом у 13 - 16% из них формируется хроническое вирусоносительство. Частота перинатального заражения зависит от присутствия HBeAg в крови матери, при наличии которого инфицирование детей достигает 85 - 100%.);
- **лица, имеющие нескольких половых партнеров;**
- **лица, имеющие тесный бытовой контакт с больным ГВ**, и прежде всего с больными хроническими формами ГВ, включая вирусоносителей. При оценке риска передачи ВГВ имеют значение особенности быта, этнические особенности, численность членов семьи и др.;
- **контингенты детей и взрослых закрытых учреждений** (дома ребенка, детские дома, дома престарелых и др.), где создаются условия для интенсивной циркуляции вируса.

Контингентами с высоким риском заражения искусственными путями передачи вируса являются:

1. потребители инъекционных наркотических средств;
2. реципиенты крови и ее компонентов;
3. реципиенты других биологических материалов (сперма, ткани, органы);
4. медицинский персонал, выполняющий инвазивные вмешательства и исследования крови;
5. персонал, имеющий постоянные контакты с кровью и ее компонентами (службы крови, центров гемодиализа, хирурги, акушеры-гинекологи и др.);
6. больные, подвергающиеся инвазивным методам обследования и лечения;
7. лица, подвергающиеся вмешательствам, связанным с нарушением целостности кожи и слизистых вне ЛПУ (нанесение татуировки, пирсинг, акупунктура и др.).

Хронизация HBV-инфекции наступает при слабом Т-клеточном ответе и преобладании в цитокиновом профиле цитокинов Th II типа (ИЛ-4, 5, 10, 13), обладающих способностью поддерживать хроническое воспаление.

Иммуногенетические факторы в прогнозировании течения и исходов острого гепатита В



Клиническая классификация гепатита В

- **Клинические формы:** желтушный, безжелтушный, субклинический (инаппарантный) варианты.
- **По длительности и цикличности течения:** острый (до 3 мес), затяжной (более 3 мес), с рецидивами, обострениями (клиническими, ферментативными), хронический (более 6 мес)
- **Формы по тяжести:** лёгкая, среднетяжёлая, тяжёлая, фульминантная (молниеносная).
- **Осложнения:** острая и подострая дистрофия печени с развитием печёночной энцефалопатии и печёночной комы.
- **Исходы:**
- ОГВ: выздоровление, ХГВ, летальный исход при развитии дистрофии печени,
- ХГВ: выздоровление (спонтанная сероконверсия HBsAg/anti-HBs), неактивное носительство, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома.

Критерии разграничения клинически манифестных и латентных форм вирусных гепатитов

Формы	Клинические отклонения	Параклинические неспецифические признаки	Специфические маркеры
Манифестные	Регистрируются	Регистрируются	Регистрируются
Субклинические	Отсутствуют	Регистрируются	Регистрируются
Инаппарантные	Отсутствуют	Отсутствуют	Регистрируются

Преджелтушный период ВГВ

- Инкубационный период вируса гепатита В длится, в среднем, 75 дней, но может продолжаться от 30 до 180 дней. Болезнь начинается постепенно.
- Преджелтушный период длится 1-5 нед.
- Характерны астеновегетативный (слабость, утомляемость, разбитость) и диспепсический (ухудшение аппетита, снижение вкусовых ощущений, тошнота, иногда рвота, горечь во рту, тяжесть и тупые боли в правом подреберье) синдромы. Часты головная боль, нарушения сна.
- Примерно у 20-30% больных наблюдают боли в крупных суставах, уртикарную сыпь, повышение температуры тела, реже кожный зуд.
- Ещё до появления желтухи увеличивается печень (иногда и селезёнка), моча становится тёмной, в сыворотке крови повышается **в 20-30 раз активность АЛТ и АСТ**;
- в крови обнаруживают специфические маркёры HBV-инфекции (HB_s Ag, HB_p -антиген, анти-HB_IgM).
- **Преджелтушный период может отсутствовать, тогда потемнение мочи и желтушность склер служат первыми симптомами болезни!**

Желтушный период ВГВ

- С появлением желтухи самочувствие больных **ухудшается**: нарастает слабость, аппетит снижается вплоть до анорексии, отмечают постоянную тошноту, сухость и горечь во рту, нередко головную боль и головокружение и т.д., однако прекращается артралгия и нормализуется температура тела.
- Печень обычно ещё более увеличивается: она мягкая, с гладкой поверхностью, чувствительна при пальпации.
- Желтуха **нарастает постепенно**, достигая своего максимума на 2-3-й неделе, интенсивность её может быть значительной. Моча становится тёмной, кал на высоте желтухи становится ахоличным.
- Продолжительность желтушного периода варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев, чаще составляет 2-6 нед.
- Б/х: гиперферментемию (**с преимущественным повышением активности АЛТ в 30-50 раз**) регистрируют в течение всего желтушного периода, затем происходит постепенное снижение её уровня. Показатель тимоловой пробы обычно не повышается.



Желтушный период ВГВ



**Острый вирусный гепатит,
иктеричность склер**



**Острый вирусный гепатит,
«темная моча»**



**Острый вирусный гепатит,
иктеричность кожи**

Интерпретация результатов серологического
обследования на гепатит В

Серологический диагноз	HBsAg	Анти-HBs	анти-HBcore суммарные		HBeAg	Анти-HBe	ДНК ВГВ, копий/мл
			HBcore- IgM	HBcore- IgG			
Острый гепатит В	+/-	-/+	+	+	+/-	-/+	+/-
Хронический интегративный ГВ (носительство HBsAg)	+	-	-	+	-	+	<10 ⁵
Хронический репликативный ГВ	+	-	+/-	+	+/-*	-/+*	>10 ⁵
Иммунитет после вакцинации	-	+	-	-	-	-	-
Иммунитет после перенесенного ГВ	-	+	-	+	-	+/-	-

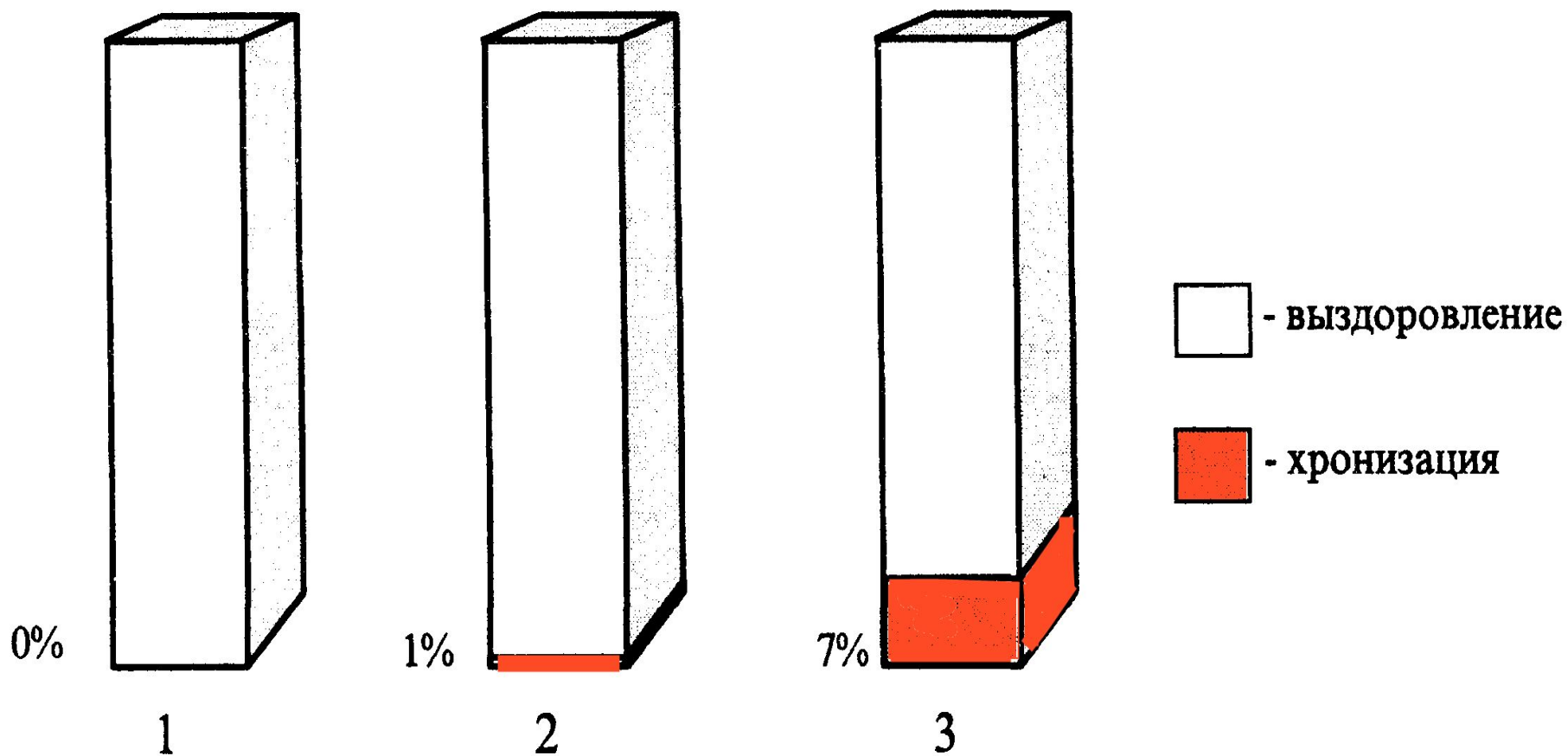
Одна из особенностей желтушного варианта ВГВ — выраженность в ряде случаев холестатического синдрома!

При этом:

- Основная жалоба пациентов — зуд кожи;
- Желтуха интенсивная, с зеленоватым или серозелёным оттенком кожи, сохраняется длительно
- Печень значительно увеличена, плотная
- Кал ахоличный, моча тёмная в течение длительного времени.
- В сыворотке крови — высокая билирубинемия, повышенное содержание холестерина и активности ЩФ
- Желтушный период может затягиваться до 2-4 мес
- Полная нормализация биохимических сдвигов происходит ещё позже

Тяжесть состояния больного определяется на основании оценки и сопоставления клинических и лабораторных показателей:

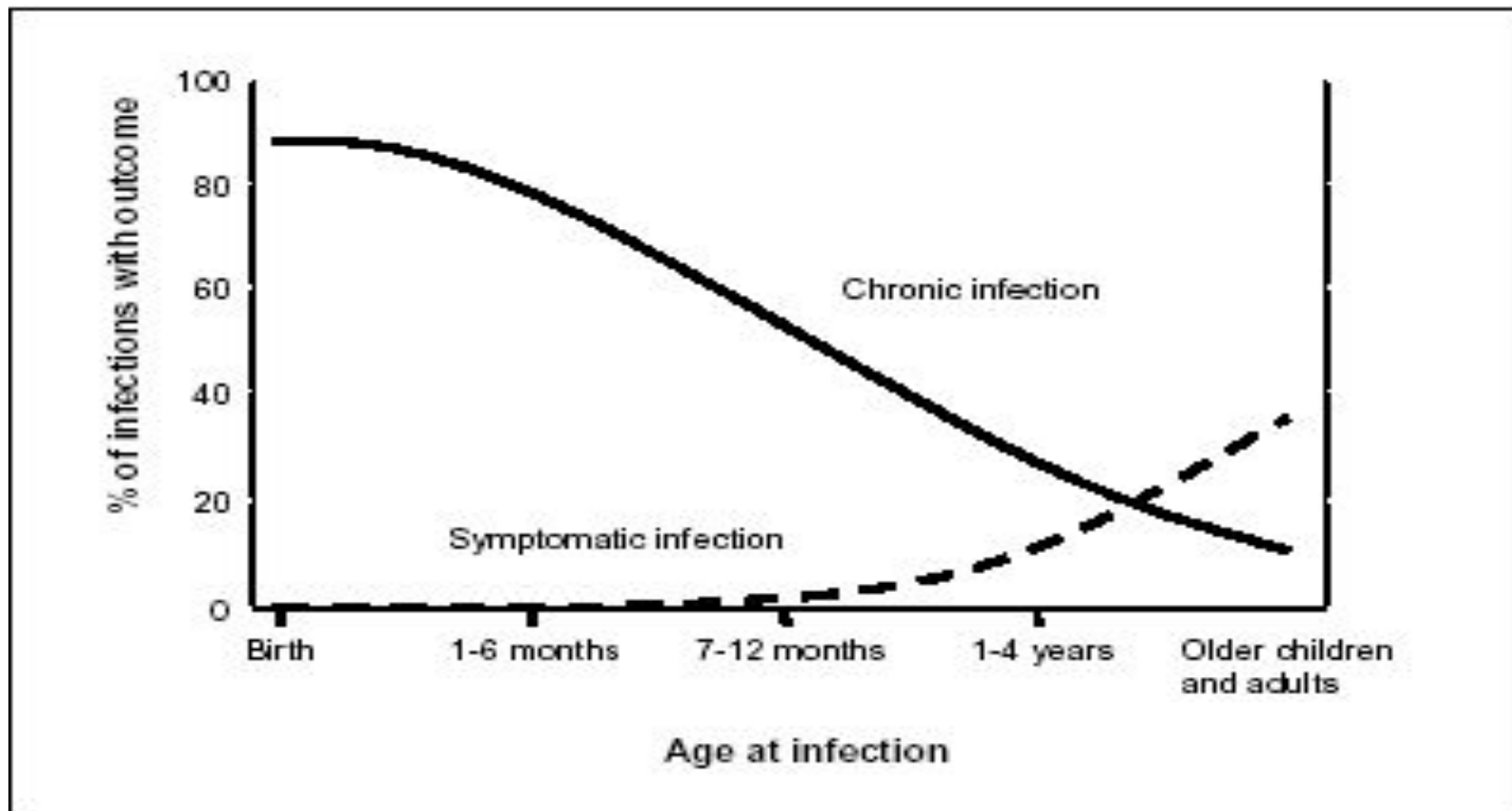
- **Удовлетворительное состояние** больного гепатитом характеризуется слабо выраженными симптомами интоксикации или их полным отсутствием, малой выраженностью желтухи. Билирубинемия не превышает 100 мкмоль/л, а протромбиновый индекс составляет более 70%.
- **Состояние средней тяжести** характеризуется наличием у больного симптомов интоксикации (анорексия, слабость, нарушение сна, тошнота, рвота и др.), умеренным увеличением печени. Билирубинемия колеблется от 100 до 200 мкмоль/л, протромбиновый индекс — от 60 до 70%, сулемовый титр — от 1,2 до 1,5 ед.
- При **тяжелом состоянии больного** - симптомы интоксикации выражены более резко. Отмечается нарастающая общая слабость, сонливость, головокружение, анорексия вплоть до отвращения к пище, повторная рвота, яркая желтушность кожи, геморрагический синдром и т. д. Билирубинемия превышает 200 мкмоль/л, протромбиновый индекс составляет менее 60%, сулемовый титр — менее 1,2 ед.



Сравнительная частота хронизации и выздоровления после острого гепатита В при разной тяжести болезни:

1 — тяжелая форма (36 б-х), 2 — среднетяжелая форма (286 б-х), 3 — легкая форма (126 б-х)
Соринсон С. Н. 1997

Исходы заболевания в зависимости от возраста, когда произошло инфицирование



Дифференциальная диагностика вирусных гепатитов А и В

Признак	ВГА	ВГВ
Возбудитель	РНК содержащий вирус	ДНК содержащий вирус
Патогенез	Прямое цитопатическое действие вируса и иммуноопосредованный цитолиз	Иммуноопосредованный цитолиз
Основные пути передачи	Пищевой Водный Контактнобытовой	Контактнобытовой Половой Парентеральный Вертикальный
Сезонность	Осенне-зимняя	Отсутствует
Инкубационный период	14-50 дней	50-180 дней
Преджелтушный период	2-7 (до 14 дней)	5-14 дней (до 1 месяца)
Варианты преджелтушного периода	Гриппоподобный Астеновегетативный Диспептический -	- Астеновегетативный Диспептический Артралгический
Раш сыпь	-	+
Желтушный период	Появление желтухи сопровождается уменьшением выраженности интоксикационного синдрома	Появление желтухи сопровождается нарастанием выраженности интоксикационного синдрома
Длительность желтушного периода	2-3 недели	2-6 недель
Хронизация	Отсутствует	Варьирует от 5 до 90%
Маркеры	Анти HAV Ig M Анти HAV Ig G	HBs Ag HBe Ag Анти HBe Анти HBs Анти HBcor Ig M Анти HB cor Ig G

Базисная терапия ВГ

- **В случаях упорного зуда кожи** показаны протирания ее раствором пищевого уксуса (1:2), 1% раствором ментолового спирта, горячий душ на ночь.
- **Контроль за регулярностью стула.** Задержка стула способствует усилению кишечной аутоинтоксикации, поэтому при его задержке показаны слабительные средства растительного происхождения, лактулоза, сульфат магния (10—15 г) или пищевой сорбит (15—30 г) на ночь. Последние способствуют также рефлексорному желчеоттоку. Индивидуальная доза должна быть такой, чтобы стул был мягкооформленным, не чаще 2 раз в сутки.
- **Обильное питье до 2 -3 л в сутки.**
- **Диета стол №5**
- В случаях отсутствия пигментного криза в течение недели от начала периода разгара заболевания (максимального значения билирубинемии) применяются **энтеросорбенты** (производные активированного угля, лактулоза, полифепан, энтеросгель, смекта и др.). Энтеросорбенты назначают обычно на ночь через 2—3 ч после последнего приема пищи или лекарств. Их нельзя сочетать с другими лекарственными препаратами или приемом пищи во избежание так называемого «синдрома обкрадывания».

ДИЕТА № 5 (по Певзнеру)

Продукты	Разрешается	Не разрешается
Жиры	Сливочное, растительное масло	Тугоплавкие жиры – сало, комбижир, маргарины.
Супы	Вегетарианские с овощами, крупами, лапшой, молочные	На мясном, рыбном, грибном бульоне, кислые и жирные щи, борщи.
Мясо	Нежирных сортов (говядина, телятина, кролик) в виде паровых котлет, фрикаделей, суфле. Колбасы вареные – диетическая, докторская.	Жирных сортов – свинина, окорок, жирные и копченые колбасы, сардельки, мясные консервы.
Рыба	Нежирных сортов - треска, минтай, судак, сазан, навага, щука отварные.	Жирных сортов, копченая, соленая, рыбные консервы.
Птица	Курица нежирная, цыплята отварные, без кожи.	Курица жирная, гусь, утка, индейка.
Молочные продукты	Творог свежий обезжиренный домашнего приготовления, изделия из творога. Кефир, простокваша, варенец, молоко. Сметана только для заправки блюд. Сыры неострые и несоленые.	Сливки, жирные подливы, острые сыры.
Яйца	Преимущественно для изготовления блюд, омлет, всмятку – не более 1 штуки.	Крутые и сырые яйца. Яичница – глазунья.
Каши	Гречневая, овсяная, рисовая, манная, жидкие.	Перловая, пшённая.
Овощи	Свежие негрубые. Отварные – картофель, свекла, капуста, морковь; зеленый горошек. Кабачки, тыква – запеченные.	Квашеные, соленые, маринады. Бобовые – горох, фасоль. Щавель, редька, чеснок, лук, редис, перец.
Фрукты	Сладкие, спелые, кисели, муссы, желе. Курага, изюм.	Кислые, неспелые. Орехи, семечки, миндаль.
Сладости	Мед, варенья, пастила, мармелад, нежирное печенье.	Шоколад, конфеты, торты, пирожные, мороженое.
Салаты	Из свежих и отварных овощей с растительным маслом.	Острые приправы – майонез, хрен, горчица, грибы.
Хлеб	Пшеничный, вчерашний, сухой.	Ржаной, свежая выпечка.
Напитки	Некрепкий чай с молоком, вареньем, медом. Фруктовые и ягодные соки, отвар шиповника, компоты, морсы.	АЛКОГОЛЬ, крепкий чай, кофе, какао, квас, газированные напитки.

Лактулоза

- Невсасываемый дисахарид. В ободочной кишке происходит расщепление препарата под действием бактерий с образованием низкомолекулярных органических кислот. Лактулоза увеличивает осмотическое давление и понижает рН в просвете толстой кишки. Вызывает увеличение объёма каловых масс и усиление перистальтики.
- Препарат также подавляет активность протеолитических бактерий и увеличивает количество ацидофильных. Ацидофильные бактерии утилизируют аммиак и другие азотсодержащие токсические вещества, используя их в процессах белкового синтеза. Препарат облегчает диффузию аммиака из кровеносных сосудов слизистой оболочки в просвет толстой кишки – поэтому используется в лечении печеночной энцефалопатии.
- **ДОЗИРОВКА:** 30-50 мл сиропа 2-3 раза в сутки (дозу подбирают индивидуально). Критерием эффективности служит частота стула 2-3 раза в день. При невозможности перорального использования назначают клизмы с лактулозой: 300 мл сиропа лактулозы разводят в 700 мл воды. При тяжёлой энцефалопатии препарат применяют одновременно внутрь и в виде клизм.
- **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Гиперчувствительность, галактоземия, кишечная непроходимость.

В случаях *среднетяжелых форм* заболевания дополнительно назначают:

- **ферментные препараты** для усиления пищеварительной функции желудка и поджелудочной железы (панкреатин, креон, мезим форте, панцитрат и др.), которые принимают во время или непосредственно после приема пищи.
- Проводится **инфузионно-дезинтоксикационная терапия**, для чего внутривенно капельно вводят 800—1200 мл 5% раствора глюкозы с соответствующим количеством инсулина (1 ЕД на 4 г глюкозы) или р-р Рингера, раствор Лабори (10% раствор глюкозы — 400 мл, калия хлорида — 1,2 г, кальция хлорида — 0,4 г, магния сульфата — 0,8 г), стерофундин изотонический.
- **Поливитамины**

Показания для инфузионной терапии:

- выраженный диспептический синдром (тошнота и рвота, отсутствие возможности для приема адекватного количества жидкости *per os*);
- нарастание симптомов интоксикации;
- развитие холестатического синдрома.

При холестатических формах

- **Следует воздерживаться от применения глюкокортикостероидов!**
- **Энтеросорбенты**
- В целях стимуляции желчеотделения в диету включают дополнительное количество овощей, особенно салатов с растительными маслами.
- **Жирорастворимые витамины А и Е,**
- **Производные урсодеоксихолевой кислоты (8—10 мг/кг в сутки).**

Желчегонные средства показаны при появлении признаков отхождения желчи, на что указывает фрагментарная окраска кала.

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕНСШИХ ВГВ

Режим:

- Возвращение к трудовой деятельности, связанной с большим физическим напряжением или профессиональными вредностями, допустимо **не ранее чем через 3-6 мес** после выписки. До этого возможно продолжение трудовой деятельности в облегчённых условиях.
- После выписки из стационара следует остерегаться переохлаждения и избегать перегревания на солнце, не рекомендуют поездки на южные курорты на протяжении первых 3 мес.
- Следует остерегаться приёма медикаментов, оказывающих побочное (токсическое) влияние на печень.
- После нормализации биохимических показателей крови на протяжении 6 мес. запрещается участие в спортивных соревнованиях.
- Переболевшие ОГВ освобождаются от профилактических прививок на 6 мес.
- Занятия спортом ограничиваются лишь комплексом лечебной гимнастики.

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕНСШИХ ВГВ

На протяжении 6 мес после выписки **диета:**

Разрешено

- Молоко и молочные продукты во всех видах.
- Отварное и тушёное мясо — говядина, телятина, куры, индейка, кролик.
- Отварная свежая рыба — щука, карп, судак и морская рыба: треска, окунь, ледяная.
- Овощи, овощные блюда, фрукты, квашеная капуста.
- Крупяные и мучные изделия.
- Супы овощные, крупяные, молочные.

Ограничено

- Мясные бульоны и супы — нежирные, не чаще 1-2 раз в неделю.
- Сливочное масло (не более 50-70 г/сут, для детей — 30-40 г), сливки, сметана.
- Яйца — не более 2-3 раз в неделю, белковые омлеты.
- Сыр в небольшом количестве, только не острый.
- Сосиски говяжьи, колбаса докторская, диетическая, столовая.
- Икра лососёвых и осетровых, сельдь.
- Помидоры.

Запрещено

- Алкогольные напитки.
- Все виды жареных, копчёных и маринованных продуктов.
- Свинина, баранина, гуси. утки.
- Острые приправы — хрен, перец, горчица, уксус.
- Кондитерские изделия — торты, пирожные.
- Шоколад, шоколадные конфеты, какао, кофе.
- Томатный сок.

Диспансеризация

Обследование перенёсших вирусный ВГВ проводят через 1, 3, 6 мес, а далее в зависимости от заключения диспансерного врача. Снятие с учёта при благоприятном исходе проводят **не ранее 12 мес** после выписки из стационара.

- С 1982 года доступна вакцина против гепатита В. Эта вакцина эффективна в предотвращении инфекции и ее хронических последствий на 95% и является первой вакциной против одного из основных видов рака человека.

Виды вакцин

- Вакцины из плазмы производят из очищенного HBsAg, который получен из плазмы крови лиц с хронической ВГВ инфекцией. Эти вакцины имеются в продаже с 1982 года. В процессе тщательной очистки отдельные остаточные инфекционные частицы удаляются путем инактивации в несколько этапов.
- В рекомбинантных вакцинах против гепатита В используется HBsAg, синтезируемый в дрожжах или в клетках молочной железы, в которые при помощи плазмид вводится ген HBsAg (или гены HBsAg/pre-HBsAg). Трансформированные таким образом клетки выращиваются в больших сосудах и экспрессированный HBsAg самособирается в иммуногенные сферические частицы, обнажающие высокоиммуногенный а антиген.

Торговые названия вакцин для профилактики ВГВ зарегистрированных в России

-
- Н-В-ВАКС II

 - Вакцина гепатита В рекомбинантная (рДНК)

 - Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая

 - Регевак В

 - Шанвак-В

 - Энджерикс В™

 - Эувакс В

- **Вакцина вводится** внутримышечно в переднелатеральную часть бедра (дети раннего возраста и дети в возрасте до 2 лет) или в дельтоидную мышцу (дети старшего возраста и взрослые). Введение вакцины в ягодичную мышцу не рекомендуется, поскольку при подобном способе защитный уровень антител ниже, кроме того, это может вызвать повреждение седалищного нерва. Подкожное введение не рекомендуется по той причине, что иммунная реакция менее надежна, в особенности у детей.

Специфическая профилактика



Осуществляют с помощью генноинженерных вакцин против ВГВ, содержащих в качестве иммуногена рекомбинантный НВ_s Ag.

Вакцинацию проводят по схеме

0—1—6 мес,

*где 0 выбранная дата, 1 через 1 мес. после
инициальной вакцинации и 6 — через 6 мес. после
введения первой дозы вакцины*

Ревакцинацию однократно проводят **через 5 лет** в случае снижения защитного уровня антител (защитный уровень концентрации анти-НВ_s - 10 МЕ/л).

Рекомбинантные вакцины взаимозаменяемы!

**Вакцина против гепатита В может быть введена
одновременно с другими вакцинами Календаря
прививок**

- **БЦЖ**
- **АКСД**
- **Против кори**
- **Против краснухи**
- **Против полиомиелита**
- **Против *Hib*-инфекции**
- **Против гепатита А**

Комбинированные вакцины

- **Основанные на АКДС:**
 - АКДС+ГВ
 - АКДС+ГВ+Полио
 - АКДС+ГВ+*Hib*
- **Основанные на вакцине против ГВ:**
 - ГВ+*Hib*
 - ГВ+ГА

Иммуногенность и клиническая эффективность

- Полная серия вакцин создает защитный уровень антител у >95% детей раннего возраста, старшего возраста и у молодых людей.
- В возрасте свыше 40 лет защитные свойства первичной вакцинации опускаются ниже уровня 90%;
- к 60 годам защитный уровень антител обеспечивается лишь у 65-75% вакцинированных.
- Современные научные данные свидетельствуют о том, что вакцина обеспечивает защиту, по крайней мере, на 15 лет или на протяжении всей жизни
- Защитная эффективность вакцины против гепатита В напрямую связана с индукцией антител anti-HBs. **Титр антител ≥ 10 мМЕ** на мл определяемый **через 1-3 месяца** после введения последней дозы первичной серии вакцин считается надежным указанием на немедленную и долговременную защиту против инфекций.

Вакцинация при гемодиализе

Пациентам, проходящим гемодиализ,
рекомендуется **дополнительная
дозировка**

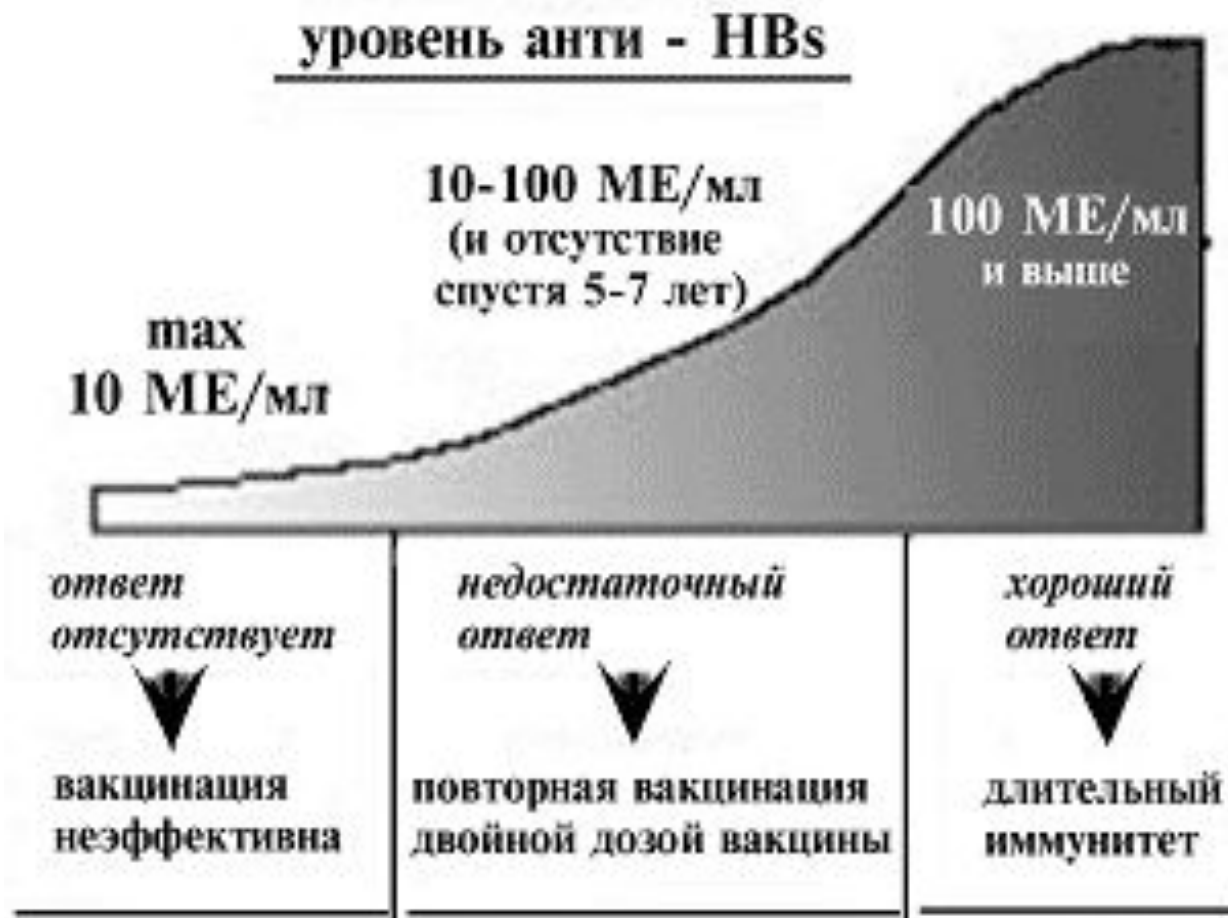
- 1-я доза **40** мкг (2 мл): в выбранный день;
- 2-я доза **40** мкг (2 мл): через 30 дней после 1-й дозы;
- 3-я доза **40** мкг (2 мл): через 60 дней после 1-й дозы;
- 4-я доза **40** мкг (2 мл): через 180 дней после 1-й дозы.

Ревакцинация ВГВ

- **Ревакцинации** против ГВ **каждые 5 лет** подлежат медицинские работники, получившие полный курс вакцинации, путем введения одной бустерной дозы препарата согласно наставлению по его применению.
- **Ревакцинации** против ГВ **каждые 3** года подлежат пациенты отделений гемодиализа, получившие полный курс вакцинации, путем введения одной бустерной дозы вакцины, содержащей удвоенное количество антигена.

Экстренная профилактика ВГВ

- В качестве средств экстренной профилактики используются **специфический иммуноглобулин**, содержащий высокие титры анти-HBs и вакцина против ГВ.
- В случае травмы предметами, загрязненными кровью носителей HB_sAg, для экстренной профилактики ВГВ, а также для более эффективной профилактики инфицированных новорожденных вакцинацию проводят по **ускоренной** схеме **0-1-2-12** мес. Медицинским работникам после контакта с кровью больного или носителя первую дозу вакцины вводят в первые сутки и **не позднее 72 ч после контакта**. Такая вакцинация приводит к быстрому развитию защиты против гепатита В, но титр антител может находиться у части привитых на более низком уровне, чем при стандартной иммунизации.
- Экстренная профилактика показана хирургам, акушерам, лаборантам и другим специалистам, получившим повреждения кожных покровов при различных манипуляциях с больными ГВ или носителями вируса, не привитым ранее, или не имеющим документального подтверждения получения полного курса вакцинации против ГВ, или в случае если после завершения курса вакцинации прошло более 5 лет.



Антителопродукция через 1-3 месяца после окончания основного курса вакцинации против гепатита В (по ш. Шерлок, Дж. Дули, 1997 г.)

Иммуноглобулин против гепатита В

Режим дозирования:

- **для новорожденных** - иммуноглобулин в дозе 0,5 мл в переднебоковую часть бедра
- **для взрослых** - иммуноглобулин в дозе 0,04- 0,07 мл/кг в дельтовидную мышцу.

Рекомендации по профилактике перинатальной передачи ВГВ-инфекции от матери ребенку

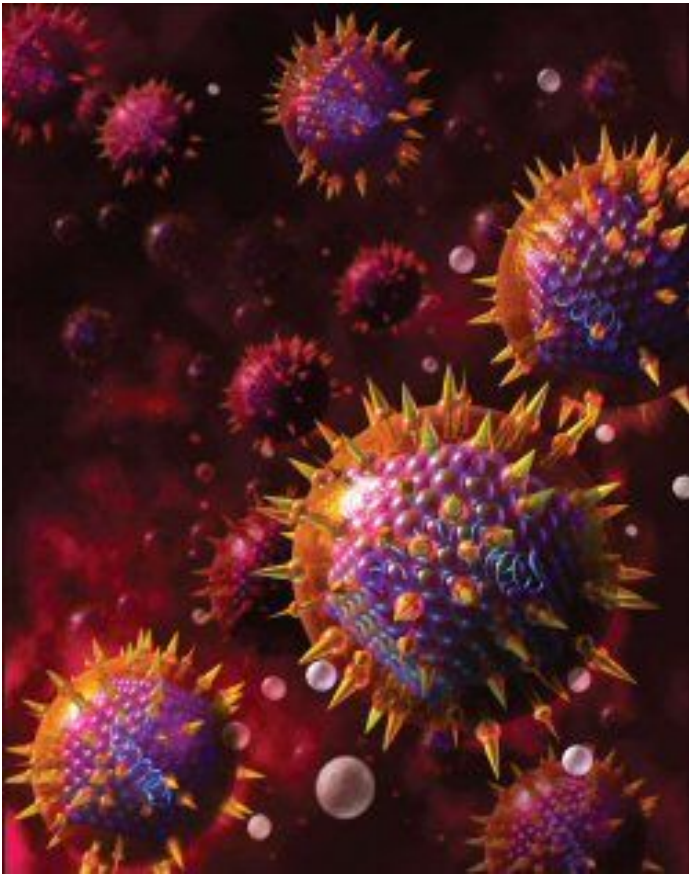
- При уровне ДНК ВГВ $\leq 6 \log$ коп/мл (≤ 200 тыс. МЕ/мл)
 - новорожденным проводится пассивная и активная иммунопрофилактика в течение первых 12 ч жизни (HBVg + вакцина против гепатита В). Последующие дозы вакцины вводятся согласно календарю прививок.
- При уровне ДНК ВГВ $> 6 \log$ коп/мл (> 200 тыс. МЕ/мл)
 - показано назначение аналогов нуклеоз(т)идов в 3 триместре беременности
 - новорожденным проводится пассивная и активная иммунопрофилактика в течение первых 12 ч жизни (HBVg + вакцина против гепатита В). Последующие дозы вакцины вводятся согласно календарю прививок.

Новорожденным, которым проведена иммунопрофилактика, грудное вскармливание не противопоказано, при условии, что мать не получает аналоги нуклеоз(т)идов

Хронический вирусный гепатит В, принципы противовирусной терапии

Проворова В. В.

Персистенция НВУ



- Печень
- Мононуклеары
- Клетки лимфотических узлов
- Селезенка
- Костный мозг, в т. ч. клетки предшественники гемопоэза
- Почки
- Поджелудочная железа
- Надпочечники
- Кишечник
- Кожа
- Нервные клетки
- Эндотелий сосудов
- Эпителий слизистых оболочек

Актуальность ХГВ

- От неблагоприятных исходов хронического гепатита В (цирроза и ГЦК) ежегодно в мире погибает около 1 млн человек.
- Конечные стадии прогрессирующего ХГВ являются причиной 5–10% ежегодно выполняемых трансплантаций печени.

Естественное течение ХГВ

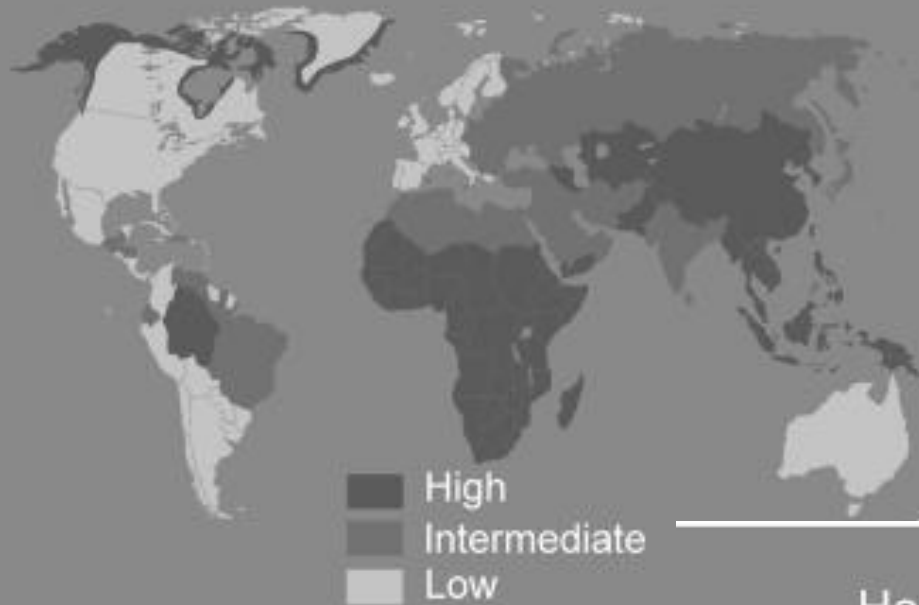
В течение заболевания условно выделяют пять фаз, которые не обязательно следуют одна за другой:

- 1. Фаза «иммунной толерантности»** характеризуется обнаружением в сыворотке крови HBeAg, высоким уровнем репликации вируса, нормальным или пониженным уровнем аминотрансфераз, отсутствием или слабой выраженностью воспалительно-некротического процесса в печени, а также отсутствием или медленным прогрессированием фиброза. Степень спонтанной элиминации HBeAg на протяжении данной фазы чрезвычайно низкая. Эта фаза чаще встречается и протекает более длительно у лиц, инфицированных перинатально или в первые годы жизни. Выраженная виремия, характерная для таких пациентов, обуславливает их высокую контагиозность.
- 2. Фаза «иммунной реактивности»** характеризуется обнаружением в сыворотке крови HBeAg, менее выраженным уровнем репликации вируса, повышенным или периодически повышающимся уровнем аминотрансфераз, умеренной или сильной выраженностью воспалительно-некротического процесса в печени, а также более быстрым прогрессированием фиброза по сравнению с предыдущей фазой. Продолжительность данной фазы может составлять от нескольких недель до нескольких лет. Наступление данной фазы может произойти спустя несколько лет после фазы «иммунной толерантности», наиболее часто она наблюдается у лиц, инфицированных во взрослом состоянии.
- 3. Сероконверсия от HBeAg к анти-HBe** может привести к развитию **фазы «неактивного носительства»**. Она характеризуется низким или неопределяемым уровнем ДНК HBV в сыворотке и нормальным уровнем аминотрансфераз. В результате способности иммунной системы контролировать инфекцию, данная фаза характеризуется благоприятным долгосрочным прогнозом. У большинства таких пациентов риск развития цирроза или ГЦК очень низкий. Элиминация HBsAg и сероконверсия в анти-HBs может происходить спонтанно в 1-3% случаев в год, при этом обычно на протяжении нескольких предшествующих лет ДНК HBV в сыворотке не обнаруживается.

Естественное течение ХГВ (2)

4. Вслед за сероконверсией от HBeAg к анти-HBe, произошедшей в фазе иммунной реактивности, возможен переход заболевания в следующую стадию течения, фазу **«HBeAg- негативного ХГВ»**. Она характеризуется периодической реактивацией вируса, проявляющейся повышением уровней аминотрансфераз и ДНК HBV в сыворотке, а также активным гепатитом. Пациенты при этом являются HBeAg-негативными. Это связано с заменой нуклеотидов в прекоровом участке генома и/или основном коровом промоторе HBV, что исключает или сводит к минимуму экспрессию HBeAg. Длительные спонтанные ремиссии при HBeAg-негативном ХГВ маловероятны. Такие больные страдают от активного заболевания печени с высоким риском прогрессирования в выраженный печеночный фиброз и цирроз с последующим развитием осложнений, таких как декомпенсация цирроза и ГЦК.
5. В **«HBsAg-негативной» фазе**, наблюдающейся после элиминации HBsAg, может сохраняться низкий уровень репликации HBV с возможностью обнаружения ДНК HBV в биоптатах печени. Обычно ДНК HBV не определяется в сыворотке крови, при этом обнаруживаются анти-HBe и, возможно, анти-HBs. Возможно обнаружение ДНК HBV в только в биоптатах печени при низком уровне [< 200 МЕ/мл]. Иммуносупрессия у таких пациентов может привести к реактивации вируса!

Incidence of Chronic HBV Infection



Сходство между географическим распределением хронического гепатита В и гепатоцеллюлярной карциномы

Hepatocellular Carcinoma Incidence



Международная классификация гепатитов

1994 г., Лос-Анджелес,
США

По этиологическому и патогенетическим критериям:

- Хронический вирусный гепатит В, С, D и др.
- Неопределенный хронический вирусный гепатит;
- Криптогенный хронический гепатит;
- Аутоиммунный:
- Тип I - анти-SMA и анти-ANA,
- Тип II - анти-LKM-1,
- Тип III - анти-SLA и позитивные др.
- Лекарственный.

Степень активности:

- Минимальная;
- Слабо выраженная;
- Умеренно выраженная;
- Выявленная.

Стадии:

0 - без фиброза;

1 - слабо выраженный перипортальный фиброз;

2 - умеренный фиброз с портопортальными септами;

3 - выраженный фиброз с портоцентрными септами;

4 - цирроз печени, степень тяжести которого определяется выраженностью портальной гипертензии и печеночной недостаточности.

При вирусных гепатитах выделяются:

А - фаза репликации;

Б - фаза интеграции.

Формулировка диагноза ХГ

- В диагнозе хронического вирусного гепатита должна быть отражена:
- этиология заболевания (ХГВ, ХГС, ХГД, ХГ смешанной этиологии В+С и т. д.)
- фаза вирусной репликации (репликативная, нерепликативная),
- активность и стадия процесса.

Индекс гистологической активности (баллы)	<u>Активность процесса</u>	Уровень повышения АЛТ
1-3	Минимальная	в 1,5 раза
4-8	Низкая	в 2-3 раза
9-12	Умеренная	в 3-10 раз
13-18	Высокая	в 10 и более раз

Этиология	Стадия
	Без фиброза
Хронический вирусный гепатит (В, С, D)	Слабо выраженный фиброз
Лекарственный хронический гепатит	Умеренно выраженный фиброз
Криптогенный хронический гепатит	Выраженный фиброз
Аутоиммунный гепатит	Цирроз печени

Гистологический индекс степени активности хронического вирусного гепатита С

Морфологические проявления	Характеристика проявлений	Баллы
1. Некрозы гепатоцитов	<p>А. Перипортальные сегментарные некрозы гепатоцитов части портальных трактов</p> <p>Б. Перипортальные сегментарные некрозы всех портальных трактов.</p> <p>В. Перипортальные, перисинусоидальные некрозы вплоть до мостовидных.</p> <p>Г. Внутривертебральные фокальные некрозы в части долек.</p> <p>Д. Внутривертебральные фокальные некрозы в большинстве долек.</p>	<p>1 - 4</p> <p>5 - 8</p> <p>9 - 12</p> <p>1 - 4</p> <p>5 - 8</p>
2. Дистрофия гепатоцитов	<p>А. Гидропическая и (или) жировая (слабая, умеренная, выраженная)</p> <p>Б. Баллонная дистрофия и (или) ацидофильные тельца (Каунсилмена)</p>	<p>1 - 6</p> <p>1 - 4</p>
3. Воспалительный инфильтрат	<p>А. В портальных трактах (в зависимости от числа пораженных портальных трактов)</p> <p>Б. В перипортальной зоне (слабый, умеренный, выраженный)</p> <p>В. Внутри долек</p> <p>Г. Лимфоидные фолликулы в портальных трактах и (или) внутри долек (в зависимости от числа пораженных трактов или долек)</p>	<p>1 - 3</p> <p>2 - 6</p> <p>1 - 3</p> <p>1 - 6</p>
4. Изменения синусоидов	<p>А. Гиперплазия звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и эндотелия</p> <p>Б. Цепочки лимфоцитов в синусоидах</p>	<p>1 - 6</p> <p>1 - 3</p>
5. Поражение желчных протоков	<p>А. Деструкция желчных протоков</p> <p>Б. Пролиферация желчных протоков (слабая, умеренная, выраженная)</p>	<p>1 - 3</p> <p>1 - 6</p>

Слабая степень активности: хронического вирусного гепатита В - 1 - 14 баллов, хронического вирусного гепатита С - 1 - 18 баллов; умеренная степень активности - соответственно 15 - 27 и 19 - 40 баллов; выраженная степень активности - соответственно 28 - 42 и 41 - 66 баллов.

Гистологический индекс стадии заболевания, или степени хронизации, хронического вирусного гепатита В

Морфологические проявления	Характеристика проявлений	Баллы
1. Фиброз	А. Фиброз большинства портальных трактов, их расширение	1 – 2
	Б. Фиброз большинства портальных трактов с их расширением и сегментарный перипортальный фиброз	3 – 4
	В. Синусоидальный фиброз большинства долек	1 – 4
	Г. Фиброз с образованием порто-портальных септ (более 1)	5 – 8
	Д. Фиброз с образованием портосептальных септ (более 1) и нарушением строения печени.	9 – 12
	Е. Фиброз с образованием септ и ложных долек.	13 – 16
2. Цирроз		

Слабый фиброз (I стадия хронизации) – 1 – 4 балла, умеренный фиброз (II стадия хронизации) – 5 – 8 баллов, тяжелый фиброз (III стадия хронизации) – 9 – 12 баллов, цирроз (IV стадия хронизации) – 13 – 16 баллов.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СТАДИИ ФИБРОЗА ТКАНИ ПЕЧЕНИ

Диагноз гистологический	METAVIR	Knodell (IV)	Ishak
Нет фиброза	F0	0	0
Портальный фиброз нескольких портальных трактов	F1	1	1
Портальный фиброз большинства портальных трактов	F1	1	2
Несколько мостовидных фиброзных септ	F2*	3*	3*
Много мостовидных фиброзных септ	F3*	3*	4*
Неполный цирроз	F4*	4*	5*
Полностью сформировавшийся цирроз	F4*	4*	6*

* Показание к противовирусному лечению

Обязательному обследованию на наличие HBsAg с целью выявления хронической инфекции среди обратившихся за медицинской помощью, подлежат:

- реконвалесценты после перенесения острого ВГВ,
- больные, страдающие хроническими заболеваниями печени и желчевыводящих путей с наличием жалоб и без таковых,
- лица, длительно лечившиеся в стационарах и получавшие гемотрансфузии и другие медицинские манипуляции,
- страдающие наркоманией,
- страдающие алкоголизмом,
- страдающие иммунодефицитными состояниями

(1)

- Данные эпиданамнеза (парентеральный анамнез) в отдаленном периоде с учетом возможности искусственных и естественных путей передачи HBV- инфекции
- Повторные сдачи крови в качестве донора
- Лечение в стационарах, амбулаторное лечение - последнее время и в прошлом
- Информация о месте рождения и проживания больного с учетом уровня распространения носительства HBsAg в разных регионах
- Оценка вероятности заражения в раннем детском возрасте
- Учет перенесенных и сопутствующих заболеваний
- Употребление наркотиков
- Указания о перенесенном в прошлом остром гепатите (факультативный признак)
- Указания о заболеваниях печени в прошлом (с желтухой и без желтухи)
- Указания о диспепсических расстройствах, ухудшении аппетита, низкой толерантности к пищевым нагрузкам, особенно к жирной и жареной пище
- Оценка проявлений астенического синдрома (слабость, быстрая утомляемость, нарушение сна и др.)
- Повышение температуры - последнее время и в прошлом (степень и длительность)

ОПОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В

(2)

- Похудание (давность, степень выраженность)
- Оценка ведущих жалоб, сроки их появления, последующая динамика; нередкое наличие жалоб на зуд кожи
- Увеличение печени (размеры, консистенция, чувствительность при пальпации)
- Увеличение селезенки (размера, консистенция)
- Наличие внепеченочных знаков
- Анализы крови (последнее время и в прошлом) с оценкой признаков гиперспленизма, показателей СОЭ
- Указания о результатах биохимических исследований (ферментные тесты, показатели пигментного обмена, белковые пробы) последнее время и в прошлом
- Указания о потемнении мочи, посветлении кала - последнее время и в прошлом
- Указания о пожелтении склер - последнее время и в прошлом
- Указания на кровоточивость десен, носовые кровотечения, особенности менструальных кровотечений, рвоту с кровью, появление крови в фекалиях
- Функциональные эндотелиальные пробы (симптомы "щипка", "жгута")
- Наличие повторных обострений на протяжении последнего года и в прошлом, их клиническая характеристика
- Результаты обследования в разные годы
- Данные о результатах индикации специфических маркеров HBV на протяжении жизни (не только у больного, но и ближайших родственников)

ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В

Внепеченочные проявления, связанные с образованием и отложением иммунных комплексов с антигенами HBV (HBsAg /анти- HBs; HBcAg /анти- HBc; HBeAg /анти-HBe) возникают на относительно ранних стадиях хронизации и обусловлены возможностью внепеченочной локализации и репликации HBV.

К ним относятся:

- папулезный акродерматит Джанотти-Крости;
- рецидивирующие дерматиты, eritema nodosum, рецидивирующая крапивница;
- геморрагический васкулит, узелковый периартериит;
- гломерулонефрит: мембранозно-пролиферативный, тубулоинтерстициальный, печеночная гломерулопатия с нефротическим синдромом или без него, мембранозная нефропатия;
- доброкачественные артропатии;
- интерстициальный пульмонит, интерстициальный фиброз легочной ткани;
- тиреоидит;
- сиалоаденит, синдром Шегрена;
- панкреатопатии;
- миелосупрессия, тромбоцитопения/тромбоцитопатия, гипо/апластическая анемия, лейкопения, иммунная цитопения. При далеко зашедших стадиях с формированием цирроза печени указанные изменения отражают развитие гиперспленизма.

Папулезный акродерматит Джанотти-Крости

- Отдельные папулы или папуловезикулы плотные, куполообразные и имеют размер от 1 до 5 мм в диаметре. Папулы могут сливаться над локтями и коленями, образуя бляшки различного размера. Хотя в типичных случаях папулы имеют розовый или красный цвет, в некоторых случаях они могут быть телесного цвета или пурпурные.
- Сыпь может начинаться на лице, ягодицах или конечностях и распространяться на протяжении 7-дневного периода, поражая дополнительные участки. Распространено частичное проявление болезни без поражения лица и/или ягодиц.
- Сыпь обычно бессимптомна, но может сопровождаться зудом в отдельных



Рис. 1. Синдром Джанотти-Крости.
Мономорфная папулезная сыпь на лице



Рис. 2. Синдром Джанотти-Крости.
Мономорфные папулы на нижних конечностях ребенка



Рис. 3. Синдром Джанотти-Крости.
Красные папулы на руке того же пациента

ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В (3)

Внепеченочные проявления, связанные с длительно существующими метаболическими нарушениями при далеко зашедшем процессе (формирование цирроза печени), включает такие состояния, как:

- хроническая печеночная энцефалопатия (субклиническая на ранних стадиях или клинически выраженная при тяжелом циррозе);
- нарушение свертывания крови, обусловленное дефицитом факторов свертывания и нарушением их соотношения (множественные экхимозы на голеньях, руках, носовые кровотечения);
- полинейропатии

Оценка тяжести патологического процесса в печени у больного ХВГ включает:

- Оценка тяжести поражения печени должна включать: контроль биохимических показателей, включая АСТ, АЛТ, гамма-глутамилтранспептидазу (ГГТ), щелочную фосфатазу, протромбиновое время и альбумин плазмы, а также мониторинг числа форменных элементов крови и ультразвуковое исследование печени;
- Выявление ДНК HBV и определение ее концентрации, спектр маркеров вирусных гепатита В
- Необходимо также проводить систематический поиск других возможных причин хронического заболевания печени, включая коинфекцию HDV, HCV и/или ВИЧ. Необходимо также принимать во внимание наличие сопутствующих заболеваний, таких как алкогольные и метаболические поражения печени, сопровождающиеся стеатозом или стеатогепатитом
- Проведение биопсии печени для определения степени воспаления, некроза и фиброза рекомендуется пациентам, у которых повышен уровень АЛТ, или концентрация ДНК HBV превышает 2000 МЕ/мл, или наблюдаются сочетание этих признаков.
- Определение степени фиброза неинвазивными методами: FibroMax (альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин A1) или эластография на аппарате FibroScan.
- Скрининг ГЦК: тест на альфа-фетопротеин, УЗИ печени

Производные адеметионина (гептрал)

- Адеметионин (S-аденозил—L метионин) — природное вещество, эндогенно синтезируемое из метионина и аденозина. Адеметионин участвует в трёх типах биохимических реакций: трансметилировании, транссульфурировании и синтезе полиаминоп.
- Реакции трансметилирования — важный этап синтеза фосфолипидов (в первую очередь фосфатидилхолина), обеспечивающих текучесть мембран и их поляризацию. Поляризация мембран играет важную роль в синтезе жёлчи. Нарушение транссульфурирования приводит к дефициту глутатиона — важнейшего клеточного антиоксиданта. **Недостаток глутатиона** снижает устойчивость гепатоцитов к повреждающему воздействию свободных радикалов. Помимо этого адеметионин служит предшественником других тиоловых соединений, таких как таурин, коэнзим А. Третья группа реакций, в которых принимает участие адеметионин, — это синтез полиаминов. Данные реакции связаны с процессами пролиферации гепатоцитов и регенерации печени.
- При холестатических заболеваниях печени удается достичь значительного уменьшения зуда и снижения ферментов холестаза. Имеются сведения о выраженном положительном эффекте адеметионина при лекарственном холестазе. Кроме гепатопротективных свойств адеметионин обладает также антидепрессивным эффектом, механизм которого далек от полного понимания
- Время достижения максимальной концентрации препарата — 2-6 ч. **Метаболизм препарата осуществляет печень.** Время полураспада составляет 1,5 ч., препарат выводят из организма почки.
- Классическая **схема применения** адеметионина предусматривает двухэтапный курс лечения. На первом этапе препарат вводят внутривенно (струйно медленно или капельный) в дозе 800 мг/сут на протяжении 14 дней. На втором этапе лечения препарат вводят внутрь по 800 мг 2 раза в сутки в течение 2-4 нед. Извлекать таблетку из блистерной упаковки необходимо непосредственно перед употреблением. Для повышения биодоступности рекомендуют принимать препарат между приёмами пищи. В связи с тонизирующим действием адеметионина желателно избегать приёма препарата перед сном.

Наиболее убедительные клинические результаты применения адеметионина получены при алкогольной болезни печени.

Силимарин (карсил, гепабене)



- Основное действующее вещество — силибинин, **алкалоид расторопши пятнистой**. Препарат преобразовывает свободные радикалы в менее токсичные соединения. **Прерывая процесс перекисного окисления липидов**, силибинин препятствует дальнейшему разрушению клеточных структур. В поврежденных гепатоцитах препарат стимулирует синтез структурных и функциональных белков и фосфолипидов за счёт специфической стимуляции РНК-полимеразы А, стабилизирует клеточные мембраны, предотвращает потерю компонентов клетки, ускоряет регенерацию гепатоцитов.

Метаболизируется в печени путём деконъюгации, затем реабсорбируется и включается в энтерогепатическую циркуляцию, в связи с чем концентрация препарата в плазме не достигает высоких значений. **Экскреция** главного

компонента силимарина — силибинина — происходит преимущественно (80%) **с жёлчью**

Дозировка: В тяжелых поражениях печени назначают по 140 мг* 3 раза в сутки, затем по 140 мг* 2 раза в сутки внутрь после еды, не разжевывая и запивая небольшим количеством воды. В менее тяжёлых случаях и для поддерживающей терапии применяют по 70 мг 3 раза в сутки. Средняя продолжительность курса лечения — 1-3 мес.

Эссенциальные фосфолипиды

ЭССЕНЦИАЛЕ ФОРТЕ, ЭССЛИВЕР ФОРТЕ, РЕЗАЛЮТ, ГЕПАГАРД и др.

Играют важную роль в формировании клеточных мембран. Помимо структурной функции, фосфолипиды участвуют в процессах молекулярного транспорта, делении и дифференцировке клеток, а также стимулируют активность различных ферментных систем.

Физиологические функции эссенциальных фосфолипидов:

- поддержание нормальной текучести и репарации мембран;
- антиоксидантное действие;
- защита митохондриальных и микросомальных ферментов от повреждения;
- замедление синтеза коллагена и повышение активности коллагеназы (антифибротический эффект).

Как показывают некоторые исследования, данная группа препаратов улучшает биохимические показатели, общее самочувствие больных, но в ряде случаев фосфолипиды могут индуцировать развитие холестаза!

Эссенциальные фосфолипиды



ДОЗИРОВКА: В тяжелых случаях желательно назначать парентеральное введение, по мере улучшения состояния больного лечение продолжают капсулами.

- **В/в** по 0.5-1 г 2-3 (лучше капельно, со скоростью 40-50 кап/мин, растворяя в 250-300 мл 5% раствора декстрозы, или в/в струйно, предварительно развести кровью пациента в соотношении 1:1).
 - **Внутрь** по 600 мг 2-3 во время еды, с небольшим количеством воды. Курс лечения - 3 мес, при необходимости может быть продолжен или повторен.
- С осторожностью **ВОЗМОЖНО** применение при беременности и в период лактации.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: *редко* - чувство дискомфорта в эпигастральной области, аллергические реакции.

Фосфоглив

Комбинированный препарат. Оказывает мембраностабилизирующее, гепатопротекторное и противовирусное действие.

- **Фосфатидилхолин** (действующее вещество фосфолипидов) является основным структурным элементом клеточных и внутриклеточных мембран, способен восстанавливать их структуру и функции при повреждении, оказывая цитопротекторное действие. Нормализует белковый и липидный обмен, предотвращает потерю гепатоцитами ферментов и других активных веществ, восстанавливает детоксицирующую функцию печени, ингибирует формирование соединительной ткани, снижая риск возникновения фиброза и цирроза печени.
- **Глицират** (глицирризиновая кислота и соли) обладает противовоспалительным действием, подавляет репродукцию вирусов в печени и других органах за счет стимуляции продукции интерферонов, повышения фагоцитоза, увеличения активности естественных клеток-киллеров (Natural killers). Оказывает гепатопротекторное действие благодаря антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности. Потенцирует действие эндогенных глюкокортикостероидов, оказывая противовоспалительное и противоаллергическое действие при неинфекционных поражениях печени.

Спорные вопросы

Результаты клинических исследований эффективности применения глицирризиновой кислоты у больных хроническими гепатитами остаются неоднозначными:

- Во-первых, практически отсутствуют рандомизированные плацебоконтролируемые исследования,
- Во-вторых, в большинстве работ не учитывается влияние глицирризиновой кислоты на вирусную нагрузку и гистологию печени,
- В-третьих, не получен стойкий ответ на применение глицирризина и отсутствуют данные об эффективности его применения по сравнению с интерфероном-альфа.

Наибольший опыт практического использования глицирризина, по данным литературы, имеют японские врачи, однако очевидно, что глицирризин обладает доказанным позитивным действием в отношении уменьшения риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хроническими вирусными гепатитами, особенно не отвечающих на лечение интерфероном альфа.

Фосфоглив

- **Дозировка:** В тяжелых случаях - В/в медленно препарат вводят по 2,5 г на 10 мл воды для инъекций в/в 2 раз/сут. утром и вечером в течение 10 дней, с последующим переходом на пероральный прием препарата в виде капсул. В более легких случаях: внутрь назначают **взрослым** по 1-2 капсулы 3-4 раза/сут., **детям старше 12 лет** - по 1 капс. 3 раза/сут. Капсулы принимают внутрь, во время еды, запивая небольшим количеством жидкости.
- **Передозировка:** В настоящее время случаев передозировки препарата Фосфоглив не наблюдалось
- **Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации и у детей младше 12 лет. С осторожностью следует назначать пациентам с портальной гипертензией.**
- **Побочное действие:** *Дерматологические реакции:* при повышенной индивидуальной чувствительности возможно появление кожной сыпи, которая исчезает после отмены препарата. *Редко,* при превышении суточных доз, могут отмечаться задержка натрия и жидкости, что проявляется периферическими отеками и повышением АД, гипокалиемия, в зависимости от их выраженности, необходимо уменьшить дозу препарата и/или назначить спиронолактон по 50-100 мг/сут.

Содержание фосфатидилхолина в максимальной рекомендованной суточной дозе гепатопротекторов

№	Название образца	Содержание ФХ, %	Содержание в суточной дозе ФХ, мг/капсулу
1	Эссенциале Форте Н	76	1368 мг
2	Эссливер Форте	29	522 мг
3	Фосфоглив	73–79	507–616 мг

Сравнительное изучение гепатопротекторных препаратов Василенко И. А., Долгова Г.В., Сорокоумова Г.М., Хайретдинова М.Н., Померанцева Т.Я.

Нуждающимися в терапии следует считать пациентов, у

КОТОРЫХ:

1. уровень ДНК HBV превышает 2000 МЕ/мл (т. е. примерно 10 000 копий/мл) и/или
2. уровень АЛТ превышает верхнюю границу нормы (по нормам, принятым в данной лаборатории) и,
3. если наблюдается умеренно или сильно выраженный воспалительно-некротический процесс и/или фиброз, оцениваемые по результатам биопсии (или других неинвазивных методов, если будет подтверждена их диагностическая ценность при HBV-инфекции) с использованием какой-либо стандартизированной оценочной шкалы (например, по шкале METAVIR должны наблюдаться степень активности, не меньшая А2, или стадия фиброза, не меньшая F2)

Пациенты с компенсированным циррозом, у которых определяется ДНК HBV, могут рассматриваться как кандидаты на терапию, даже если у них активность АЛТ находится в норме и/или концентрация ДНК HBV меньше 2000 МЕ/мл (т. е. примерно 10 000 копий/мл).

Пациенты с декомпенсированным циррозом нуждаются в незамедлительном начале противовирусной терапии. Быстрое и глубокое подавление вируса, а также предотвращение развития резистентности особенно актуально у пациентов этой группы. Подавление репликации вируса может значительно улучшить клиническое течение заболевания, однако добиться хорошего эффекта у пациентов с далеко зашедшим поражением печени возможно не всегда. На такой поздней стадии следует рассматривать вопрос о трансплантации печени. **Интерферон альфа противопоказан пациентам с декомпенсированным циррозом печени!**

Предикторы ответа на терапию:

- До начала лечения предикторами HBe-сероконверсии являются низкая вирусная нагрузка (ДНК HBV ниже 10^7 МЕ/мл или $7 \log_{10}$ МЕ/мл), высокий уровень АЛТ (превышающий верхнюю границу нормы более чем в 3 раза), высокая гистологическая активность по данным биопсии печени (степень активности не ниже А2)
- Было показано, что генотипы А и В HBV ассоциированы с более высоким ответом на интерферон альфа, чем генотипы С и D. Однако индивидуальная предсказательная ценность генотипа HBV невысока и в настоящее время генотип HBV не может быть единственным фактором выбора стратегии лечения
- Снижение концентрации ДНК HBV до уровней менее чем 20 000 МЕ/мл через 12 недель после начала лечения интерферонами ассоциировано с 50-процентной вероятностью HBe-сероконверсии у HBeAg-позитивных пациентов и 50-процентной вероятностью достижения стойкого ответа у HBeAg- негативных пациентов
- Вирусологический ответ (снижение концентрации ДНК HBV до уровня, не определяемого методом ПЦР в реальном времени), достигаемый через 24 или 48 недель после начала лечения ламивудином, адефовиром или телбивудином, ассоциирован с меньшей частотой развития резистентности, т. е. с большей вероятностью сохранения стойкого вирусологического ответа на лечении и HBe-сероконверсии у HBeAg-позитивных пациентов
-

Лечение HBe-положительного хронического гепатита В

- **Стандартный интерферон** применяется в дозе 5 млн ЕД ежедневно или 10 млн ЕД через день в течение 16 нед.
- **Пег-ИФН** используется в течение 48 нед в 180 мкг 1 раз в неделю. При применении пегилированных интерферонов устойчивого ответа удается достичь у 25–30% пациентов. При отсутствии ответа на терапию или в случае рецидива после ее окончания возможно длительное лечение нуклеозидными аналогами, предпочтительно препаратом с высоким генетическим барьером к резистентности – энтекавиром, так как при HBe-положительном гепатите, как правило, уровень вирусной нагрузки очень высок.
- **Нуклеози(ти)дные аналоги** – энтекавир (бараклюд), телбивудин (себиво), ламивудин (зэффикс), тенофовир (вирсад, не зарегистрирован в России для лечения больных ХГВ). Длительность применения нуклеозидных аналогов при хроническом HBe-положительном гепатите В определяется HBe-статусом пациента на фоне терапии. В том случае если удалось достичь сероконверсии, после ее наступления рекомендуется продолжить лечение (консолидирующая терапия) в течение 24–48 нед (48 нед предпочтительнее) и затем, если сохраняется неопределяемый уровень вирусной нагрузки, возможна отмена ПВТ.

Если сероконверсии не удается достичь, но сохраняется неопределяемый уровень вирусной нагрузки, лечение рекомендуется продолжать неопределенно долго, так как отмена препарата может привести к вирусологическому и биохимическому обострению.

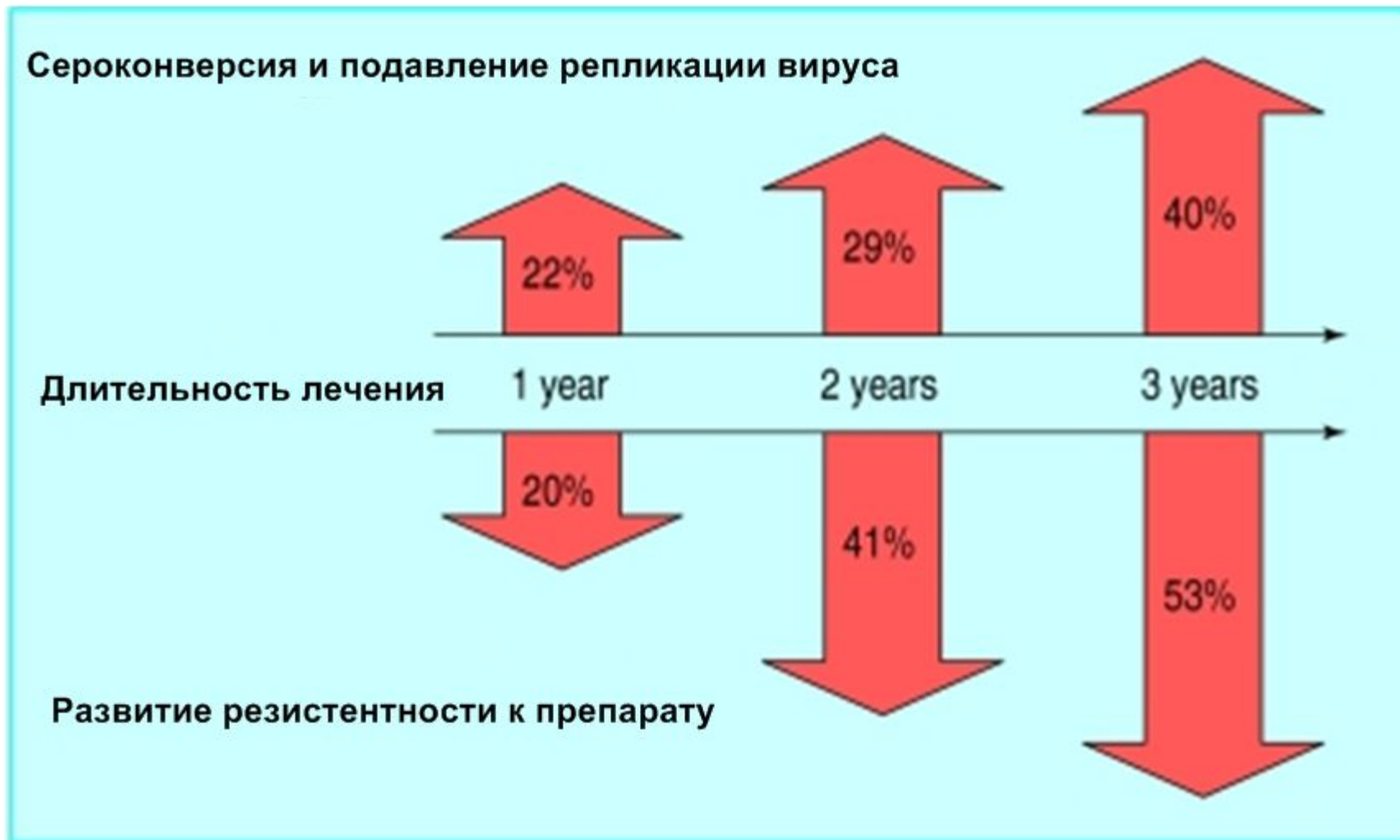
Идеальный пациент для интерферонотерапии

1. Молодой возраст (до 45-50 лет)
2. Небольшая длительность заболевания
3. Отсутствие гистологических признаков переход в цирроз
4. Пол (наибольший эффект наблюдается у женщин)
5. Имеет также значение исходный уровень биохимических показателей. Считается, что наибольший эффект следует ожидать у лиц с высокими начальными показателями активности АлАТ (более чем в 3 раза выше нормы) и при отсутствии синдрома холестаза.
6. Низкий уровень HBV ДНК
7. Кроме этого на более успешную терапию позволяют надеяться: отсутствие других вирусов гепатита и ВИЧ у пациента, низкий титр HBV-DНК и наличие анти-HbcIgM.
8. Генотип А и В

Ламивудин

- Синтетический аналог левовращающего изомера 2'3'-дидеокси-3'-тиацитидина, способный подавлять синтез ДНК вируса гепатита В (HBV). Действие препарата заключается во внедрении молекулы ламивудина монофосфата в растущую цепь ДНК HBV, что приводит к прекращению ее синтеза. Подавление синтеза вирусной ДНК сопровождается уменьшением высвобождения вирионов из клеточного ядра и способствует уменьшению ядерного пула вирусной ДНК. Предполагают, что снижение титра антигенов HBV в сыворотке происходит вторично.
- **ДОЗИРОВКА:** Применяют в дозе 100 мг в день внутрь, детям — 2 мг на кг/сут. Курс лечения составляет не менее 12 мес. При назначении более длительных курсов следует учитывать высокую вероятность селекции мутантных по гену, ДНК-полимеразы штаммов вируса, обладающих более низкой чувствительностью к ламивудину.
- **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** головная боль, головокружение, слабость, нарушения сна, гипотимия, нейропатия, кашель, гриппоподобный синдром, анорексия, тошнота, рвота, диарея, в отдельных случаях возникают панкреонекроз, миалгии, артралгии, лейкопении, анемии, лихорадка, потливость, аллергические реакции.

Итоги длительного лечения ламивудином у пациентов с гепатитом В





Энтекавир

- Нуклеозидный аналог гуанозина, фосфорилирующийся с образованием активной трифосфатной формы. Конкурируя с естественным вирусным субстратом деоксигуанозином, энтекавир-трифосфат ингибирует прайминг HBV-полимеразы, обратную транскрипцию минус-цепи ДНК с прегеномной мРНК и синтез плюс-цепи ДНК.
- **ДОЗИРОВКА:** составляет 0,5 мг в день внутрь; для пациентов, резистентных к ламивудину, — 1 мг/сут. У HBeAg-положительных больных лечение продолжают, по меньшей мере, до достижения стойкой сероконверсии по HBeAg и исчезновения HBV ДНК, или до появления анти-HBs (последний вариант оптимален). У HBeAg-негативных больных - до исчезновения HBV ДНК или до появления анти-HBs. Курс может быть прерван в случае неэффективности препарата.
- **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** Обычно препарат хорошо переносится. Возможно появление головной боли, бессонницы, слабости, головокружения, тошноты, рвоты, диареи. Описаны случаи повышения активности АЛТ, амилазы, липазы, развития тромбоцитопении.
- **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к компонентам препарата. Ввиду отсутствия клинических данных не рекомендуют назначать препарат детям до 18 лет, беременным и кормящим женщинам.

Противопоказания к лечению аналогами нуклеозидов

- Повышенная чувствительность к конкретному нуклеозидному аналогу или любому другому компоненту препарата.
- Возраст до 18 лет.
- Беременность и лактация*

* Противопоказания одинаковы для ламивудина и телбивудина: допустимо применение при беременности, однако необходимо тщательно взвесить соотношение польза–риск при назначении препарата. Женщинам, которым назначена терапия ламивудином или телбивудином, следует отказаться от кормления грудью.

Причины фульминантных гепатитов

- вирусы гепатита А, В, В+D, Е, G
- вирусы семейства герпеса,
- парвовирус В19,
- вирус желтой лихорадки,
- гепатотоксические агенты (парацетамол (ацетаминофен),
- анестетики (фторотан),
- тетрациклины,
- противотуберкулезные препараты(изониазид, рифампицин),
- антидепрессанты,
- алкоголь и, особенно, его суррогаты,
- психостимулятор экстази
- синдром Рейе
- бледная поганка
- четыреххлористый углерод,
- различные органические растворители (2-нитропропан) и т. п.
- на поздних сроках беременности вследствие эклампсии или жирового гепатоза.
- острая циркуляторная недостаточность, окклюзия печеночных сосудов, застойная сердечная недостаточность

Наиболее частые причины развития острой печёночной недостаточности

Причина	Встречаемость, %
<u>Вирусные гепатиты :</u>	40-70
Вирусный гепатит А	5-30
Вирусный гепатит В	25-75
Вирусный гепатит С	>1
Вирусный гепатит Е	До 20
Лекарственный гепатит (идиосинкразия)	15
Отравления (включая отравления парацетамолом)	5
Другие причины	10
Неизвестные причины	20-30

Частота фульминантного течения

ОСТРЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Вид гепатита	Частота, %
Гепатит А	0,1
Гепатит В	2
Гепатит В + коинфекция гепатит D	5
Гепатит В + суперинфекция гепатит D	17-70
Гепатит Е	2
Гепатит Е у беременных	20

ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

участвует в регуляции объема крови и кровотока в организме

синтез витаминов А и В12

Хранилище витаминов и ряда микроэлементов, необходимых для правильного функционирования организма

Регуляция уровня глюкозы (сахара) в крови

Обезвреживание ядовитых веществ, микробов, бактерий, вирусов поступающих с кровью и лимфой

Синтез веществ, необходимых для свертывания крови, компоненты протромбинового комплекса, фибриноген

Участие в белковом обмене: образование необходимых для организма альбумина, фибриногена и протромбина

Участие в обмене железа, необходимого для синтеза гемоглобина

Расщепление химических веществ, в том числе лекарственных препаратов



Обмен билирубина



Преджелтушный период

Чаще начинается остро: температура тела повышается до 38—39° С, появляются головная боль, вялость, адинамия, иногда сонливость, сменяющаяся приступами беспокойства или двигательным возбуждением. Выражены диспепсические расстройства: тошнота, срыгивания, рвота (часто повторная), иногда понос.

Длительность преджелтушного периода при фульминантной форме относительно короткая: от 1-3 часов до 5-7 дней

Желтушный период:

- нарастает выраженность интоксикационного синдрома
- появляется желтуха
- геморрагический синдром (многократная рвота кофейной гущей, мелена геморрагическая сыпь и т.д.)
- боль в правом подреберье,
- сокращение размеров печени («симптом пустого подреберья»),
- печеночный запах изо рта («пряных яблок»)
- печеночная энцефалопатия
- гепаторенальный синдром
- гепатопульмонарный синдром

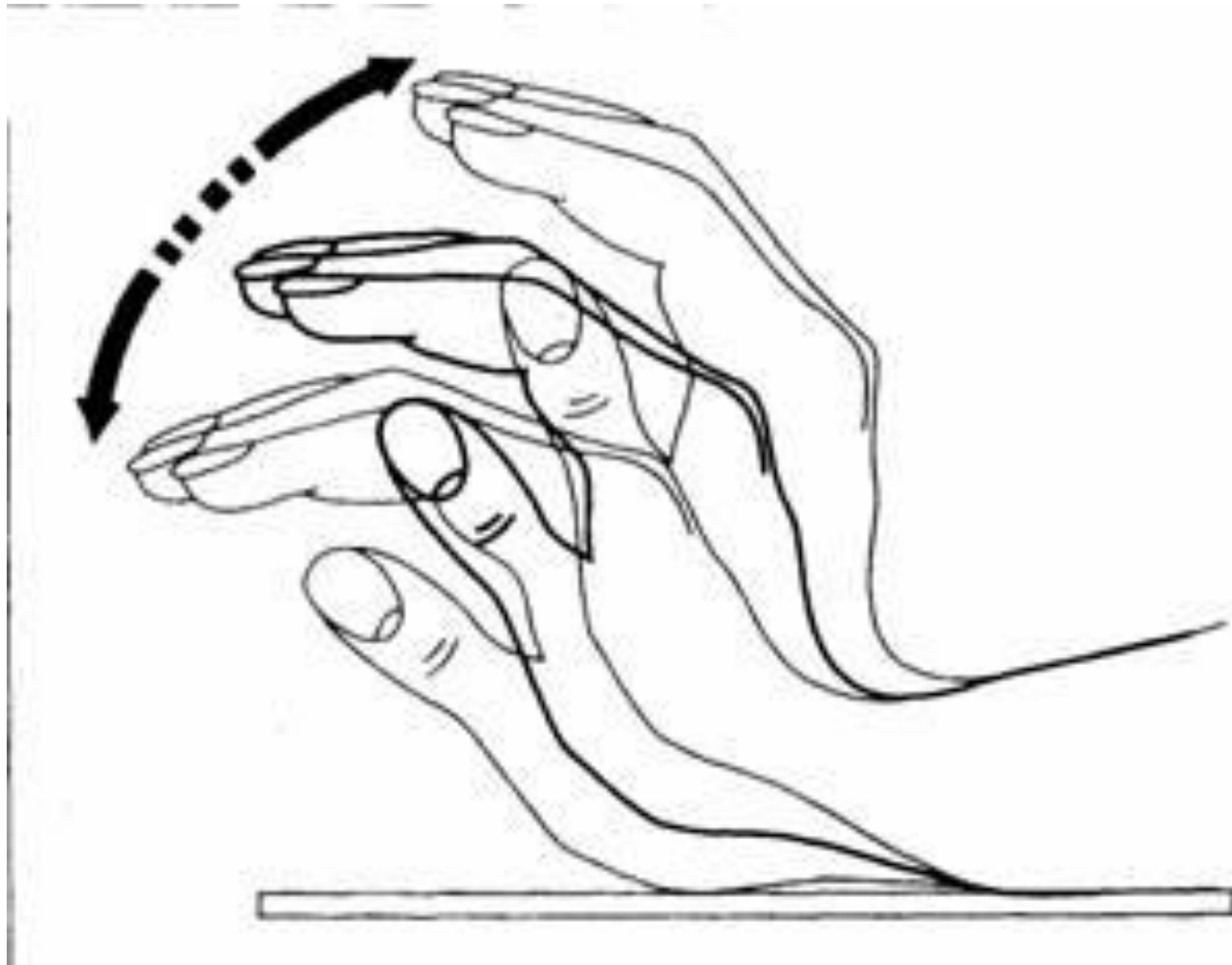
В патогенезе печеночной энцефалопатии принимают участие

- Амиак
- Производные метионина (в т.ч. меркаптаны)
- Фенолы
- Жирные кислоты
- Ароматические аминокислоты
- Серотониновая система
- Эндогенные бензодиазепины
- Гипогликемия
- Внутриклеточная гипергидратация и перераспределение электролитов между клетками и внеклеточной средой

Степень выраженности ПЭ

(Брайтон, Великобритания, 1992)

Стадия	Психический статус	Двигательные нарушения
Субклиническая	При рутинном исследовании изменения не выявляются. Возможны нарушения при выполнении обычной работы, снижение способности к вождению	Нарушение выполнения стандартизированных психомоторных тестов (тест линий и чисел)
I	Легкая несобранность, апатия, возбуждение, беспокойство, эйфория, утомляемость, нарушение ритма сна	Легкий тремор, нарушения координации
II	Сонливость, дезориентация, неадекватное поведение	Астериксис, дизартрия, примитивные рефлексы (сосательный, хоботковый), атаксия
III	Сопор, выраженная дезориентация, нечеткая речь	Гиперрефлексия: патологические рефлексы (Гордона, Жуковского), миоклонии, гипервентиляция
IV	Кома	Децеребрационная ригидность (разгибание рук и ног). Окулоцефалический феномен. На ранней стадии сохранены ответно-болевые раздражители, отсутствие ответа на все раздражители



- **«Хлопающий» тремор** выявляется при разогнутой кисти и фиксированном предплечье.

ТЕСТ СВЯЗИ ЧИСЕЛ

При выполнении данного теста задача больного – соединить между собой группу чисел от 1 до 25, как можно быстрее. Время, превышающее 30 с, рассматривается как патология.

Время, с	Баллы	Стадия ПЭ
<40	0	Нет
41–60	1	0–I
61–90	2	I, I–II
91–120	3	II
>120	4	II–III

Тест связи чисел

“ ” _____ 201_г.

фамилия, имя, отчество

дата рождения _____ время выполнения, сек _____

образец почерка (имя, отчество)

Время выполнения (сек)	Стадия ПЭ
менее 30	0
31-45	латентная
46-55	1
56-80	2
81-120	3
более 120	4

Тест линий

Сущность теста линий состоит в том, чтобы больной провел линию в ограниченном с двух сторон коридоре, не касаясь внешних границ. С помощью специальной сетки оцениваются количество допущенных ошибок и время выполнения. Полученные параметры сравниваются с нормальными значениями для данной возрастной группы.

Handwritten text in German, appearing to be a mix of words and symbols. The first line reads "Hallo den - Au du 70?" and the second line reads "to det I hf Han for jwe". The handwriting is cursive and somewhat illegible.

Нарушения письма: «Привет, дорогой. Как ты? Я надеюсь, лучше. И у меня то же самое» (англ.).

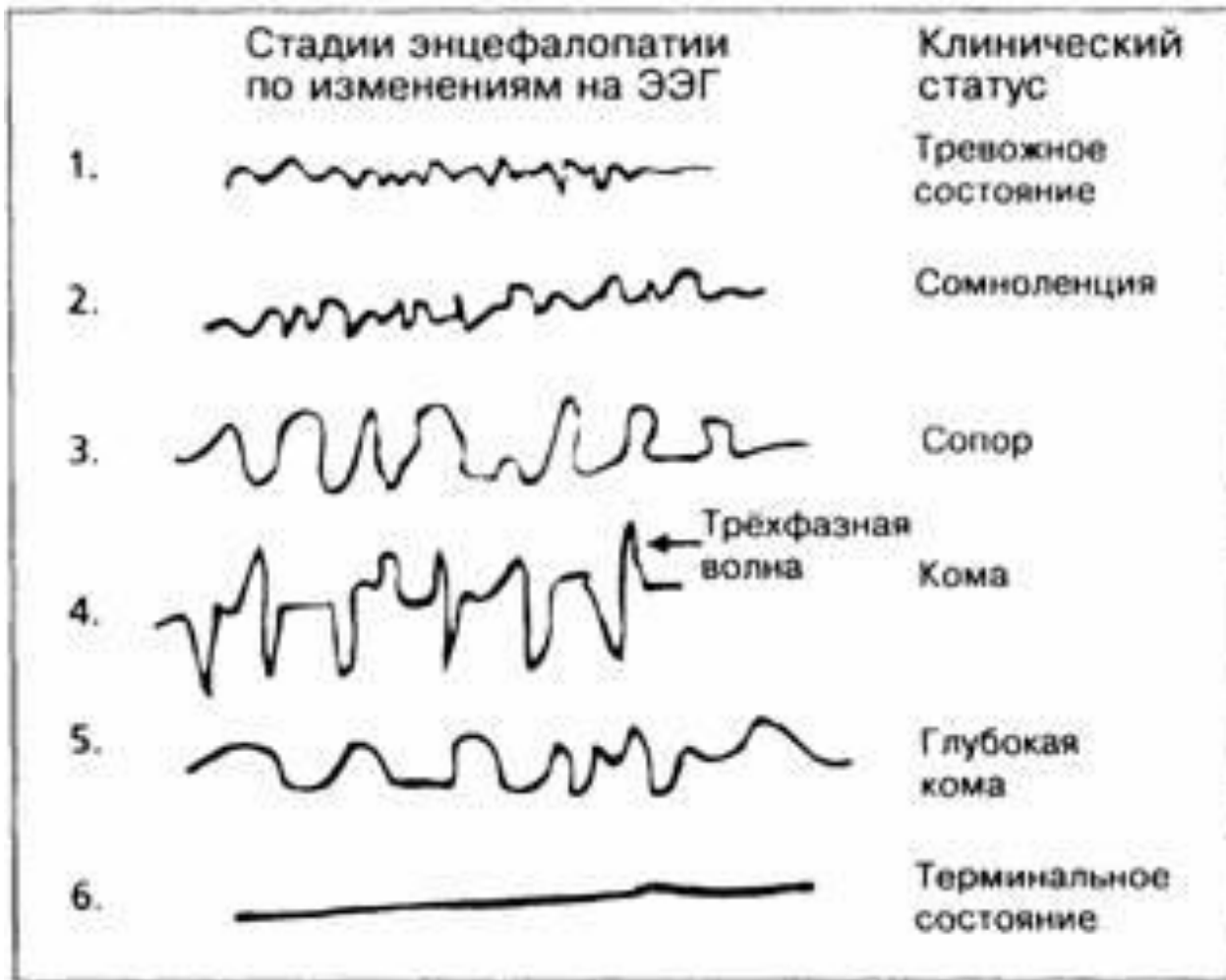
Шкала комы Глазго

Критерии	Баллы	
1. Открывание глаз	– спонтанное	4
	– на звук	3
	– на боль	2
	– нет ответа	1
2. Речь	– связанная	5
	– отдельные фразы	4
	– отдельные слова	3
	– бормотание	2
	– отсутствует	1
3. Движения	– по команде	6
	– локализация боли	5
	– отдергивание конечности на боль	4
	– патологические сгибательные движения	3
	– патологические разгибательные движения	2
	– отсутствуют	1
Сумма	3-15	

Интерпретация полученных результатов

- 15 баллов — сознание ясное
- 10—14 баллов — умеренное и глубокое оглушение.
- 9—10 баллов — сопор
- 7—8 баллов — кома-1
- 5—6 баллов — кома-2
- 3-4 балла — кома-3

Изменения на электроэнцефалограмме



Изменения на ЭЭГ, возникающие на разных стадиях энцефалопатии. По мере развития энцефалопатии наблюдается уменьшение частоты и увеличение амплитуды до появления на IV стадии трёхфазных волн. После этого амплитуда понижается. В терминальной стадии волновая активность отсутствует.

Основные биохимические синдромы выявляемые при поражении печени

- Синдром цитолиза
- Синдром холестаза
- Синдром печеночно-клеточной недостаточности
- Иммуновосполительный синдром

Синдром цитолиза

ЭТО ПОВЫШЕНИЕ АКТИВНОСТИ:

- АлТ
- АсТ
- ЛДГ₄ и ЛДГ₅
- сывороточного железа

Синдром холестаза

Повышение активности в сыворотке

крови:

- ЩФ
- ГГТ
- 5-нуклеотидазы
- лейцинаминотрансферазы
- концентрации желчных кислот
- конъюгированной фракции билирубина
- гиперхолестеринемия

Синдром печеночно-клеточной недостаточности

Понижение в сыворотке крови концентрации

- общего белка
- альбумина
- холестерина
- протромбинового комплекса
- холинэстеразы
- фибриногена А

Иммуновоспалительный синдром

Повышение в сыворотке крови
концентрации:

- гамма-глобулинов
- Серомукоида
- С-реактивного белка

Появление специфических антител Ig M и G

Изменение белково-осадочных проб
тимоловой, сулемовой и Вельтманна

Коэффициент де Ритиса =
АСТ/АЛТ

Норма:

при нормальном уровне
трансаминаз - 0,91-1,75

Серологические маркеры при фульминантном гепатите В

Серологические маркеры	Период болезни			
	Начало	Прекома	Кома I	Кома II
ВГВ-ДНК	+/-	-	-	-
HBs Ag	+/-	+/-	-	-
HBe Ag	+/-	-	-	-
Анти-HBcor Ig M	+	+	+	+
Анти-HBcor	+	+	+	+
Анти-HBe	-/+	+	+	+
Анти-HBs	-/+	-/+	+	+

Деконтаминация кишечника

- Диета с максимальным ограничением белка до 20 г/сут (0,5 г/кг/сут)
- Повторные промывания желудка
- Высокие очистительные клизмы
- Энтеросорбенты
- Антибиотики широкого спектра per os
- Дюфалак по 30 мл 3-4 раза в день per os

Подавление иммунопатологических реакций, стабилизация мембран и блокада энзимов

- Глюкортикостероиды
- Ингибиторы протеолитических ферментов (гордокс, контрикал, трансилор и др.)
- Антигипоксанты и предшественники макроэргов (цитохром С, цито-мак, рибоксин, ремаксол, реамберин и др.)

Обезвреживания аммиака

- Метаболиты цикла мочевины : Гепамерц, Гепасол А, Орнитин и др.
- Кофакторы ферментов цикла мочевины:
цинк
- Бензоат и фенилацетат натрия
(связывают в крови аммиак)

Экстракорпоральные методы детоксикации

- Плазмасорбция
- Плазмоферез
- Гемосорбция
- Альбуминовый диализ (MARS)

Этиотропная терапия

- **Аналоги нуклеозидов** - ламивудин (100 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно), энтекавир (0,5 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно) или телбивудин (600 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно).
- **Применение интерферона при фульминантном течении острого гепатита В противопоказано!**

Коррекция гемостаза

- Фибриноген
- Аминокапроновая кислота
- Свежезамороженная плазма
- Витамин К
- Этамзилат

При тяжелом течении острого гепатита В с развитием печеночной комы должен рассматриваться вопрос о включении больного в лист ожидания для выполнения неотложной ортопической **трансплантации печени**, поскольку проведение этой операции позволяет увеличить выживаемость больных с 15% (без трансплантации) до 60-80%.

Благодарим за внимание!

