

**ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»**

Кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией им. проф. В.М.

Фролова

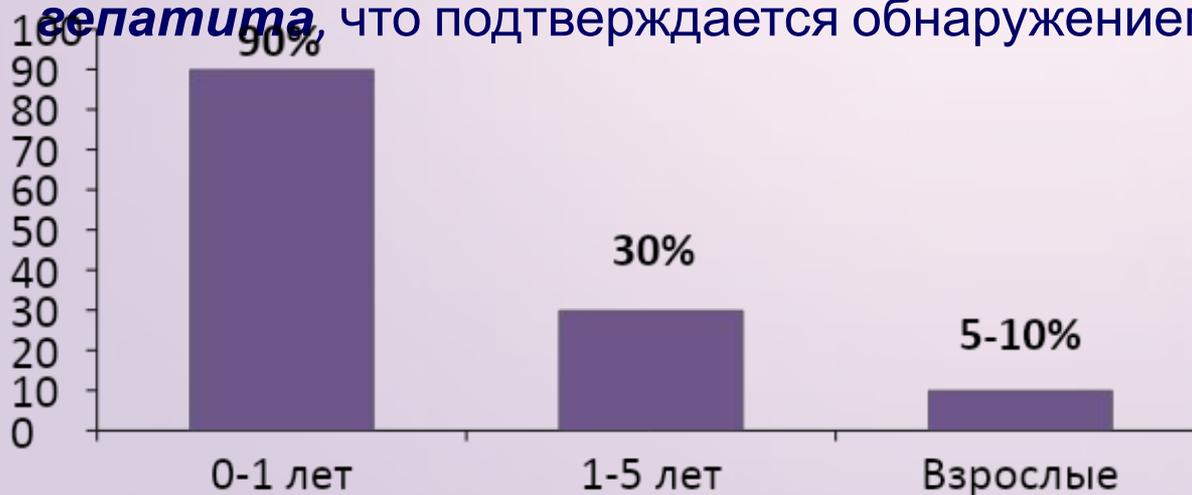
**ХРОНИЧЕСКИЕ
ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ**

**Луганск –
2018г.**

Хронический вирусный гепатит В

❖ Хроническое воспалительное заболевание печени, более 6 мес., хар-ся перипортальной лимфоцитарно-гистиоцитарной инфильтрацией, развитием мелкоочагового ступенчатого некроза, распространением инфильтрации на периферические отделы печеночной дольки с нарушением ее архитектоники и возникновением деструктивных изменений в значительной части гепатоцитов.

❖ **Риск хронизации** острого гепатита зависит от возраста больного, в котором произошло инфицирование и от состояния иммунной системы в момент заражения. Угроза развития особенно велика при **прогредиентном или рецидивирующем течении острого гепатита**, что подтверждается обнаружением **HBsAg, HBV DNA**.

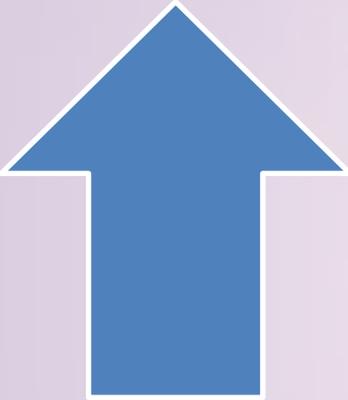


Механизмы хронизации

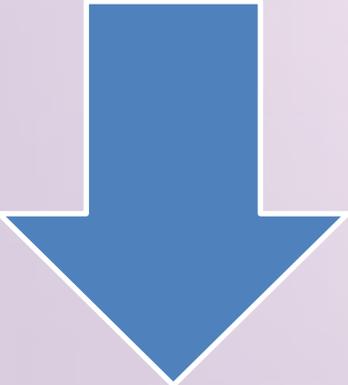
1. Прогрессирование процесса зависит от степени репликации вируса и иммунного ответа макроорганизма.
2. У пациентов с адекватным клеточно-опосредованным иммунным ответом развивается картина манифестной формы острого гепатита с появлением HBeAg, HBV, аминотрансфераз. При благоприятном течении заболевания наступает сероконверсия HBeAg, прекращение репликации HBV – начало полного выздоровления.
3. При прогредиентном течении острого гепатита иммунного ответа недостаточно для прекращения репликации и элиминации HBV – риск хронизации усиливается, но не является 100% -м.
4. При очень слабом иммунном ответе (дефекты цитотоксических лимфоцитов, наличие блокирующих антител на клеточной мембране) поражение печени поначалу может отсутствовать вообще, хотя репликация вируса продолжается. При этом, риск хронизации крайне высокий. Встречается у пациентов с патентным

Естественное течение хронической ВГВ-инфекции: стадии и фазы хронической HBV

инфекции



Ранняя репликативная стадия – характеризуется активной репликацией вируса и наличием HBeAg, HBV в сыворотке крови.



Поздняя нерепликативная стадия – характеризуется сероконверсией Hbe: исчезает HBeAg и появляются антитела анти – Hbe.

Естественное течение хронической ВГВ-инфекции:

- **Иммунотолерантная фаза:** характеризуется высоким уровнем вивиремии - 10 МЕ/мл и выше, HBeAg позитивностью, нормальным уровнем АЛТ и АСТ и отсутствием некровоспаления в печени. В этой фазе пациенты **высоко контагиозны**.
- **Иммунореактивная фаза (HBeAg-позитивный ХГВ) *:** характеризуется клинико-лабораторной картиной гепатита различной степени гистологической активности, **повышением уровня активности АЛТ и АСТ, высоким уровнем вивиремии ($10^6 - 10^{10}$ МЕ/мл) на фоне сохраняющегося HBsAg и отсутствием анти-HBe.**

Диагноз формулируется как хронический HBsAg позитивный гепатит В*.

Может привести к прогрессированию до фиброза печени, приводящему к циррозу.

□ **Фаза иммунного контроля (и состояния неактивного носительства):** характеризуется сероконверсией от HBeAg до анти-HBe позитивности, низким (< 2000 МЕ/мл) или неопределяемым уровнем сывороточной HBV ДНК, нормальным уровнем АЛТ и исчезновением некровоспаления в печени (состояние неактивного носительства).

В условиях иммуносупрессии пациент из статуса неактивного носительства может перейти в:

□ **Фаза реактивации (HBeAg-негативный ХГВ):** вновь будут выявляться признаки хронического HBsAg-негативного гепатита В с высоким уровнем виремии, повышенной АЛТ и гистологически подтвержденным активным гепатитом. В отдельных случаях возможна реверсия анти-HBe/HBeAg и диагноз больного будет вновь формулироваться как HBeAg -позитивный гепатит В.

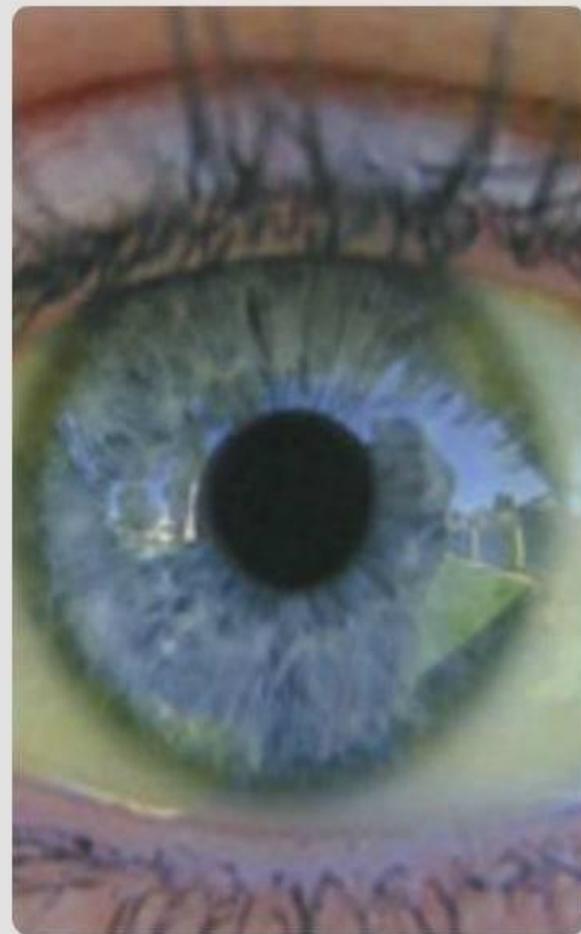
□ **HBsAg-негативная фаза:** при которой HBsAg не обнаруживается, однако в плазме крови и/или ткани печени выявляются ДНК ВГВ. Такую ВГВ-инфекцию

В настоящее время можно считать установленными следующие факты, имеющие значение для клинической практики:

- 1. Роль HBsAg как единственного и основного маркёра скрининга ВГВ-инфекции требует пересмотра;**
- 2. Клиренс HBsAg и наличие анти-HBs в сыворотке крови не являются абсолютным признаком элиминации вируса из организма;**
- 3. Возможно развитие латентной ВГВ-инфекции, поэтому одного только теста на HBsAg недостаточно, необходимо исследование на наличие анти-HBc и выявление ДНК ВГВ;**
- 4. Не исключается онкогенный потенциал латентной ВГВ-инфекции, требуется регулярное наблюдение за больным (динамический УЗИ-контроль и определение уровня α-фетопротейна не реже 1–2 раз в год);**

Фаза хронической ВГВ-инфекции	Активность АЛТ	Гистологическое исследование	Уровень ДНК	HBeAg
Иммунотолерантная фаза	Норма или минимально повышена	Минимальная активность гепатита или ее отсутствие, минимальный фиброз или его отсутствие	Высокий (108–1011)	+
HBeAg-положительный ХГВ	Повышена	Степень активности гепатита выше минимальной с различной степенью выраженности фиброза	Высокий (106–1010)	+
HBeAg-негативный ХГВ	Повышена постоянно или носит волнообразный характер	Степень активности гепатита выше минимальной с различной степенью выраженности фиброза	Средний, часто волнообразный (103–108)	-
Неактивное носительство во ВГВ	Норма	Минимальная активность гепатита или ее отсутствие, минимальный фиброз или его отсутствие	Низкий или не определяемый	-

Симптомы хронического гепатита В



Склеры зачастую имеют голубоватый оттенок с субиктеричностью по периферии

Внепеченочные системные проявления у больных хроническим гепатитом В с высокой активностью процесса

- Эндокринные расстройства:
амеорея, кушингоидный синдром, тиреотоксикоз;
- Кожные изменения:
крапивница, плоский лишай, кожная порфирия, папулезный акродеатит, синдром Джаннотти-Крости (у детей);
- Синдром Шегрена;
- Узелковый периартериит;
- Полиартралгии;
- Миалгии;
- Миокардит;
- Гломерулонефрит;
- Фиброзирующий альвеолит;
- Эссенциальная смешанная криоглобулинемия;
- Аутоиммунная гемолитическая анемия;
- Иммунные цитопении, нейтропения;
- Сахарный диабет;
- Ревматоидный артрит;
- Синдром Гийена-Барре.

Серологическое тестирование: динамика маркеров HBV

HBsAg
(поверхностный)

Появляется:
1-10 нед. после заражения;
Исчезает:
через 3-6 мес.;
персистенция >6 мес. -ХГВ

Anti-HBs

Появляются: после исчезновения HBsAg через несколько недель или месяцев («фаза окна»).
Содержание анти-HBs более 10 мМЕ/мл считается достаточным для обеспечения защиты от инфекции ВГВ у иммунокомпетентных больных.
Сохраняются: чаще в течение всей жизни

HBcAg
(ядерный)

В сыворотке не определяется;
экспрессируется в инфицированных гепатоцитах.

Anti-HBc IgM

Появляются рано: в течение 1 мес. после появления HBsAg, до повышения АЛТ. В периоде выздоровления титр антител ↓

Anti-HBc IgG

Могут выявляться в течение жизни

HBеAg (секретируемый антиген коррелирующий с HBV репликацией и инфекционностью)

Появляются: вскоре после появления HBsAg.
Сероконверсия по HBеAg предшествует сероконверсии по HBsAg

Anti-HBe

Сохраняются в течение многих лет после разрешения ОВГВ

Серологический маркер

Комментарий

HBsAg	HBV–инфекция (острая или хроническая)
HBeAg	Высокие скорость репликации и инфекционность HBV
Anti-HBe	Низкие скорость репликации и инфекционность HBV
Anti-HBc IgM	Недавно перенесенная инфекция (реже при активном ХГВ)
Anti-HBc IgG	Выздоровление после острого ГВ или хроническая HBV - инфекция (контакт с HBV)
Anti-HBs	Иммунитет к HBV
Anti-HBc IgG + Anti-HBs	Перенесенный в прошлом ГВ
Anti-HBc IgG +HBsAg	Хроническая HBVинфекция

Обнаружение ДНК ВГВ (качественное исследование)

определяется в инкубационном, продромальном и в периоде разгара болезни, опережая появление HBsAg на 10–20 дней.

Качественное исследование на ДНК ВГВ проводится:

1. контактными лицам в очаге ГВ;
2. донорам крови, органов и тканей;
3. больным с признаками хронического гепатита неуточненной этиологии;
4. больным с подозрением на латентную форму ГВ;
5. лицам, у которых выявляются анти-НВс при отсутствии HBsAg, перед проведением и в процессе иммуносупрессивной терапии (каждые 1–3 месяца);
6. больным ХГВ во время лечения аналогами

Интерпретация результатов количественной ПЦР

Степень виремии

**Количество копий в 1
мл**

**Высокая с высокоактивной
репродуктивностью**

Более 10⁸ копий/мл

**Умеренная с активным
характером репликации**

10⁶ – 10⁸ копий/мл

**Низкая, малоактивная, но
возможна реактивация**

10³ – 10⁵ копий/мл

**Очень низкая, неактивная
степень**

Менее 1000 копий/мл

Биопсия печени

- Пункционная биопсия печени до настоящего времени остается важнейшим методом определения активности воспаления и стадии фиброза при различных заболеваниях печени.

Показаниями к проведению пункционной биопсии печени являются:

1. **Гепатомегалия неясного генеза** (при подозрении на гемохроматоз, амилоидоз, болезнь Вильсона – Коновалова, саркоидоз, а также гематологические заболевания – остеомиелосклероз, ретикулезы, лейкозы).
2. **Дифференциальная диагностика хронических заболеваний печени.**
3. **Диагностика лекарственно-индуцированного поражения печени.**
4. **Исключение реакции отторжения трансплантата.**
5. **Исключение реинфекции или ишемии органа после транс-плантации печени.**
6. **Контроль эффективности лечения.**

Абсолютные противопоказания к проведению пункционной биопсии печени:

- Геморрагический диатез, склонность к кровотечениям (снижение протромбинового времени $< 60\%$, МНО $> 1,2$, АЧТВ > 35 сек, время кровотечения > 7 мин), тромбоцитопения — число тромбоцитов < 70000 .
- Гнойные процессы в печени, брюшной и плевральной полостях.
- Инфицированные поражения кожи в месте пункции (пиодермия, фурункулез).
- Билиарная гипертензия, в том числе холангит с признаками билиарной гипертензии.
- Признаки выраженной портальной гипертензии.
- Напряженный асцит.
- Коматозное состояние.
- Психическое заболевание пациента.
- Наличие очаговых образований печени (гемангиомы, опухоли, кисты и т.д.)

Относительные противопоказания:

- Сердечная недостаточность (СН II-III).**
- Гипертоническая болезнь II-III ст., повышение на момент манипуляции АД (> 140-150 и 80-90 мм рт. ст.).**
- Анемия.**
- Асцит.**
- Воспалительные заболевания внепеченочной локализации в фазе обострения (ОРВИ, бронхит, пневмония, холецистит, панкреатит, язвенная болезнь в стадии обострения, цистит, пиелонефрит и т.д.).**

Морфологическая диагностика хронического гепатита

проводится по результатам проведения пункционной биопсии печени (в последние годы применяется шкала

Гистологический диагноз	METAVIR	Knodell	Ishak
Нет фиброза	F0	0	0
Портальный фиброз	F1	1	1
Несколько мостовидных фиброзных септ	F2*	1	2
Много мостовидных фиброзных септ	F3*	3*	3*
Неполный цирроз	F4*	4*	4*
Полностью сформировавшийся цирроз	F4*	4*	5*

* Показания к лечению хронического гепатита В

Неинвазивная диагностика фиброза

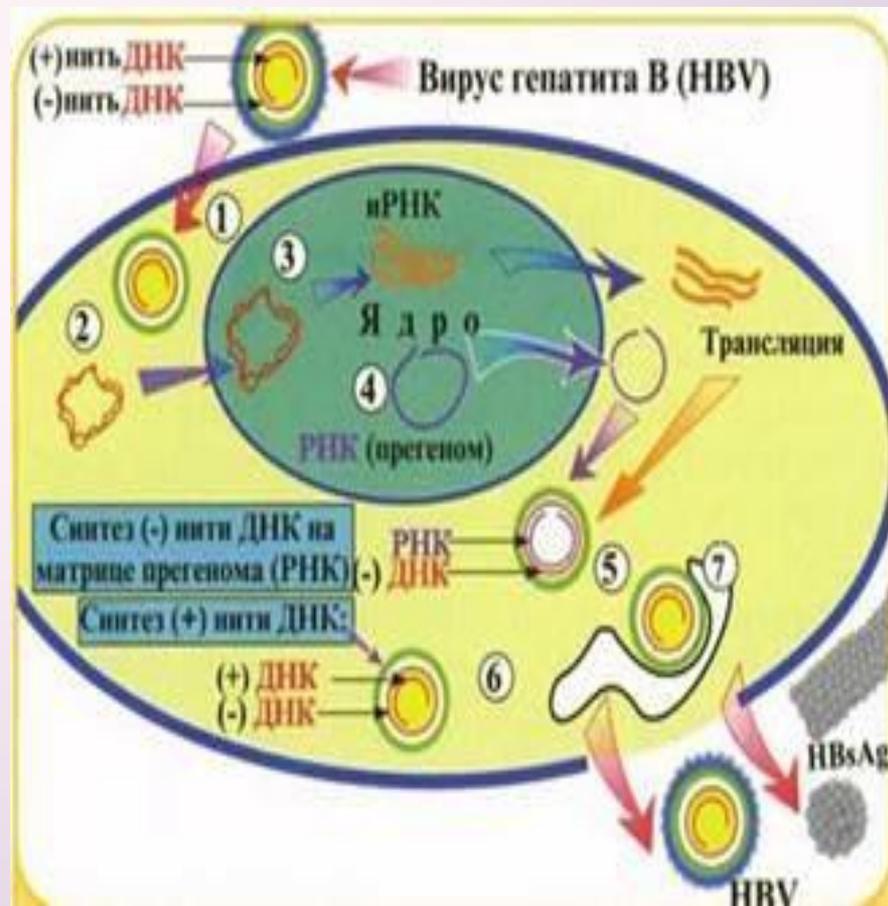
- **Эластометрия** (проводится на аппарате «FibroScan»). **Применение возможно на всех стадиях фиброза.** Интерпретация затруднена в случаях избыточной массы тела, выраженного стеатоза, повышении АЛТ и АСТ в 3 раза.
- **ФиброТест** позволяют оценивать выраженность фиброза. **С помощью данного теста можно дифференцировать фиброз (F1—F3) от цирроза печени (F4).** Интерпретация затруднена при раке поджелудочной ж-зы, после трансплантации печени.
- **ФиброМетр V** позволяет дифференцировать умеренный фиброз (F1 – F2) от выраженного (F3) и от цирроза (F4). Интерпретация затруднена у детей до 18 лет, при остром гепатите, при почечной недостаточности, при беременности.

определяет необходимость
долгосрочной терапии большинства
больных ХГВ

Добиться полной
эрадикации HBV
невозможно

в связи с присутствием
ковалентно замкнутой
кольцевидной ДНК
вируса в ядрах
гепатоцитов... Кроме
того ДНК HBV
встраивается в геном
хозяина и может
способствовать

онкогенезу и развитию



Лечение хронического гепатита



- **Основная цель лечения хронического гепатита В** — профилактика прогрессирующего поражения печени с развитием **ЦП** и **ГЦК**, что возможно при условии **стойкого подавления репликативной активности вируса** и означает **исчезновение ДНК ВГВ** из сыворотки крови.
- Среди суррогатных маркёров эффективности лечения также рассматривают **нормализацию АлАТ и АсАТ**, улучшение гистологической картины, клиренс или сероконверсию

Показания к противовирусной терапии

1. Основываются на результатах исследования трех основных параметров — **уровня вирусной нагрузки, активности АлАТ (каждые 3–6 месяцев) и тяжести поражения печени.**
2. Лечение рекомендуется **при повышении значений АлАТ (допустимо даже при норме) , уровне виремии >2000 МЕ/мл** и индексе гистологической активности или фиброза **>1 балла по шкале METAVIR.**
3. **НВеАg-позитивные НВеАg- негативные** пациенты с **АЛТ выше нормы в 2 раза и уровнем ДНК ВГВ выше 20 000 МЕ/мл могут начинать противовирусное лечение без проведения биопсии печени.**
4. **Пациенты с признаками цирроза печени и с декомпенсированным циррозом ОБЯЗАТЕЛЬНО!**

Лекарственные препараты, используемые для лечения больных хроническим гепатитом В

- I. Интерферон альфа оказывает непосредственное ингибирующее влияние на репликацию вирусов. Характеризуется широким спектром побочных эффектов, которые обратимы после прекращения лечения.
- **Интерферон альфа** противопоказан при декомпенсированном циррозе печени (альбумин <35 г/дл, билирубин >35 мкмоль/л, ПТИ <70%), выраженных психических нарушениях, тяжелых заболеваниях сердца, неконтролируемой артериальной гипертензии, беременности.
- Применяют в дозе 5 млн ЕД ежедневно или 10 млн ЕД три раза в неделю.
- Продолжительность лечения при НВеАг-положительном ХГВ составляет 16-24 недели, при НВеАг-негативном ХГВ - не менее 48 недель.
- ПЭГ-ИФН альфа2а применяется в дозе 180 мкг, инъекции выполняются один раз в неделю в течение 48 нед.

Противопоказания к лечению α-ИФН

1. Гипо-, гиперфункция щитовидной железы;
2. Декомпенсированные заболевания ССС и легких;
3. Выраженные психические нарушения в анамнезе;
4. Эпилепсия;
5. Декомпенсированный СД;
6. Декомпенсированный цирроз печени;
7. Нейтропения (менее $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения (менее $90 \cdot 10^9/\text{л}$);
8. Аутоиммунные заболевания;
9. Состояние после трансплантации (исключая печень);
10. Беременность и период лактации;

Побочные реакции:

- ✓ Гриппоподобный синдром;
- ✓ Цитопении;
- ✓ Депрессия, тревожные состояния;
- ✓ Нарушение функции щитовидной ж-зы.

Индукторы интерферона

- **Циклоферон® (меглюмина акридонацетат)** — низкомолекулярный индуктор интерферона с широким спектром противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной, антипролиферативной, противоопухолевой активности. Обладает прямым противовирусным действием, подавляя репродукцию вируса на ранних сроках (1—5 сутки) инфекционного процесса, приводя к образованию дефектных вирусных частиц.
- При хронических гепатитах В принимают по 4 таб. (1 таб. = 150 мг) на прием на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23 сутки лечения и далее по поддерживающей схеме по 4 таб. на прием 1 раз в 3 дня в течение 6 месяцев, при сохранении репликативной и цитолитической активности до 12 месяцев.
- В/м или в/в препарат вводят по базово 500 мг, далее по поддерживающей схеме 3 в неделю в течение 3 месяцев в составе комплексной терапии.



- **Амиксин (тилорон).** Низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона, стимулирующий образование в организме интерферонов альфа, бета, гамма.
- При **затяжном течении гепатита В** в первые сутки доза препарата составляет **125 мг 2 раза/сут., затем 125 мг через 48 ч.** Курсовая доза — 2,5 г (20 таб.).
- При **хроническом гепатите В** в начальной фазе лечения суммарная доза составляет 2,5 г (20 таб.). В первые 2 дня суточная доза 250 мг, затем переходят на прием 125 мг через 48 ч. В фазе продолжения лечения суммарная доза составляет от 1,25 г (10 таб.) до 2,5 г (20 таб.), при этом препарат назначают в дозе 125 мг в неделю.
- Курсовая доза Амиксина варьирует от 3,75 до 5 г, длительность лечения составляет 3,5—6 месяцев в зависимости от результатов биохимических, иммунологических и морфологических исследований, отражающих степень активности процесса.



II. Аналоги нуклеозидов/нуклеотидов.

- Механизм действия - встраиваются в синтезируемую вирусом цепь РНК или ДНК и блокируют дальнейшее построение молекулы вируса.
- **Ламивудин** применяется в дозе 100 мг/сут.
- **Энтекавир** применяют в дозах 0,5 мг/сут (для первичных больных) и 1 мг/сут (для больных с резистентностью к ламивудину).
- **Телбивудин** - 600 мг в сутки.
- **Тенофовир** - 300 мг в сутки.
- Индукция устойчивого вирусологического, биохимического и серологического (сероконверсия HBeAg у HBeAg-позитивных пациентов) ответа в результате - основная цель терапии, поскольку ассоциируется с улучшением прогноза.
- ПРИМЕЧАНИЕ: свыше 70% препарата выводится в неизменном виде с мочой в течение суток после приема внутрь, **поэтому больным с нарушением функции почек необходима коррекция дозы.**

Режим дозирования ламивудина у больных с нарушением азотовыделительной функции почек

Клиренс креатинина, мл/мин	Рекомендуемая доза
>50	100
30–49	100 — первая, затем 50
15-29	35 — первая, затем 25
5-14	35 — первая, затем 15
<5	35 — первая, затем 10

Режим дозирования тенофовира в зависимости от клиренса креатинина

Клиренс креатинина, мл/мин	Рекомендуемая доза
>50	300 мг/сут
30–49	300 мг каждые 48 часов
10–29	Препарат назначать не рекомендуется, включая пациентов, которым необходим гемодиализ

Обследование пациента перед началом противовирусного лечения

- ✓ клинический анализ крови с обязательным подсчетом тромбоцитов и лейкоцитарной формулы;
- ✓ биохимические тесты: АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ, билирубин и его фракции, альбумин и глобулины; (на стадии гепатита активность АлАТ, как правило, выше активности АсАТ, при прогрессировании заболевания в цирроз это соотношение может меняться)
- ✓ определение *протромбинового времени (ПВ)* или **МНО**;
- ✓ определение уровня α -фетопротейна;
- ✓ УЗИ брюшной полости;
- ✓ ДНК ВГВ;
- ✓ биопсия печени или неинвазивные методы определения фиброза.

Критерии эффективности
противовирусного лечения больных
хроническим гепатитом В
Биохимический ответ

Биохимический ответ

**Нормализация активности АЛТ.
Оценивается каждые 3 месяца в
процессе лечения и по его окончании**

Устойчивый биохимический ответ

**Нормальная активность АЛТ в
течение не менее 1 года после
окончания лечения при
исследовании не реже 1 раза в 3
месяца**

**Серологический ответ по HBeAg (применяется только
для HBeAg -позитивного ХГВ)**

Серологический ответ по HBeAg

**Элиминация HBeAg с
сероконверсией в анти-HBe**

**Устойчивый серологический
ответ по HBeAg**

**Отсутствие HBeAg с
сероконверсией в анти- HBe в
течение не менее 1 года после
окончания лечения**

**Вирусологический ответ при
лечении**

**препаратами
ИФН/ПЭГ-ИФН**

**Концентрация ДНК ВГВ ниже
2000 МЕ/мл. Оценивается на
6-м месяце лечения, после
его окончания, через 6 и 12
месяцев
после завершения терапии**

**Устойчивый
вирусологический ответ**

**Концентрация ДНК ВГВ ниже
2000 МЕ/мл в течение не
менее
1 года после окончания
лечения**

Вирусологический рецидив

**Возрастание концентрации
ДНК ВГВ выше 2000 МЕ/мл
после
окончания терапии (если в
процессе лечения был
достигнут**

Вирусологический ответ при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов

Первичная резистентность	Снижение концентрации ДНК ВГВ менее чем в 10 раз от начального уровня на 3-м месяце лечения
Вирусологический ответ	Неопределяемая ДНК ВГВ. Оценивается каждые 3–6 месяцев в зависимости от тяжести поражения печени и используемого препарата*
Частичный вирусологический ответ	Определяемая ДНК ВГВ на 6-м месяце лечения при условии, что ее концентрация снизилась более чем в 10 раз от начального уровня
Вирусологический прорыв	Подтвержденное возрастание концентрации ДНК ВГВ более чем в 10 раз от минимального уровня, достигнутого в процессе лечения

Серологический ответ по HBsAg (применим ко всем категориям больных ХГВ) - клиренс HBsAg с формированием анти- HBs.
Полный ответ на лечение:

Полный ответ

Элиминация HBsAg при наличии биохимического и вирусологического ответов

Устойчивый полный ответ

Отсутствие HBsAg при сохранении биохимического и серологического ответов в течение не менее 1-го года после окончания лечения

Для того чтобы избежать резистентности к препаратам, ДНК ВГВ должна подавляться до неопределяемого уровня (10–15 МЕ/мл), следовательно, ее мониторинг — необходимое условие лечения.

Измерение ДНК ВГВ должно выполняться через 3 месяца от начала терапии аналогами нуклеозидов/нуклеотидов для оценки вирусологического ответа и далее каждые 3–6 месяцев.

Предикторы успешного лечения до начала противовирусной терапии

- Для пациентов, лечение которым проводится **ИФН/ПЭГ-ИФН**, при **НВеAg-положительном ХГВ** предикторами сероконверсии в **анти-НВе** считаются **исходно низкая вирусная нагрузка (ДНК ВГВ ниже 2×10^8 МЕ/мл)**, **высокий уровень АлАТ (в 2–5 раз выше верхней границы нормы)**;
- Для пациентов, лечение которым проводится **аналогами нуклеозидов/нуклеотидов**, при **НВеAg-положительном ХГВ** предикторами сероконверсии в **анти-НВе** служат **низкая вирусная нагрузка (ДНК ВГВ ниже 2×10^8 МЕ/мл)**, **высокий уровень АлАТ**, **высокая активность патологического процесса по данным биопсии печени**.

Предикторы ответа в период противовирусной терапии

- Для пациентов, лечение которым проводится ИФН/ПЭГ-ИФН, при HBeAg-положительном ХГВ ↓ уровня **ДНК ВГВ ниже 20 000 МЕ/мл** на 12-й нед. - 50% вероятность анти-HBe-сероконверсии ↑. Если за этим следует активности АлАТ, то вероятность анти-HBe-сероконверсии усиливается.
- При HBeAg-негативном ХГВ ↓ уровня **ДНК ВГВ ниже 20 000 МЕ/мл** на 12-й нед. - 50% вероятность устойчивого ответа после ее окончания.
- Вирусологический ответ (неопределяемый уровень ДНК ВГВ) на 24-й нед. лечения **ламивудином или телбивудином** ассоциируется с низкой вероятностью развития резистентности, повышением вероятности УВО как у HBeAg-положительных, так и у HBeAg-негативных больных с более высоким шансом сероконверсии в анти-HBe у HBeAg-положительных пациентов.

Терапевтические стратегии

- Преимуществами интерферона-альфа являются отсутствие резистентности к лечению, недостатками — широкий спектр противопоказаний к лечению.
- К преимуществам аналогов нуклеозидов/нуклеотидов относят выраженное противовирусное действие, удобный режим дозирования и низкую частоту нежелательных явлений, к недостаткам — быстрый рецидив после отмены терапии.
- 48-недельный курс лечения ПЭГ-ИФН в основном рекомендуется HBeAg-позитивным пациентам с высокой вероятностью анти-HBe-сероконверсии.
- Комбинация ПЭГ-ИФН с ламивудином не рекомендуется, так как не дает преимуществ в достижении УВО.
- Сочетание ПЭГ-ИФН с телбивудином потенцирует противовирусный эффект, но не показано в клинической практике из-за высокого риска развития тяжелой полинейропатии.
- Если при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов HBeAg-позитивных больных наступает сероконверсия в анти-HBe, то требуется консолидирующая терапия продолжительностью 12

Неудачи при проведении противовирусной терапии

- При первичной резистентности, которая встречается крайне редко при терапии нуклеотидами, **необходимо исключить мутации вируса.**
- В случае использования **ламивудина или телбивудина** (препараты с низким барьером резистентности) у пациентов с частичным вирусологическим ответом **на 24-й неделе необходимо сменить терапию и назначить энтекавир или тенофовир.**
- **Вирусологический прорыв** при назначении **энтекавира и тенофовира** встречается очень редко и, как правило, связан с нарушением врачебных рекомендаций.
- **Резистентность к тенофовиру не описана**, но если она появляется и подтверждается (как правило, в этих ситуациях речь идет о мультирезистентности), к лечению **добавляется еще один нуклеоти(зи)дный аналог.**

Мониторирование пациентов на фоне противовирусного лечения и правила его прекращения

- На фоне лечения **ИФН/ПЭГ-ИФН** ОАК (развернутый) и АлАТ должны исследоваться каждый месяц, уровень тиреотропного гормона — каждые 3 месяца.
- У **НВеАg-позитивных больных НВеАg**, анти-НВе, ДНК ВГВ должны быть исследованы на 6-м и 12-м месяцах лечения, а также через 6 и 12 месяцев после его окончания.
- **Через 12 месяцев после анти-НВе-сероконверсии** у больных с неопределяемым уровнем ДНК ВГВ необходимо исследовать **НВsАg**, поскольку у них отмечается отсроченное исчезновение НВsАg.
- При **НВеАg-негативном ХГВ** уровень сывороточной ДНК ВГВ необходимо измерять **на 6-м и 12-м месяцах** лечения, а также **через 6 и 12 месяцев** после его окончания.

Лечение пациентов с циррозом печени

1. У пациентов с циррозом печени применение **ИФН/ПЭГ-ИФН** может повышать риск развития бактериальных инфекций и декомпенсации функции печени. Тем не менее, эти препараты могут быть назначены пациентам класса **A** по Чайлду–Пью.
2. Среди аналогов нуклеозидов/нуклеотидов предпочтение следует отдавать **энтекавиру и тенофовиру**, поскольку они **обладают высокой противовирусной активностью и к ним редко развивается резистентность**. Ламивудин не рекомендуется!
3. Мониторинг ДНК ВГВ— не менее 1 раза в 3 месяца!

Прекратить противовирусное лечение в случаях цирроза печени можно только в следующих ситуациях:

- у **HBsAg-позитивных** в случае достижения **сероконверсии** по e-антигену (**образование анти-HBe**) или **клиренса HBsAg и образования анти-HBs** и при проведении после этого **консолидирующей терапии в течение не менее года;**
- у **HBsAg-негативных** в случае **клиренса HBsAg, образования анти-HBs** и проведения после этого **консолидирующей терапии в течение не менее года.**

продолжение...

- **Больные с декомпенсированной функцией печени** должны наблюдаться и лечиться в специализированных гепатологических подразделениях и являться кандидатами для пересадки печени.
- **Препараты интерферона им противопоказаны**, а среди аналогов нуклеозидов/нуклеотидов предпочтение должно отдаваться **энтекавиру и тенофовиру в дозе 1 мг в сутки** в отличие от дозы 0,5 мг в сутки для пациентов с компенсированной функцией печени.
- **В отсутствие улучшения функции печени необходима трансплантация. ДНК ВГВ на момент выполнения операции должна быть неопределяемой, лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов надо продолжать, что снижает риск инфицирования трансплантата.**

Больные хроническим гепатитом В с дельта-агентом (ХГД)

1. ХГВ с дельта-агентом характеризуется неуклонно прогрессирующим течением и возможностью быстрого (на протяжении 10 лет) формирования **ЦП**.
2. Единственным методом лечения с доказанной эффективностью является интерферонотерапия. Нуклеози(ти)дные аналоги не воздействуют на вирус гепатита дельта.
3. Интерферонотерапия предусматривает введение **больших доз стандартного интерферона (5–10 млн МЕ в день) трижды в неделю длительным курсом (не меньше 12 месяцев)** или применение **пегилированного интерферона в стандартных для ХГВ дозах**.
4. **Оценка эффективности лечения** проводится не ранее чем через **24–48 недель по наличию или отсутствию РНК ВГД** или путем определения ее уровня в крови.
5. Терапию требуется проводить **не менее года**, имеются данные, что продление ее на более **продолжительный срок (2 и более года)** увеличивает вероятность получения **устойчивого вирусологического ответа**, однако оптимальная длительность лечения не установлена.

Пациенты с реактивацией ВГВ-инфекции на фоне медикаментозной иммуносупрессии

- Возможна у больных с онкогематологической патологией, получающих химиотерапию, чаще отмечается у HBsAg-позитивных больных;
- Реактивация ВГВ — абсолютное показание для временного прекращения химиотерапии и немедленного назначения противовирусных средств.
- У HBsAg (+) кандидатов на проведение химио- или иммуносупрессивной терапии необходимо определять уровень ДНК ВГВ. Они должны получать аналоги нуклеозидов/нуклеотидов в качестве упреждающей терапии на всем протяжении курса иммуносупрессии независимо от уровня ДНК ВГВ и в течение 12 месяцев после прекращения лечения: **энтекавир — 0,5 мг/сут для первичных пациентов и 1 мг/сут для получавших лечение ламиву дином — или тенофовир (300 мг/сут).**
- **Контроль показателей АлАТ** в течение первого месяца химио- или иммуносупрессивной терапии **осуществляется еженедельно, затем 1 раз в месяц.** Тестирование на наличие ДНК ВГВ в крови количественным методом ПЦР необходимо выполнять **через 4 и 12 недель** от начала лечения, затем — **каждые 3 месяца на фоне**

Трансплантация печени у больных хроническим гепатитом В и ХГВ с дельта-агентом

- **В Лист ожидания трансплантации** включают больных, с циррозом В и С по классификации Чайлда–Пью, пациентов с начальными стадиями ГЦК, а также больных с повторными кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода.
- Эффективная профилактика инфекции ВГВ после ОТП обусловлена наличием анти-НВs в достаточном для защиты количестве (не менее 500 мМЕ/мл вскоре после ОТП и не менее 100 мМЕ/мл в отдаленные сроки).
- **Применение НВIG является стандартом профилактики возвратной инфекции ВГВ у больных, перенесших ОТП.**
- НВIG начинают вводить внутривенно в дозе 10 000 МЕ, продолжают инъекции ежедневно в течение первой недели по 2000 МЕ, затем 1 раз в 2 недели в течение 6–12 месяцев после ОТП в дозах 500–2000 МЕ.
- В практике российских трансплантологов используется препарат НВIG отечественного производства для внутримышечного введения.
Рекомендуемая схема: в первые 7 дней после ОТП — по 800 МЕ, в последующем по 400–800 МЕ 2 раза в месяц.

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) -

*хроническое заболевание печени, продолжающаяся **более 6 месяцев**, в основе которого лежит инфицирование и поражение печени вирусом гепатита С и манифестирующее морфологически **некротическими, воспалительными и фибротическими изменениями печеночной ткани различной степени тяжести.***

Установление диагноза хронического гепатита С:

- a) Определение анти-ВГС в крови свыше 6 мес.
- b) РНК ВГС определяется в сыворотке крови и плазме качественным и количественным методами свыше 6 мес.
- c) В том случае, если у пациента зарегистрирован положительный тест на анти- ВГС, но РНК ВГС обнаружить не удастся, оснований для диагноза ХГС недостаточно.

Кодирование по МКБ-10: V18.2 – Хронический вирусный гепатит С

Классификация

1. По активности цитолитического синдрома:

1. *без цитолитической активности;*
2. *низкая цитолитическая активность;*
3. *умеренная цитолитическая активность;*
4. *высокая цитолитическая*

2. По стадиям:

- 0 – без фиброза;
- 1 – слабовыраженный фиброз;
- 2 – умеренный фиброз;
- 3 – выраженный фиброз;
- 4 – цирроз печени.

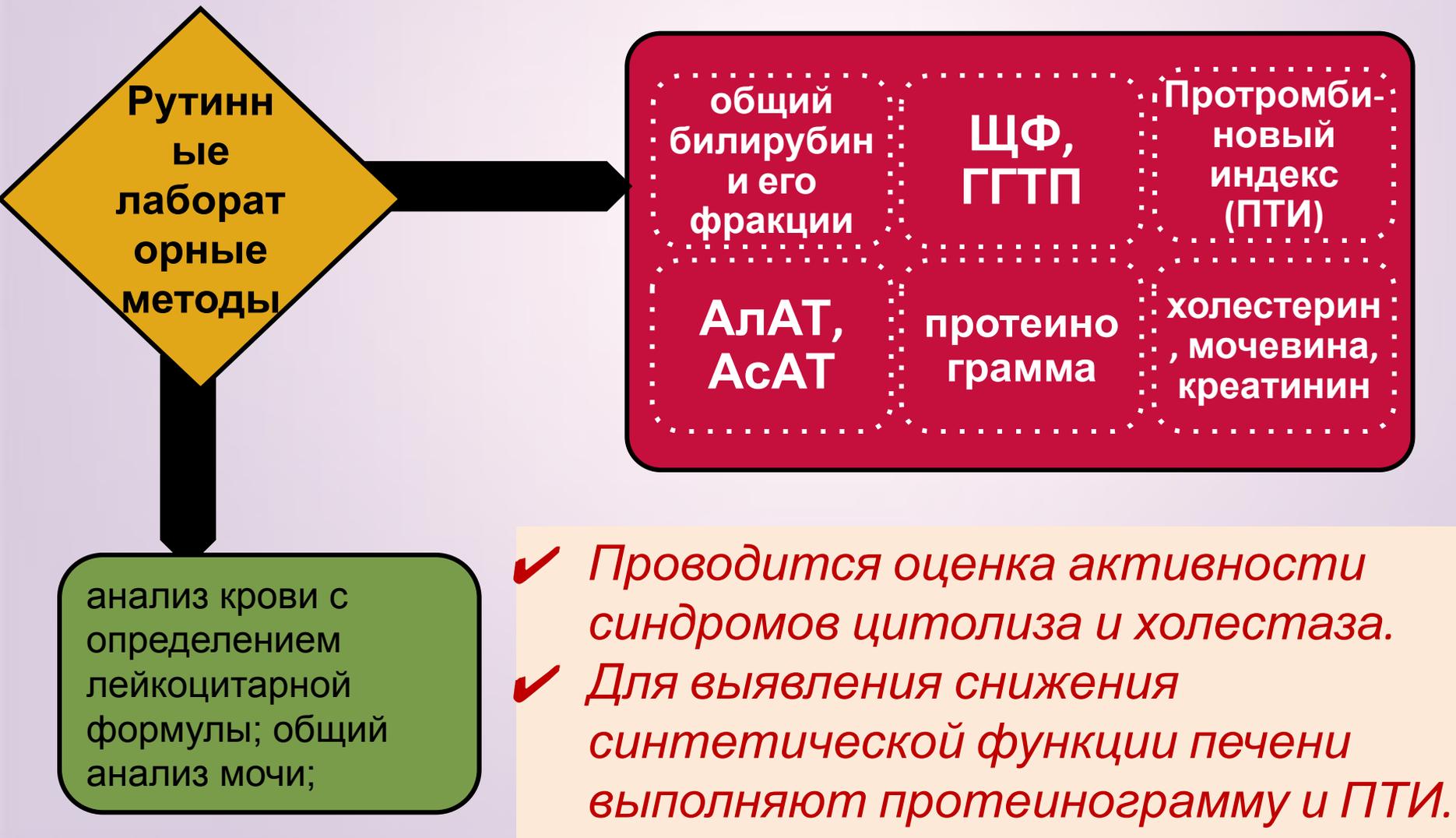
3. По фазам инфекционного процесса:

- ✓ *репликативная;*
- ✓ *не репликативная.*

4. По наличию осложнений:

- ❖ *без осложнений;*
- ❖ *с наличием осложнений.*

ДИАГНОСТИКА ГЕПАТИТА С на этапе постановки диагноза:



ДИАГНОСТИКА ГЕПАТИТА С на этапе постановки диагноза:

Лабораторная диагностика

иммунохимические

- **для выявления антигенов вируса и антител к ним** (проводится определение антител к индивидуальным белкам ВГС — core, NS3, NS4, NS5 методом ИФА или иммуноблоттинга)

молекулярно-биологические

- **выявление вирусной РНК методом ПЦР**
 1. РНК ВГС (качественный тест),
 2. РНК ВГС (количественный тест – при положительном результате качественного теста и планируемой ПВТ)

Анти-ВГС	РНК ВГС	Клиническая ситуация
+	+	<ol style="list-style-type: none"> 1. ОГС при указаниях на известный риск инфицирования в недавнем времени; 2. ХГС (если РНК ВГС персистирует в сыворотке крови более 6 мес.)
+		<ol style="list-style-type: none"> 1. ОГС в период клиренса РНК ВГС. Ложнопозитивные или ложнонегативные результаты. Разрешение ОГС. Для подтверждения разрешения ОГС показано повторное исследование РНК ВГС через 6 мес. в течение 2 лет. 2. Пациенты с ОГС либо ХГС в анамнезе, которым была проведена успешная ПВТ
	+	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ранняя стадия ОГС (до синтеза анти-ВГС) 2. ХГС у пациентов с иммуносупрессией 3. Ложноположительный результат <p><i>Во всех случаях рекомендуется повторное исследование анти-ВГС и РНК ВГС через 4-6 мес.)</i></p>
-	-	Отсутствие у пациента инфекции вирусом гепатита С

Определение генотипа ВГС

- ❖ **Генотипирование** следует выполнять всем пациентам **до начала ПВТ** с целью подбора противовирусных препаратов, планирования продолжительности ПВТ, прогнозирования ее эффективности.
- ❖ Наиболее распространенным **является генотип 1**, на который приходится **46,2% всех случаев ВГС-инфекции**, за ним следует генотип 3 (30,1%).
- ❖ Очень важно для генотипа **1 ВГС определять субтип вируса (1a или 1b)**, так как это также имеет значение для выбора оптимальной тактики лечения.
- ❖ В нашем регионе наиболее распространенным и чаще встречающимся является именно генотип **1b!**

На этапе обследования перед стартом противовирусной терапии рекомендовано:

- Определить уровень **альфа-фетопротейна** пациентам с выраженным **фиброзом печени**. *(Риск развития ГЦК на стадии цирроза составляет приблизительно 1–5% в год. Вероятность смертельного исхода в течение первого года после постановки диагноза у пациентов с ГЦК составляет 33 %).*
- Дополнительно определить **полиморфизм гена IL28B** (Проводится при планировании ПВТ с использованием **препаратов интерферона** для прогнозирования эффективности противовирусной терапии. Среди пациентов с ХГС с генотипом 1 европейской расы, леченных ПегИФН и РБВ и имеющих генотипы **СС, СТ и ТТ**, УВО достигается в **69, 33 и 27%** соответственно.).
- Дополнительно определять показатели **функции щитовидной железы** (тиреотропный гормон, свободный тироксин). Проводится при планировании ПВТ с использованием препаратов **интерферона** для выявления противопоказаний к ее проведению. При наличии отклонений показателей от нормальных значений рекомендована консультация эндокринолога и решение вопроса о необходимости медикаментозной коррекции.
- Провести **неинвазивную диагностику** печени для установления степени фиброза

фиброза печени

доказана диагностическая точность эластометрии и лабораторных тестов крови — *ФиброТест и Фиброметр.*

- К преимуществам метода относят:
 1. неинвазивность;
 2. воспроизводимость;
 3. больший чем при биопсии оцениваемый объем ткани печени (в 100-200 раз больше); быстрота и удобство применения (обследование занимает в среднем 5 мин);
 4. немедленный ответ;
 5. оценка эффективности терапии;
 6. возможность обследования детей.

- Интерпретация результатов эластометрии затруднена в случаях:
 1. избыточного веса (**ИМТ >35 кг/м²**) и выраженного **стеатоза печени**;
 2. высокой биохимической активности (**АЛТ/АСТ выше верхнего лимита нормы в 3 раза и более**).

Рекомендованные пороговые значения для выявления выраженного фиброза и цирроза печени составляют: фиброз >Ф3= 9,5 кПа; фиброз

Ф4= 12,5 кПа

ФиброТест

- включает 5 не коррелирующих между собой биохимических показателей:
- ***a-2- макроглобулин,***
- ***гаптоглобин,***
- ***аполиipoprotein A1,***
- ***гамма-глутамилтранспептидазу (ГГТП),***
- ***общий билирубин,*** которые позволяют оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции.
- ФиброТест позволяет дифференцировать фиброз (F1-F3) от цирроза печени (F4) у

- **Интерпретация результатов ФиброТеста затруднена в случаях:**

1. острого гепатита любой этиологии;
2. внепеченочного холестаза (рак поджелудочной железы, холедохолитиаз);
3. острого гемолиза;
4. доброкачественной гипербилирубинемии;
5. острого воспалительного заболевания;
6. после трансплантации печени.

ФиброМетр

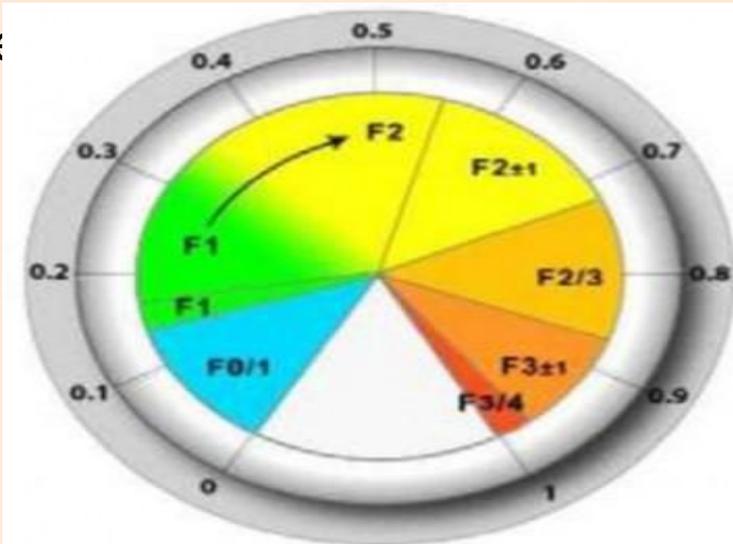
- включает 5 показателей биохимического и клинического анализа крови:

- **альфа-2-макроглобулин,**
- **ГГТП,**
- **мочевину,**
- **ПИ (в процентах),**
- **тромбоциты,**

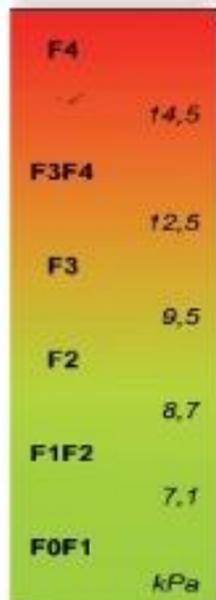
которые позволяют оценивать выраженность фиброза

- **Интерпретация результатов ФиброМетра затруднена в случаях:**

1. детского возраста (до 18 лет);
2. острого гепатита любой этиологии;
3. в период лечения заболевания печени (допускается только для динамического наблюдения);
4. почечной недостаточности;
5. беременности



Фиброскан



Результат (кПа)

ФиброМетр



Результат (0-1)

**Математический
обсчет**

**Шкала оценки фиброза,
применяемая для эластометрии**

Диагностическая точность: 58.7%

**Шкала оценки фиброза,
применяемая для ФиброМетр**

Диагностическая точность: 68.7%



**Шкала оценки фиброза,
применяемая для ФиброМетрСкан**

Диагностическая точность: 86.7%



Рисунок 4 — Определение стадии фиброза по METAVIR

Пункционная биопсия печени (ПБП)

ПБП позволяет оценить локализацию и распространенность фибротического процесса и некровоспалительных изменений.

Результаты ПБП легко интерпретируются и поддаются полуколичественной оценке.

Проведение ПБП требует соблюдения следующих правил:

1. Перед выполнением **ПБП** выполнить **УЗИ** брюшной полости для выявления **анатомического варианта строения печени** и наличия очаговых образований в ее паренхиме;
2. За **неделю** определить количество **тромбоцитов** и **протромбиновое время (ПВ)** либо **протромбиновый индекс (ПИ)**;
3. **Количество тромбоцитов = 90 тыс. мм³** → манипуляцию можно выполнить рутинным способом (чрескожная слепая биопсия печени);
4. Если **ПВ** удлинено менее чем **на 3 с**, **ПИ не менее 70%**, **тромбиновое время (ТВ)** и **активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) не превышают 1,5 нормы** → биопсию можно проводить чрескожным доступом;
5. Активное наблюдение пациентов **в течение 8 ч** и первой ночи после

Критерии оценки качества медицинской помощи на этапе

1. После **2х недель ПВТ** рекомендовано выполнить клинический анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы; биохимический анализ крови: общий билирубин, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, креатинин, альбумин, ПТИ.
2. Через **4 недели ПВТ** и в дальнейшем **каждые 4 недели** лечения выполнять тот же список, а при наличии цирроза печени - определить ПТИ;
3. Рекомендовано определять **антинуклеарные антитела**, контролировать **функцию щитовидной железы** (тиреотропный гормон, свободный тироксин) при проведении ПВТ с использованием **интерферонов** каждые 12 недель ПВТ;
4. При проведении **ПВТ** с использованием **препаратов интерферона РНК ВГС** необходимо исследовать через **4 недели от начала лечения (быстрый вирусологический ответ)**; через **12 недель от начала лечения (ранний вирусологический ответ)**, через **24 недели от начала лечения (медленный вирусологический ответ)**; на момент окончания терапии (**непосредственный вирусологический ответ**).
5. При проведении **ПВТ в безинтерфероном режиме РНК ВГС**

На этапе обследования после завершения ПВТ

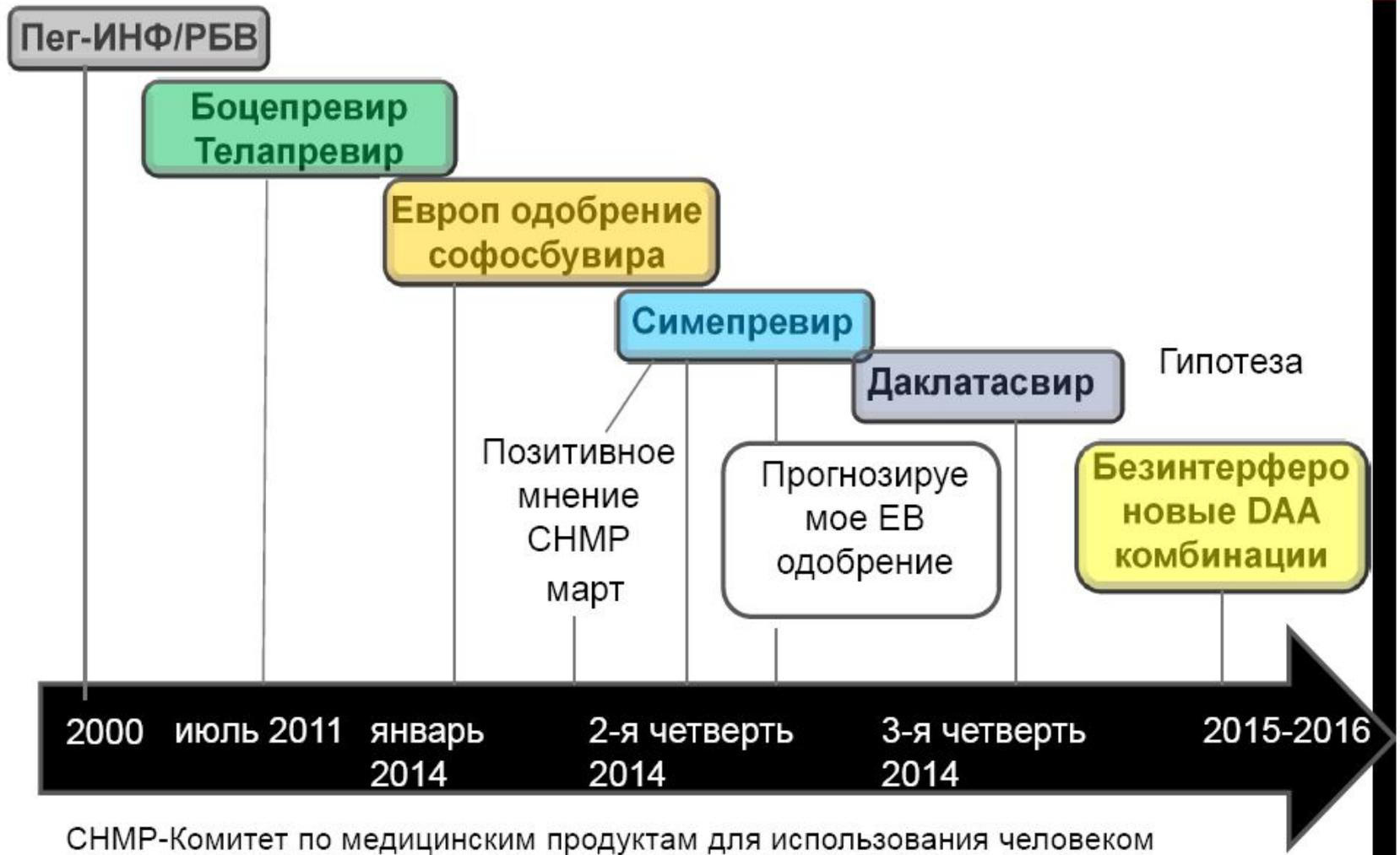
(устойчивый вирусологический ответ - **через 6 месяцев** для интерферонсодержащих режимов, **через 3 месяца** для безинтерфероновых режимов):

- 1) Рекомендовано проведение **клинического анализа крови с определением лейкоцитарной формулы; общего анализа мочи; биохимического анализа крови: общий билирубин и его фракции, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, холестерин, мочевины, креатинин; выполнить протеинограмму; определить ПТИ.**
- 2) Рекомендовано выполнение молекулярно-биологического исследования ВГС: **РНК ВГС (качественный тест).**
- 3) Рекомендовано определить **антинуклеарные антитела, оценить функцию щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный тироксин) при проведении ПВТ с использованием интерферонов.**

Лечение ХВГС. Исторические сведения

- I. Первый метод был основан на применении альфа-интерферона.
- II. Добавление **рибавирина** – ингибитора нуклеозидов – повышало эффективность терапии, однако схема плохо переносилась пациентами; показатель излечения, в зависимости от генотипа пациента, наличия цирроза печени, ВИЧ-статуса и предшествующего лечения, составлял от 40 до 65%.
- III. Появившиеся в **2012 г.** данные об эффективности ПППД дали начало новой **безинтерфероновой эры** лечения ХГС.
- IV. **С 2014 г.** по результатам клинических исследований началась регистрация **безинтерфероновых режимов** противовирусной терапии во всем мире.

ЛЕЧЕНИЕ ВГС В ЕВРОПЕ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ



Этиотропная (противовирусная) терапия. Показания к началу ПВТ по

- **Все первичные больные с ХГС и больные с ранее неэффективным лечением с компенсированным и декомпенсированным заболеванием печени ПОДЛЕЖАТ противовирусной терапии!!!**
- **Лечение должно быть начато безотлагательно у больных:**
 - a) с фиброзом F2, F3, F4
 - b) При декомпенсированном ЦП (Child-Pugh B или C)
 - c) При HCV – реинфекции после трансплантации печени
 - d) При высоком риске инфицирования (лица с в/в введением психоактивных веществ, мужчины, практикующие секс с мужчинами, больные на программном гемодиализе, лица в местах лишения свободы)

Противовирусные препараты прямого действия

- **Препараты прямого противовирусного действия (ПППД)** — это вещества, которые специфическим образом нарушают репликацию вируса за счет прямого взаимодействия с вирусными протеинами или нуклеиновыми кислотами.
- За основу их классификации взяты белки-мишени, с которыми непосредственно взаимодействуют препараты. Выделяют классы **ингибиторов протеазы NS3/4A**, **ингибиторов NS5A**, **ингибиторов полимеразы NS5B**.
- Эффективность **безинтерфероновой ПВТ** зависит от высокой противовирусной активности комбинации **ПППД** и их барьера резистентности. **Препараты прямого действия всех классов** имеют выраженную **противовирусную активность** и **обеспечивают выраженное снижение вирусной нагрузки** в первые три дня приема препарата и ее дальнейшее постепенное снижение во вторую фазу.

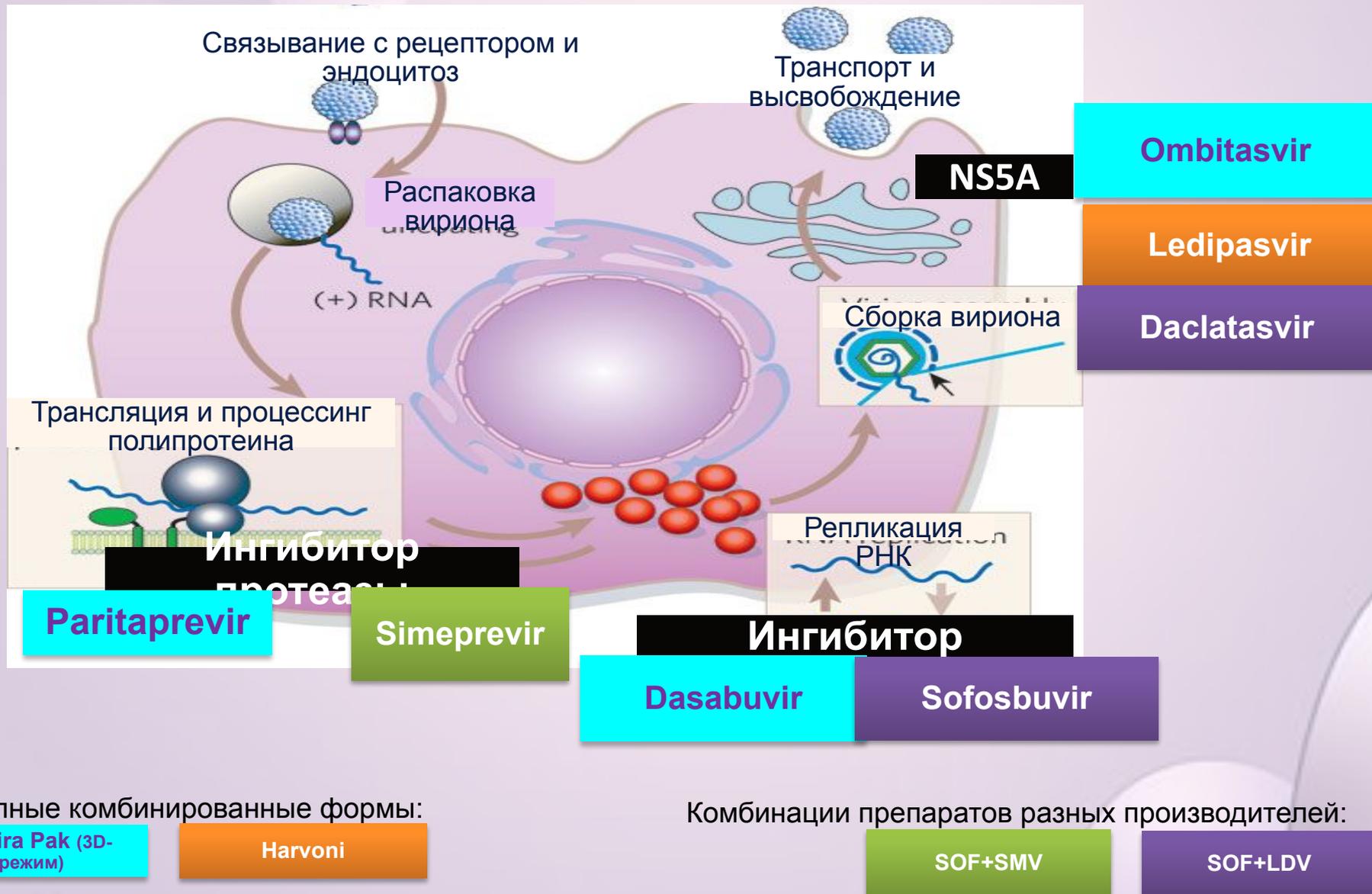
Основные классы препаратов прямого противовирусного действия

Ингибиторы протеазы NS3/4A	Ингибиторы полимеразы NS5A	Ингибиторы полимеразы NS5B Нуклеоз(т)идные	Ингибиторы полимеразы NS5B Ненуклеоз(т)идные
Первое поколение			
Первой волны: Телапревир Боцепревир Второй волны: Симепревир* Фалдапревир Асунапревир Паритапревир* (ABT-450) Данопревир (RG7227) Совапревир (ACH-1625)	Даклатасвир* (BMS-90052) Ледипасвир* (GS-5885) Омбитасвир (ABT-267) GSK-23336805 Саматасвир PPI-668 ACH-2928	Софосбувир* (GS-331007) Мерицитабин (RG-7128) ALS-2200	Дасабувир* (ABT-333) ABT-072 Сетробувир (ANA-598) Беклабувир (BMS-791325) Филибувир (PF-00868554) Тегобувир (GS-9190)
Второе поколение			
Гразопревир (МК-5172) ACH-2684 Норлапревир (GS-9256)	GS-5816 ACH-3102 Элбасвир (МК-8742)	–	–

Примечание. * ПППД, одобренные для лечения вирусного гепатита С в Евросоюзе в 2015 г.

- Ингибиторы протеазы **NS3/4A** эффективны только в отношении **1-го генотипа ВГС**, имеют низкий барьер резистентности, с высокой частотой вызывают нежелательные побочные эффекты. Препараты были зарегистрированы для тройной терапии с **пегилированным интерфероном и рибавирином**.
- Ингибиторы полимеразы **NS5B** (табл. 1), связываясь с **РНК-зависимой РНК-полимеразой**, нарушают жизненный цикл вируса. Данный класс препаратов делится на две группы: нуклеоз(т)идные и ненуклеозидные ингибиторы полимеразы **NS5B**. Они прекращают синтез РНК, характеризуются **мощной противовирусной активностью в отношении всех генотипов (1–6), высоким барьером резистентности, низким потенциалом межлекарственных взаимодействий**.

EASL2015: безинтерфероновые режимы терапии ВГС GT1



- Комбинация ингибиторов полимеразы NS5A (**ледипасвир 90 мг**) и полимеразы NS5B (**софосбувир 400 мг**) в одной таблетке была зарегистрирована 10 октября 2014 г. в США под торговым наименованием **Харвони**. Препарату свойственны высокая активность в отношении всех генотипов и более высокий барьер резистентности.

- Тандем **Софосбувир и Даклатасвир** зарекомендовал себя вполне успешным и действенным в лечении всех генотипов гепатита С (1,2,3,4).

- Из многокомпонентных безинтерфероновых режимов терапии для лечения ХГС 1-го генотипа интересна комбинация **трех ПППД (3D)**: фиксированная доза ингибитора протеазы NS3–4A **паритапревира** 150 мг, бустированного **ритонавиром** в дозе 100 мг, и ингибитора NS5A **омбитасвира** 25 мг в одной таблетке один раз в сутки и ненуклеозидного ингибитора полимеразы NS5B **дасабувира** — два приема в сутки в дозе 250 мг в сочетании с **рибавирином** или **без него**.



Рекомендации Американской ассоциации изучения заболеваний печени (AASLD -2016) по безинтерфероновой схеме больных с ХГС без ЦП (включая неполучавших ПВТ, и лиц не достигших УВО после лечения стандартными схемами пегелированного интерферона и рибавирин)

Пациент	Соф.+ Ледипас вир	3D (дасабувир +омбитасв ир+паритап ревир+рит онавир)	Соф.+ симепреви р	Соф.+ даклатасв ир	Соф.+ велпатасв ир	Глазопрев ир+элбасв ир
Генотип 1 а	12 неделя	12 недель+ рибавирин	12 недель	12 недель	12 недель	12 недель
Генотип 1 b	12 неделя	12 недель	12 недель	12 недель	12 недель	12 недель
Генотип 2	НЕТ	НЕТ	НЕТ	12 недель	12 недель	НЕТ
Генотип 3	НЕТ	НЕТ	НЕТ	12 недель	12 недель	НЕТ

Пациенты без цирроза печени

	Даклатасвир/ софосбувир	Ледипасвир/ софосбувир	Софосбувир/ рибавирин
Генотип 1	12 недель	12 недель	
Генотип 2			12 недель
Генотип 3	12 недель		24 недели
Генотип 4	12 недель	12 недель	
Генотип 5		12 недель	
Генотип 6		12 недель	

Пациенты с циррозом печени

	Даклатасвир/ софосбувир	Даклатасвир / софосбувир/ рибавирин	Ледипасвир / софосбувир	Ледипасвир / софосбувир / рибавирин	Софосбувир / рибавирин
Генотип 1	24 недели	12 недель	24 недели	12 недель*	
Генотип 2					16 недель
Генотип 3		24 недели			
Генотип 4	24 недели	12 недель	24 недели	12 недель*	
Генотип 5			24 недели	12 недель*	
Генотип 6			24 недели	12 недель*	

* Если количество тромбоцитов <75 x 10³/мкл, назначается терапия с рибавирином в течение 24 недель.

Противопоказания к терапии, содержащей интерферон и

- **Декомпенсированный цирроз печени или декомпенсация в анамнезе** (но не компенсированный цирроз, соответствующий классу А по Чайлд-Пью);
- **Лейкопения** ($<1,5 \times 10^9$ клеток/л), **тромбоцитопения** ($<50 \times 10^9$ клеток/л), **анемия** (<100 г/л);
- **Тяжелое нарушение функции щитовидной железы**, по поводу которого до настоящего момента лечение не проводилось;
- Тяжелые **психические заболевания**;
- Симптоматическое течение **заболеваний сердца**;
- **Активное употребление наркотиков или злоупотребление алкоголем** (пациенты, активно принимающие наркотики или злоупотребляющие алкоголем, должны сначала пройти соответствующий курс лечения)

Патогенетическая терапия

Рекомендуется проведение дезинтоксикационной, метаболической, антихолестатической, антибактериальной, диуретической терапии:

1. **Адеметионин**: первые две недели **в/в струйно** в дозе **800–1600 мг** ежедневно с последующим переходом на таблетированную форму **по 2–4** таблетки в день.
2. **Глицирризиновая кислота+фосфолипиды (Фосфоглив)**: по **2500 мг**, предварительно растворив в 10 мл воды для инъекций **в/в струйно медленно 2 раза** в день в течение **10 дней** затем переходят на пероральный прием по **1 – 2 капсулы 3 раза** в сутки внутрь во время еды.
3. При развитии печеночной энцефалопатии рекомендовано назначение **орнитина до 8 ампул в сутки**, предварительно растворив в **1000 мл инфузионного раствора**; максимальная скорость внутривенного введения – 5 гр./час.
4. При продолжительной гипербилирубинемии, симптомах холестаза рекомендовано назначение препаратов **урсодезоксихолевой кислоты**** по **500 мг/сутки** (на ночь) внутрь.

5. Пациентам с циррозом печени при развитии бактериальных осложнений рекомендовано назначение **антибактериальных препаратов** с учетом чувствительности выделенных микроорганизмов.

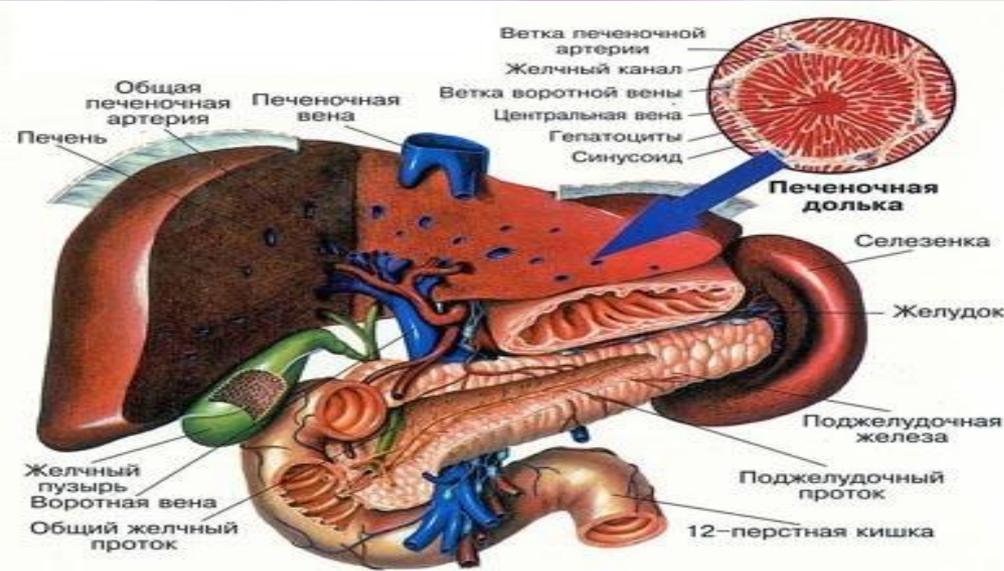
6. При проведении длительной диуретической терапии пациентам с циррозом печени препаратом выбора является калийсберегающий диуретик **спиронолактон****, который назначается по **100 – 400 мг/сутки** (доза подбирается индивидуально). В случае недостаточности эффекта антагонистов альдостерона показано дополнительное введение петлевых диуретиков – **фуросемид**** в начальной дозе **20 – 40 мг/сутки**.

Симптоматическая терапия

1. При развитии **гриппоподобного синдрома** при введении **интерферона** рекомендовано назначение **жаропонижающих средств, которые не влияют на эффективность терапии.**
2. В случае развития **гемолитической анемии** на фоне приема **рибавирин** рекомендовано **снижение дозы препарата и/или введение препаратов эритропоэтина** (*доза рибавирин уменьшается до **600 мг** в сутки при снижении уровня гемоглобина до **100 г/л**. Прекратить прием рибавирин следует при снижении уровня гемоглобина до 85 г/л и менее.)*
3. При развитии **интерферон-индуцированной лейкопении** рекомендовано **снижение дозы интерферона и/или назначение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов** (***филграстим**** 30 мг (30 млн МЕ) 1 раз/неделю, **молграмостим** 350 мкг 1раз/неделю)*
4. *Дозу пэгинтерферона рекомендуется снижать ступенчато: для пэгинтерферона альфа-2а: 180 мкг/неделю – 135 мкг/неделю – 90 мкг/неделю; для пэгинтерферона альфа-2b: 1,5 мг/кг/неделю – 1,0 мг/кг/неделю – 0,5 мг/кг/неделю.*

Критерии оценки качества медицинской помощи на этапе

1. Рекомендовано 2 раза в год проводить клинический анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы; общего анализа мочи; биохимического анализа крови: общий билирубин и его фракции, **АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП**, холестерин, мочевины, креатинин; выполнить протеинограмму; определять ПТИ.
2. Рекомендовано 2 раза в год выполнять **молекулярно-биологическое исследование: РНК ВГС** (качественный тест), **РНК ВГС** (количественный тест – при положительном результате качественного теста и планируемой противовирусной терапии)
3. Рекомендовано 1 раз в год определять уровень **альфа-фетопротеина**.
4. *Лица с наличием **ВГС IgG**, у которых **отсутствует РНК ВГС** при динамическом лабораторном обследовании в течение 2 лет с периодичностью не реже одного раза в 6 месяцев, считаются реконвалесцентами и подлежат снятию с диспансерного наблюдения.*



ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Острая печеночная недостаточность - комплексный клинический и биохимический синдром, в основе которого лежат тяжелые функциональные и морфологические изменения в печени, ведущими симптомами которых являются неврологические, приводящие на завершающем этапе болезни к печеночной коме. Она обусловлена выраженным цитолитическим процессом в печени, который приобретает характер цепной реакции. Встречается чаще при вирусных поражениях печени (острых и хронических вирусных гепатитах).

Патогенез

- Патогенез развития печеночно-клеточной недостаточности связан с усилением процессов перекисного окисления мембран гепатоцитов, в результате которого наступает массивный некроз, распад гепатоцитов, нарушение микроциркуляции с развитием ДВС-синдрома. Вследствие тотального разрушения клеточных и лизосомальных мембран происходит мощный выброс протеолитических ферментов (гидролаз) и переваривание ими гепатоцитов.
- Церебротоксический комагенный эффект связан с накоплением патологических белков при распаде гепатоцитов, а также метаболитов образующихся в избытке при выпадении печеночных функций: билирубина, желчных и жирных кислот и их производных, фенола, аммиака, серотонина, ложных нейромедиаторов приводящих к нарушению процессов нервной передачи в синапсах.

• **Предвестники печеночной комы:**

- **Стремительное нарастание интенсивности желтухи и интоксикации.**
- **Провалы в памяти.**
- **Инверсия сна.**
- **Жалобы на боли в области печени.**
- **Сокращение размеров печени.**
- **Печеночный запах изо рта.**
- **Повышение температуры тела.**
- **Хлопающий тремор рук.**
- **Появление геморрагического синдрома.**
- **Тахикардия.**
- **Билирубин-ферментная диссоциация.**
- **Повышение в крови концентрации азотистых продуктов.**
- **Снижение протромбинового индекса ниже 50 %.**
- **Снижение связывающей фракции сывороточного альбумина.**
- **Появление в моче кристаллов тирозина и лейцина.**

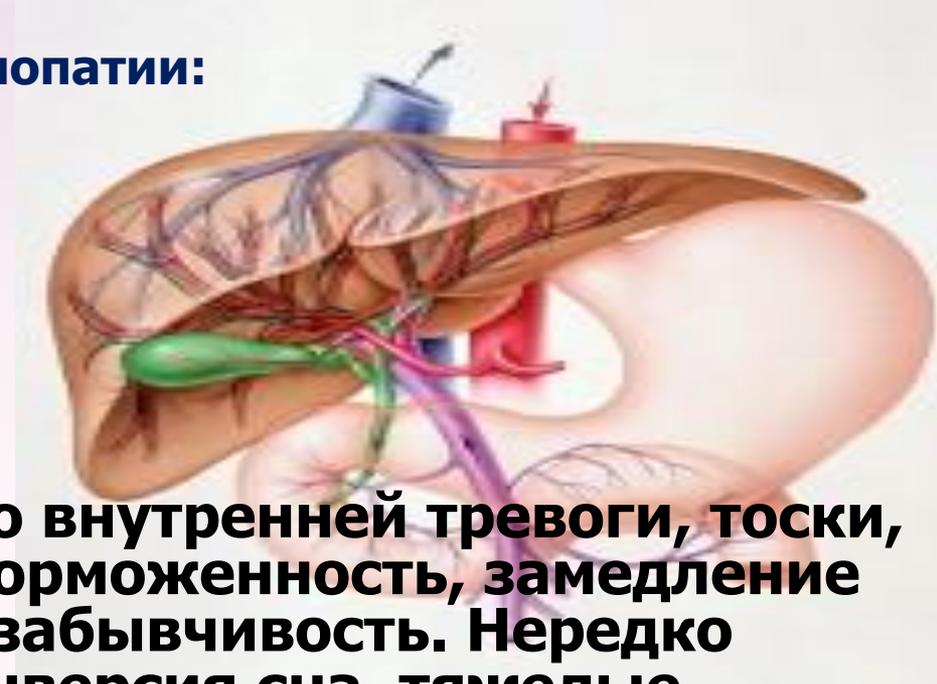
• **Диагностика печеночной энцефалопатии:**

Стадии ОПЭ:

- **Прекома 1 (стадия кома 1),**
- **Прекома 2 (стадия кома 2),**
- **Кома 1 (стадия кома 3)**
- **Кома 2 (стадия кома 4).**
- **1 стадия (ОПЭ-1):**

Астенизация психики, чувство внутренней тревоги, тоски, обреченности. Адинамия, заторможенность, замедление речи, снижение ориентации, забывчивость. Нередко психическое возбуждение. Инверсия сна, тяжелые сновидения, вегетативные расстройства (обмороки, головокружения, "мушки" перед глазами, шум в ушах, икота, зевота, повышенная потливость).

При неврологическом исследовании отмечают вегетативные расстройства, нарушение координации движений, изменение почерка. Используются такие простые тесты, как «проба письма» и «проба счета», изменения почерка больного. Характерны низкие показатели протромбина и сулемового титра, возможны появление геморрагий, незначительных изменений энцефалограммы.



- **II стадия(ОПЭ-2)**

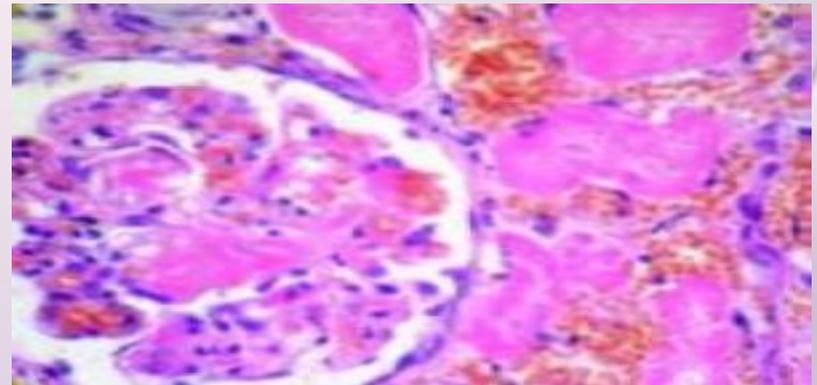
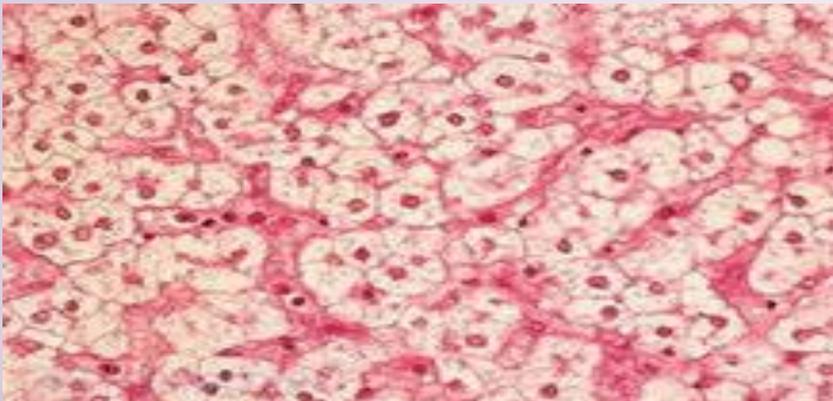
- **Усиливается интоксикация,**
- **Наблюдается повторная рвота.**
- **Сознание становится спутанным.**
- **Больные дезориентированы,**
- **Сонливость ,**
- **Большую часть времени дремлют.**
- **Реакция на словесные обращения**
- **замедлена, на болевые - сохранена.**

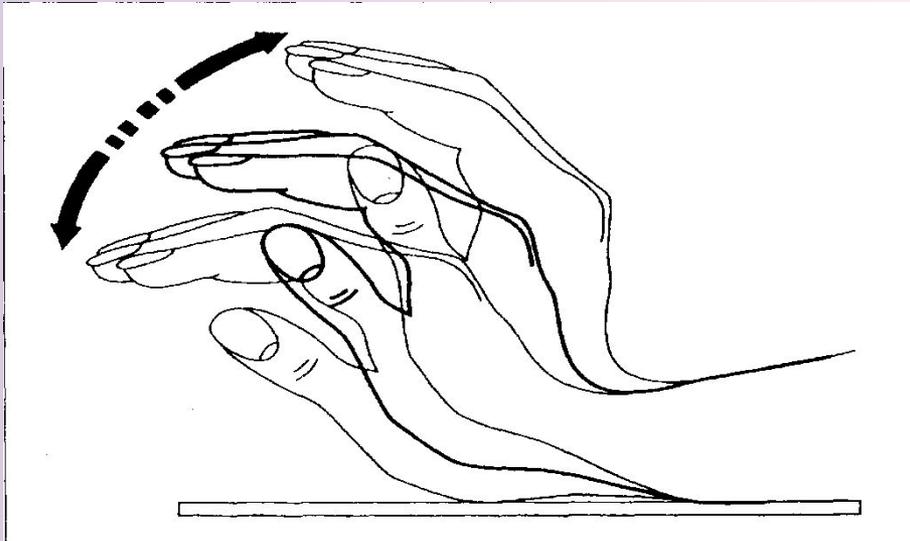
- **Сокращаются размеры относительной тупости печени, появляется "печеночный" запах изо рта. Усиливается или появляется геморрагический синдром. Снижаются сухожильные и зрачковые рефлексы, нередко возникают расстройства функций тазовых органов (непроизвольное мочеиспускание, стул под себя). Характерно наличие дискоординации движений, хлопающий тремор рук (хаотичное подергивание пальцев, сгибание и разгибание запястий, крупное дрожание мышц рук), оральный автоматизм. На фоне сонливости может возникать острое психомоторное возбуждение - так называемый печеночный делирий. Нарастает кровоточивость, у некоторых больных появляются рвота «кофейной гущей», а также черный «дегтеобразный» стул. Сопорозное состояние постепенно углубляется.**

Падает уровень протромбина, нарастает тромбоцитопения.



- **III стадия(ОПЭ-III)**
- Сознание угнетено, реакция на окрик отсутствует, на сильные раздражители - сохранена. Характерны широкие зрачки с полным отсутствием реакции на свет, плавающие глазные яблоки, выраженные патологические рефлексы Бабинского, Гордона, клонусы мышц стоп, флопинг-симптом (крупный тремор стопы при приведении ее к голени), отсутствие корнеальных рефлексов.
- **IV стадия (ОПЭ-4)**
- Полная потеря сознания, арефлексия, утрата реакции на любые раздражения. В неврологическом статусе отклонения те же, что и при коме 1. Появление периодического дыхания типа Куссмауля или Чейна-Стокса. Арефлексия. Появляется симптом «плавающих глазных яблок», исчезает «хлюпающий тремор», зрачки расширены и не реагируют на свет. Нарушения биохимических показателей крови и особенно коагулограммы , но они лишь дополняют яркую клиническую симптоматику, которая сама по себе достаточна для диагностики стадии ОПЭ.





- *Интенсивная терапия ОПЭ :*
- **1. Немедленно: Преднизолон 90-120мг и продолжать 10-15 мг/кг/сут через 4-6 ч, сут. доза- 180-240 мг.**
- **2. Дезинтоксикационная парентеральная терапия кристаллоидными растворами с добавлением коллоидов: 10 % р-р глюкозы с инсулином (1 ЕД на 4 г глюкозы) 400 мл+ 3%р-р калия хлорида -50 г, р-р Рингера, изотонический р-р + альбумин 10-20% р-р 10 мл/кг/сут, свежезамороженная плазма 15-20 мл/кг, реополиглюкин 10-15 мл/кг. Общий V= 100-150 мг/кг /сут .**
- **3. Ингибиторы протеаз: контрикал 100-200 тыс.ЕД каждые 8 час.(1-2 тыс.ЕД/кг)**
- **4. Промывание желудка 1-2р./сут.**
- **5.Сифоновые содовые клизмы до чистой воды.**
- **6 Энтеросорбенты максим. дозы**
- **7. Оксигенотерапия.**
- **8. Коррекция рН крови - 4% р-р натрия гидрокарбонат 400 мл(2 мл/кг).**
- **9.Дробное энтеральное питание в сочетании с парентеральным.**

- *Интенсивная терапия ОПЭ (продолжение)*

- **10 . При олигурии, гипергидратации - лазикс - 4 мл, при отсутствии эффекта - маннитол 10% - 500,0 в/в капельно (после восстановления диуреза - вновь лазикс), реоглюман 400,0 в/в капельно.**

11. При геморрагических явлениях - Эпсилонаминокапроновая кислота 10% - 200,0 в/в капельно, тромбоцитарная масса 200,0 в/в капельно, викасол 1% - 4,0 в/м, соли кальция; свежезамороженная плазма.

12. При психомоторном возбуждении оксибутират натрия 20% - 10,0 в/в медленно, сульфат магния 25% - 10,0 в/в струйно, дроперидол 0,25% - 10,0 в/ в струйно.

- **13. Деконтаминация кишечника: антибиотики гентамицин, канамицина 0,4г через каждые 6 часов.**

**Спасибо за
внимание!**

