

Министерство здравоохранения Республики Казахстан

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ У ДЕТЕЙ

Баешева Динагуль Аяпбековна - д.м.н. зав. кафедрой
детских инфекционных болезней АО «Медицинский
университет Астана», внештатный детский
инфекционист МЗ РК

Т. 87013806010; E-mail: baesheva_dina@mail.ru



«Нам удалось добиться заметного прогресса в деле улучшения здоровья нации. Для повышения эффективности сферы здравоохранения реформирована ее система организации, управления и финансирования. За последние пять лет материнская смертность снизилась почти в 3 раза, в полтора раза возросла рождаемость. ..Ежегодно увеличивается объем финансирования здравоохранения,

во всех регионах страны создаются необходимые условия для получения качественных медицинских услуг.

Ускоренными темпами развивается

национальная скрининговая система, которая позволяет выявлять и предотвращать заболевания на ранних стадиях.

введено бесплатное и льготное лекарственное обеспечение.

Продолжительность жизни выросла почти до 70 лет.

с 1997 года по всей республике построено ...758 больниц и других объектов здравоохранения...»

Из Послания Главы государства Н.А. Назарбаева народу Казахстана «СТРАТЕГИЯ «КАЗАХСТАН-2050»: новый политический курс состоявшегося государства» от 14 декабря 2012 года

Глава государства абсолютно точно определил основные направления развития здравоохранения. Это профилактика, ранее выявление заболеваний и доступность медицинской помощи для всех слоев населения страны.

ВОЗ – в XXI веке роль инфекций в патологии человека будет возрастать

1

Парентеральные вирусные гепатиты являются одной из самых серьёзных проблем современного здравоохранения во всем мире

2

По данным ВОЗ ежегодно от вирусного гепатита умирает около 1 млн. человек и предположительно 500 млн. страдают от ХВГ

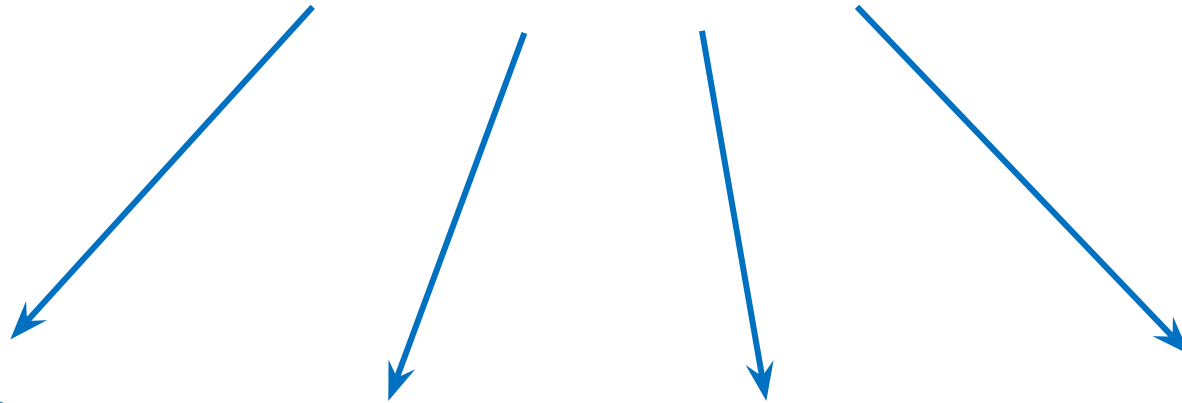
3

Несмотря на стойкое снижение показателей заболеваемости острыми гепатитами А, В и С, хронические гепатиты имеют отчетливую тенденцию к нарастанию. В последние годы рост ХГ, главным образом, происходит за счет ВГС.

ВОЗ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЙ КОМИТЕТ EB130/35 Add.2

Сто тридцатая сессия 1 декабря 2011 г.

**Ассамблея здравоохранения приняла резолюцию WHA63.18,
комплексного подхода к профилактике и мерам борьбы. Работа
Секретариата разворачивается по четырем стратегическим направлениям.**



**Стратегическое направление 1:
повышение осведомленности и мобилизация ресурсов.**

**Стратегическое направление 2:
информационная основа для политики и действий.**

**Стратегическое направление 3:
профилактика передачи.**

**Стратегическое направление 4:
скрининг, уход и лечение.**

Вопросы здравоохранения остаются приоритетом государственной политики Республики Казахстан, приняты реальные шаги к разработке программ профилактики и лечения социально значимых заболеваний

**КОДЕКС РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН О
ЗДОРОВЬЕ НАРОДА И СИСТЕМЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

(с изменениями и дополнениями по состоянию на
15.04.2013 г.)

**Государственная программа
развития здравоохранения Республики Казахстан
«Саламатты Қазақстан» на 2011 – 2015 годы
УТВЕРЖДЕНА Указом Президента Республики Казахстан
от 29 ноября 2010 года № 1113**

**Послания Главы государства Н.А. Назарбаева
народу Казахстана
«СТРАТЕГИЯ «КАЗАХСТАН-2050»**

**Постановления Правительства РК от 4 декабря 2009
№2018 «Об утверждении Перечня социально значимых
заболеваний, представляющих опасность для
окружающих»**

**Нормативные
правовые акты
Республики
Казахстан**

**Имеется нормативная база адекватная современному состоянию проблемы ,
которая регламентирует профилактические и противоэпидемиологические
мероприятия по парентеральным вирусным гепатитам**

**Нормативные
правовые акты
Республики
Казахстан**

**Постановления Правительства РК от 12.01.2012 №33 «Об
утверждении Санитарных правил «Санитарно-
эпидемиологические требования к организации и
проведению санитарно противоэпидемических
(профилактических) мероприятий по предупреждению
инфекционных заболеваний»**

**Постановления Правительства РК от 15.12.2009
№2163 «Об утверждении перечня
гарантированного объема бесплатной медицинской
помощи» Статья №5: о помощи больным с
вирусными гепатитами**

**Приказ МЗ РК № 239 от 7.04.2010 г. «Об
утверждении протоколов диагностики лечения»**

**Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики
Казахстан от 30 апреля 2011 года № 248
О главных внештатных специалистах
Министерства здравоохранения Республики
Казахстан**

Алгоритм ведения пациента с ВГ

СОГЛАСНО (приказа МЗ РК №92)



Скрининг детей и взрослых на ВГВ и ВГС

Организации ПМСП (ВОП, участковый врач)

Стационар



Госпитализация пациентов острых и при обострении хронических форм

Обследование контактных при подтверждении диагноза ВГ



Анкетирование и профилактика

Диагностика
ИФА, ПЦР, б/х исследований и др.

КИЗ

(терапевт, г/э)

При сложных случаях для дообследования и определения показаний к ПВТ



Гепатоцентр

1. Подача экстренного извещения при положит. результатах
2. Внесение данных в регистр по скринингу
3. Заполнение карта учета больного ВГВ и С и передача его в гепатоцентр
4. Направление в гепатоцентр

ННМЦ (взрослые)

НИИКиВБ (взрослые)

НЦПи ДХ (дети)

НЦМид (дети)

1. Комиссия УЗ по назначению ПВТ
2. Формирование листа ожидания
3. Выписка рецептов на получение ПВТ
4. Мониторинг ПВТ с занесением данных в карту учета больного ВГВ и С

При подтверждении диагноза ХВГВ и ХВГС и наличии показаний к ПВТ госпитализация пациента в инфекционный стационар (гастроотделение) или дневной стационар на первые инъекции под контролем специалиста

Ситуация в РК по гепатологическим кабинетам (центрам)

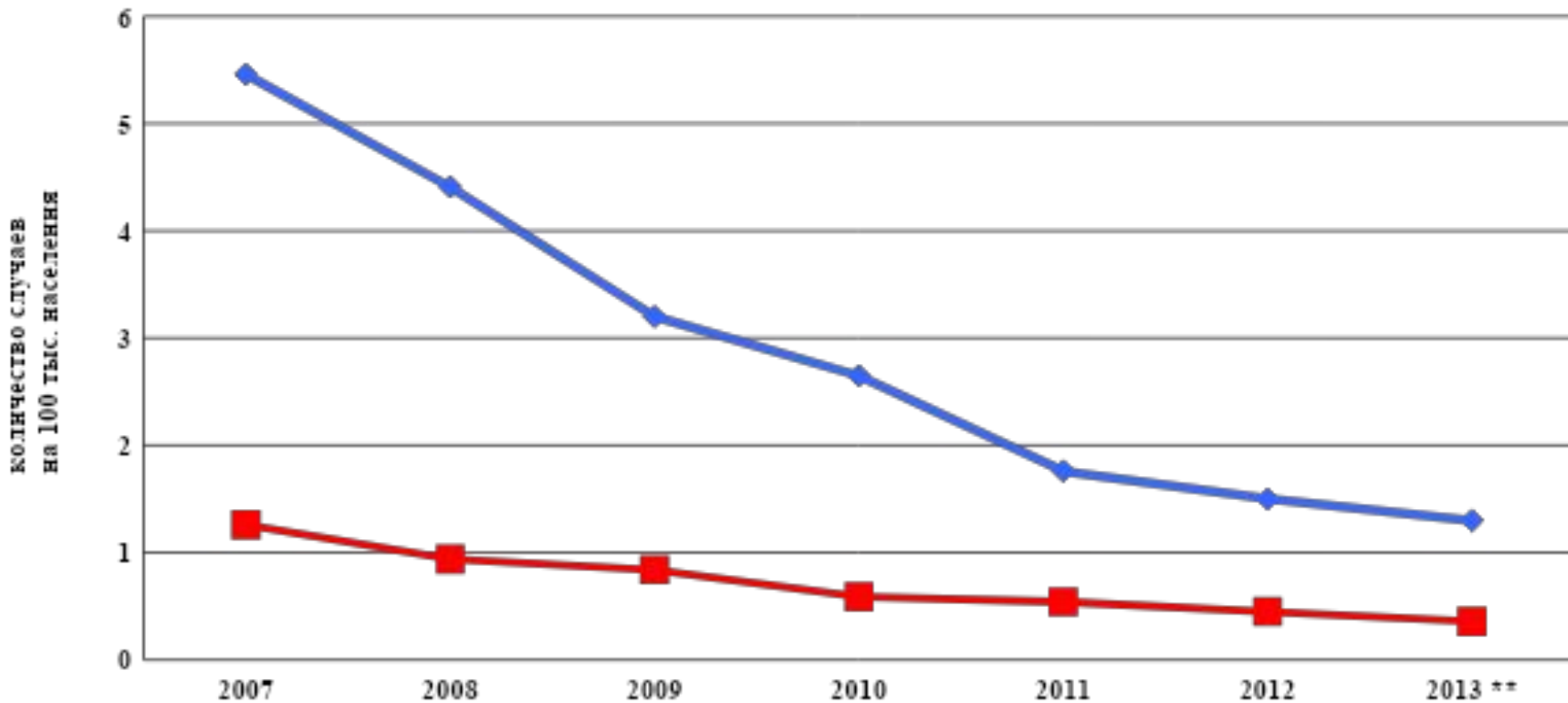
- г.Астана
- г.Караганда
- Г.Актобе
- г.Кокшетау
- г.Уральск
- г.Актау
- г.Кызылорда
- г.Тараз
- г.Атырау
- г.Усть-Каменогорск, г. Семей
- г.Павлодар
- **г.Костанай-отсутствует**



Отдельно взрослый/детский

- г.Алматы
- г.Шымкент
- г.Петропавловск

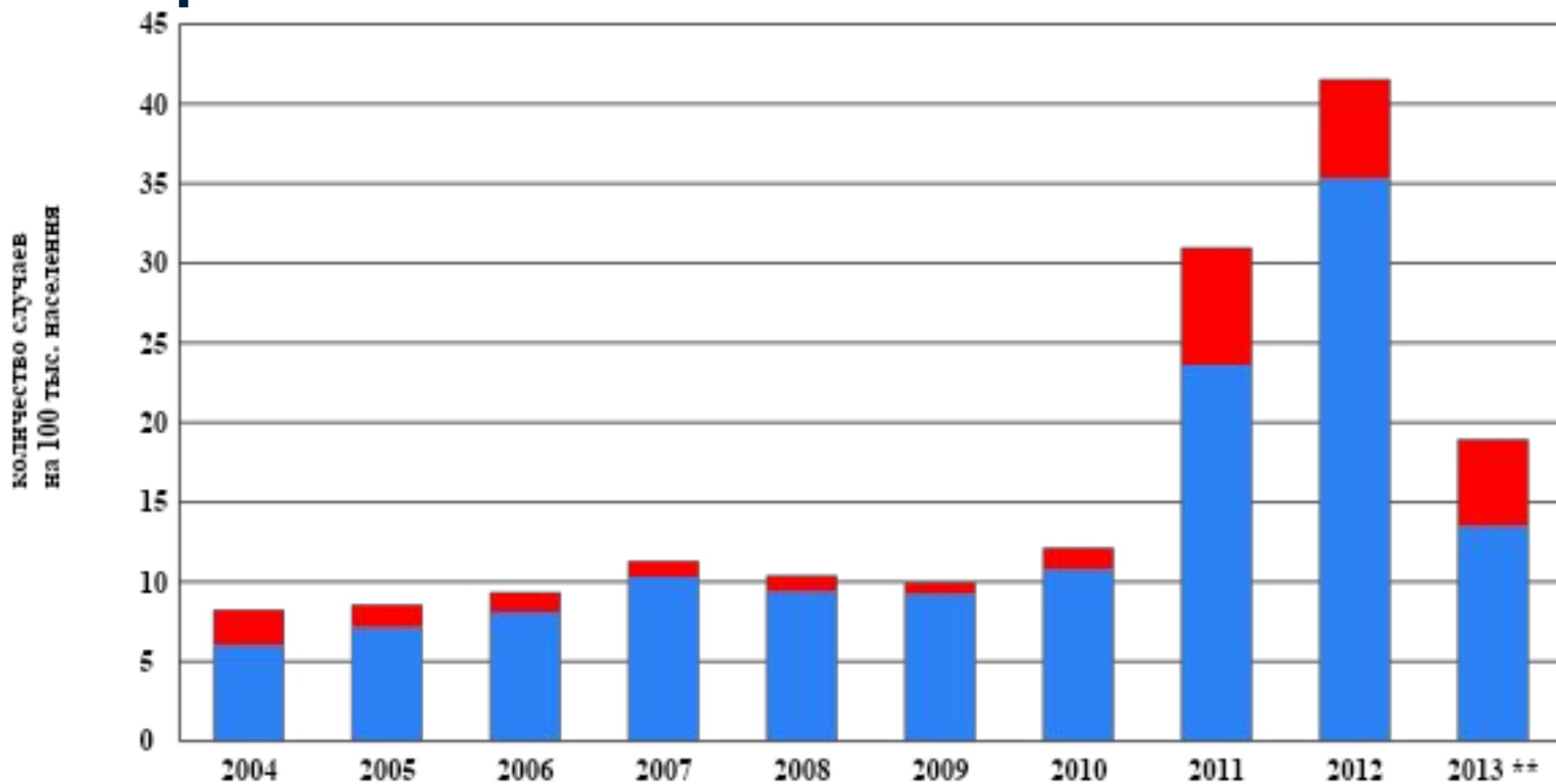
Острые вирусные гепатиты В, С впервые выявленные в РК за 2007-2013 гг.*



* НЦП санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга КГСЭН МЗ РК, сравнительные данные по инфекционной заболеваемости РК за 2007 – 2013 гг.

** Данные за 2013 год были взяты за 5 месяцев (январь – май) С 1998 года в Республике Казахстан внедрена вакцинация против вирусного гепатита В детей с первых дней жизни (3 дозы до 1 года), медицинских работников и лиц, получивших переливание крови. В результате чего, за последние 10 лет заболеваемость острым вирусным гепатитом В в республике имеет стойкую тенденцию к снижению.

Хронические вирусные гепатиты, всего впервые выявленные в РК за 2004-2013 гг.*



* НЦП санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга КГСЭН МЗ РК, сравнительные данные по инфекционной заболеваемости РК за 2004 – 2013 гг.

** Данные за 2013 год были взяты за 5 месяцев (январь – май)

Парентеральные хронические гепатиты

В рамках перечня гарантированного объема бесплатной медицинской помощи, утвержденного с 2011 года за счет средств республиканского бюджета, строго по показаниям, противовирусную терапию (далее – ПВТ) получают все категории граждан (дети и взрослые) с диагнозами хронические гепатиты В и С.

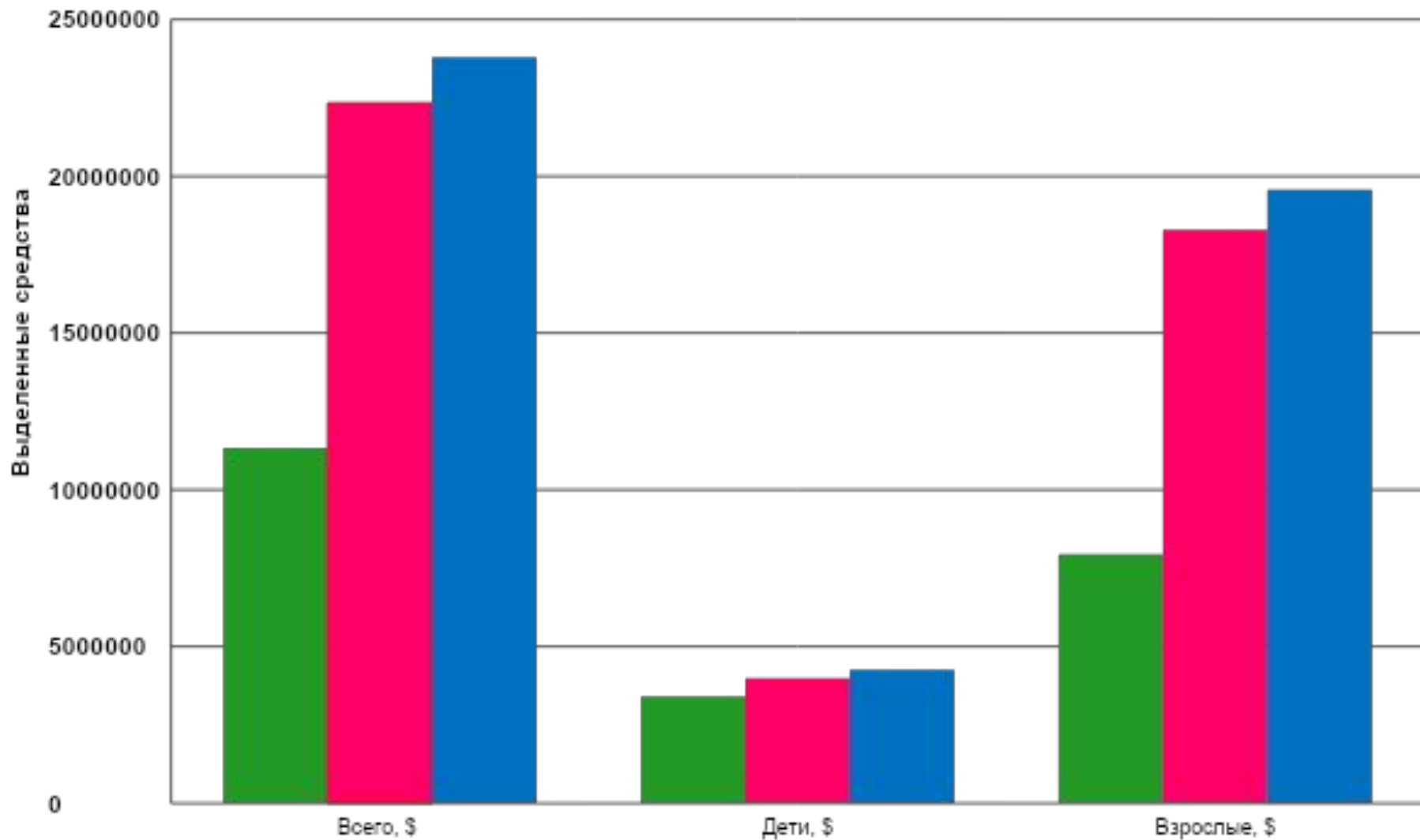


**Постановление Правительства Республики Казахстан
от 15 декабря 2009 года № 2136
Об утверждении перечня гарантированного
объема бесплатной медицинской помощи**

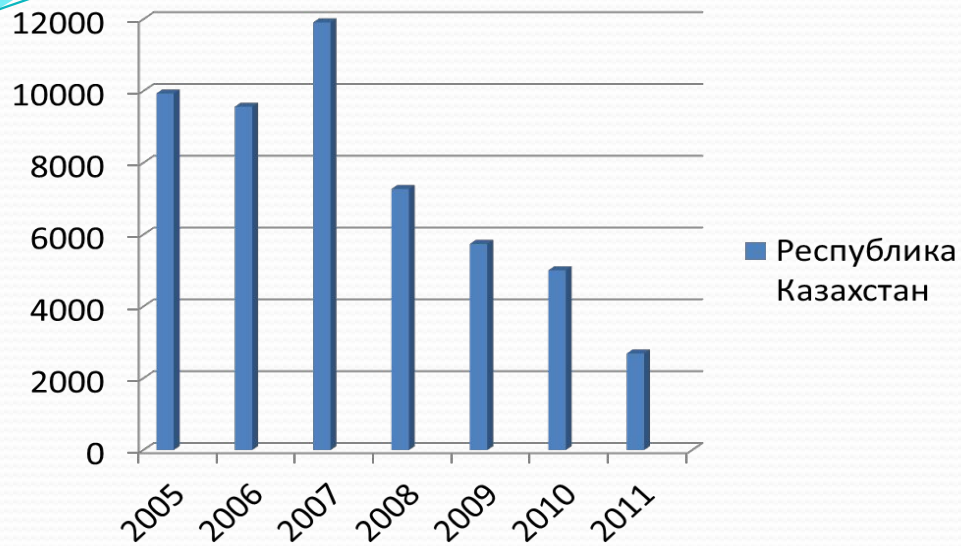
Перечень лекарственных средств и изделий медицинского назначения для бесплатного обеспечения населения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи на амбулаторном уровне с определенными заболеваниями (состояниями) и специализированными лечебными продуктами

<p>Пегинтерферон - альфа 2 b, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций;</p> <p>Пегинтерферон - альфа 2 а, раствор для инъекций в шприц – тубике;</p> <p>Пегинтерферон альфа 2 b, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекции;</p> <p>Рибавирин, капсула, таблетка;</p>
<p>Интерферон - альфа 2 b, порошок лиофилизированный для приготовления инъекционного раствора/ шприц – тубик/шприц-ручка;</p> <p>Пегинтерферон - альфа 2 b, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций/шприц-ручка;</p> <p>Рибавирин капсула, таблетка, раствор для приема внутрь;</p>

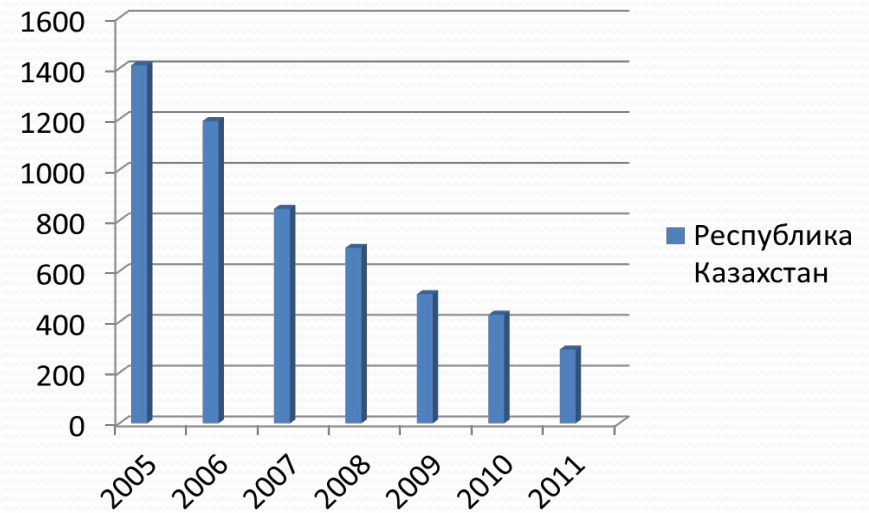
Выделенные средства на ПВТ



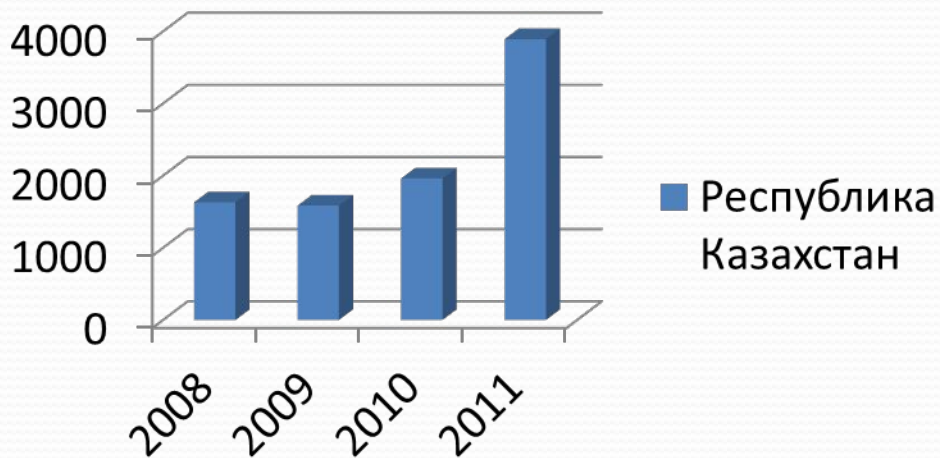
Вирусный гепатит



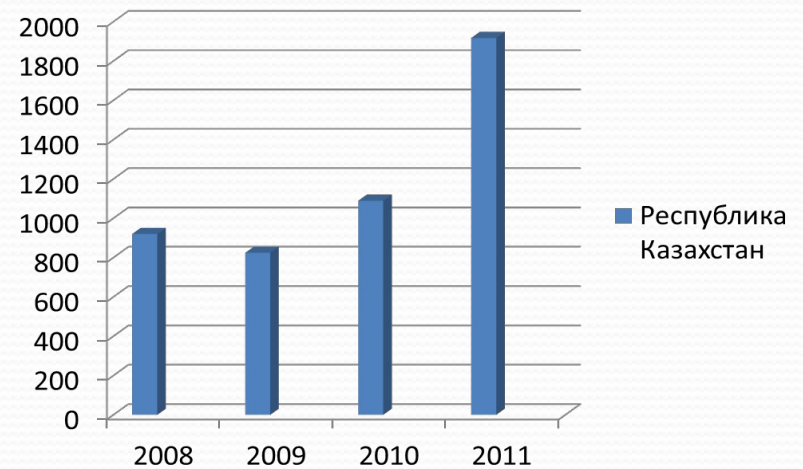
Вирусный гепатит В



Хронический вирусный гепатит



Вирусный гепатит С



Приказ 92

от 17.02.2012

ПРАВИЛА ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ

В соответствии с постановлением Правительства Республики Казахстан №33 от 12 января 2012 года об утверждении санитарных правил «Санитарно-эпидемические требования организации и проведения санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий по предупреждению инфекционных заболеваний»

Приказ И.о. Министра здравоохранения Республики
Казахстан от 17.02. 2012 года № 92

□ **Настоящие Правила** обследования и лечения больных вирусными гепатитами (далее - Правила)

определяют порядок обследования и лечения пациентов с ХВГ или подозрением на их наличие в рамках ГОБМП

□ **К хроническим вирусным гепатитам относятся:**

-хронический вирусный гепатит В (далее - ХГВ),

-хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом, или хронический вирусный гепатит Д (далее - ХГД) и

-хронический вирусный гепатит С (далее - ХГС)

Приказ И.о. Министра здравоохранения Республики
Казахстан от 17.02. 2012 года № 92

**К обследованию и лечению пациентов с хроническими
вирусными гепатитами и подозрением на них**

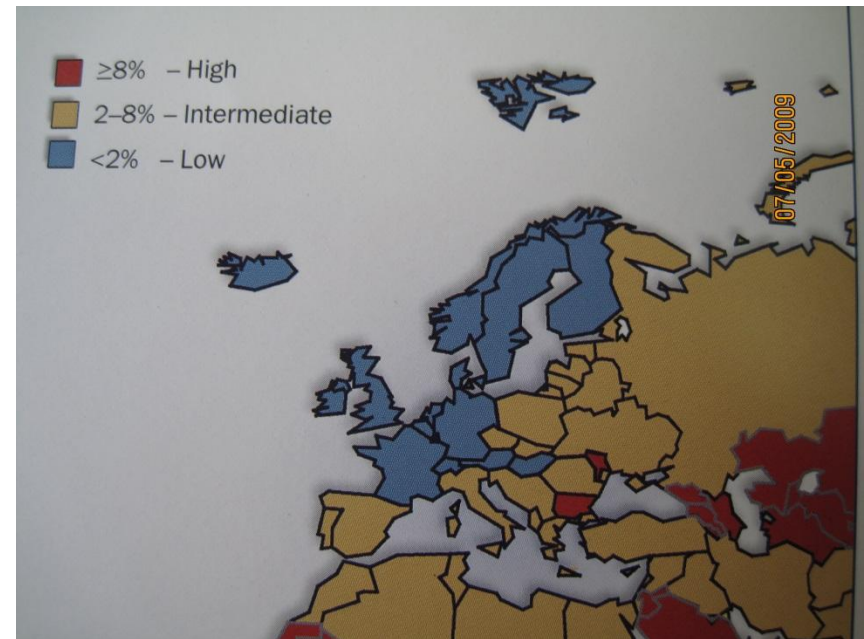
на уровне специализированной медицинской помощи,
допускаются врачи по специальности «гастроэнтерология»
или «инфекционные болезни»,

освоившие программы ПК по вопросам гепатологии,

и имеющие документы об образовании, выдаваемого
республиканскими организациями здравоохранения,
определяемыми уполномоченным органом в области
здравоохранения

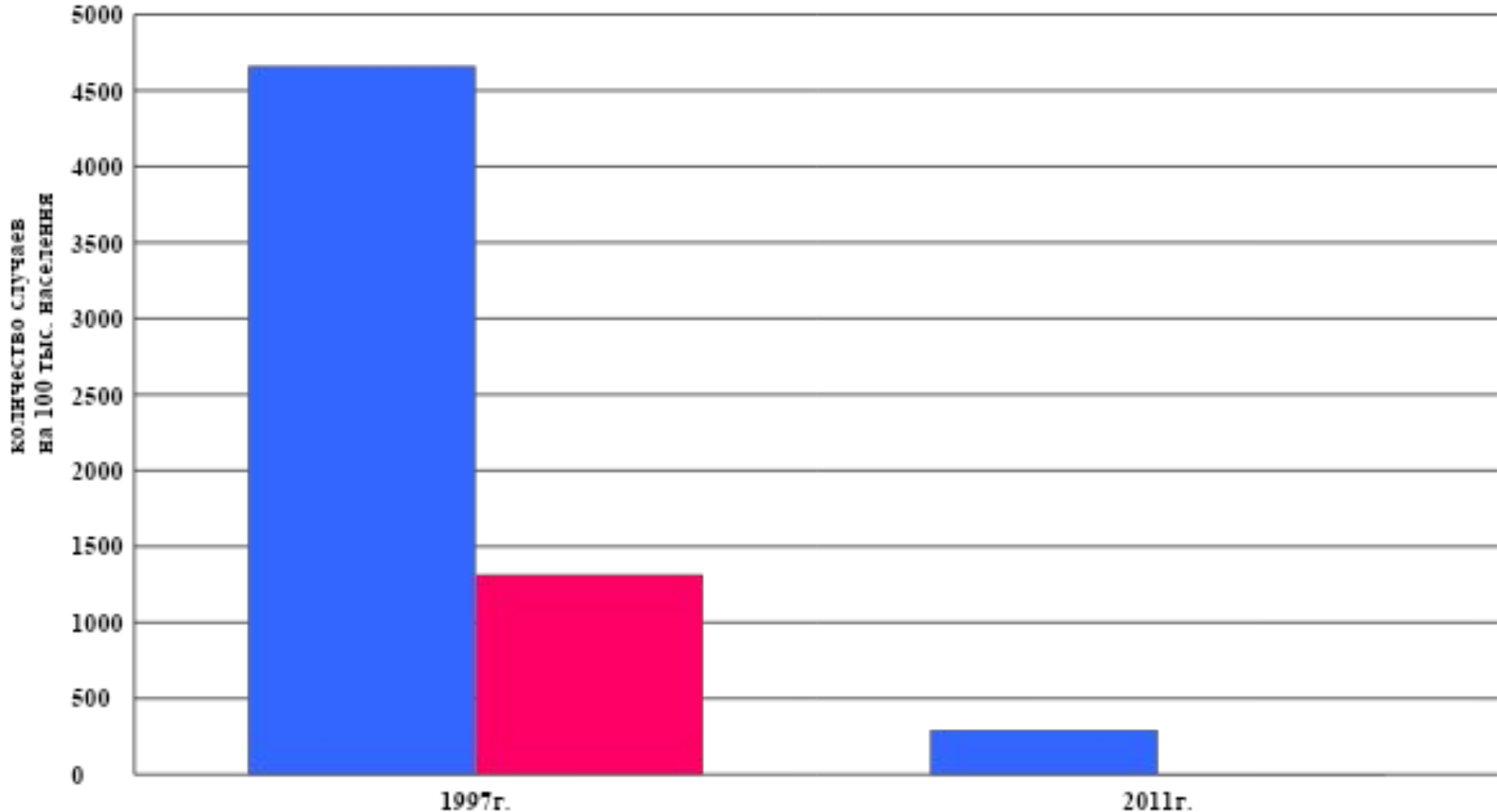
Эпидемиология

- Распространен глобально
- Источник инфекции – больной человек и вирусоносители
- Парентеральный механизм заражения
- Пути передачи: парентеральный, половой, гемоконтактный, вертикальный (1%, чаще от мам HBeAg положительных)



Превалентность в Европе

Вакцинация против ВГВ в РК



С 1998 года в Республике Казахстан внедрена вакцинация против вирусного гепатита В детей с первых дней жизни (3 дозы до 1 года), медицинских работников и лиц, получивших переливание крови. В результате чего, за последние 10 лет заболеваемость острым вирусным гепатитом В в республике имеет стойкую тенденцию к снижению.

Частота основных путей инфицирования HIV по материалам ГКИБ

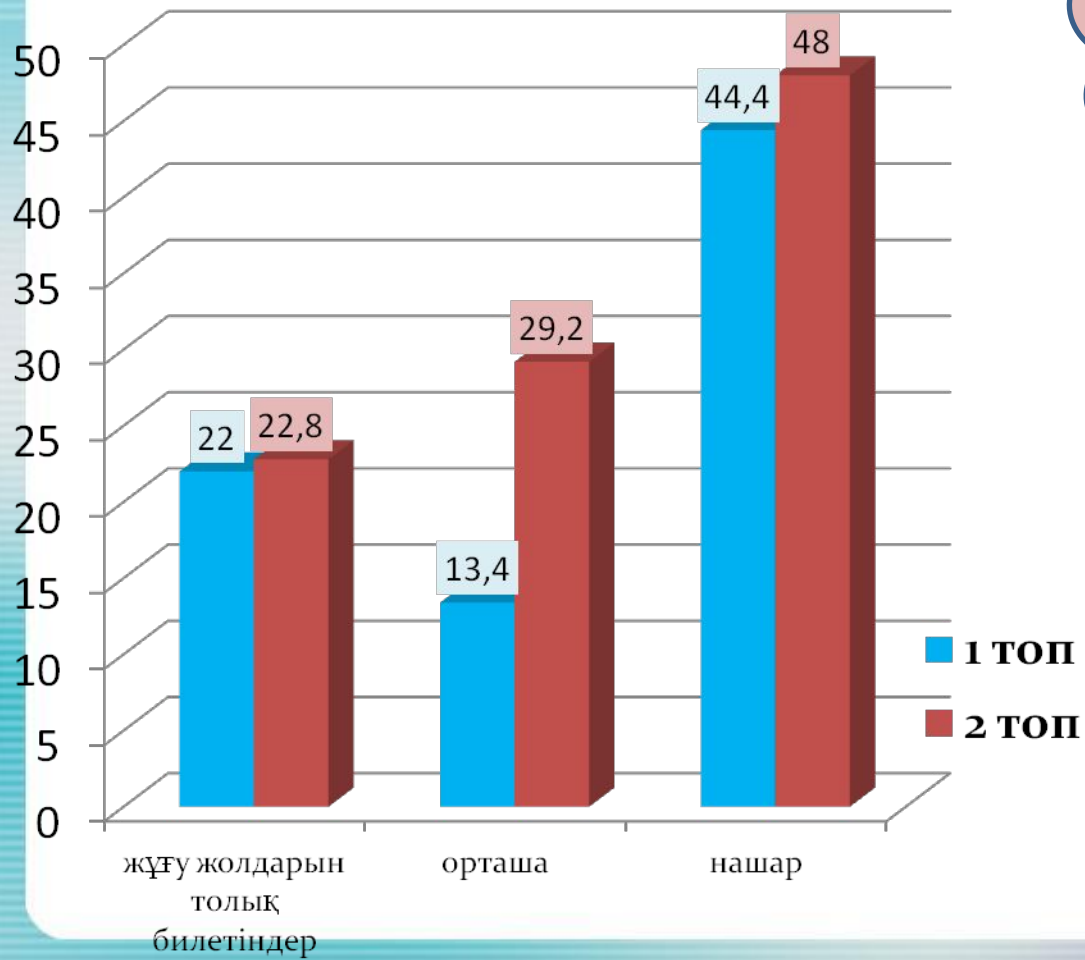
2002 – 2007 гг.

1117 больных ОГВ

- 47,2% - половой
- 36,9% - искусственный
- 5,8% - не установленный
- 3,5% - немедицинские манипуляции
- 2,3% - наркомания

I бөлім. Жалпы Білім саласы сұрақтары

Вирусты
гепатиттің
берілу жолдары









Хронический гепатит

- Диффузный воспалительный процесс в печени, не разрешающийся на протяжении 6 месяцев и более, **при сохранении дольковой структуры**
- **Паренхиматозный ХГ** – хроническое, диффузное воспалительное изменение в паренхиме печени. Самостоятельное заболевание, требующее лечения (ПВТ)
- **Мезенхимальный** (вторичный) ХГ – при инфекциях, инвазиях, хронических заболеваниях желудка, кишечника, желчевыводящих путей. Лечение не требует

Классификация хронических гепатитов

- **По этиологии и патогенезу**

ХВГВ, ХВГД, ХВГС, Неопределенный ХВГ, АИГ 1,2, Лекарственно-индуцированный ХГ, Криптогенный ХГ (неустановленной этиологии), ПБЦ, ПСХ, Болезнь Коновалова-Вильсона, недостаточность альфа-антитрипсина

Классификация хронических гепатитов

- **Неопределенный** хронический гепатит:
F, GB, TTV – transfusion-transmitted virus
 - есть убедительный эпидемиологический фактор
 - морфология
 - клиника
 - изменения биохимических проб печени
 - отсутствуют маркеры известных вирусов

Классификация хронических гепатитов

- **Лекарственно-индуцированный ХГ:** транквилизаторы, туберкулостатики, эстрогены, антибиотики класса тетрациклина и т.д.
- **Криптогенный ХГ** – морфологически ХГ, исключены вирусная, аутоиммунная, лекарственная этиология

Классификация хронических гепатитов

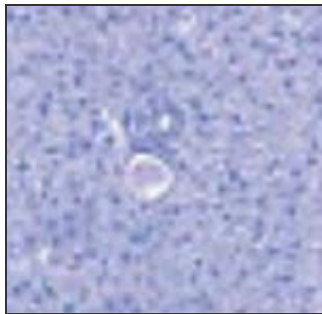
- **По клинико-биохимическим и гистологическим критериям, степени активности:**
 - минимальная – нет фиброза (1-3 ИГА, 0 ст)
 - слабовыраженная – слабовыраженный перипортальный фиброз (4-8 ИГА, 1 ст)
 - умеренно-выраженная – умеренный фиброз с редкими порто-портальными тяжами (9-12 ИГА, 2 ст)
 - выраженная – фиброз с множеством порто-портальными тяжей (13-18 ИГА, 3 ст)
 - цирроз (4 ст)

Классификация ХГ при отсутствии морфологии

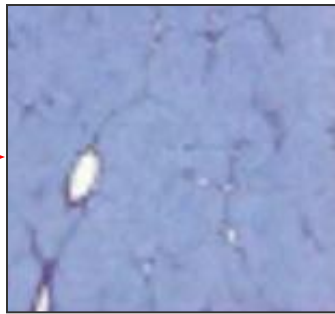
Биохимическая активность	Уровни АЛТ	Морфология по ИГА
Не выявляется	Норма	Норма или минимальная (0)
ХГ слабой активности	3 нормы	Слабо выраженная (1)
Умеренный ХГ	3 – 10 норм	Умеренно выраженная (2)
Тяжелый ХГ	Более 10 норм	Выраженная (3)

Фиброгенез – основа прогрессирования ХДЗП

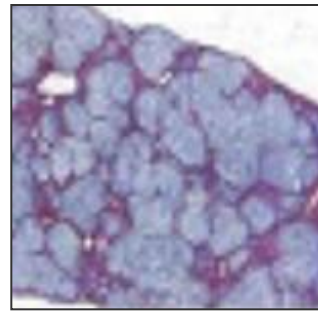
нормальная
печень



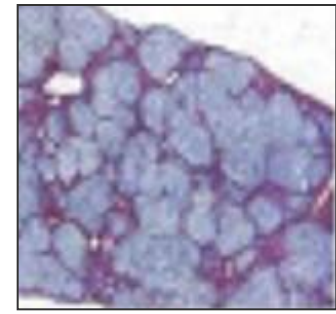
фиброз



цирроз



декомпенсация
цирроза



КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА

(Лос-Анджелес, 1994г.)

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР	ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР	СТЕПЕНЬ АКТИВНОСТИ	СТЕПЕНЬ ХРОНИЗАЦИИ
<p>Хронический вирусный гепатит:</p> <ul style="list-style-type: none"> •ХГ В •ХГ С •ХГ D •ХГ неидентифицир. <p>Аутоиммунный гепатит:</p> <ul style="list-style-type: none"> •1 тип •2 тип (2-а, 2-в) <p>Хронический медикаментозный, лекарственно-индуцированный</p> <p>Криптогенный хронический гепатит</p> <p>Хронический алкогольный стеатогепатит</p> <p>Хронический неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)</p>	<p>(МАРКЕРЫ)</p> <p>HBsAg, HBeAg, DNA HBV Anti-HCV, спектр anti-HCV IgG (core, NS3, NS4, NS5), RNA HCV Anti-HDV, RNA HDV</p> <p>ANA, SMA LKMA-1</p> <p>LKMA-2, LKMA-3, ALM</p> <p>↑ АЛТ в 2-3р, ↑ липидов (триглицеридов, холестерина), УЗИ –жир.гепатоз</p>	<p>ИГА по Knodell</p> <p>НЕАКТИВНЫЙ (0)</p> <p>МИНИМАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ (1-3)</p> <p>УМЕРЕННО ВЫРАЖЕННАЯ АКТИВНОСТЬ (4-12)</p> <p>РЕЗКО ВЫРАЖЕННАЯ АКТИВНОСТЬ (13-18)</p>	<ul style="list-style-type: none"> •ФИБРОЗ ОТСУТСТВУЕТ •СЛАБЫЙ ФИБРОЗ •УМЕРЕННЫЙ ФИБРОЗ •ВЫРАЖЕННЫЙ ФИБРОЗ •ЦИРРОЗ •КОМПЕНСИРОВАННЫЙ •ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫЙ

Частота хронического течения при вирусных гепатитах

Этиология вирусного гепатита	Частота хронизации процесса
Гепатит А	Менее 0,1%
Гепатит В	5-10% (у детей 90-30%)
Гепатит С	>80%
Гепатит D	до 45%
Гепатит E	?
Гепатит TTV	?
Гепатит SEN	?

ГВ: есть ли еще актуальность?

- Вакцинация, но:
- Заболеваемость - цифры
- Сохранение подверженной заражению (невакцинированной) популяции – возраста
- Сохранение путей передачи: половой, профессиональный контакт, вертикальный (нет Иг)
- Агрессивное естественное течение
- Вирус гепатита В является в 80% случаев причиной рака печени и по канцерогенности уступает лишь табакокурению. Дети, рожденные HBeAg-позитивными женщинами-вирусоносительницами, с 90% вероятностью становятся хроническими вирусоносителями в результате перинатального инфицирования.

Группы микробов

Инфекционные агенты, наиболее часто вызывающие патологию печени

врожденную

приобретенную

Вирусы

Вирусы гепатитов (ВГВ и ВГС).
Вирусы семейства герпеса (ЦМВ, ВГЧ 6 типа, ВГЧ 1 и 2 типов, варицелла-зостер вирус, ЭБВ)
вирус краснухи, парвовирус В 19, ВИЧ, реовирус 3 типа

Вирусы гепатитов (ВГВ и ВГС),
парвовирус В 19, некоторые представители Коксаки и ЕСНО-вирусов, ВИЧ

Бактерии

Трепонемы, боррелии, листерии, хламидии

Генерализованные инфекции

Простейшие

Токсоплазма

Шистосомы (эндемичны)

Грибы

Развитие врожденной патологии печени нехарактерно

Кандиды, аспергиллы при иммунодефиците

- Риск вертикальной передачи при гепатитах :
- HCV –до 7 %
- HBV-при HBeAg-емий у матери –до 95%
при HBsAg-емии у матери-от 25% до 50%

Количество серопозитивных детей с HCV инфекцией увеличивается с возрастом :
0,2 % среди детей от 6 до 11 лет и 0,4 % -
среди детей от 12 до 19 лет

Показатель	Данные	Источник
Доля фертильных женщин среди пациентов с ГС	35%	Yeung L.T.F. et al., 2001
Частота вертикальной передачи ВГС	5,6%	Yeung L.T.F. et al., 2001
Частота хронизации врожденного ГС	79%	Pembrey L. et al., 2005

Вероятная распространенность врожденного ГС в мире

Если 200 миллионов людей инфицированы ГС, а 35%

из них - женщины детородного возраста, с ежегодным

уровнем фертильности в 2%, то 30-180 тысяч новорожденных будут

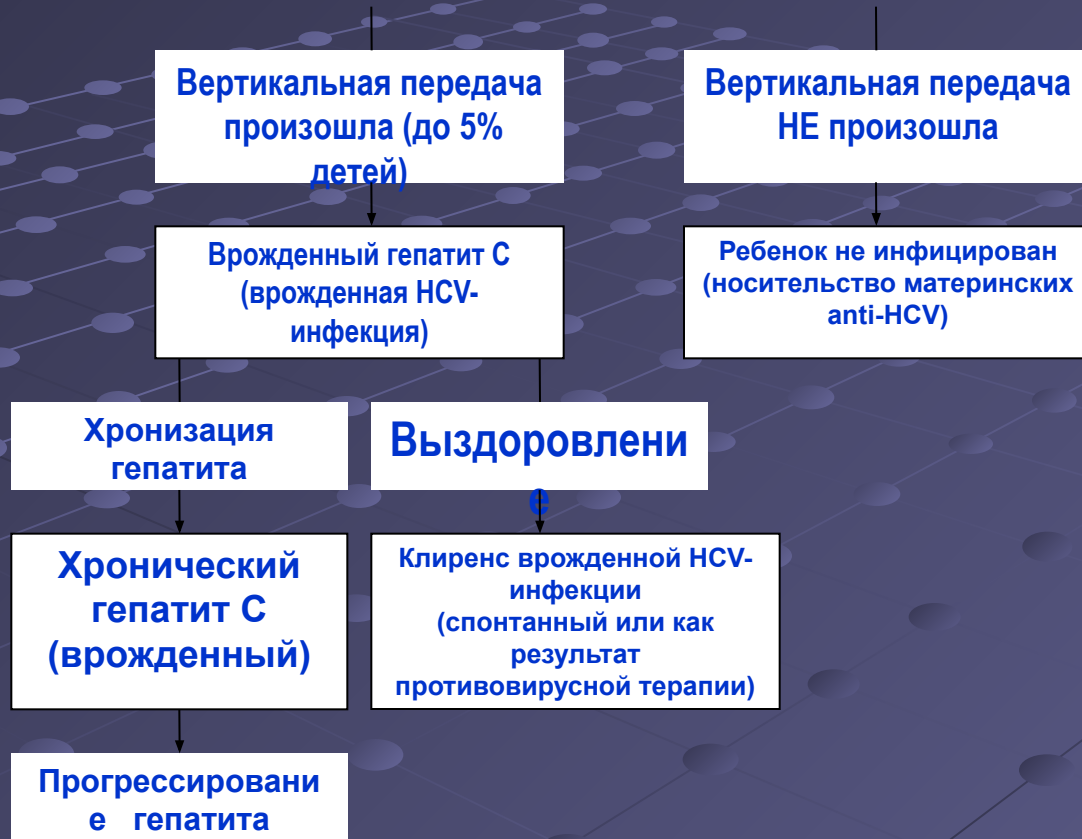
инфицированы ГС ежегодно

Структура генотипов ВГС у детей с врожденным ГС отражает структуру генотипов ВГС у их матерей

По данным мультицентрового европейского исследования (n=113), 1 генотип встречался у 49,6% детей, 3 - у 23,9% (Pembrey L. et al., 2005).



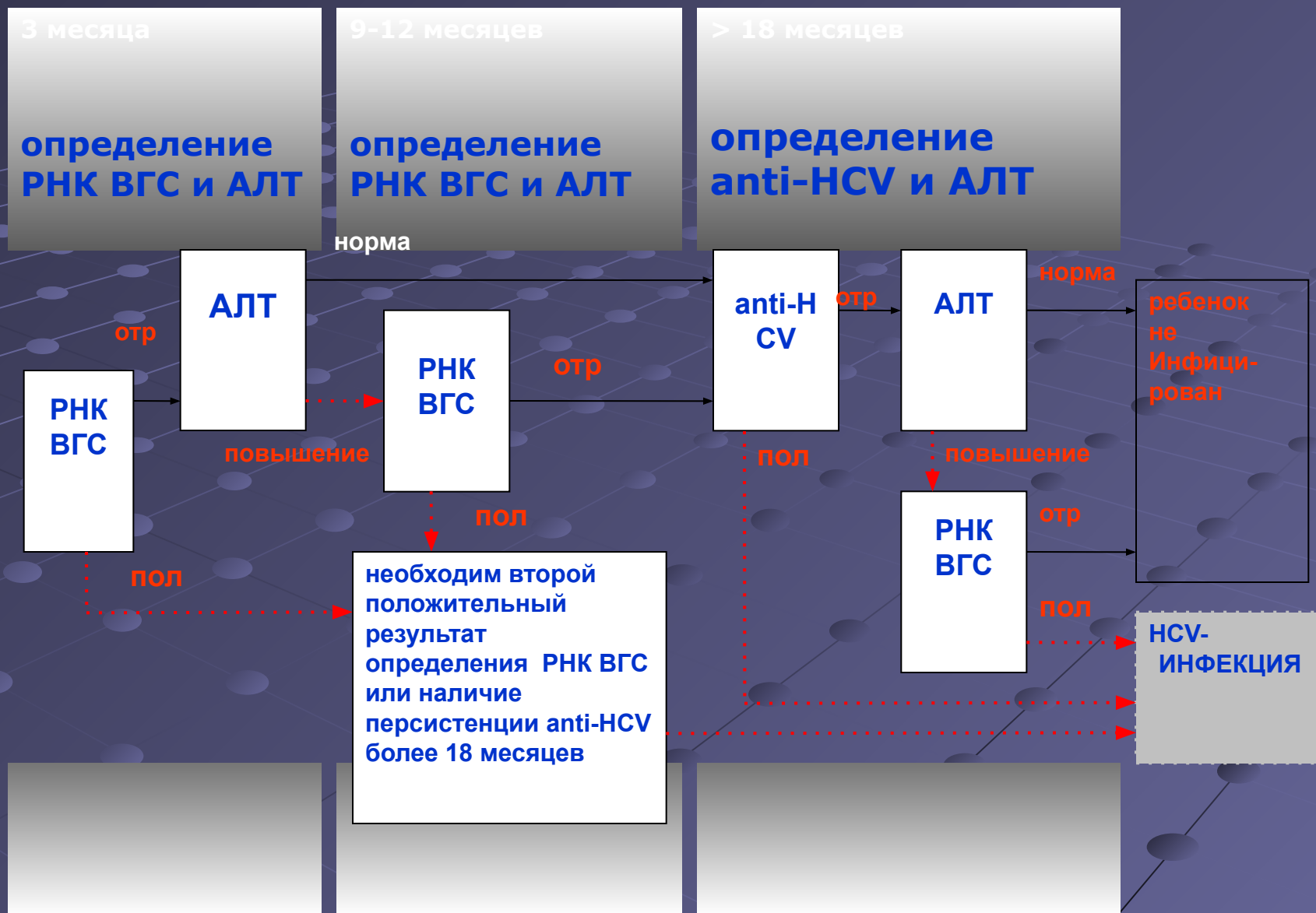
Ребенок, рожденный от матери с ГС



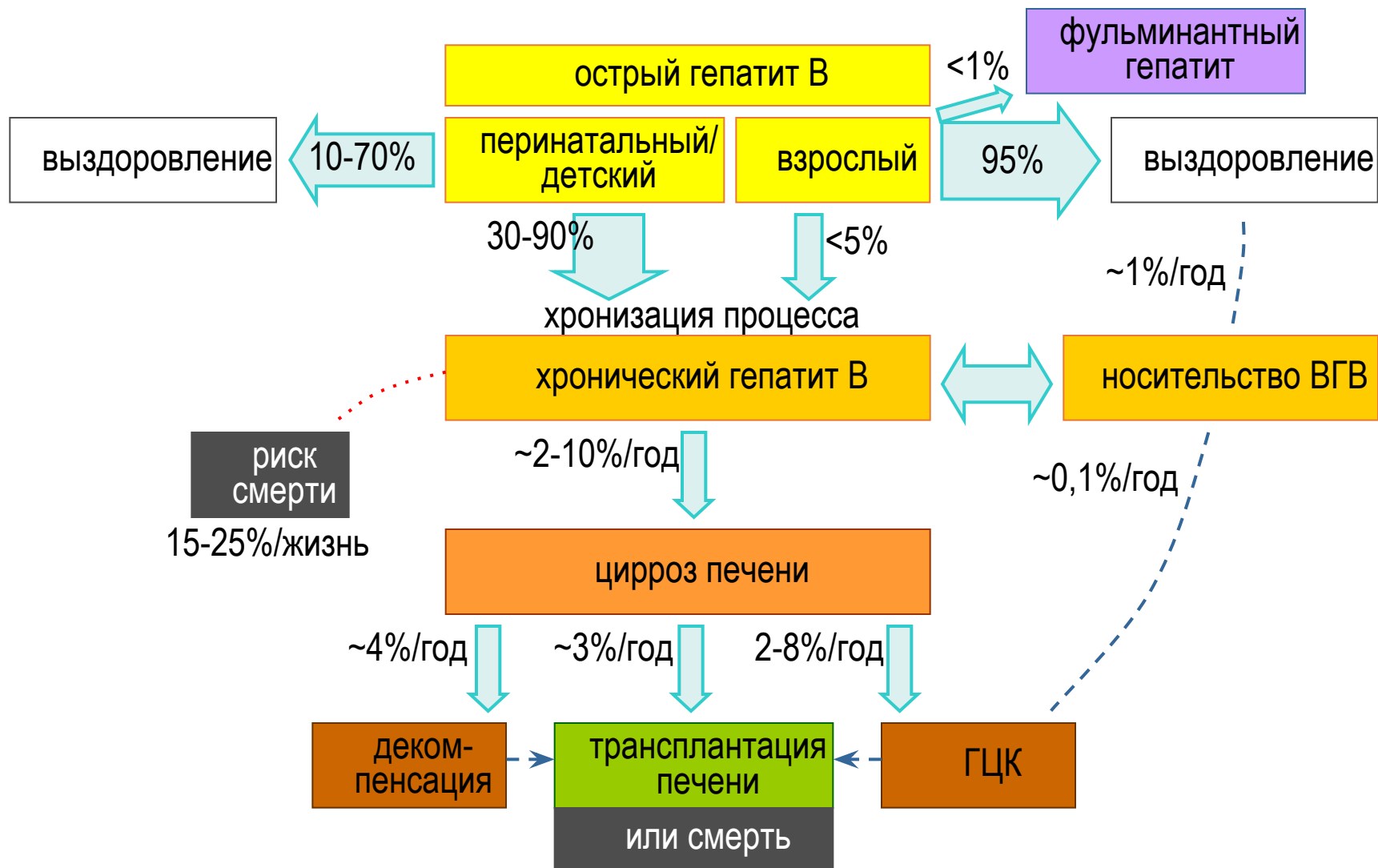
Первое определение РНК ВГС не рекомендовано проводить у ребенка младше 2 мес, поскольку вертикальная передача ВГС обычно происходит в позднем антенатальном периоде или интранатально, и старт активной репликации вируса с формированием определяемой вiremии может затягиваться

При раннем определении РНК ВГС у ребенка первое обследование на наличие anti-HCV рекомендуют проводить в сроки от 12 до 18 мес [L.Pembrey, P.A.Tovo, M.L.Newell, 2005] или от 9 до 15 мес [S.Polywka e.a., 2006].

Схема наблюдения детей, рожденных от матерей с ГС

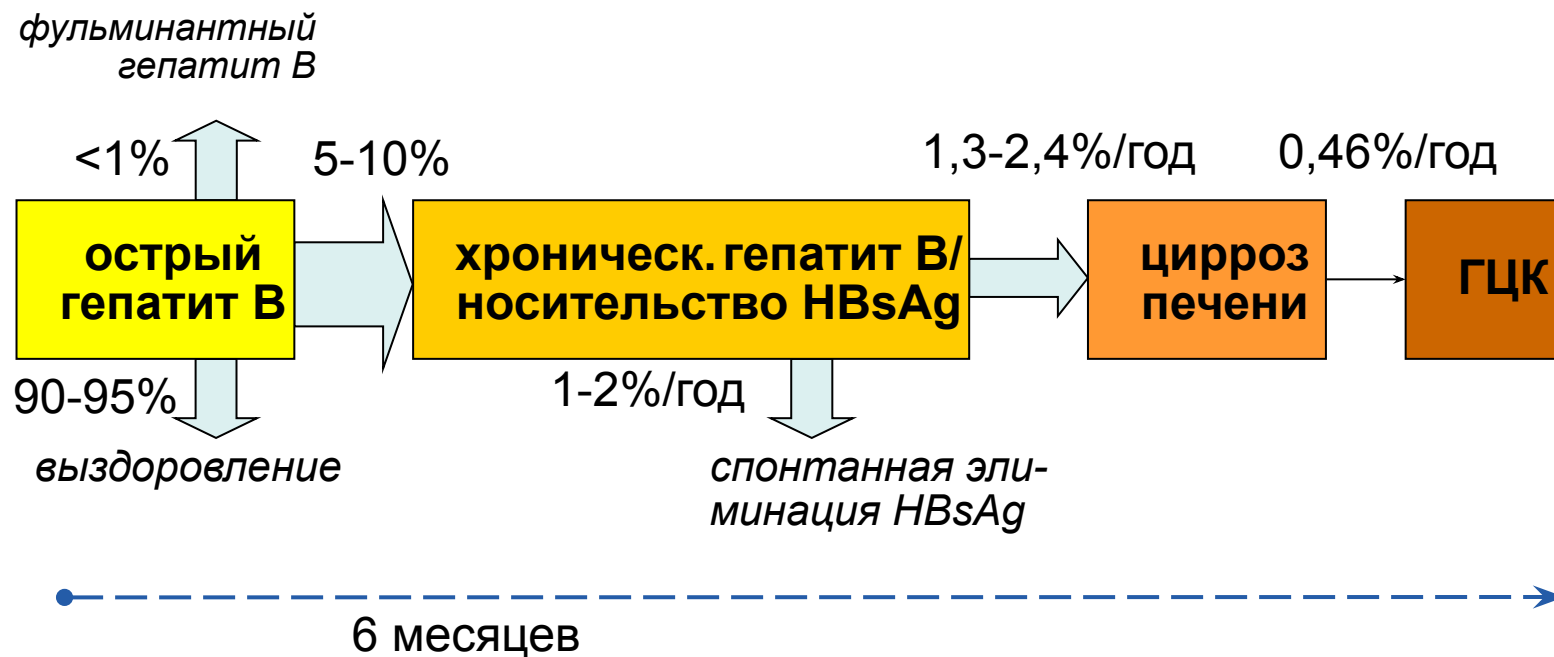


Естественное течение гепатита В



EASL Consensus Conference on Hepatitis B. Consensus statement (long version). J Hepatol 2003;39:S3-S25.

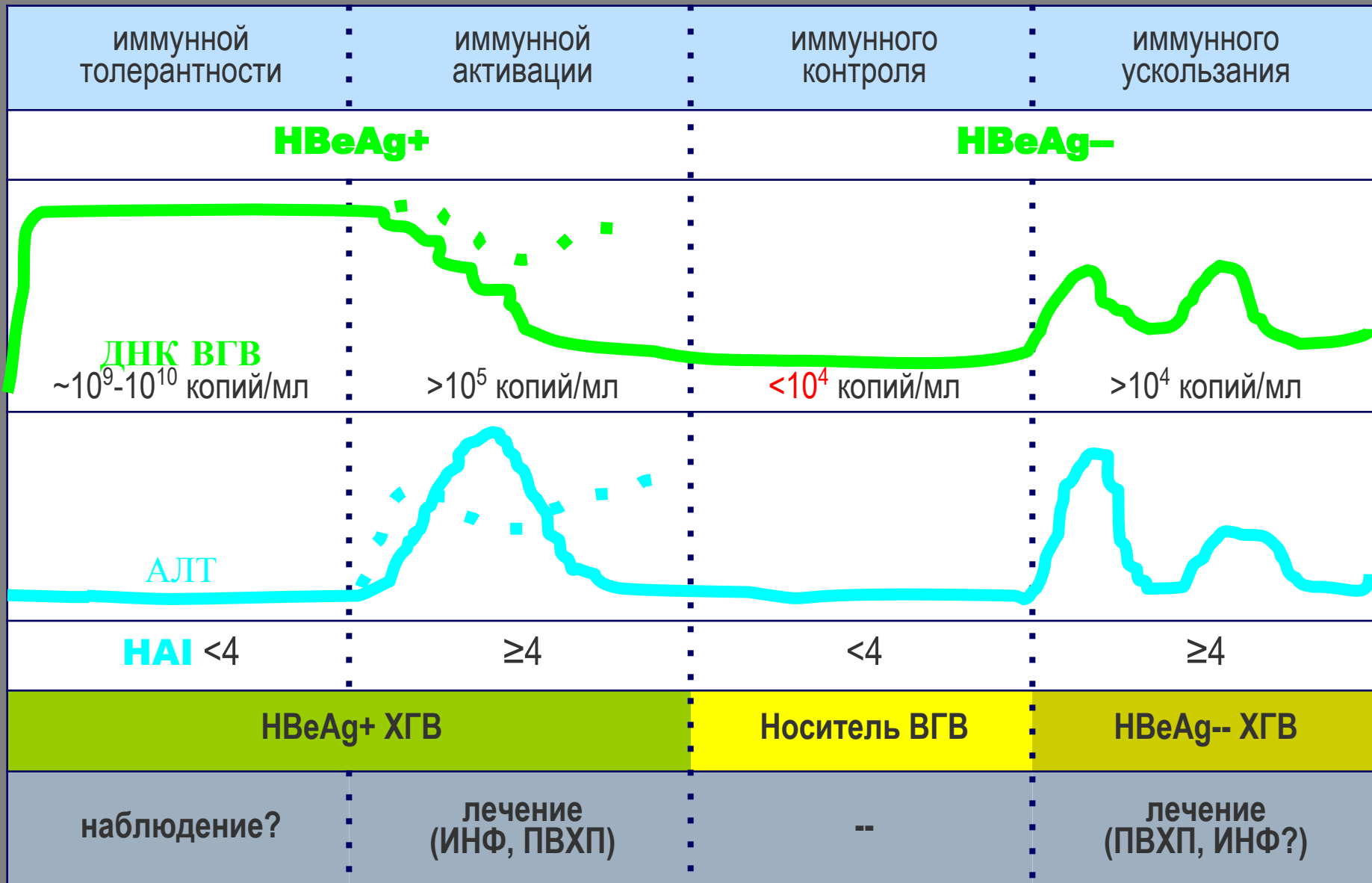
Естественное течение гепатита В



КОГО ЛЕЧИТЬ?

- Основным вопросом является вопрос не кого лечить, а когда начинать терапию, чтобы она была максимально эффективна и рентабельна
- Все инфицированные HBV являются потенциальными кандидатами для противовирусного лечения
- Пациенты, которым не показана терапия в настоящий момент, подлежат тщательному мониторингу по следующим показателям:
 - Концентрация HBV ДНК, ИГА и индекс фиброза
 - Доступные на данный момент схемы терапии

ХГВ: разные стадии – разные концепции



ХВГВ

- **«Немой гепатит»** - скрытое течение в течение ряда лет после ОВГ (мин), чаще после легких, желтушных форм или стертого течения. Диагноз ставится при **рутинном обследовании**
- ХВГВ с клинически **сглаженным малосимптомным** течением

ХВГВ

- **Субъективно:** быстрая утомляемость, слабость, потливость, головная боль, снижение толерантности к обычным физическим нагрузкам, усталость в утренние часы, отсутствие свежести после ночного сна, эмоциональная неустойчивость. **Реже** диспепсия: непереносимость жирной пищи, горечь во рту, подташнивание, боли в верхней части живота. **Редко** ревматические жалобы (артралгии) и кожный зуд.

ХВГВ

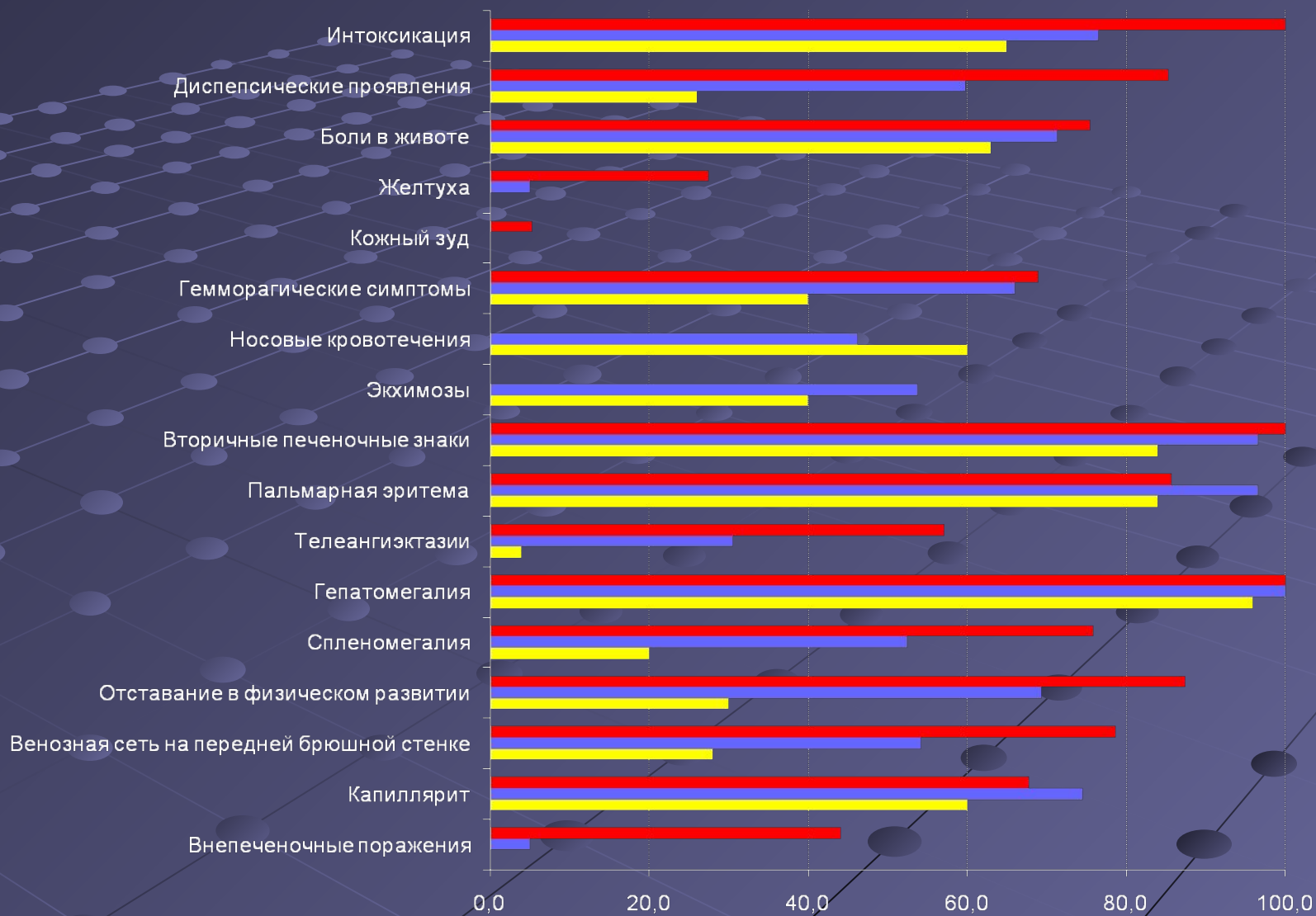
- **Объективно:** постоянный признак – гепатомегалия
- Редко спленомегалия (такое сочетание в последующем – цирроз)
- Очень **редко** гиперспленизм
- **Желтуха** – **поздний признак** ХВГВ, как правило незначительная. Яркая желтуха – ХГ-ЦП

ХВГВ

- **Лабораторные исследования:** повышенное АЛТ – самый частый маркер обострения ХГ. Чаще «биохимические обострения» при отсутствии клиники и после погрешностей в питании.
- Анемия и тромбоцитопения – проявление угнетения белоксинтезирующей функции печени

Клинические данные при ХВГ (В) у детей

■ Высокая активность ■ Умеренная активность ■ Минимальная активность



ХГД

- **Основная форма** – суперинфекция HDV на «здоровое носительство» HBsAg
- **Клиника** от латентных форм до манифестных с быстрым прогрессированием болезни
- **Гиперэндемичные районы** - преобладает иннапарантное и субклиническое течение (АЛТ + анти HDV)

ХГД

- **Объективно:** плотная увеличенная печень, спленомегалия (обязательно), гиперспленизм, желтуха непостоянная и не интенсивная
- **Отличие ХГД от ХГВ:** нет внепеченочной репликации вируса в моноцитах и других клетках
- **Особенность ХГД:** циррозогенность (70-82%)

ХГД

- **Лабораторные показатели:** снижение альбумина, повышение гамма-глобулинов, высокая тимоловая проба, низкая сулемовая, гиперферментемия, ускоренная СОЭ
- **Обострения:** высокая АЛТ, повышение билирубина, повышение температуры тела, познобливание

ХГД

- **Манифестные формы** – прогрессирующее течение с преобладанием **субъективных расстройств**: быстрая утомляемость, слабость, резко сниженная трудоспособность, у мужчин снижение половой активности, у женщин нарушение менструального цикла. Ухудшение аппетита, снижение толерантности к пище, «беспричинное похудание»

ХГД

- **Объективно:** плотная увеличенная печень, спленомегалия (обязательно), гиперспленизм, желтуха непостоянная и не интенсивная
- **Отличие ХГД от ХГВ:** нет внепеченочной репликации вируса в моноцитах и других клетках
- **Особенность ХГД:** циррозогенность (70-82%)

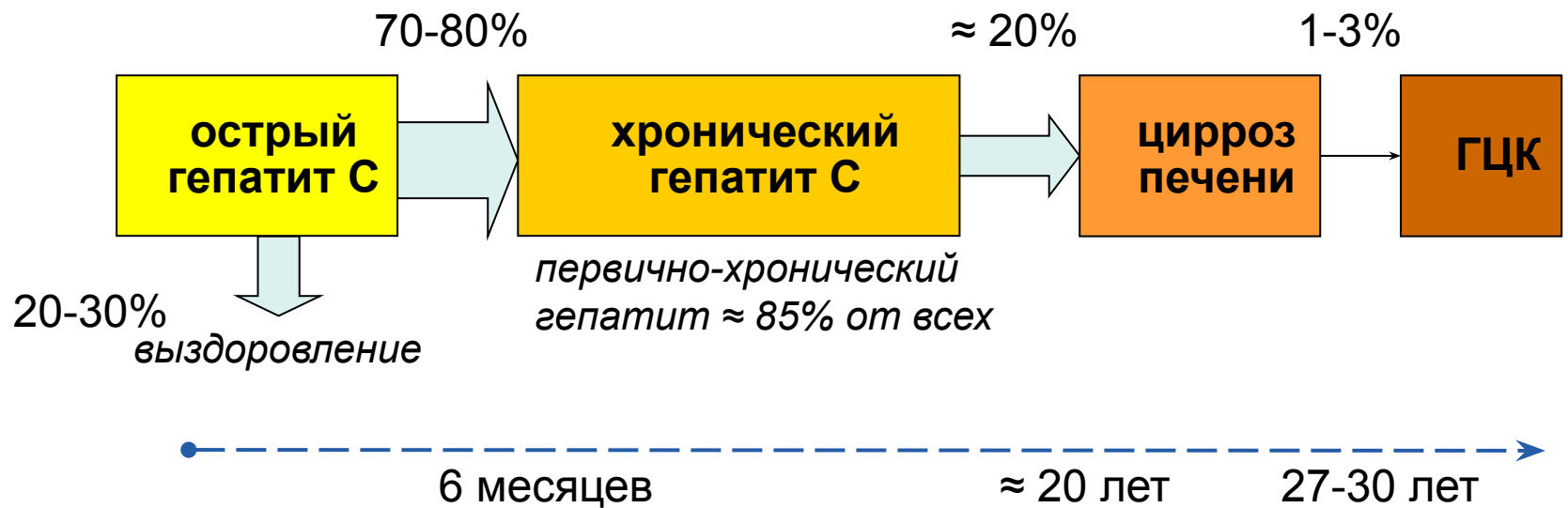
ХГД

- **Лабораторные показатели:** снижение альбумина, повышение гамма-глобулинов, высокая тимоловая проба, низкая сулемовая, гиперферментемия, ускоренная СОЭ
- **Обострения:** высокая АЛТ, повышение билирубина, повышение температуры тела, познобливание

ХГС

- 90% HCV- инфекции -
посттрансфузионный гепатит
- **ХГС** – основная клиническая форма HCV-
инфекции
- ОГС, безжелтушная форма – 80% ХГС
- **58% ХГС** среди хронические
заболевания печени

Естественное течение гепатита С



Печень при гепатите С



Пораженная
ткань

Цирроз

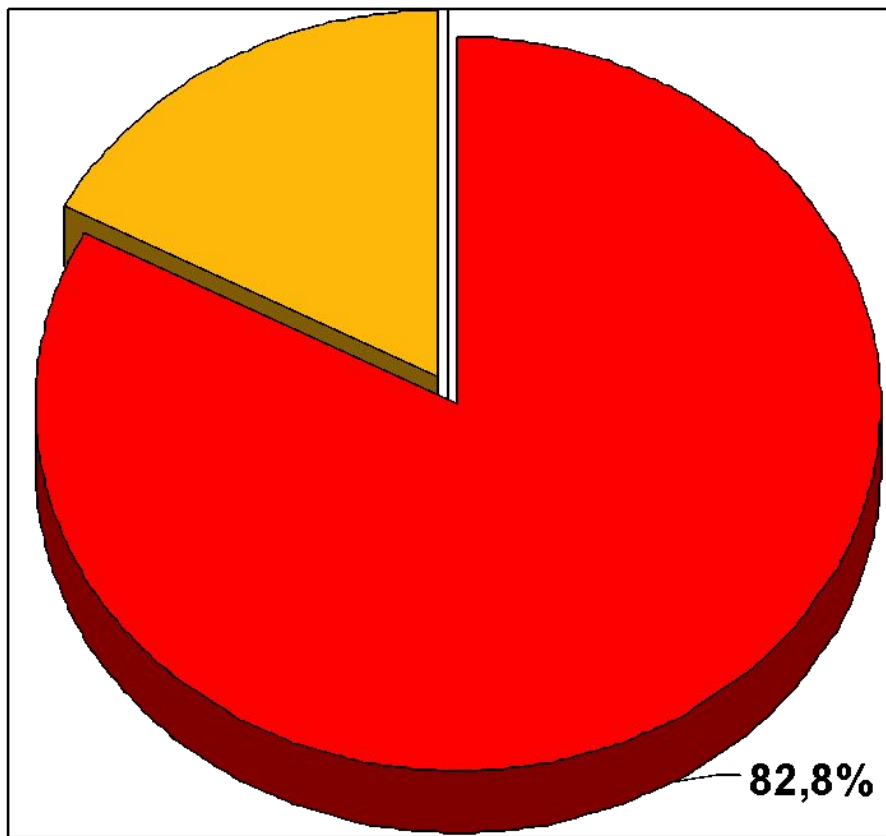
Цирроз и рак



ХГС

- **Внепеченочный тропизм, не имеющий равных среди других вирусов**
 - суставы – артралгии, полиартрит
 - васкулит кожи
 - аутоиммунный тиреоидит
 - лихорадка, иммунная цитопения
 - мышцы, почки, синдром Шегрена

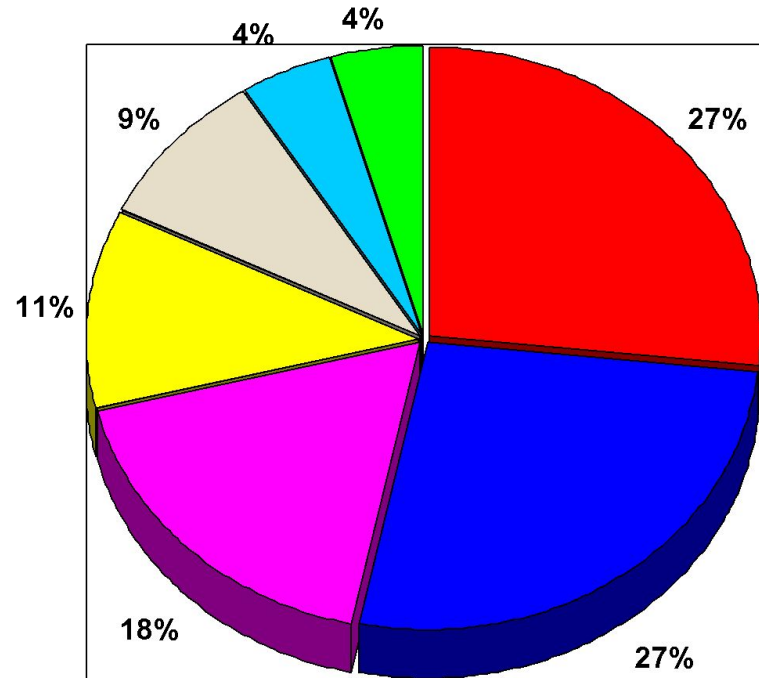
Частота основных путей инфицирования НСV по материалам ГКИБ, 2002 - 2006



■ артифициальный
путь
инфицирования

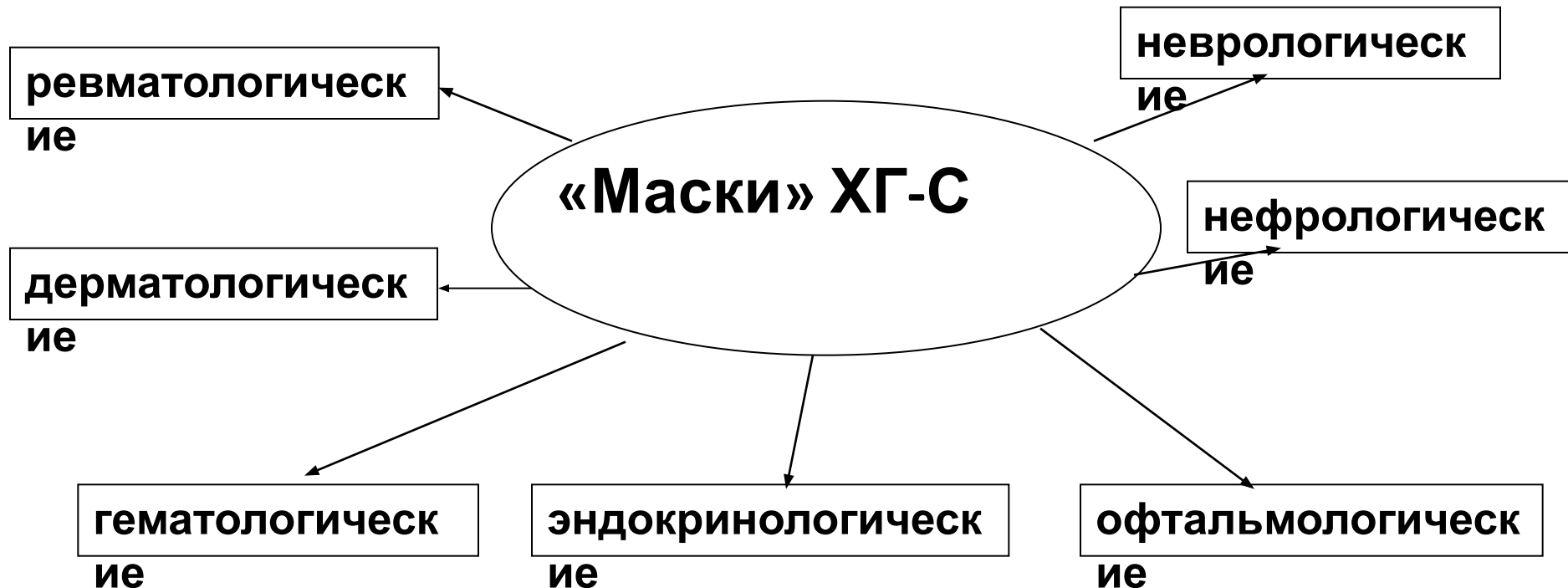
Частота медицинских манипуляций среди искусственного пути инфицирования НСV

- ✓ Операции ■
- ✓ Стоматология ■
- ✓ Обследование ■
- ✓ Инфузия крови и плазмы ■
- ✓ Наркомания ■
- ✓ Контакт с кровью больных ■
- ✓ Не установленный ■



Значение внепеченочных поражений при HCV-инфекции (I)

Могут приобретать ведущее значение в клинической картине болезни и быть причиной позднего распознавания хронического вирусного гепатита



Особенности гепатитов у детей на современном этапе:

- Есть несколько различий в клинике HCV-инфекции у детей :
 - острый гепатит С у детей практически не диагностируется ,т.к. в 100% случаев острое течение заболевания - бессимптомное
 - спонтанное излечение
 - нормальная или почти нормальная активность aminотрансфераз
 - медленное развитие печеночной недостаточности
 - гистологические изменения в печени возникают примерно с той же частотой, что и у взрослых, но преобладает пери-портальный фиброз (70% случаев), который, по-видимому, прогрессирует с возрастом при сохранении инфекции.
 - при заражении в перинатальном периоде в первые 20 лет после заражения у них отмечается лишь легкое поражение печени, однако о риске тяжелых печеночных осложнений на протяжении жизни и смертности среди этих детей мало что известно
 - главная проблема, как и у взрослых, - отбор кандидатов для лечения. Принимая во внимание относительную легкость заболевания у большинства детей в ранний период после заражения и надеясь на улучшение методов лечения в будущем, было бы естественным высказаться против обязательного лечения, однако, если допустить, что в среднем такому больному предстоит прожить с инфекцией более 50 лет, лечение представляется вполне оправданным.

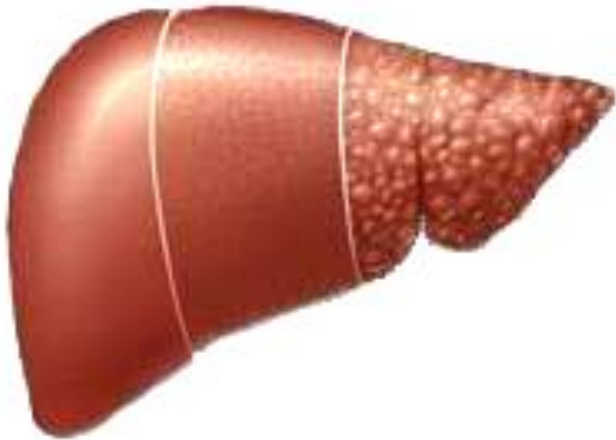
Лечение детей с хроническим гепатитом С

Пациенты с врожденным ГС являются потенциальными кандидатами для проведения этиотропной терапии препаратами ИФН

- частота спонтанного клиренса РНК ВГС в исходе врожденного ГС невысока (и большинство нелеченных пациентов сформируют хронический гепатит)
- течение и отдаленные последствия врожденного ГС плохо изучены (существует возможность прогрессирования фиброза в печени и в связи с этим может быть целесообразным лечение детей с «мягким» поражением печени даже при отсутствии клинико-биохимических проявлений)

Определение

- **ВОЗ: ЦП – процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией органа в аномальные узелки** в результате следующих процессов
 - непрерывный некроз гепатоцитов, поддерживающий воспаление
 - непрерывная регенерация гепатоцитов
 - несбалансированный фиброгенез
 - нарушение архитектоники печеночной долики с появлением ложных долек



Цирроз печени –

анатомическое определение, которое характеризует диффузный процесс, представленный фиброзом и образованием узлов регенерации с изменением нормальной архитектоники печени

Цирроз печени

Некроз паренхимы

Узловая регенерация

Фиброз

Классификация ЦП

- **По этиологии**
 - вирусный В,Д,С
 - лекарственноиндуцированный
 - алкогольный
 - метаболический, генетически обусловленный (гемохроматоз, врожденный дефицит L-антитрипсина и т.д.)
 - ПБЦ (первичный, вторичный), ПСХ
 - Застойный
 - Криптогенный

Классификация

- **По клиническим признакам**
 - Стадии ЦП: 1) начальная; 2) выраженных клинических проявлений; 3) терминальная
 - **Активность процесса:** 1) активный ЦП; 2) неактивный ЦП
 - **Степень печеночно-клеточной недостаточности:** 1) компенсированная (легкая); 2) субкомпенсированная (средней тяжести); 3) декомпенсированная (тяжелая)

Классификация

- **По морфологии:** 1) микронодулярный; 2) макронодулярный; 3) смешанный
- **Осложнения:** 1) Отечно – асцитический синдром; 2) геморрагический синдром; 3) ПЭ и кома; 4) цирроз – рак печени

Классификация циррозов печени (Лос – Анджелес, 1994 г)

Шкала ЦП по Чайлд - Пью

Признак	Класс А	Класс В	Класс С
Асцит	Нет	Легко контролируемый	Выраженный
ПЭ	Нет	1 и 2 ст	3 и 4 ст
Альбумин	> 53 г/л	34 – 52 г/л	< 51 г/л
ПИ	> 70%	40 – 70%	< 405

Особенности вирусного ЦП

- Функциональная недостаточность появляется **рано и совпадает с обострением**
- Асцит **реже**, чем при алкогольном и появляется поздно
- Течение **непрерывное**, быстро или медленно прогрессирующее
- **Чаще** ОПЭ, реже портальная гипертензия

Особенности вирусного ЦП

- ЦПД не чаще, чем при других ХГ, но **раньше**: больные с ЦПД на 10-15 лет моложе больных с ЦПВ
- Портальная гипертензия, ДВС-синдром
- Течение волнообразное: обострения и неполная ремиссия
- Угроза малигнизации меньше, чем при ХГВ (не доживают)

С учётом отсутствия вакцины против гепатита С, профилактику необходимо строить на пересечении всех возможностей парентерального инфицирования

Источники

инфекции

Больной/
вирусо-
носитель ВГ

Донор
(инфициро-
ванный ВГ)

Мед.
работник,
Пациент
(инфициро-
ванные ВГ);

Член семьи
(инфициро-
ванный ВГ)

Мать
(инфициро-
ванная ВГ)

Половой
партнер,
наркоман
(инфициро-
ванные)

Пути

передачи

Контактный путь – через предметы личной гигиены (бритвенные приборы и др.), немедицинские процедуры (космет., парикмахерские услуги, татуировки, пирсинг, маникюр, педикюр), контакт через поврежденные кожные покровы и слизистые, травмы

Гемоконтактный путь – от инфицированного ВГ донора реципиенту через кровь и ее компоненты

Контактный путь – через инфицированные изделия мед назначения, контакт через поврежденные кожные покровы и слизистые

Контактно-бытовой путь – через общие предметы личной гигиены (бритвенные приборы, зубные щетки, полотенца и др.)

Вертикальный путь – от инфицированной матери при прохождении плода через родовые пути

Половой путь – половой партнер, случайные половые связи; парентеральный путь – через общие шприцы для введения наркотиков

Восприимчивый организм (человек)

Серологические маркеры при ГВ

	HBsAg	anti-HBs	anti-HBcor	HBeAg	anti-HBe	ДНК ВГВ
острый ГВ	+/-*	-	+	+	-	+
ВГВ-пастификация (выздоровление)	-	+	+	-	+/-	-
HBeAg-положительный ХГВ	+	-	+	+	-	+
Носительство ВГВ	+	-	+	-	+	-
HBeAg-негативный ХГВ (pre-core мутант)	+	-	+	-	+	+
HBsAg-мутант	-	-	+	-	-	+ **

* при остром гепатите HBsAg в сыворотке может находиться на субопределяемом тест-системами уровне

** ДНК ВГВ может определяться только чувствительными ПЦР методиками

Медицинская помощь пациентам с ХВГ включает

1. Первичное обследование
2. Подтверждение диагноза
3. Принятие решения о противовирусной терапии
4. Проведение и мониторинг противовирусной терапии
5. Профилактические меры и консультирование пациентов

Первичное обследование

В рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи первичному (скрининговому) обследованию подлежат следующие контингенты:

- пациенты с гемофилией;**
- пациенты, находящиеся на гемодиализе;**
- реципиенты крови и органов;**
- пациенты с заболеваниями крови и злокачественными новообразованиями;**

Первичное обследование (продолжение)

- **пациенты, перенесшие оперативные вмешательства;**
- **дети, рожденные от матерей, инфицированных вирусами гепатита;**
- **беременные женщины;**
- **медицинские работники, имеющие повышенный риск инфицирования вирусами гепатитов**

Приказ И.о. Министра здравоохранения Республики
Казахстан от 17.02. 2012 года № 92

Врачи по специальностям «гастроэнтерология» или «инфекционные болезни» по месту прикрепления направляют пациентов с подозрением на хронический вирусный гепатит на дальнейшие исследования:

1) при обнаружении HBsAg:

anti-HBc;
HBeAg;
anti-HBe;

ПЦР на HBV ДНК (качественный тест, при положительном результате - количественный тест);

2) при обнаружении anti-HDV total:

anti-HDV IgM;
ПЦР на HDV РНК (качественный тест);

3) при обнаружении anti-HCV:

ПЦР на HCV РНК (качественный тест)

**В клиническом диагнозе хронического вирусного гепатита
необходимо отразить:**

1. **этиологию (В, Д, С);**
2. **НВеAg - статус и фазу инфекции (для вирусного гепатита В);**
3. **генотип и вирусную нагрузку (у пациентов, которым планируется проведение противовирусной терапии);**
4. **биохимическую и/или морфологическую активность гепатита (в случаях, когда проводилась пункционная биопсия печени);**
5. **стадию гепатита (в случаях, когда проводилась пункционная биопсия печени или эластография);**
6. **осложнения и внепеченочные проявления;**
7. **сопутствующие заболевания**

Протокольное решение о назначении ПВТ пациентам с ХВГ принимается комиссией, утверждаемой местным органом государственного управления здравоохранением, в состав которой включаются:

- 1. заместитель руководителя местного органа государственного управления здравоохранением (председатель);**
- 2. курирующий специалист (курирующие специалисты) местного органа государственного управления здравоохранением;**
- 3. главный внештатный гастроэнтеролог (гепатолог);**
- 4. главный внештатный инфекционист;**
- 5. руководитель гепатологического кабинета (центра);**
- 6. врач по специальности «гастроэнтерология» или «инфекционные болезни», направивший пациента, и определивший показания к противовирусной терапии;**
- 7. специалист территориального департамента Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности**

Приказ И.о. Министра здравоохранения Республики
Казахстан от 17.02. 2012 года № 92

**Перед проведением противовирусной терапии
пациенты с хроническими вирусными гепатитами
или их законные представители
подписывают форму
«Информированное согласие пациента на лечение
хронического вирусного гепатита»,
согласно приложению к настоящим Правилам**

**Для оценки соматического статуса и функционального
состояния печени проводятся:**

1. **общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов;**
2. **функциональные пробы печени (АЛТ, АСТ, билирубин, щелочная фосфатаза или ГГТ П, альбумин, протромбиновое время/индекс или международное нормализованное отношение);**
3. **ультразвуковое исследование органов брюшной полости, по показаниям - доплерография сосудов печени и селезенки;**
4. **валидизированные неинвазивные методы оценки фиброза при наличии соответствующего оборудования (эластрография);**
5. **эзофагогастродуоденоскопию (пациентам с подозрением на цирроз печени для выявления варикозно расширенных вен);**
6. **альфа-фетопроtein;**
7. **дополнительные исследования и консультации специалистов по показаниям;**
8. **морфологическое исследование в условиях стационара (по показаниям).**

Дополнительное обследование с целью оценки состояния больного и определения показаний к назначению ПВТ, определения курса лечения

1. ПЦР:
при ХГС - на определение генотипа и вирусной нагрузки (количественный тест), выраженной в количестве международных единиц в миллилитре;
при ВГВ - в случае предшествующего положительного результата - на определение вирусной нагрузки (количественный тест), если таковое исследование не проводилось непосредственно перед определением показаний к противовирусной терапии;
при ХГД - в случае предшествующего положительного качественного результата - на определение вирусной нагрузки, если таковое исследование представляется возможным;
2. биохимические пробы (глюкоза крови, сывороточное железо);
3. Т3, Т4 (свободный), тиреотропный гормон, антитела к тиреопероксидазе (перед планируемой противовирусной терапией на основе интерферона);
4. осмотр глазного дна (перед планируемой противовирусной терапией на основе интерферона);
5. осмотр врача по специальности «психиатрия» у пациентов с депрессией (перед планируемой противовирусной терапией);
6. anti-HIV;
7. другие исследования по показаниям

Обследование

- **антропометрические данные:** вес, рост, площадь поверхности тела

Тактика лечения

- В неактивную фазу медикаменты не назначают
- При вялотекущем процессе-гепатопротекторы
- В фазе репликации вируса (ХГВ, ХГС, ХГД)
активная противовирусная терапия (ПВТ)

Противопоказания к ПВТ

Абсолютные:

- судорожный синдром и психические расстройства в настоящее время или в прошлом;
- Аутоиммунные заболевания
- декомпенсированный цирроз печени (класс С по классификации Чайлда—Пью);
- заболевания бронхолегочной системы (рецидивирующие пневмонии, частые приступы бронхиальной астмы)

Противопоказания к ПВТ

Относительные:

- **Эндокринные заболевания (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы)-после консультации эндокринолога)**

Эволюция методов лечения ХВГ



Открытие генома HCV

Комбинация ИФН и Рибавирина улучшает результаты лечения

Комбинация Пег-ИФН и Рибавирина становится «золотым стандартом»

Нуклеозидные аналоги

ИФН- α по 3 МЕ x 3 р/нед. в течение 24 или 48 недель малоэффективен

Пег-ИФН монотерапия 1 раз в нед

1989г

2012г

6% и 13%

41%

39%

55-61%

РЕКОМЕНДАЦИИ:

Дети в возрасте 3-17 лет, инфицированные HCV, должны рассматриваться как подходящие кандидаты для лечения с использованием тех же критериев, как и взрослые (Class II a, Level B)

Дети должны лечиться пегилированным интерфероном альфа-2b 60 мкг/м² еженедельно в комбинации с рибавирином 15 мг/кг ежедневно в течение 48 недель (Class I, Level B)

AASLD PRACTICE GUIDELINES

Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis C:

An Update (Ghany et al. HEPATOLOGY, vol.49, No.4, 2009, 1335-1374)

- **Пегинтерферон альфа-2b (60 мкг/м² в неделю) и рибавирин (15 мг/кг в день) были одобрены FDA (2008) и ЕМА (2009)**
- **Рекомендации: пациенты с генотипами 1 и 4 должны лечиться в течении 48 недель с прерыванием терапии после 6 месяцев, если отсутствовал вирусологический ответ. Пациенты с генотипами 2 и 3 должны лечиться 24 недели**

Guidance for clinical trials for children and adolescents with chronic hepatitis C

Согласительное совещание рабочей группы членов и экспертов гепатологического комитета ESPHAN и ЕМА (ноябрь 2009)

Стандартные дозы ПВТ

вирусный гепатит С для детей с 3 лет

□ **пегинтерферон альфа -2 в (пегинтрон) 60 мкг/м² подкожно 1раз в неделю**

+

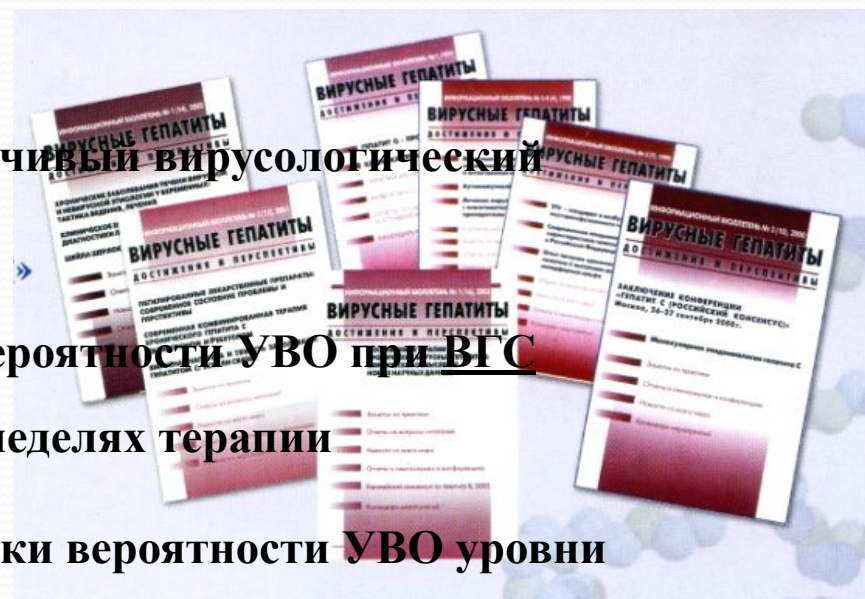
□ **Рибавирин (ребетол) 15 мг/кг перорально ежедневно**

Продолжительность противовирусной терапии

- 1. ХВГС генотипы 1 (4, 5, 6) - пегилированные интерфероны в сочетании с рибавирином - 48 недель;**
- 2. ХВГС генотипы 2 и 3 - пегилированные интерфероны в сочетании с рибавирином - возможно ограничиться 24 недели;**
- 3. острый гепатит С - монотерапия стандартными или пегилированными интерферонами на протяжении 20-24 недель;**

Цель и конечные точки терапии хронических вирусных гепатитов

- **Цель терапии:** стабильное подавление репликации вирус-возбудителей и клиническая ремиссия заболевания с улучшением гистологической картины в печени
- **Конечной точкой терапии** является **устойчивый вирусологический ответ (УВО)**
- **Промежуточными точками** для оценки вероятности **УВО при ВГС** являются уровни РНК ВГС на 4, 12 и 24 неделях терапии
- **При ХГВ** промежуточные точки для оценки вероятности **УВО** уровни ДНК ВГВ на 12, 24 и 48 неделях терапии



Эффективность ПВТ

Факторы хозяина

- Генотип по IL 28 В - СС, СТ, ТТ
- Фиброз печени
- Масса тела
- Жировой гепатоз
- Коинфекция ВИЧ и HBV-инфекцией (в том числе оккультной)

Факторы вируса

- Генотип вируса
- Вирусная нагрузка

Факторы терапии

- Низкая приверженность терапии
- Вирусологический ответ
- Побочные эффекты

ХГВ, показания к п/в терапии

Показания	Положительный прогноз эффективности
<ul style="list-style-type: none">• HBeAg+• ДНК HBV+• ↑ АлАТ в 1,5-2 раза выше нормы• Наличие некрозо-воспалительных изменений и фиброза в ткани печени	<ul style="list-style-type: none">• «дикий» штамм вируса (HBeAg+)• «горизонтальный» путь инфицирования• Женский пол• Длительность заболевания 6 мес.-3 года• Высокая активность трансаминаз (в 2-5 раз)• Низкая концентрация в крови HBV• Выраженные гистологические изменения в печени без цирроза• Отсутствие ИДС• Отсутствие дельта-суперинфекции

ХГС, показания к п/в терапии

Показания	Положительный прогноз эффективности
<ul style="list-style-type: none">• наличие маркера репликации РНК HCV• ↑ АлАТ в 1,5-2 раза выше нормы• Наличие некрозо-воспалительных изменений и фиброза в ткани печени	<ul style="list-style-type: none">• Не 1-ый генотип HCV• Женский пол• Небольшая продолжительность инфекции – до 3 лет• Высокая активность трансаминаз (в 2-5 раз)• Низкая вирусная нагрузка• Отсутствие ИДС• Отсутствие ожирения• Отсутствие повышение уровня железа

ХГД

Показания к противовирусной терапии	Прогностические факторы эффективности
<ul style="list-style-type: none">□ Наличие маркера репликации – РНК HDV□ ↑ АлАТ в 1,5-2 раза выше нормы□ Наличие некрозо-воспалительных изменений и фиброза в ткани печени	<ul style="list-style-type: none">□ Эффект терапии низкий, высокий риск рецидива заболевания

Показания к госпитализации

- Начальный этап противовирусной терапии ВГВ , ВГС; ВГД
- побочные эффекты в результате противовирусной терапии ВГВ и ВГС (длительно удерживающаяся гипертермия, обострение хронических заболеваний, снижение гематологических показателей ниже допустимых).



Мониторинг ответа на лечение

ПегИФН + рибавирин

- **Быстрый вирусологический ответ (БВО)**
РНК ВГС не определяется на 4-й неделе терапии, эффект сохраняется до конца лечения
- **Ранний вирусологический ответ (РВО)**
РНК ВГС определяется на 4-й неделе, но не определяется на 12-й неделе, эффект сохраняется до конца лечения
- **Медленный вирусологический ответ (МВО)**
Уровень РНК ВГС падает $> 2 \log_{10}$, определяется на 12 неделе, не определяется на 24 неделе, эффект сохраняется до конца лечения
- **Нет ответа**
Уровень РНК ВГС падает менее чем на $2 \log_{10}$ от исходного уровня на 12-й неделе лечения
- **Частичный ответ**
Уровень РНК ВГС падает более чем на $2 \log_{10}$ от исходного уровня на 12-й неделе лечения, но РНК ВГС все еще определяется на 12 и 24 неделе лечения
- **Ускользание (вирусологический прорыв)**
повторное появление РНК ВГС после достижения вирусологического ответа в любое время в течение терапии
- **Непосредственный вирусологический ответ (НВО)**
РНК ВГС не определяется на момент окончания терапии

Ранний вирусологический ответ

Оценка эффективности терапии через месяц после ее начала

При сохранении прежнего высокого уровня HBV, HCV или HDV в крови через 3 месяца терапию прекращают, при снижении уровня – терапию продолжают до 6-12 месяцев

Контроль эффективности и безопасности ИФН-терапии проводят в течение всего курса лечения

- Целенаправленный сбор анамнеза о возможных побочных эффектах
- Общий анализ крови в 1-ый месяц 1 раз в 2 недели, затем 1 раз в месяц до окончания терапии
- б/х анализ крови 1 раз в месяц
- Исследование на маркеры гепатитов 1 раз в 3 месяца

При плохой переносимости доза препарата может быть снижена вплоть до полной отмены

Для детей с ХВГ

Моноterapia: пегинтерферон альфа-2 в (пегинтрон) -48 нед.

Моноterapia: Стандартный интерферон α 2в (интрон) подкожно 3 раза в неделю

- 1-я неделя 1.5 млн МЕ/м²
- с 2 недели 3 млн МЕ/м²

Для детей с ХВГ

□ При ХГВ промежуточные точки для оценки вероятности УВО уровни ДНК ВГВ на 12, 24 и 48 неделях терапии

Критерии эффективности лечения ВГВ

- **устойчивая нормализация уровня АлАТ;**
- **стойкое подавление репликации ДНК ВГВ [снижение концентрации, в 10 раз через 3 месяца лечения и до неопределяемых значений (<200 МЕ/мл) в последующем];**
- **устойчивая сероконверсия по HBeAg у пациентов, у которых он изначально определялся.**

Мониторинг дополнительных исследований.

- При наличии трансаминаземии – ежемесячное взятие биохимических показателей, после их нормализации 1 раз в 3 месяца.
- ОАК, ОАМ – 1 раз в месяц.
- Гормоны щитовидной железы – 1 раз в 3 месяца. УЗИ – 1 раз в 6 месяцев.

Принципы диспансеризации.

- **Обследование на вирусную нагрузку ДНК HBV и РНК HCV проводится один раз в 3-6 месяцев**
- **дополнительно общий анализ крови, мочи, биохимические показатели.**

Диспансерное наблюдение за детьми с хроническим вирусным гепатитом

- Специалисты: гепатологического центра, инфекционист, педиатр поликлиники**
- Наблюдение не реже 1-2 раз в год с контролем АЛТ, АСТ, билирубина, ЩФ, ГГТ, маркеров репликации вируса**
- Наблюдение ХГ с активностью процесса – не реже 1 раза в 3 месяца**
- Снятию с учета больные ХВГ не подлежат**

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!