



**ГОУ ВПО "Ростовский государственный
медицинский университет
Федерального агентства по здравоохранению и
социальному развитию»
Кафедра детских инфекционных болезней**

«Хронические гепатиты. у детей»

**Доктор медицинских наук,
Проф. Симованьян Э.Н.**

АКТУАЛЬНОСТЬ

*«Конец XX и начало XXI века –
золотой век гепатологии»*

Профессор К.-П. Майер

- 1. Широкое эпидемическое распространение**
В мире – 350 млн носителей HBV
В России – более 5 млн
- 1. В мире 500 млн больных ХГС**
- 2. Рост заболеваемости врожденными гепатитами (%)**
- 3. Неблагоприятные исходы – развитие цирроза печени (30%), гепатоцеллюлярной карциномы, рост летальности**
- 4. Трудности диагностики (Соматические "маски"**
- 5.) и лечения**
- 6. Формирование микст-инфекции**

ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

ХВГ – медленная инфекция, вызванная гепатотропными вирусами, сопровождающаяся развитием воспалительного процесса в печени в течение шести и более месяцев, развившаяся на фоне генетически детерминированного ИДС

КЛАССИФИКАЦИЯ ХГ (Лос-Анжелес, 1994)

1. По этиологии и патогенезу

- ХВГ В, С, D, G, F, TT, смешанной этиологии
- Аутоиммунный ХГ
- Лекарственный ХГ
- ХГ неverifiedированный
- Первичный билиарный цирроз
- Б-нь Вильсона-Коновалова
- Первичный склерозирующий холангит
- Дефицит α -1-антитрипсина



- ## 2. Фазы:
- а) verifiedированного ХГ: репликация, интеграция
 - б) неverifiedированного ХГ: обострение или ремиссия

- ## 3. Степень активности — минимальная, низкая, умеренная, высокая

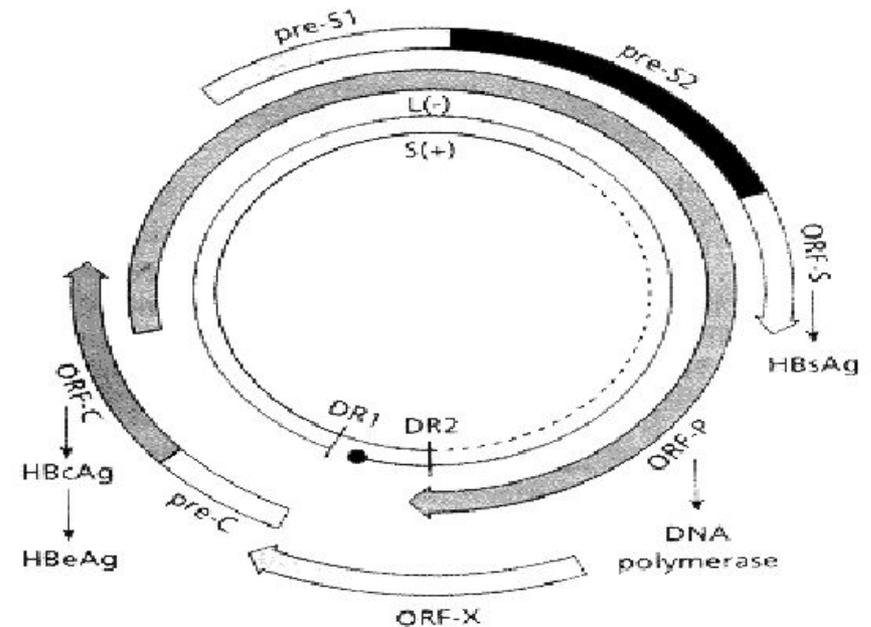
- ## 4. Стадии морфологических изменений:
- 0 – без фиброза;
 - 1 – слабовыраженный перипортальный фиброз;
 - 2 – умеренный фиброз с портоцентральными септами;
 - 3 – выраженный фиброз с портоцентральными септами;
 - 4 – цирроз печени

Типы HBV: «дикий», мутантные ТИПЫ

СТРУКТУРА ВИРУСА ГЕПАТИТА В



Структура вируса гепатита В



Организация генома вируса гепатита В

HBsAg – поверхностный антиген

HBeAg – преколовский антиген

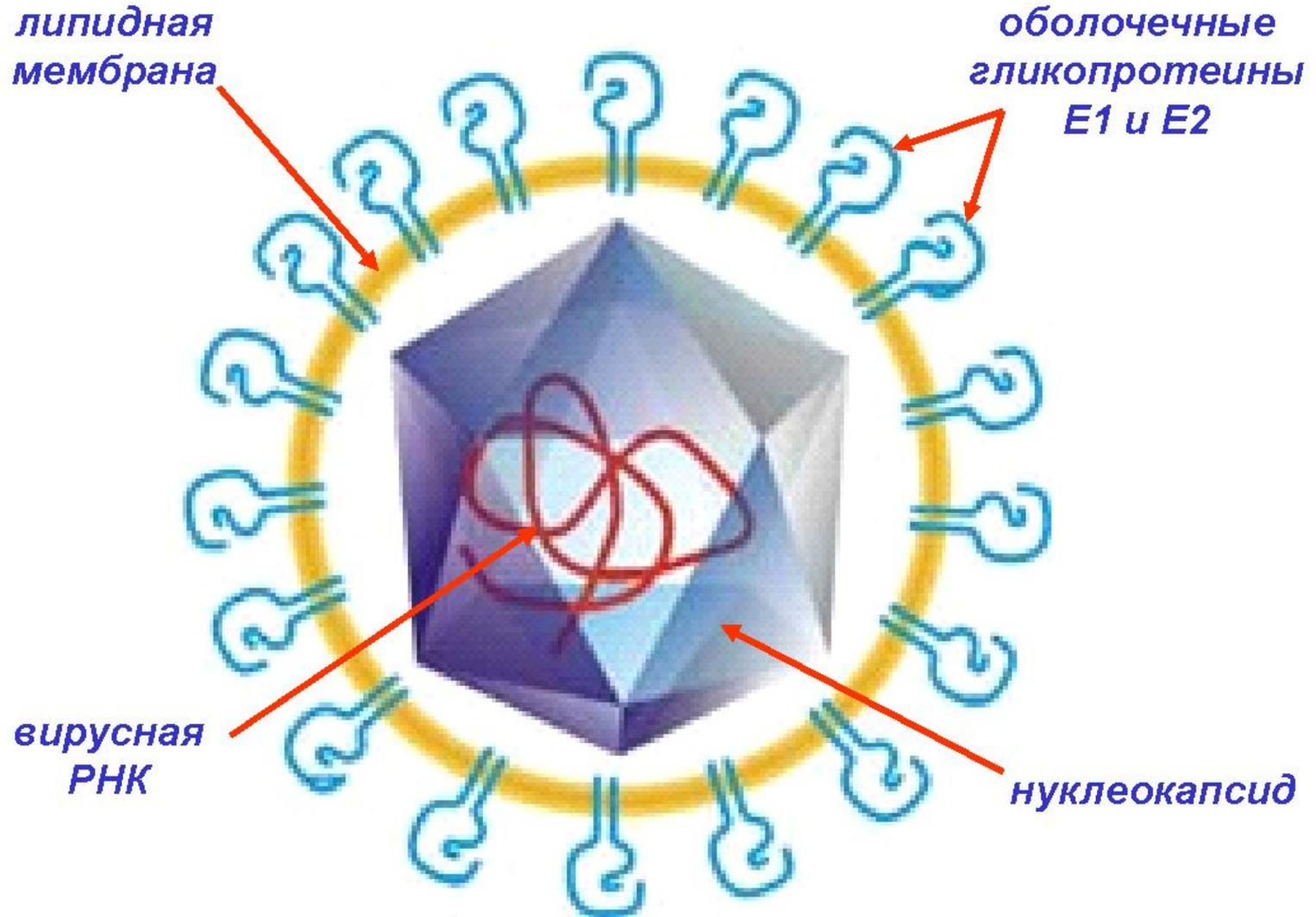
HBcAg – сердцевинный антиген

ДНК

ДНК-полимераза

Генотипы HCV: 1a, 1b

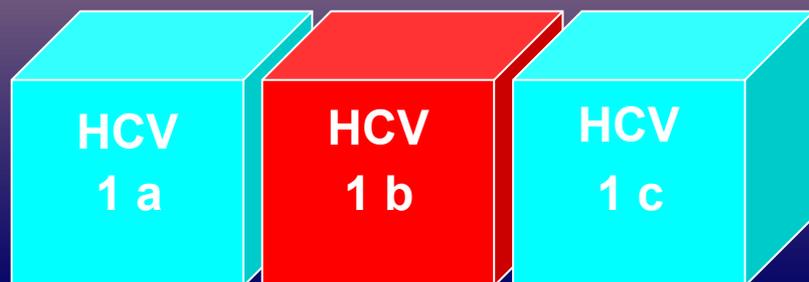
СТРОЕНИЕ ВИРУСА ГЕПАТИТА С



ГЕНОТИПЫ ВИРУСА ГЕПАТИТА С

классификация P. Simmonds, 1995

I



I

I



II
I



I
V



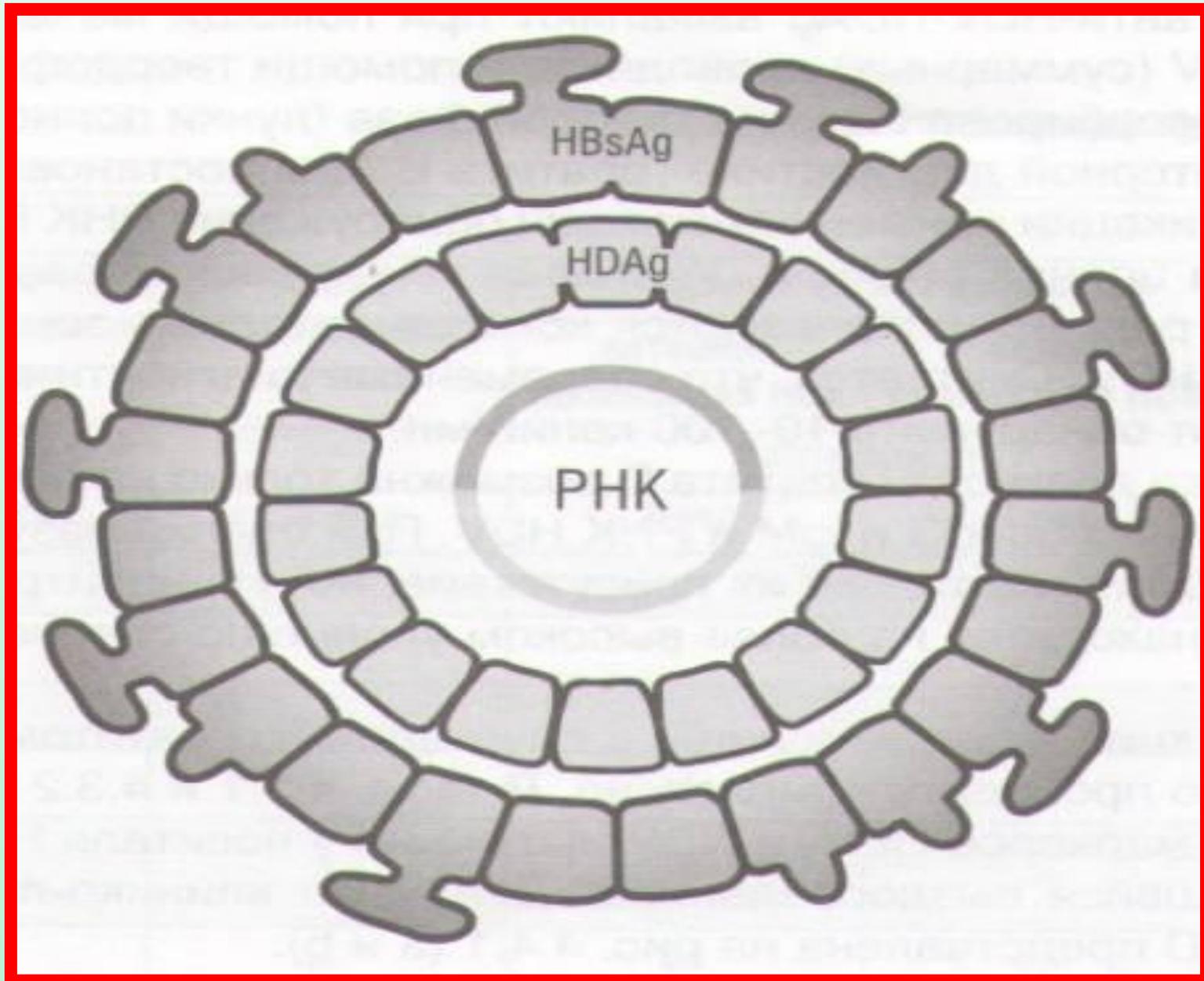
V



V
I



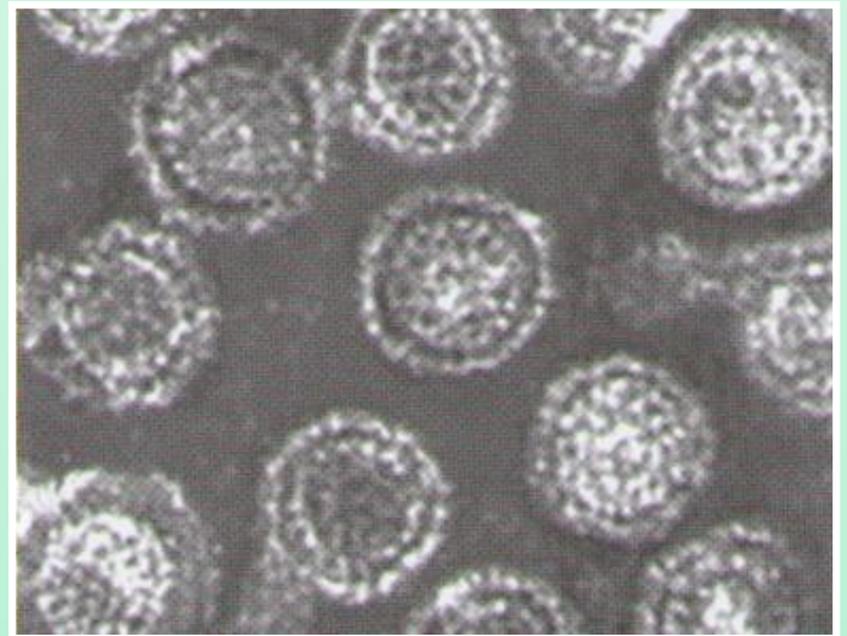
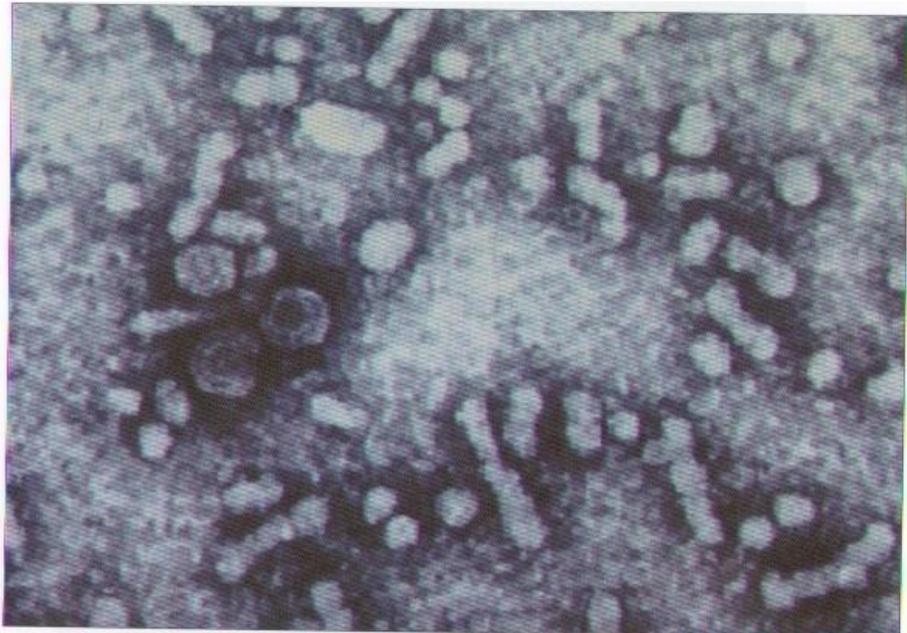
Структура вируса гепатита D





Электронная микроскопия:

Возбудитель вирусного
гепатита Д
Возбудитель вирусного
гепатита В
Возбудитель вирусного
гепатита С



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ

Источник инфекции:

- ❖ **больные острыми и хроническими формами вирусных гепатитов**
- ❖ **«носители» гепатотропных вирусов**

Пути передачи:

- ❖ **Парентеральный**
- ❖ **Вертикальный (интранатальный , трансплацентарный)**
- ❖ **Половой**

ЗАВИСИМОСТЬ ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ НВУ-ИНФЕКЦИИ ОТ ВОЗРАСТА ИНФИЦИРОВАНИЯ

Возраст инфицирования	Частота развития ХГВ
Интранатальный период — период новорожденности	90-98%
1 — 3 года	40-70%
Старше 7 лет	6-10%

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ ХГ

1. Особенности вирусов

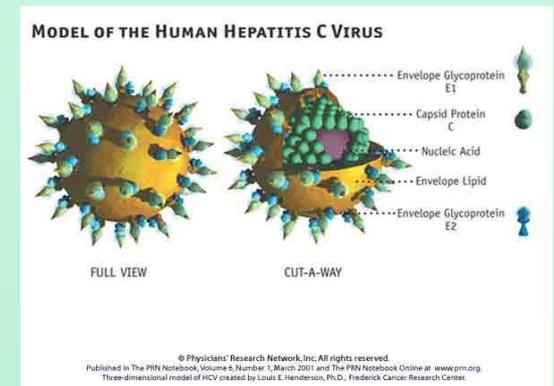
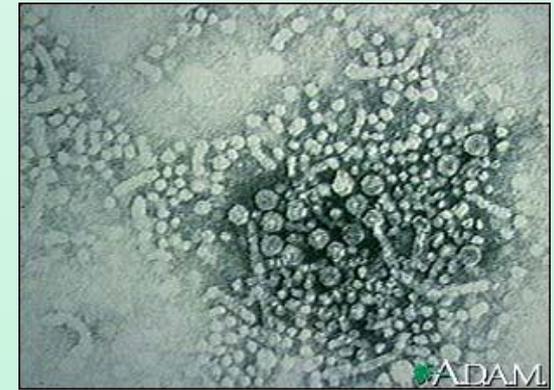
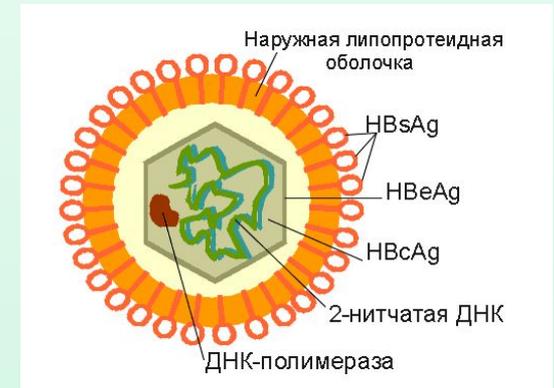
- Изменчивость HBV (Hbe-отр. штаммы) и HCV (особенно 1b-генотип)
- Интеграция ДНК HBV в геном
- Внепеченочная репликация HBV, HCV
- Слабая иммуногенность HBV, HCV

2. Особенности макроорганизма

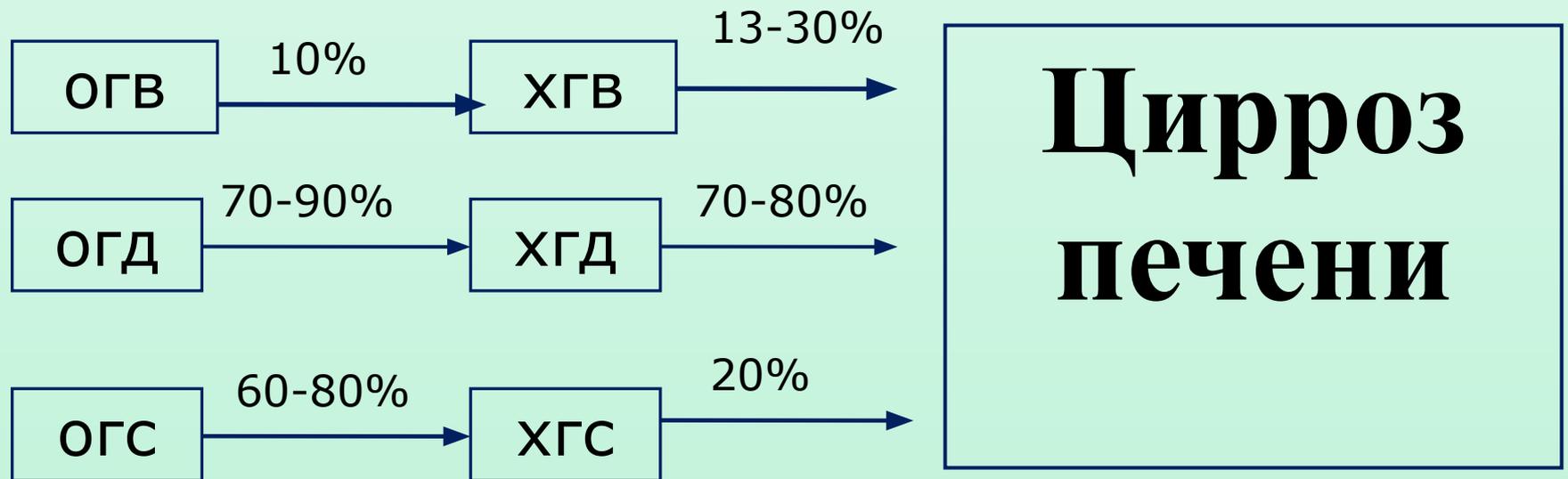
- Физиологическое ИДС
- Возраст – при вертикальной трансмиссии HBV риск хронизации 80%)
- Фоновая патология, особенно ГВИ

3. Медицинские ф-ры

- Поздняя диагностика ОВГ
- Отсутствие противовирусного лечения б-х ОВГ



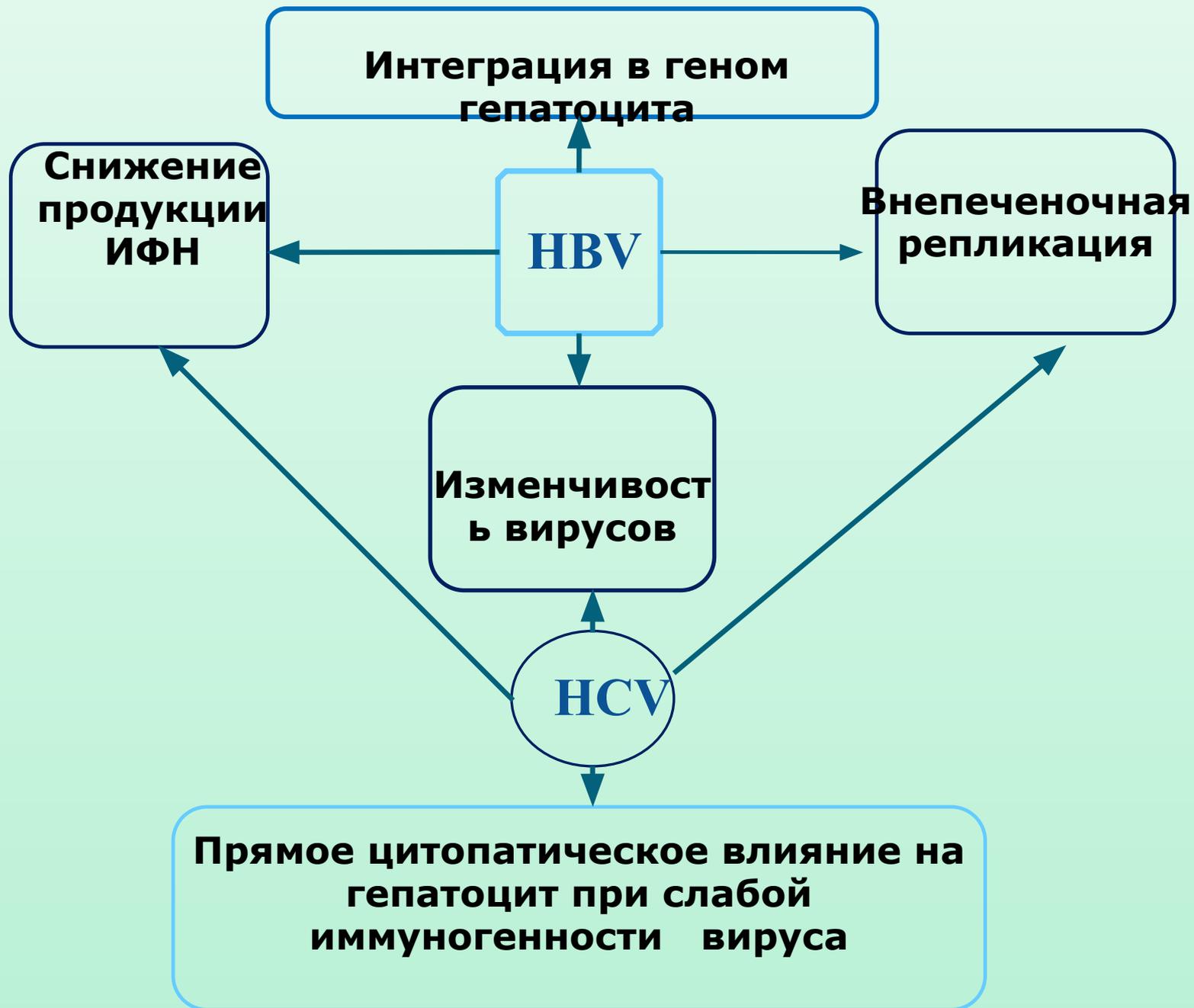
Влияние этиологии гепатитов на частоту развития циррозов печени



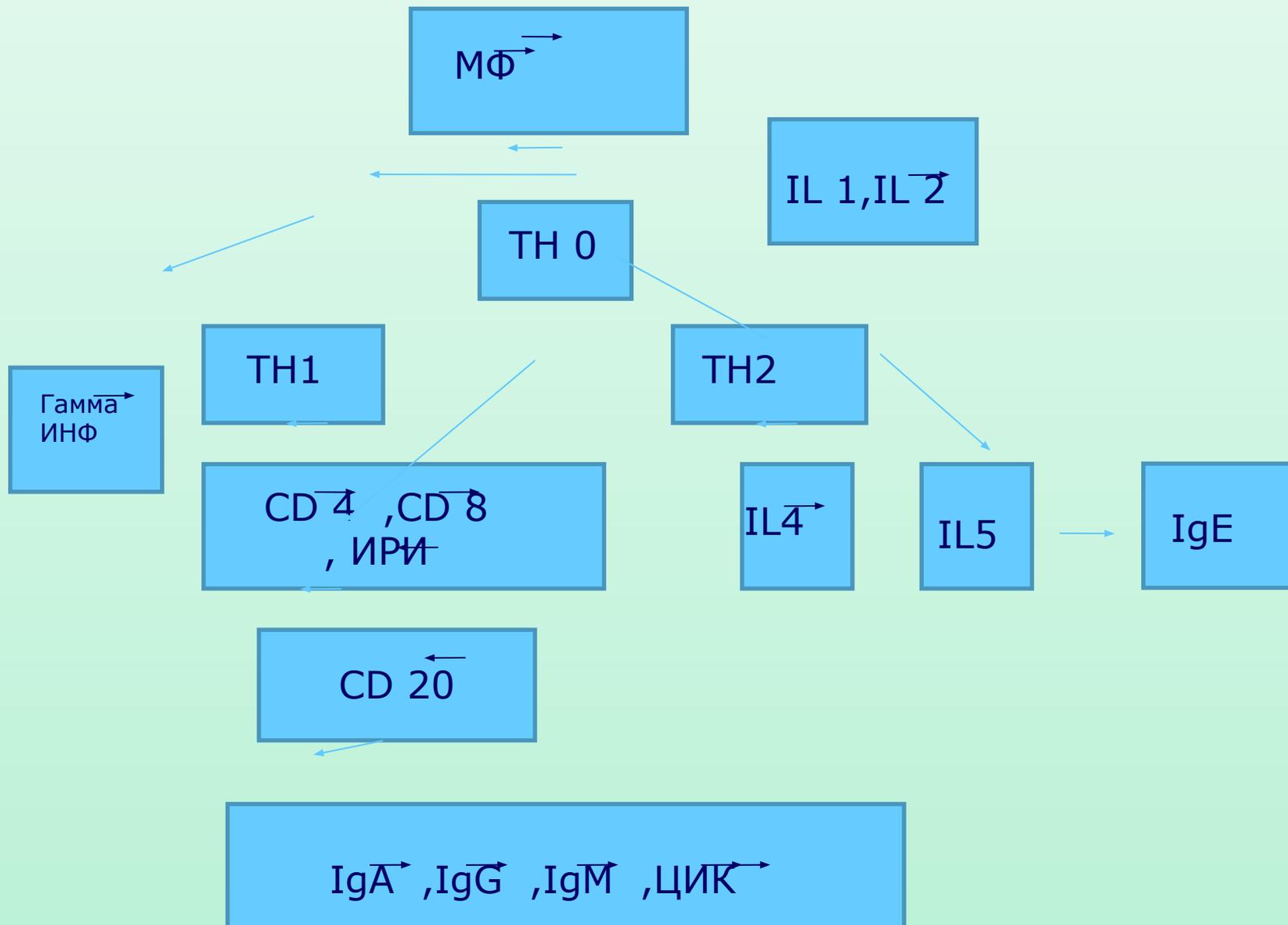
Патогенез

1. Внедрение в клетки-мишени
2. Вирусемия
3. Формирование иммунного ответа
4. Развитие серозного воспаления в печени
5. Осложнения
6. Исходы

Механизмы хронизации



Патогенез



СИНДРОМАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ХГ

С-м цитолиза	Повышение активности АЛТ, АСТ, прямой фракции билирубина
С-м клеточно-печеночной недостаточности	Снижение уровня альбумина, ПТИ
Воспалительно-мезенхимальный с-м	Гепатомегалия, субфебрилитет, появление острофазных белков, повышение α- и β-глобулинов, тимоловой пробы, снижение сулемового титра
С-м вторичного ИДС	Микст-инфекции, изменения иммунного статуса
Аутоиммунный с-м	Поражение щитовидной железы, почек, кожи, появление ревматоидного фактора, АТ к ДНК, тиреотропному гормону, кардиолипину
Холестатический с-м	Кожный зуд, желтуха, гипербилирубинемия, повышение холестерина, щелочной фосфатазы

ОПОРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ХГВ

Симптомы	Низкая степень активности	Высокая степень активности
Астеновегетативный с-м	32%	50%
Диспепсический с-м	30%	100%
Гепатомегалия	90%	100%
Спленомегалия	50%	90%
Желтуха	-	0,5%
Геморрагический с-м	-	1,5%
Внепеченочные знаки	-	0,5%
Цитолитический с-м	Меньше 2N	До 5N
Исходы:	10%	-
- выздоровление		
- развитие цирроза печени	-	2%**

ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХГ

1. Иммунокомплексные состояния — папулезный акродерматит Джанотти-Крости, рецидивирующие дерматиты, геморрагический васкулит, узелковый периартериит, гломерулонефрит, гломеруллопатия, нефропатия, доброкачественные артропатии, интерстициальный пульмонит, интерстициальный фиброз легочной ткани, тиреоидит, панкреопатии, сиалоаденит, синдром Шегрена, миелосупрессия



ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХГ

2. Гормональные расстройства — нарушение функции гипофизарно-гонадной системы, щитовидной, поджелудочной желез, надпочечников

3. Сосудистые нарушения — капилляриты, телеангиэктазии, пальмарная эритема

4. Метаболические нарушения — хроническая печеночная энцефалопатия, нарушения свертывающей системы, полинейропатии

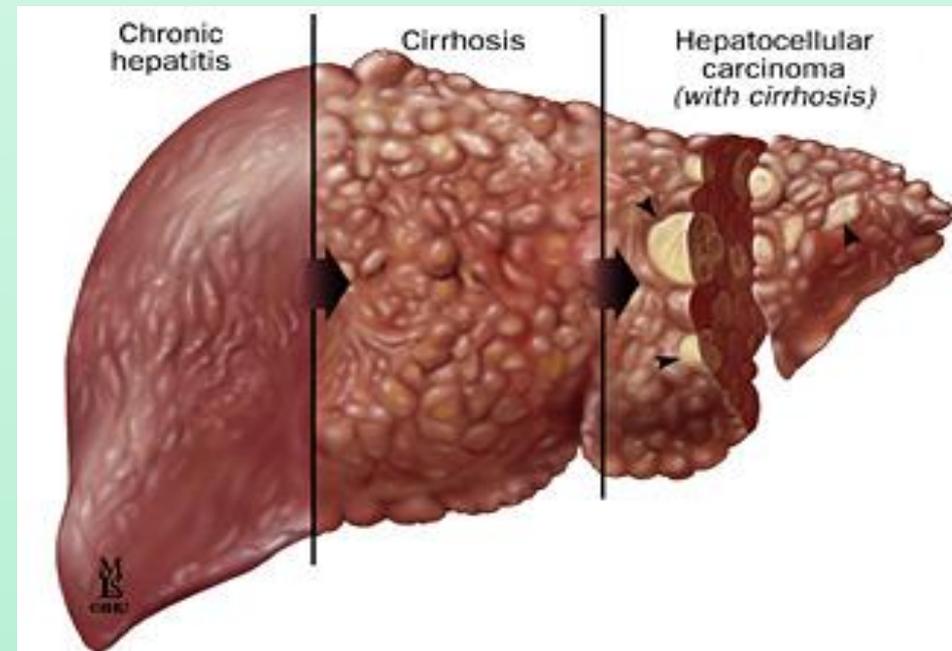


ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЕННОГО ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА

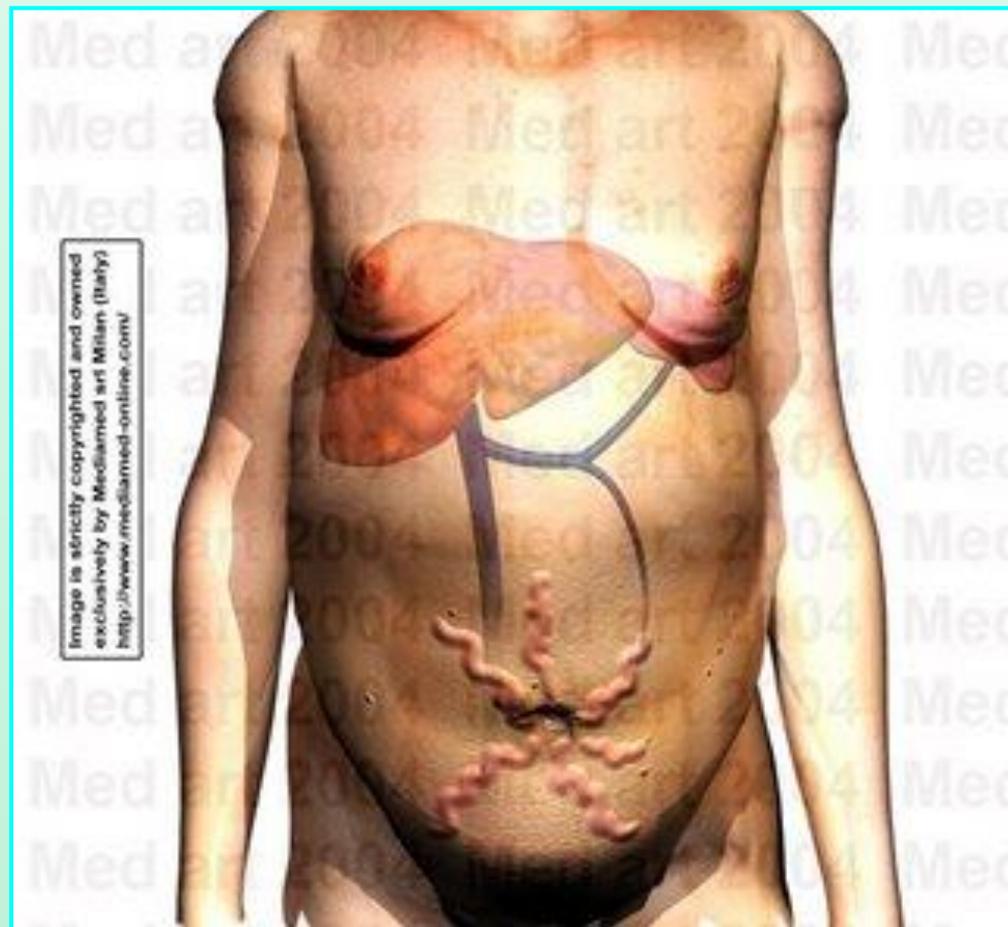
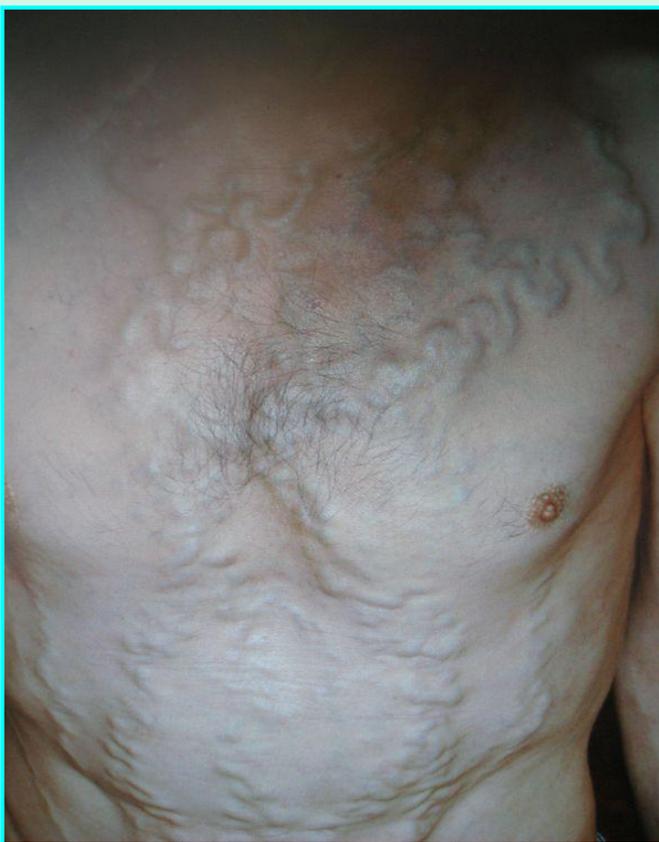
- 1. Наличие у матери ребенка "носительства" HBsAg**
 - Острый гепатит развивается у 10% инфицированных новорожденных
 - Хронический гепатит развивается у 90% инфицированных новорожденных
- 2. Частое инфицирование мутантными штаммами HBV и 1 b генотип**
- 3. Частое отсутствие специфических антител при обнаружении генетических маркеров HCV, HBV в ПЦР**
- 4. Морфологическая картина: преобладание фиброза над воспалением**
- 5. Низкая эффективность противовирусной терапии**
- 6. Большая частота развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, летальных исходов (при врожденном ХГВ – 25%)**

ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЕННОГО ХГ

4. Нет четкой клиники – умеренная гепатомегалия, редко спленомегалия, диспепсический с-м, нет астеновегетативного с-ма, внепеченочных знаков, умеренное повышение АЛТ ("биохимические" обострения)
5. Преобладание фиброза над воспалением
6. Низкая эффективность противовирусной терапии
7. Часто цирроз, карцинома, летальный исход (при врожденном ХГ В — 25%)



Гепатомегалия, асцит, «голова медузы»



Гепатомегалия, асцит



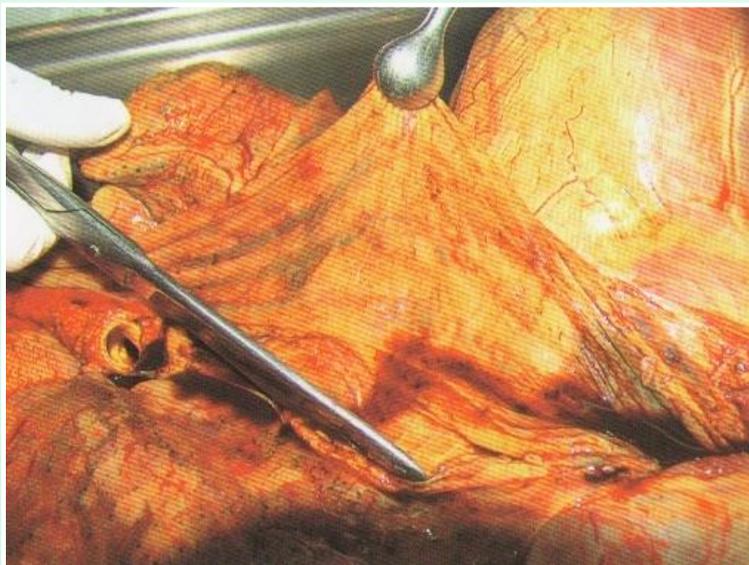


**Хронический гепатит
С
с исходом в
декомпенсированный
цирроз печени -
асцит**

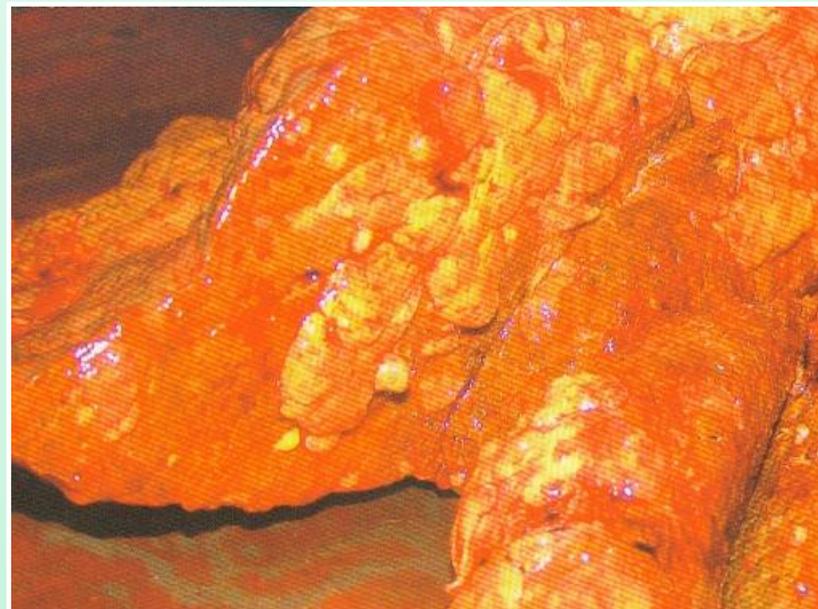


**Хронич. гепатит В с
исходом в
декомпенсированный
цирроз печени -
желтуха, асцит.
Выражен рисунок
подкожных вен**

**декомпенсированный
цирроз печени**



**Цирроз-рак.
секционный материал**



**Цирроз печени.
секционный материал**

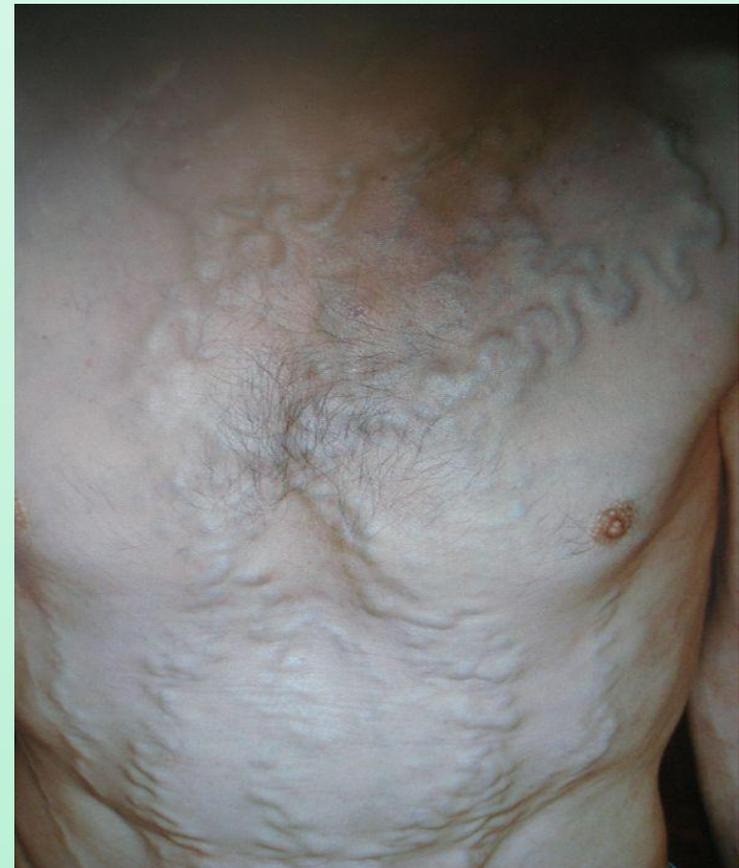
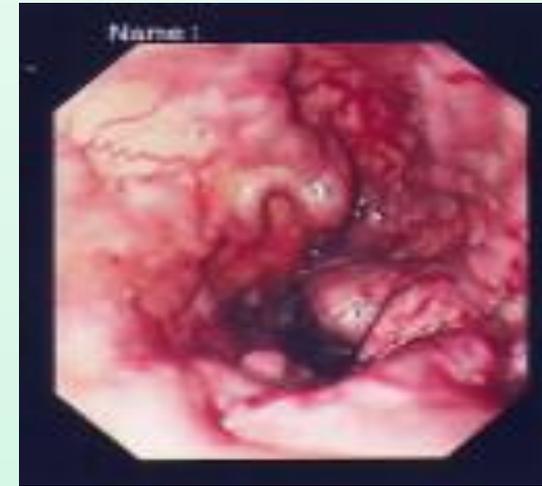
ИСХОДЫ ХГ

1. Благоприятный (возможен при ХГ В)

- Стадия активного процесса 1-4 года
- Сероконверсия HBeAg анти-Hbe (переход в "здоровое" носительство HbsAg у 5-10% в год)
- спонтанная элиминация HBsAg (у 1-2% в год);

2. Неблагоприятный — цирроз, гепатоцеллюлярная карциномы

3. Микст-инфекция — HDV, HCV, ГВИ и др.



АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ХГ

1. Эпидемиологическая диагностика

– Выявление среди контактных «носителей» HBV, HCV и др. гепатотропных вирусов

2. Клиническая диагностика

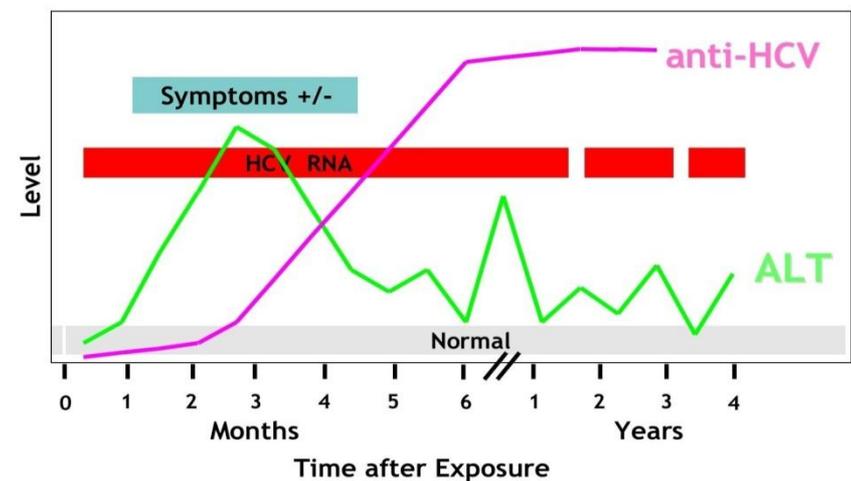
– Выделение ведущего клинического синдрома

– Определение перечня заболеваний, сопровождающихся этим синдромом

– Проведение дифференциального диагноза

3. Лабораторная диагностика

Acute HCV Infection Evolving to Chronic Infection



Ведущий синдром: «ДЛИТЕЛЬНАЯ ГЕПАТОМЕГАЛИЯ»
ПЕРЕЧЕНЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ГЕПАТОМЕГАЛИЕЙ

Инфекционные заболевания	Неинфекционные заболевания
Вирусные гепатиты В, С, D, F, G, TTV и др.	Болезнь Вильсона-Коновалова
Хронические герпесвирусные инфекции: ИПГ, ЦМВИ, ЭБВИ	Недостаточность α 1-антитрипсина
ВИЧ-инфекция	Аутоиммунный гепатит
Хронический токсоплазмоз	Лекарственный гепатит
Грибковый гепатит	Врожденный фиброз печени
Хронические хламидиозы	Первичный билиарный цирроз печени
Бактериальный хронический сепсис	Первичный склерозирующий холангит
Хроническая энтеровирусная инфекция**	Гемохроматоз
Хроническая аденовирусная инфекция**	Онкогематологические заболевания**
Эхинококкоз печени**	Хронические заболевания ЖКТ
	Опухоли печени**

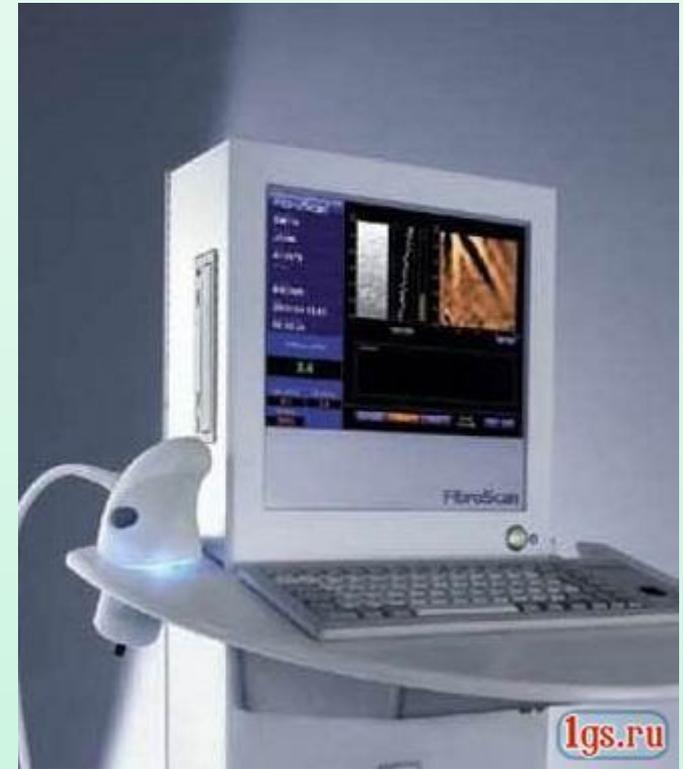
ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ХГ

- ОАК, ОАМ
- Биохимический анализ
- Маркеры вирусных гепатитов (ИФА, ПЦР)
- ВНК, генотипирование (HCV, HBV)
- По показаниям — **пункционная биопсия печени**
- УЗИ, гепатосцинтиграфия, фибросканирование
- Иммунограмма
- Маркеры оппортунистических инфекций (ИФА, ПЦР)
- По пок-м — диагностика хронических заболеваний печени



ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ХГ

- ОАК, ОАМ
- Биохимический анализ
- Маркеры вирусных гепатитов (ИФА, ПЦР)
- ВНК, генотипирование (HCV, HBV)
- По показаниям — пункционная биопсия печени
- УЗИ, гепатосцинтиграфия, **фибросканирование**
- Иммунограмма
- Маркеры оппортунистических инфекций (ИФА, ПЦР)
- По пок-м — диагностика хронических заболеваний печени



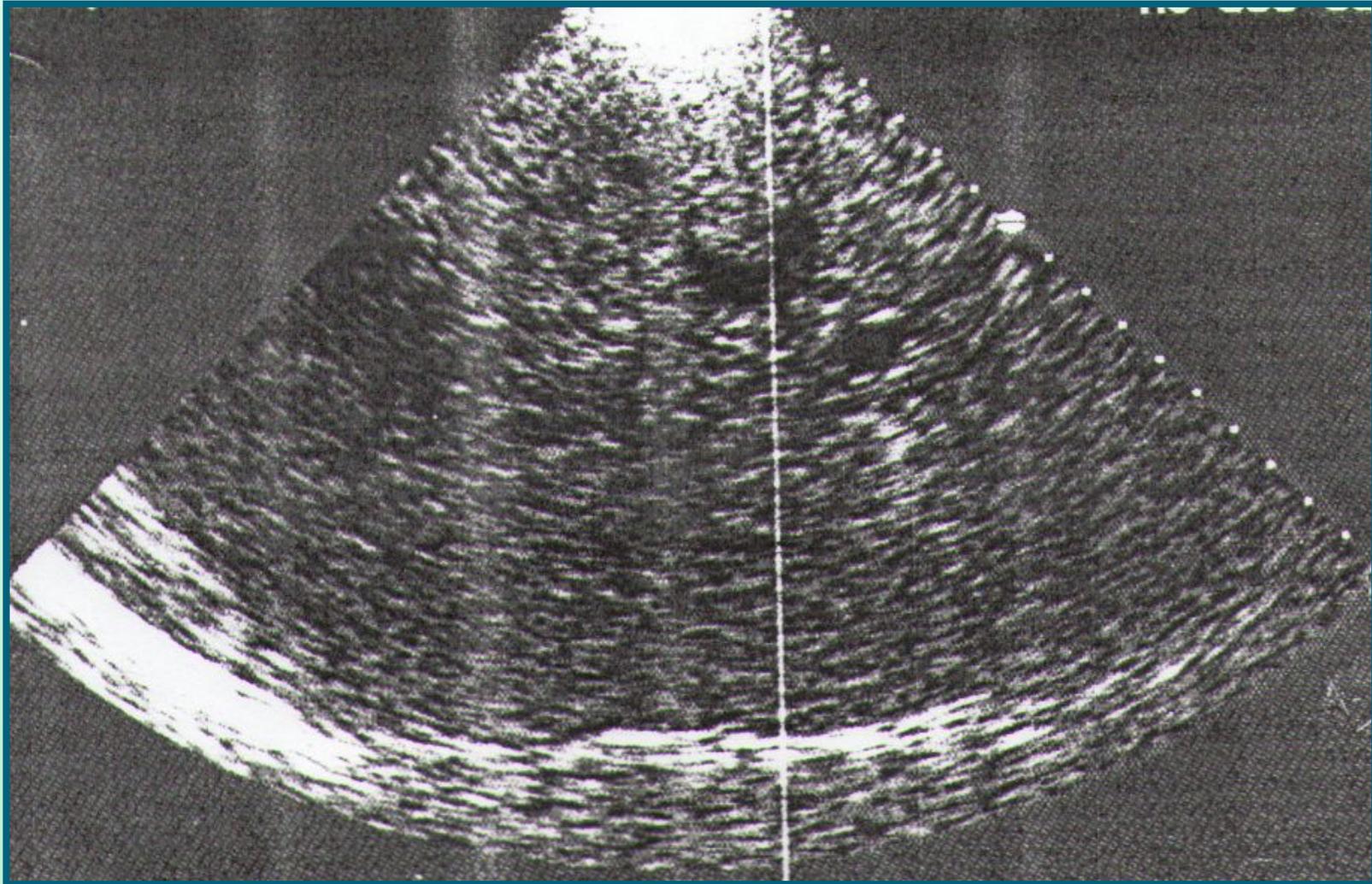
МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ

Серологические маркеры, ПЦР	Хронический гепатит	
	Обострение	Ремиссия
HBV-инфекция		
HBsAg	+	+
антиHBs	-	-
HBeAg	+	-
анти-HBe	-	+
анти-HBc IgM	++	-
анти-HBc IgG	+	++
ДНК HBV	++	±
HCV-инфекция		
анти-HCVcor IgM	++	+
анти-HCVcor IgG	+	++
анти-HCV NS _{3,4,5} IgG	++	+
РНК HCV	++	±
HDV-инфекция		
анти-HDV IgM	++	-
анти-HDV IgG	+	++
РНК HDV	++	±

ЭТАПЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА

- 1. Первичная синдромная диагностика**
- 2. Дифференциальная диагностика**
- 3. Рутинные лабораторные исследования:**
 - энзимные тесты**
 - белковые пробы**
 - показатели обмена билирубина**
- 4. Серологическая диагностика**
- 5. ПЦР**
- 6. Пункционная биопсия печени**
- 7. УЗИ печени**
- 8. Гепатосцинтиграфия**
- 9. Специальные исследования при подозрении на др. заболевания**

УЗИ печени больного ХГ



Гепатосцинтиграмма больного ХГ



ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ

1. Этапное лечения

- Стационар (специализированный гепатологический центр)
- Поликлиника

2. Противовирусная терапия

3. Сопроводительная терапия

Показания к противовирусной терапии

- Признаки активной репликации вируса
- Высокая биохимическая активность (повышение АЛТ в 1,5 и более раз) на протяжении 6 мес.
- Некровоспалительные изменения и фиброз в пунктате печени
- При ХГС возможно начало лечения при нормальной активности АЛТ
- При ХГВ+D лечение начинают после углубленного обследования и пункционной биопсии

Основные задачи противовирусной терапии при ХГ

- **Подавление активной репликации вируса-возбудителя**
- **Нормализация активности трансаминаз**
- **Уменьшение активности хронического воспалительного процесса в ткани печени**
- **Предупреждение прогрессирования процесса и формирования цирроза печени !**

Прогностические факторы эффективности противовирусной терапии у детей

- **"Дикий" штамм вируса (HBeAg-позитивный)**
- **Не 1b генотип HCV**
- **"Горизонтальный" путь инфицирования**
- **Женский пол**
- **Небольшая продолжительность заболевания (от 6 мес. до 2 лет)**
- **Высокая активность трансаминаз (более чем в 2–5 раз выше нормы) перед началом терапии**
- **Низкая концентрация вируса в крови**
- **Выраженные гистологические изменения в печени при отсутствии ЦП**
- **Отсутствие ИДС**
- **Отсутствие дельта-суперинфекции**

Препараты противовирусной терапии

1. Интерфероны ИФН $\alpha 2b$

- Дети младше 2 лет — свечи виферон
- Дети старше 2 лет — роферон А, интрон А, реаферон-ЕС-липид, реальдирон, лайферон и др.
- Дети старше 3-х лет ПегИнтрон

2. Вироцидные препараты

- ХГВ — ламивудин (детям старше 3 лет), фосфоглив
- ХГС — ремантадин (детям старше 7 лет), рибавирин (старше 3-х лет), фосфоглив



ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

К ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ ПРИ ХГ У ДЕТЕЙ

1. Абсолютные

- **Психозы, эписиндром**
- **Выраженные нейтро- и тромбоцитопения
(нейтрофилы < 1500 в мм^3 , Тр < 100000 в мм^3)**
- **Декомпенсированный цирроз печени**

2. Относительные

- **Возраст младше 2 лет (кроме виферона)**
- **Декомпенсированный диабет**
- **Аутоиммунные заболевания**

Схемы интерферонотерапии

1. Монотерапия ИФН

- ХГВ, ХГВ + D — 5 млн МЕ/м² 3 раза в нед. 12 мес.
- ХГС — 3 млн ЕД/м² 3 раза в нед. 6 мес. (2 и 3 генотипы) или 12 мес. (1 генотип); доказана эффективность ежедневного введения

2. Монотерапия ламивудином — при ХГ В 12-24 мес. (быстро развивается резистентность)

Методы повышения эффективности ИФН-терапии

- Изменение режима монотерапии ИФН
- Комбинированная противовирусная терапия назначается при 1 генотипе ВГС и через 3-6 месяцев лечения при других генотипах HCV, сохраняющейся активности АЛат и обнаружении в крови РНК-HCV или ДНК-HBV:

Схемы комбинированная терапия

- ХГС — ИФН + ремантадин (старше 7 лет)
- ХГС — ИФН + рибавирин (старше 3 лет)
- ХГВ — ИФН + ламивудин (старше 3 лет)

Показания к использованию рибавирина

(Решение МЗиСР РФ №31-3-413285 от 12.05.2011)

I. Лечение больных хроническим гепатитом С, которым ранее лечение не проводилось:

- при отсутствии признаков декомпенсации заболевания печени,
- при наличии повышенной активности АЛТ,
- серопозитивные к РНК HCV,
- при наличии фиброза или выраженной воспалительной активности

Показания к использованию рибавирина

(Решение МЗиСР РФ №31-3-413285 от 12.05.2011)

II. Лечение больных хроническим гепатитом С, ранее получавших монотерапию интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b, оказавшуюся неэффективной:

- **при отсутствии признаков декомпенсации заболевания печени,**
- **при сохранении повышенной активности АЛТ,**
- **серопозитивные к РНК HCV,**
- **при наличии фиброза или выраженной воспалительной активности**

Показания к использованию рибавирина

- III. Лечение больных хроническим гепатитом С, ранее получавших лечение интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b и имевших благоприятный ответ на проведенную терапию (нормализация активности АЛТ к концу лечебного курса):**
- **при развитии рецидива у больных**

Способ применения Рибавирина

- Рибавирин применяется только в сочетании с интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b
- Рибавирин применяется детям старше 3-х лет
- Доза рибавирина (ребетол):
15 мг/кг/сут внутрь во время еды,
в два приема (утром и вечером)

Способ применения Пегинтрона

(Решение МЗиСР РФ №31-3-413285 от 12.05.2011)

- Доза 60 мкг/м²/нед п/к

Формула Мостеллера для определения площади поверхности тела

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{масса тела (кг)} \times \text{рост (см)}}{3600}}$$

Показатели эффективности лечения с использованием комбинированной схемы терапии

- **Через 12 недель вирусная нагрузка снизилась в 100 и более раз по сравнению с исходным уровнем**
- **Через 24 недели РНК HCV перестала определяться в крови**

● **Курс лечения:**

✓ **НСV генотип 1 – 1 год**

✓ **НСV генотип 2 и 3 – 24 недели**

✓ **НСV генотип 4 – 1 год**

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ГЕПАТИТОВ

При перинатальных гепатитах используется Виферон.

Суточная доза

- – 3 млн. МЕ/м² поверхности тела – 10 дней ежедневно 2 раза в сутки, затем 3 раза в неделю;
- – до 1 года: Виферон-1 по 2 свече утром и 1 свече вечером;
- – с 3-5 мес. жизни: Виферон-1 по 2 свече 2 раза в сутки;
- – с 5-9 мес. жизни: Виферон-2 по 1 свече 2 раза в сутки;
- – с 9 мес. жизни: Виферон-3 по 1 свече утром и по 1 свече вечером.

Длительность курса

при перинатальных гепатитах В и С – 6-9 месяцев

Алгоритм ИФН-терапии



Лечение α-ИФН в течение 3-х месяцев

Определение РНК HCV, ДНК HBV, активности АЛТ

Положительной динамики **НЕТ**

Лечение прекратить

Комбинированная терапия в течение 3-х месяцев

При лечении Вифероном – перевести на Роферон-А

Определение РНК HCV, ДНК HBV, активности АЛТ

Положительной динамики **НЕТ**

Положительная динамика **есть**

Лечение прекратить

Продолжить лечение в течение 3-х месяцев по индивидуальной схеме

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ХГ

- **Лечебное питание**
- **Охранительный режим**
- **Дезинтоксикационная терапия – обильное питье, в/в кап. инфузии**
- **Гепатопротекторы — урсосан, хофитол, фосфоглив, гептрал, гепа-мерц, галстена и др.**
- **Желчегонные — фламин, берберин и др.**
- **Адсорбенты желчных кислот — холестирамин, билигнин и др.**
- **Иммунокорригирующая терапия под контролем иммунограммы — полиоксидоний, ликопид и др.**
- **Витаминно-минеральные комплексы**
- **Энтеросорбенты**
- **Пробиотики, пребиотики**
- **Лечение сопутствующей полиорганной патологии, оппортунистических инфекций**

Критерии эффективности противовирусной терапии

1. Частичная ремиссия:

- снижение уровня репликации вирусов по данным ИФА и ПЦР
- нормализация или существенное снижение АЛТ
- улучшение гистологической картины печени (при проведении повторной биопсии печени)

2. Первичная ремиссия

- два последовательных нормальных показателя АЛТ в процессе лечения с интервалом не менее 2-х недель
- исчезновение РНК HCV или ДНК HBV к концу терапии

3. Полная ремиссия (оценивается после завершения лечения):

- **исчезновение маркеров репликации по результатам ИФА и ПЦР**
- **нормализация АлАТ**
- **снижение гистологической активности на 2 балла и более при оценке по Кноделлю и отсутствие прогрессирования фиброза**

4. Стабильная ремиссия:

- **сохранение полной ремиссии через 6-12 месяцев после окончания лечения**

5. Длительная ремиссия

- **нормальные показатели АлТ**
- **отсутствие РНК HCV, ДНК HBV в течение 24 месяцев после окончания терапии**

6. Прекращение ремиссии (рецидив)

- **повышение уровня АлТ**
- **появление нуклеиновой кислоты возбудителя ХГ**
- **ранний – выход больного из состояния ремиссии в ходе лечения**
- **поздний – выход больного из состояния ремиссии после отмены терапии**

7. Отсутствие ремиссии

СНЯТИЕ С УЧЕТА БОЛЬНЫХ

- 1. С хроническим гепатитом В – при стабильной полной ремиссии сроком не менее 2 лет при исчезновении из крови HBsAg и появлении anti-HBs**
- 2. С хроническим гепатитом D – при полной стабильной ремиссии с исчезновением HBsAg и появлением anti-HBs в течение 2-х лет**
- 3. С хроническим гепатитом С – показано постоянное наблюдение даже при полной стабильной ремиссии.**

Благодарю за внимание!!!

