

*Дагестанская Государственная медицинская академия*

*Кафедра инфекционных болезней*

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ  
ДИАГНОСТИКИ  
И ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ  
ПАРЕНТЕРАЛЬНЫМИ  
ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ**

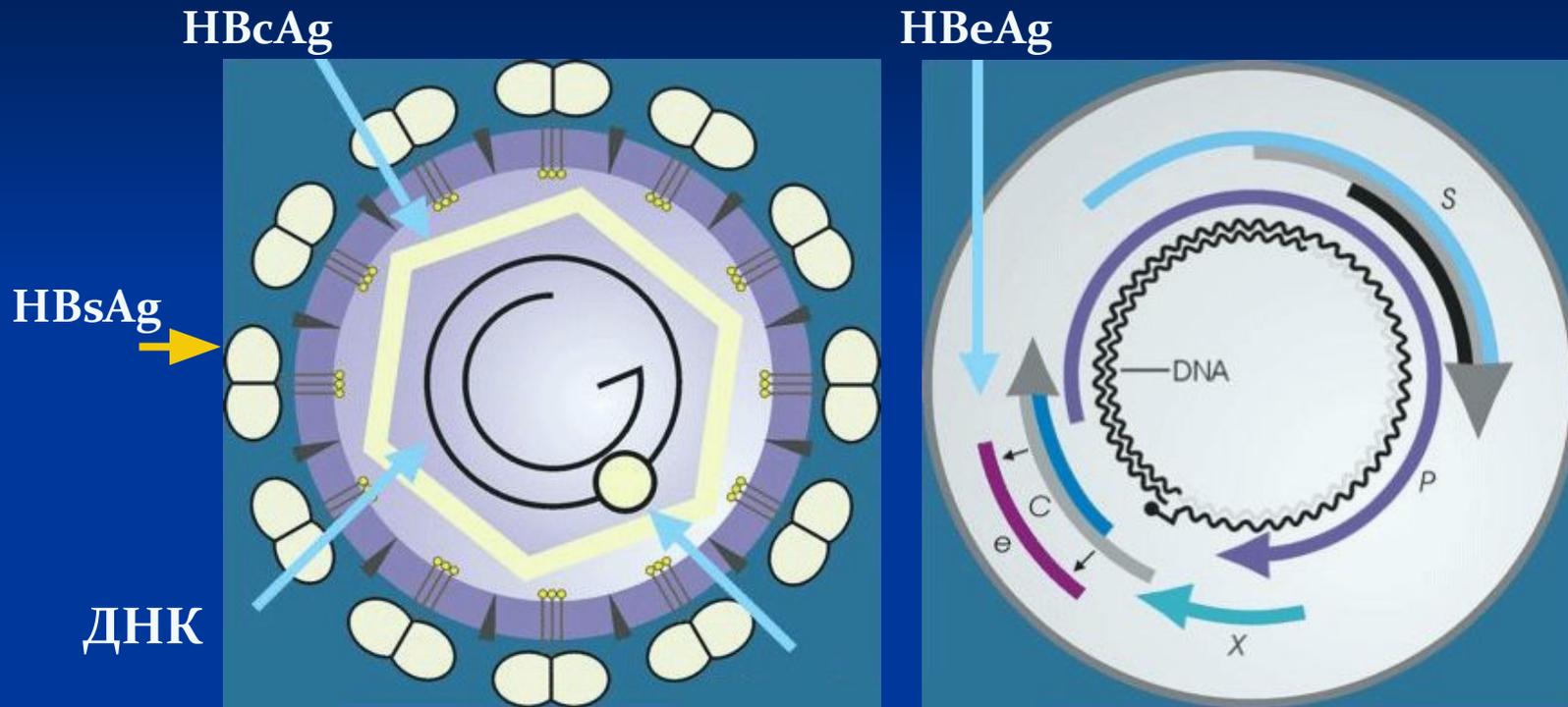
**Докладчик:**

**доцент Пашаева С.А.**

**Хронический вирусный гепатит – персистирующее воспалительное заболевание печени, вызванное вирусами гепатита и способное привести к ЦП и ГЦК.**

- Количество инфицированных HBV в мире достигает 400 млн. человек;**
- Частота развития хронизации при вирусном гепатите В - 1 – 5%;**
- Ежегодно в мире умирает от заболеваний печени около 1 млн человек.**

# Строение вируса гепатита В



~41 nm (наименьший из ДНК-вирусов)

8 генотипов HBV (A-H)

# Мутантные штаммы вируса гепатита В:

- **Штамм Сенегал** – изменение антигенной структуры HBsAg, что обуславливает неэффективность иммунизации против HBV.
- **HBеAg** – негативный штамм, прекращение синтеза HBеAg приводит к развитию HBеAg – негативного гепатита В.

# Основные пути передачи вирусов

Пути передачи вируса	A	B, D	C	E
Вода, пища	Часто	-	-	Часто
Внутрисемейное заражение	Часто	Иногда	Возможно	Часто
Переливание крови	Возможно	Часто	Часто	Неизвестно
В/в введение наркотиков	Возможно	Часто	Часто	Неизвестно
Гемодиализ	Возможно	Часто	Часто	Неизвестно
Половой контакт	Возможно	Часто	Возможно	Неизвестно
Татуировка	-	Часто	Часто	-
От матери к ребенку в родах	-	Часто	Иногда	-

# Диагностика вирусных гепатитов

<b>Анализ</b>	<b>В и D</b>	<b>С</b>
Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин)	+	+
HBs – Ag	+	
Анти- HBs	+	
ДНК HBV	+	
РНК HDV	+	
Анти – HCV – Ig G		+
РНК HCV		+
Серологические маркеры фиброза - коллаген, гликопротеины, коллагеназы, цитокины	+	+
Эластометрия (фибросканирование) печени	+	+
Индекс гистологической активности (ИГА) – шкалы Knodell, METAVIR, Ishak и др.	+	+

# Серологические маркеры HBV

- **HBsAg** – основной скрининговый маркер инфицирования HBV. При ОВГВ появляется в инкубационном периоде и сохраняется в сыворотке около 2-3 мес. Сохранение HBsAg в сыворотке крови более 6 мес. указывает на хроническую HBV-инфекцию.
- **Анти- HBs** - маркер, свидетельствующий о ранее перенесенной инфекции или о наличии поствакцинального иммунитета.
- **HBcAg** – тканевой маркер HBV-инфекции, обнаруживаемый в ядрах гепатоцитов, в сыворотке крови его не обнаруживают.
- **Анти-HBc IgM** - маркер острой инфекции HBV. Их наличие подтверждает активную репликацию вируса.
- **Анти - HBc IgG** – наиболее часто выявляемый маркер HBV-инфекции. Длительно циркулируют в крови и после исчезновения анти-HBc IgM. Если обнаруживают изолированные Анти - HBc , необходимо исключать сочетанную HCV-инфекцию.
- **HBеAg** - маркер активной репликации вируса. Присутствие его в течение 2 мес. и более – прогностический признак развития хронического гепатита.
- **Анти - HBе** - маркер, появляющийся после исчезновения HBеAg при реконвалесценции ОВГ.

Их наличие свидетельствует об активной репликации вируса и высоком уровне вирусемии.

# Степень виремии при HBV – инфекции:

<b>Очень низкая</b>	<b>Низкая</b>	<b>Умеренная</b>	<b>Высокая</b>
<b>Менее <math>10^3</math> копий/мл</b>	<b><math>10^3 - 10^6</math> копий/мл</b>	<b><math>10^6 - 10^8</math> копий/мл</b>	<b>Более <math>10^8</math> копий/мл</b>

# Критерии диагноза «неактивного носительства HBsAg»

Наличие HBsAg в сыворотке крови более 6 мес

Отсутствие HBeAg и наличие anti-HBe в сыворотке крови

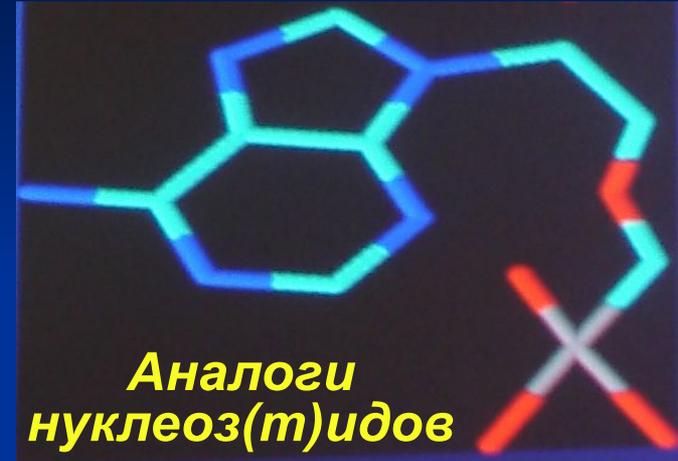
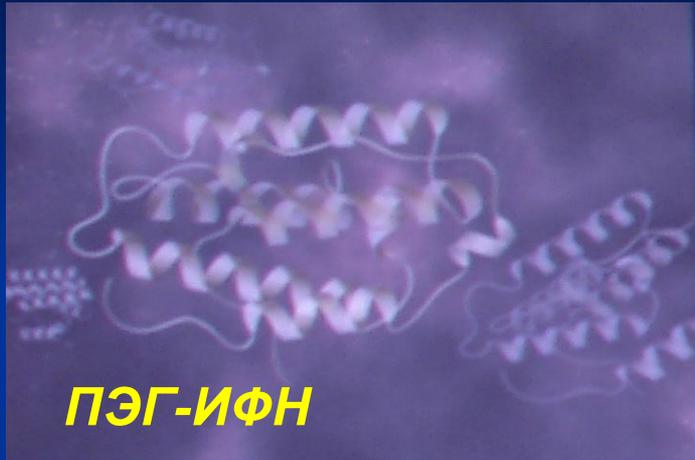
Уровень HBVDNA менее 2000 ME/мл

Стойко нормальный уровень АЛТ/АСТ\*

Индекс гистологической активности  $\leq 4$  баллов (по Knodell)

*\*АЛТ/АСТ в пределах нормы при наблюдении в динамике в течение 1-1,5 лет с интервалом не реже 3 мес*

# Современная стратегия лечения хронического гепатита В

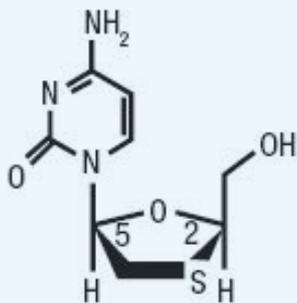


- ❑ Определенная длительность лечения
- ❑ Более высокая частота клиренса и сероконверсии HBsAg
- ❑ Отсутствие резистентности

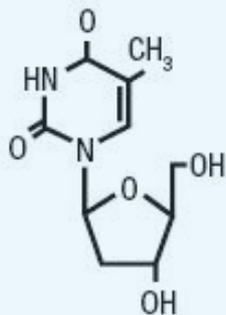
- ❑ Хорошая переносимость лечения
- ❑ Пероральный прием
- ❑ Выраженный противовирусный эффект

# Аналоги нуклеоз(т)идов для лечения хронического гепатита В

## L-нуклеозиды

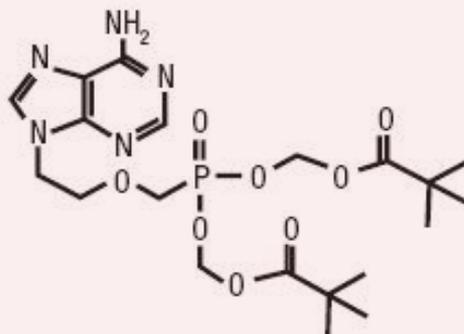


**ЛАМИВУДИН**

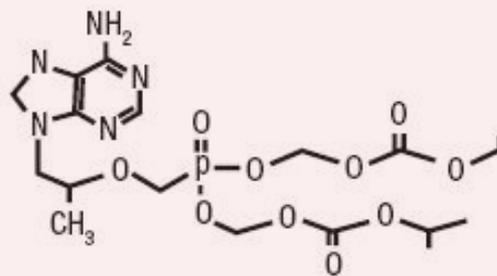


**ТЕЛБИВУДИН**

## Ациклические фосфонаты

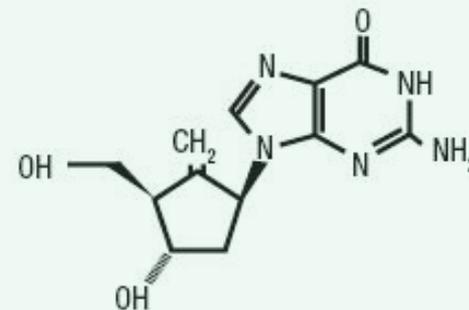


**АДЕФОВИР**



**ТЕНОФОВИР**

## Циклопентаны



**ЭНТЕКАВИР**

# Показания к противовирусной терапии хронического гепатита В



# HB<sub>e</sub> Ag-позитивный гепатит

Препарат	Доза и длительность
ИФН $\alpha$	5 млн ЕД п/к ежедневно или 10 млн. ЕД - 3 раза в неделю в течение 6 мес.
Пег-ИФН $\alpha_2$ (пегасис)	180 мкг п/к - 1 раз в нед в течение 48 нед.
Пэг-ИФН $\alpha_{2B}$ (пегинтрон)	1,5 мкг/кг п/к - 1 раз в нед. в течение 48 нед.
Ламивудин (зеффикс)	100 мг/сут - в течение 48 нед.
Адефовир	10 мг/сут - в течение 48 нед.
Энтекавир (бараклюд)	0,5 мг/сут - в течение 48 нед.
Телбивудин (себиво)	600 мг/сут - в течение 48 нед.
Тенофовир	300 мг/сут - в течение 48 нед.

# HB<sub>e</sub> Ag-негативный гепатит

Препарат	Доза и длительность
<b>ИФН<math>\alpha</math></b>	5 млн ЕД п/к ежедневно или 10 млн ЕД – 3 раза в неделю в течение 12 мес.
<b>Пег-ИФН<math>\alpha_2</math></b> (пегасис)	180 мкг п/к - 1 раз в нед в течение 48 нед.
<b>Пэг-ИФН <math>\alpha_{2в}</math></b> (пегинтрон)	1,5 мкг/кг п/к - 1 раз в нед в течение 48 нед.
<b>Энтекавир</b> (бараклюд)	0,5 мг/сут - в течение 4-5 лет
<b>Тенофовир</b>	300 мг/сут - в течение 4-5 лет

# Критерии эффективности этиотропной терапии HBV

- *Достижение клинической ремиссии;*
- *Нормализация активности АЛТ, сохраняющаяся на протяжении 1 года и более после окончания лечения;*
- *Клиренс (исчезновение) HBV ДНК - при качественном ПЦР (нижний порог виремии составляет 300-400 копий или 500 МЕ/мл) и снижение вирусной нагрузки при количественном ПЦР;*
- *Морфологическое улучшение*

# ВИРУС ГЕПАТИТА В

Поражение печени

Острый гепатит

Хронический гепатит

Цирроз печени

ГЦК

Поражение  
других органов и  
систем

Как  
самостоятельное  
заболевание



## **НЕФРОЛОГ**

- Мембранозный нефрит
- Мезангиокапиллярный нефрит
- Тубулоинтерстициальный нефрит

## **ДЕРМАТОЛОГ**

- Кожная пурпура
- Поздняя кожная порфирия
- Плоский лишай

## **НЕВРОПАТОЛОГ**

- Полиневрит
- Синдром Гийена-Барре

## **ОФТАЛЬМОЛОГ**

- Кератоконъюнктивит
- Роговичная язва Мурена

**НБВ**

```
graph TD; NBV((НБВ)) --> Nephrolog[НЕФРОЛОГ]; NBV --> Dermatolog[ДЕРМАТОЛОГ]; NBV --> Ophthalmolog[ОФТАЛЬМОЛОГ]; NBV --> Endocrinolog[ЭНДОКРИНОЛОГ]; NBV --> Hematolog[ГЕМАТОЛОГ]; NBV --> Oncolog[ОНКОЛОГ]; NBV --> Rheumatolog[РЕВМАТОЛОГ]; NBV --> Neurolog[НЕВРОПАТОЛОГ];
```

## **РЕВМАТОЛОГ**

- Артрит/Артралгии
- Узелковый полиартериит
- Синдром Шегрена

## **ЭНДОКРИНОЛОГ**

- Тиреоидит

## **ОНКОЛОГ**

- Гепатоцеллюлярная карцинома
- В-клеточная лимфома?

## **ГЕМАТОЛОГ**

- Апластическая анемия
- Гемолитическая анемия
- Иммунная тромбоцитопения

# Хронический вирусный гепатит С (HCV)

Количество инфицированных HCV  
в мире достигает 200 млн. человек

Частота развития хронизации при  
вирусном гепатите С - 60 – 80%

# Строение вируса гепатита С



Генотипы - 1, 2, 3, 4, 5, 6

# Серологические маркеры HCV

**Анти - HCV** – основной скрининговый маркер гепатита С.

Они могут быть признаком как текущей, так и перенесенной инфекции.

**РНК HCV** – маркер наличия HCV и его активной репликации.

# Степень виремии при НСV – инфекции:

<b>Низкая</b>	<b>Высокая</b>
$\leq 2 \times 10^6$ копий/мл или $\leq 800\ 000$ МЕ/мл	$> 2 \times 10^6$ копий/мл или $> 800\ 000$ МЕ/мл

# Современная стратегия лечения НСV

<b>ИФН<math>\alpha</math></b>	<b>Пэг - ИФН<math>\alpha</math></b>	<b>Аналоги нуклеозидов</b>
Интрон – А	Пег-ИФН $\alpha_2$ (пегасис)	Рибавирин (рибамидил, рибапег, копегус)
Роферон – А	Пэг-ИФН $\alpha_{2В}$ (пегинтрон)	
Реальдирон		
Альфаферон		

# Этиотропная терапия HCV

Генотип HCV	Препарат	Доза и длительность
1 и 4	ИФН $\alpha$	3,5,10 млн ЕД в/м – 3 раза в неделю в течение 48 нед.
	Пег-ИФН $\alpha_2$ (пегасис) или Пэг-ИФН $\alpha_{2в}$ (пегинтрон) + Рибавирин	180 мкг п/к - 1 раз в нед в течение 48 нед. 1,5 мкг/кг п/к - 1 раз в нед в течение 48 нед. от 800 до 1200 мг/сут или 13-15 мг/кг в сутки
2 и 3	ИФН $\alpha$	3,5,10 млн ЕД в/м – 3 раза в неделю в течение 24 нед.
	Пег-ИФН $\alpha_2$ (пегасис) или Пэг-ИФН $\alpha_{2в}$ (пегинтрон) + Рибавирин	180 мкг п/к - 1 раз в нед в течение 24 нед. 1,5 мкг/кг п/к - 1 раз в нед в течение 24 нед. 800 мг/сут - в течение 24 нед.

# Критерии эффективности этиотропной терапии HCV:

- - *Достижение клинической ремиссии;*
- - *Нормализация (снижение) уровня АЛТ;*
- - *Исчезновение маркеров активной вирусной репликации (РНК HCV) и снижение вирусной нагрузки при количественной ПЦР;*
- - *Морфологическое улучшение.*

# Предикторы (факторы) положительного ответа на ИФН - терапию:

- Небольшая длительность инфекционного процесса (менее 5 лет);
  - Молодой возраст (до 45 лет);
  - Вес менее 80 кг;
  - Пациенты женского пола, белой расы;
  - Неотягощенный преморбидный фон (алкоголизм, наркомания);
  - Повышенная активность АЛТ в 3-5 и более раз;
  - Генотип 2 или 3;
  - Минимальный фиброз;
- Отсутствие:**
- Повышенного уровня железа в крови;
  - Микст-гепатита;
  - Признаков выраженного холестаза;
  - Тяжелого фиброза печени;
  - Побочного действия ИФН.

# **Противопоказания к назначению противовирусной терапии:**

- Аутоиммунные заболевания;
- Субкомпенсированный и декомпенсированный цирроз печени;
- Тяжелые заболевания сердечно – сосудистой системы;
- Бронхиальная астма;
- Хроническая почечная недостаточность;
- Сахарный диабет;
- Эпилепсия;
- Психические заболевания;
- Анемия, лейкопения, тромбоцитопения;
- Беременность.

# Наиболее частые нежелательные эффекты при применении этиотропной терапии

<b>Гриппоподобный синдром</b>	Лихорадка, озноб, головная боль, миалгии, артралгии, тахикардия, слабость
<b>Симптомы со стороны ЖКТ</b>	Снижение аппетита, тошнота, боли в животе, диарея
<b>Изменения со стороны ЦНС</b>	Нарушение концентрации внимания, бессонница, раздражительность, депрессия
<b>Система дыхания</b>	Кашель, одышка
<b>Кожа</b>	Алопеция, зуд, сухость кожи, дерматит
<b>Общие симптомы</b>	Астенический синдром, снижение массы тела, снижение потенции
<b>Лабораторные показатели</b>	Тромбоцитопения, нейтропения, изменение содержания тироксина, тиреотропного гормона

# Варианты изменения вирусной нагрузки при проведении ПВТ хронического вирусного гепатита С

Вирусологический ответ	Критерии
<b>БВО</b> (быстрый вирусологический ответ)	Неопределяемое количество HCV РНК (<500 МЕ/мл) через 4 нед лечения
<b>РВО</b> (ранний вирусологический ответ)	Неопределяемое количество HCV РНК (<500 МЕ/мл) через 12 нед лечения
<b>МВО</b> (медленный вирусологический ответ)	Снижение уровня вирусной нагрузки от исходного, но сохранение минимальной виремии через 12 нед лечения, неопределяемое количество HCV РНК (<500 МЕ/мл) через 24 нед лечения
<b>Отсутствие МВО</b>	Отсутствие достижения неопределяемого уровня HCV РНК (<500 МЕ/мл) через 24 нед лечения
<b>СВО или УВО</b> (стойкий вирусологический ответ или устойчивый вирусологический ответ)	Неопределяемое количество HCV РНК (<500 МЕ/мл) через 24 нед лечения
<b>Вирусологический прорыв</b>	После достижения неопределяемого уровня HCV РНК (<500 МЕ/мл) вновь в ходе лечения выявлена виремия
<b>Нулевой ответ</b>	Снижение уровня вирусной нагрузки от

