

Московский государственный медико - стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Кафедра Факультетской терапии и профболезней

Диффузные прогрессирующие заболевания печени

ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ

Лектор: доцент к.м.н. Копченев Иван Иванович



Современная классификация болезней печени

1. Вирусные заболевания печени:
 - *Острый вирусный гепатит;*
 - *Хронический вирусный гепатит;*
 - *Цирроз печени.*
2. Алкогольные заболевания печени:
 - *Алкогольный стеатоз печени;*
 - *Алкогольный острый гепатит;*
 - *Алкогольный хронический гепатит*
 - *Алкогольный цирроз печени.*
3. Медикаментозные (лекарственные) поражения печени.
4. Аутоиммунные заболевания печени.
5. Изменения печени при нарушениях обмена веществ.
6. Опухоли печени.
7. Изменения печени при других заболеваниях и при патологических состояниях.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Хронический гепатит – хроническое (более 6 месяцев), диффузное, воспалительное дистрофическое поражение печени, характеризующееся неспецифической лимфо-, плазмо-, моно-, гистиоцитарной инфильтрацией портальных трактов, гепатоцеллюлярным некрозом, гиперплазией купферовских клеток, умеренным фиброзом *при сохранении дольковой структуры органа.*

Хронические гепатиты широко распространены. По данным некоторых авторов распространенность хронического гепатита в мире составляет 50 - 60 больных на 100 000 населения.

Всемирный конгресс гастроэнтерологов (WCOG) в Лос-Анджелесе 1994 г. выделяет основные характеристики ХГ: этиологию, патогенез, степень активности и стадию хронизации процесса

Вирусный ХГ (В, С, D) - 70 - 75%

Токсический гепатит – 20%

Лекарственный гепатит (ЛХГ) 10 -15%

Хронический криптогенный (неидентифицированный) гепатит 5 – 10%

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) – 2%

Аутоиммунный ХГ (АИГ) - 1 – 2%

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) - очень редко

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

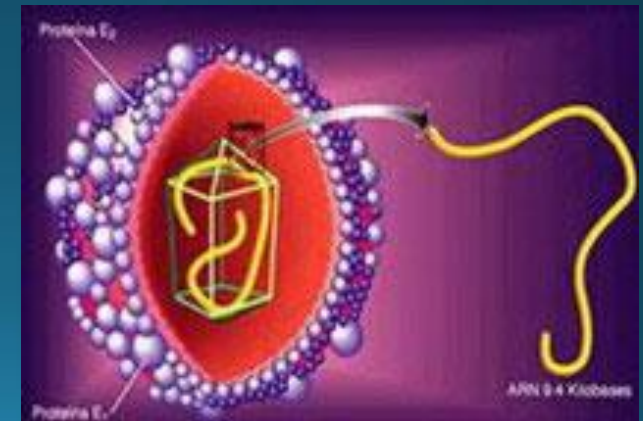
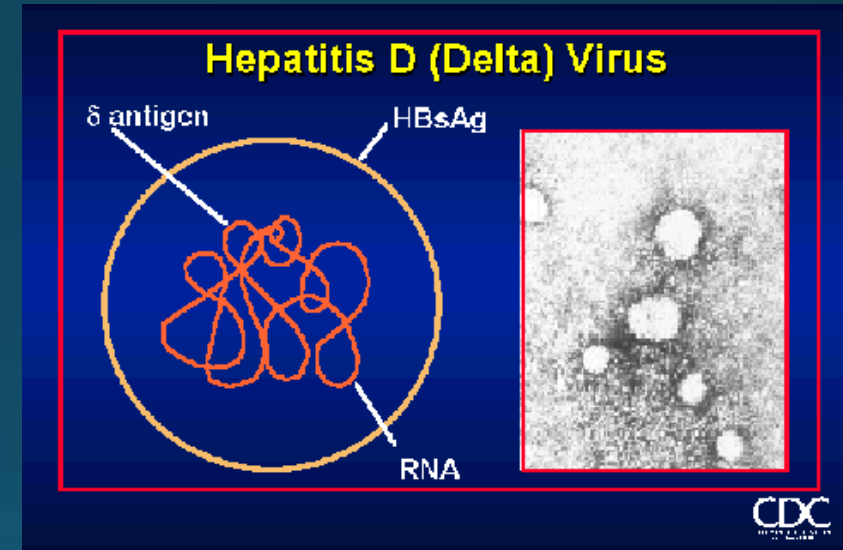
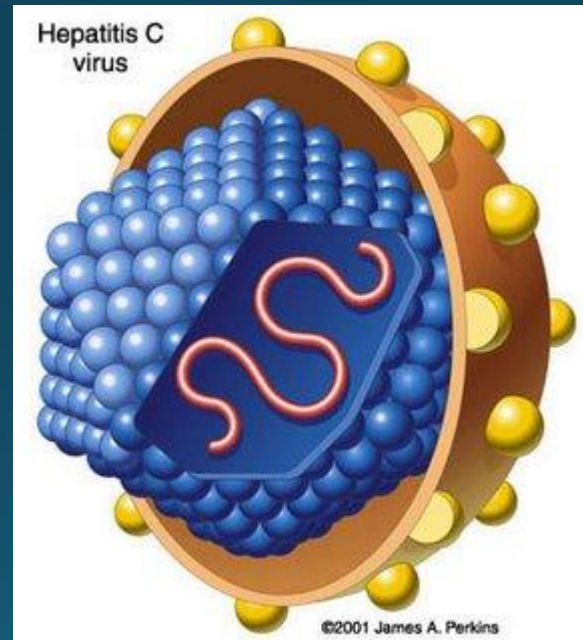
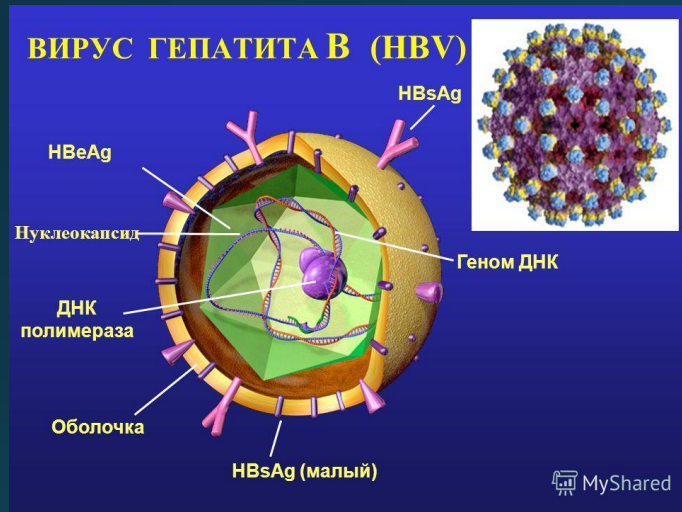
- **Хронический вирусный гепатит** - персистирующее воспалительное заболевание печени, вызванное вирусами гепатита и способное привести к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме.
- **Основными причинами развития хронического вирусного гепатита являются:**
 - вирусы гепатита В [HBV] – частота хронизации составляет 10%
 - гепатита С [HCV] - частота хронизации составляет 80%
 - гепатита D [HDV] или их сочетание (вирусный микст-гепатит) 80%
 - гораздо реже вирусы Эпштейна-Барр [EBV]
 - простого герпеса [HSV]
 - цитомегаловируса [CMV]



очень редко

Этиология и патогенез

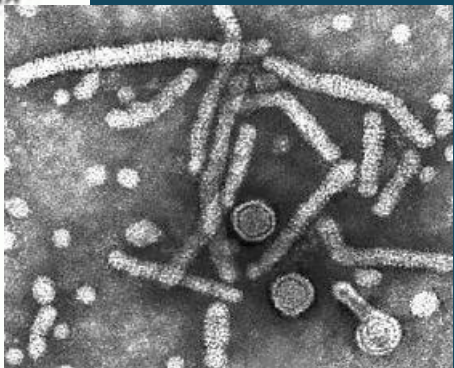
Самая частая причина хронического гепатита — перенесенный острый вирусный гепатит. В настоящее время установлена возможность хронизации четырех из семи форм острых вирусных гепатитов — В, С, D, G.



*МГМСУ им Евдокимова А. И. Каф. факультетской
терапии доц. Копченев И. И.*

Пути передачи вирусных гепатитов (В, С, D)

- парентеральный (оперативные вмешательства, чаще малые (стоматологические), инъекционная терапия, акупунктуры, экстракорпоральные методы очищения крови, инъекционные наркоманы);
- эндоскопические исследования;
- медицинские работники хирургического профиля, имеющие контакт с кровью и её компонентами;
- переливания крови, ее заменителей и компонентов
- бытовой путь – татуировки, проколы ушных мочек, маникюр, бритьё
- половой (16 – 25 лет)
- от матери к плоду
- возможно инфицирование в постнатальный период с молоком и слюной



Диагностика хронического гепатита В основана на выявлении в сыворотке крови маркеров вируса гепатита В

- HBsAg - основной скрининговый маркер вируса гепатита В, сохранение его в крови более 6 мес. указывает на хронизацию инфекционного процесса.

- HBcAg (ядерный антиген) выявляют при активной инфекции

- HBeAg – (сходен с ядерным) маркер репликации вируса (ДНК вируса гепатита В)

класса IgG - у лиц, имевших контакт с вирусом (последние могут сохраняться в течение всей жизни, свидетельствуя либо о перенесённом заболевании, либо о хронической инфекции).

Вирус гепатита В (HBV)
частица Дейна

Семейство *Нерадnaviridae*

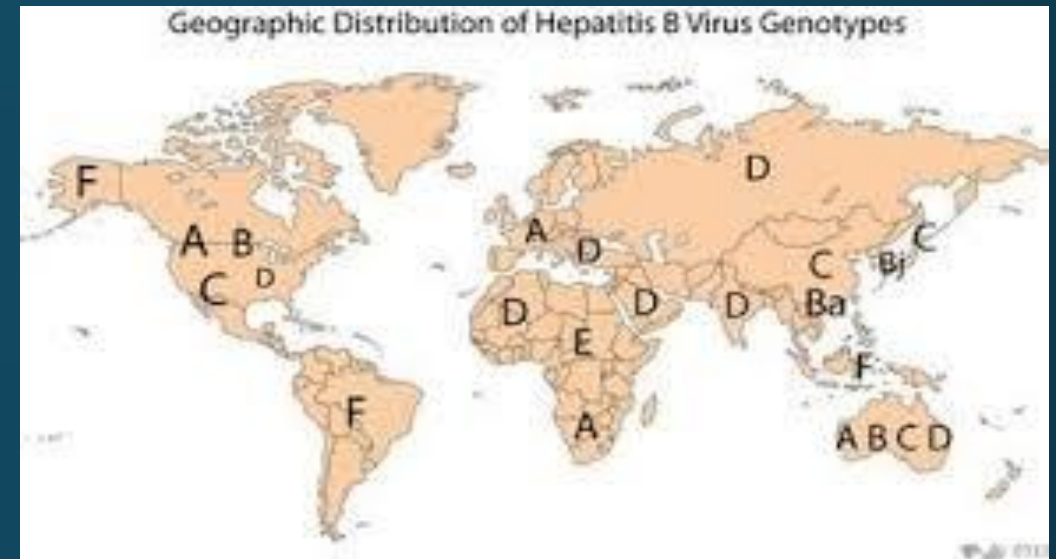
представляет собой сферическое образование диаметром 42 - 45 нм, имеет внешнюю липопротеиновую оболочку и внутреннюю часть — нуклеокапсид или сердцевину (core) вируса (ДНК содержащий вирус).

Генотипы ВГВ

- ❑ 10 генотипов вируса гепатита В: А, В, С, D, E, F, G, H, J и w4В.
- ❑ Нуклеотидные последовательности генотипов отличаются на 8% и более.
- ❑ Имеют относительно устойчивое географическое распределение
- ❑ В Москве и Московской области преобладает генотип D
- ❑ Есть связь между генотипом и особенностями клинического течения

- **Резистентность**

- ❑ К широкому диапазону температур
- ❑ К кислым рН
- ❑ К повторным циклам замораживание - оттаивание



- **Чувствительность**

- ❑ К действию

- жировых растворителей: эфир, хлороформ, детергенты

- Перекиси водорода

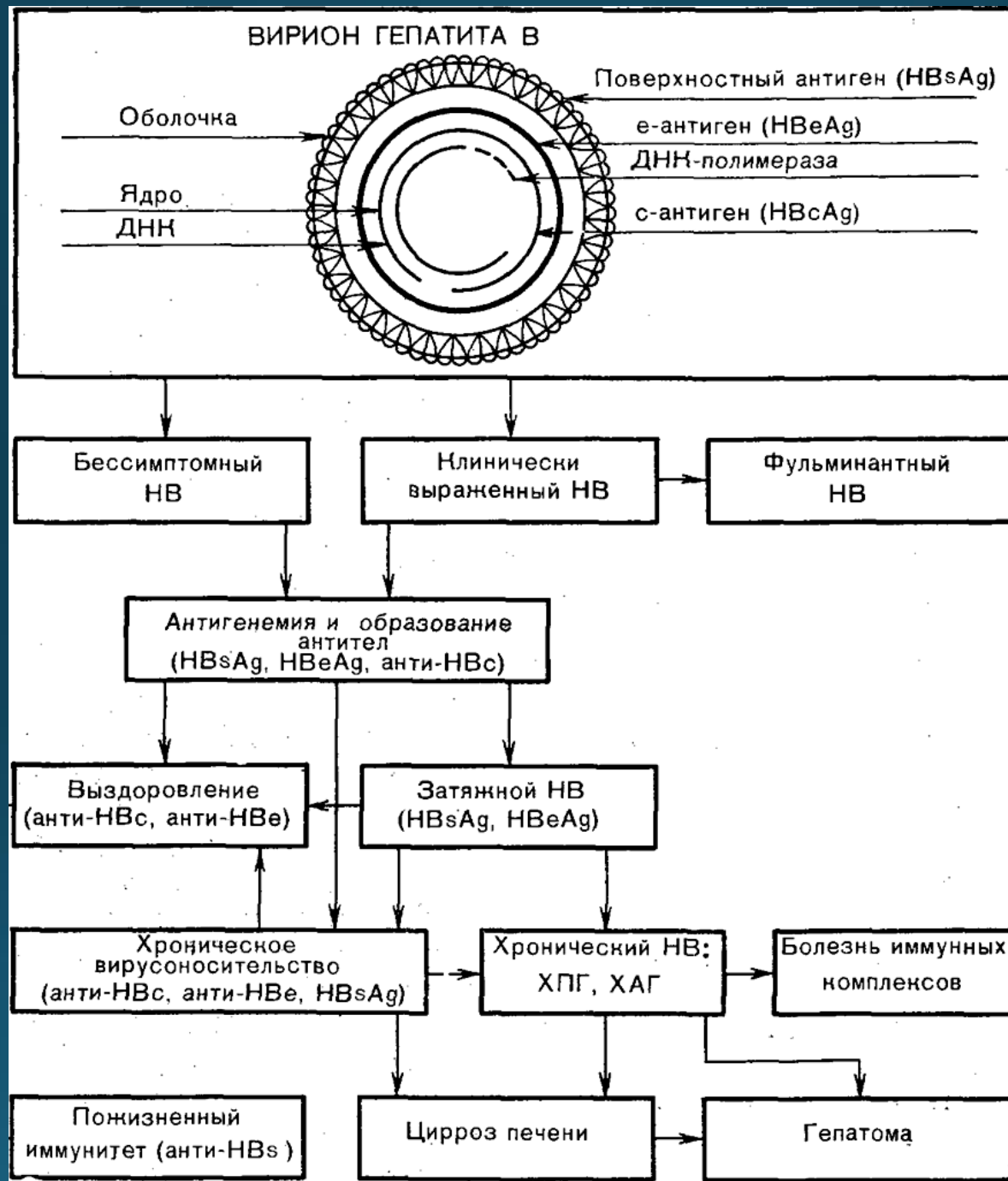
- формальдегида (1 час)

- УФ - облучения

- Щелочных рН

- ❑ **Стерилизация**

- автоклавированием (45 мин), сухим жаром (+160).



В настоящее время выделяют 3 основные клиникосерологические формы хронической HBV-инфекции, которые отличаются по течению и прогнозу

1. **Неактивное носительство HBsAg** - самая частая форма хронической HBV-инфекции (по разным данным обнаруживают у 60-70% лиц с наличием HBsAg в крови). Диагноз неактивного носительства HBsAg определяют на основании сочетания следующих признаков:

- Стойко нормальная активность АЛТ/АСТ в сыворотке крови;
 - Отсутствие HBeAg и наличие anti - HBe в сыворотке крови;
 - Уровень ДНК HBV в сыворотке крови менее 2000 МЕ/мл (<10000 копий/мл);
 - Индекс гистологической активности менее 6 баллов (по шкале Knodell или Ishak).
- Данная категория пациентов, учитывая относительно благоприятный прогноз (очень низкий риск прогрессирования заболевания, развития цирроза печени, ГЦК и печеночной летальности), не нуждается в противовирусной терапии, но требует динамического наблюдения (активность АЛТ/АСТ, уровень ДНК HBV и УЗИ печени 1 раз в 6 мес.). Под влиянием экзогенной (химиотерапия, лечение стероидами, злоупотребление алкоголем) или эндогенной иммуносупрессии возможна реактивация вируса.

2. **Хронический HBeAg-позитивный гепатит В** (выявляют в среднем в 5-10% случаев у взрослых лиц с наличием HBsAg в сыворотке крови, у детей и подростков несколько чаще).

Критерии диагноза включают:

- Наличие HBeAg, в том числе возможно в сочетании с anti-HBe, в сыворотке крови на протяжении 6 мес. и более;
- Как правило, стойко повышенная активность АЛТ/АСТ;
- Уровень ДНК HBV в сыворотке крови более 2000 МЕ/мл (в среднем $10^6 - 10^8$ МЕ/мл)
- Индекс гистологической активности более 6 баллов и/или фиброза более 1 балла (Knodell или Ishak). Учитывая высокий риск прогрессирования заболевания, рекомендуется противовирусная терапия.

3. **Хронический НВеАg - негативный гепатит В** (выявляют в среднем в 15 - 30% случаев у взрослых лиц с наличием НВsАg в сыворотке крови).

Критерии диагноза включают:

- Отсутствие НВеАg и наличие anti-НВе в сыворотке крови;
- Стойко повышенная или флуктуирующая активность АЛТ/АСТ (периоды высокой активности могут сменяться короткими периодами невысокой или нормальной активности);
- Уровень ДНК НВV в сыворотке крови более 2000 МЕ/мл (в среднем 10^4 - 10^6 МЕ/мл);
- Индекс гистологической активности более 6 баллов и/или фиброза более 1 балла (Knodell или Ishak). Показана противовирусная терапия.

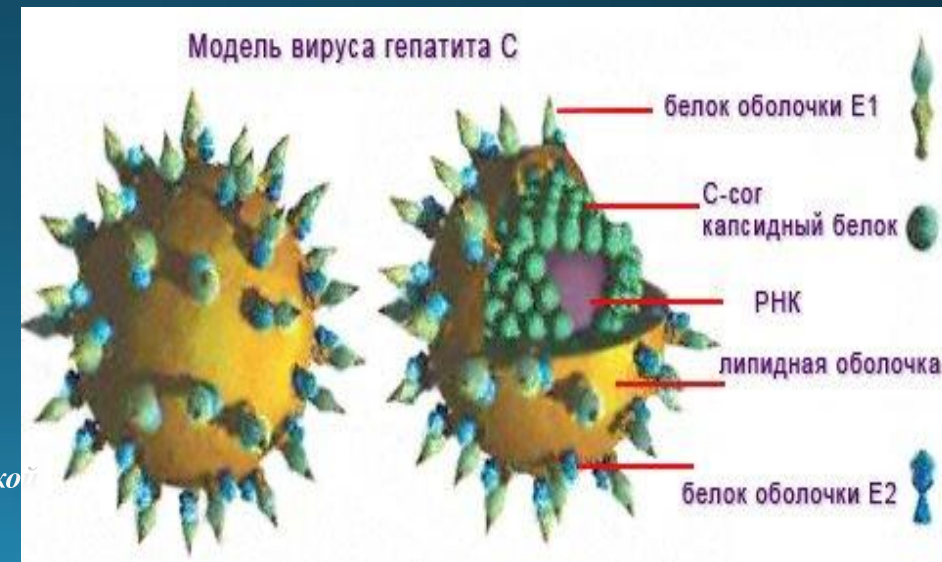
Основные маркеры HBV-инфекции

- **HBsAg** появляется рано - через 1-2 нед после инфицирования. Однако концентрация его низкая.
- **Анти-HBs** появляются на 4-12-й неделе после заражения, но быстро связываются с циркулирующим HBsAg, поэтому в крови инфицированного антитела можно обнаружить после исчезновения HBsAg. Титры антител растут медленно, достигая наиболее высоких показателей через 6-12 мес после исчезновения HBsAg. Анти-HBs – долгоживущие антитела. Сохраняясь в высоких титрах у реконвалесцента - до 5 лет, они защищают его от повторного заражения. Можно обнаружить и спустя 10 лет после перенесенного заболевания.
- **Анти-HBc** – показатель активной вирусной репликации. В крови появляются уже через 3-5 нед после заражения. Титры анти-HBc растут, пока в крови обнаруживают HBsAg, после его исчезновения они начинают снижаться. Субклинические формы ВГВ дают низкие титры анти-HBc. В первые месяцы болезни сначала выявляют анти-HBc класса IgM, затем – анти-HBc IgG. На 4-6-м месяце болезни у некоторых больных можно обнаружить как IgM, так и IgG.
- **HBeAg** – показатель интенсивной вирусной репликации. Появляется в крови обычно одновременно с HBsAg. Концентрация HBeAg определяет в значительной мере степень инфекционности крови. Определить в крови больного HBeAg можно с первых дней болезни. Если HBeAg сохраняется более 10 нед, можно думать о возможности формирования хронического гепатита.
- **Анти-HBe** появляются в крови после исчезновения HBeAg (наступает сероконверсия). Раннее появление их свидетельствует о благоприятном течении ВГВ, в крови они сохраняются до 2 лет.
- **ДНК HBV** – маркер активной репликации вируса, определяемый с помощью ПЦР. ДНК-полимераза - информативна при исследовании больных с острым и хроническим ВГВ.

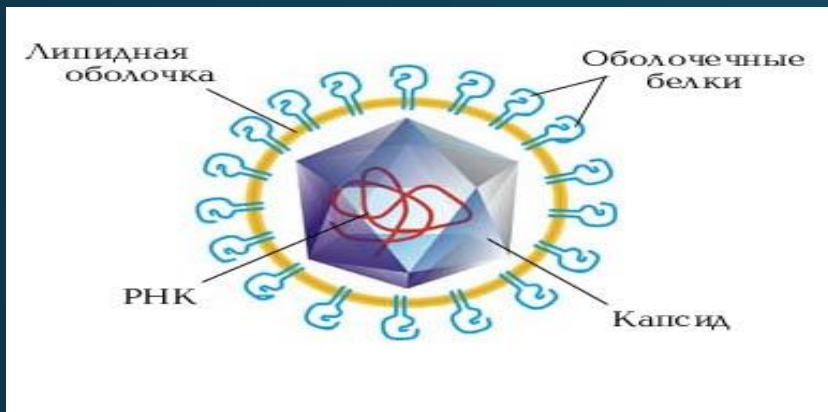
Хронический вирусный гепатит С

- Вирус гепатита С (НСV) представляет собой РНК вирус, который относится к семейству флавивирусов.
- Геном вируса представлен однонитевой линейной молекулой РНК
- Генетическая гетерогенность НCV создает диагностические и клинические трудности, осложняет создание вакцин и эффективных лечебных препаратов.
- **Ядерный белок** (core) представляет собой нуклеокапсид, который окружает геном вируса.
- **Молекулы E1 и E2** представляют собой гликопротеиды внешней оболочки вируса гепатита С, которые играют роль в прикреплении и проникновении вируса в клетку

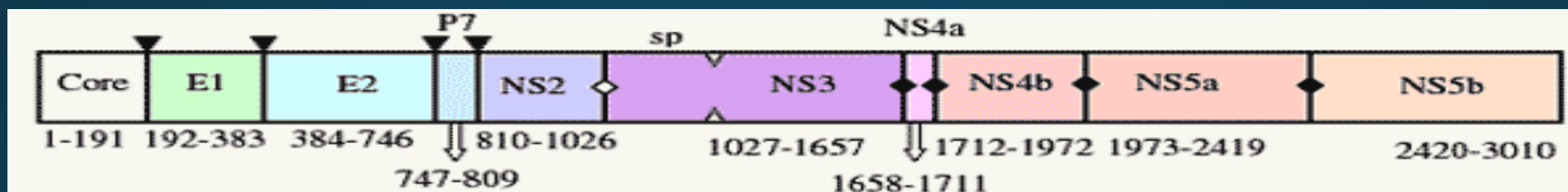
*МГМСУ им Евдокимова А. И. Каф. факультетской
терапии доц. Копченев И. И.*



СТРУКТУРА И ГЕНОМ ВГС



- Flaviviridae (Hepacivirus)
- 6 основных генотипов и 5 дополнительных
- Более 100 субтипов
- Множество квазивидов в организме инфицированного ВГС человека



Core – структурный белок капсида

E1 – гликопротеин оболочки

E2 – гликопротеин оболочки

P7 – пептид с массой 7 кДа

NS2 – Zn-зависимая протеаза

NS3 – серин-протеаза/хеликаза

NS4a – кофактор серин-протеазы

NS4b – белок, участвующий в регуляции

репликации, метаболизма, иммунного ответа

NS5a – белок, участвующий в регуляции репликации ВГС

NS5b – РНК-зависимая РНК-полимераза

Течение HCV-инфекции

Течение HCV-инфекции растягивается на многие годы (по типу медленной вирусной инфекции).

Отличительная особенность вирусного гепатита С торпидное, латентное или малосимптомное течение, обычно длительное время остающееся нераспознанным, вместе с тем постепенно прогрессирующее и дальнейшем быстро приводящее к развитию цирроза печени с гепатоцеллюлярной карциномой (вирус гепатита С — «ласковый убийца»).

Течение гепатита С

Острый гепатит С

~80%

Хронический гепатит С

20% ~ 20 лет

Цирроз печени

1,5%/г

ГЦК

1,1%/г

**Кровотечение
из ВРВ**

0,4%/г

**Печеночная
энцефалопатия**

2,5%/г

Асцит

40%/г

68%/г

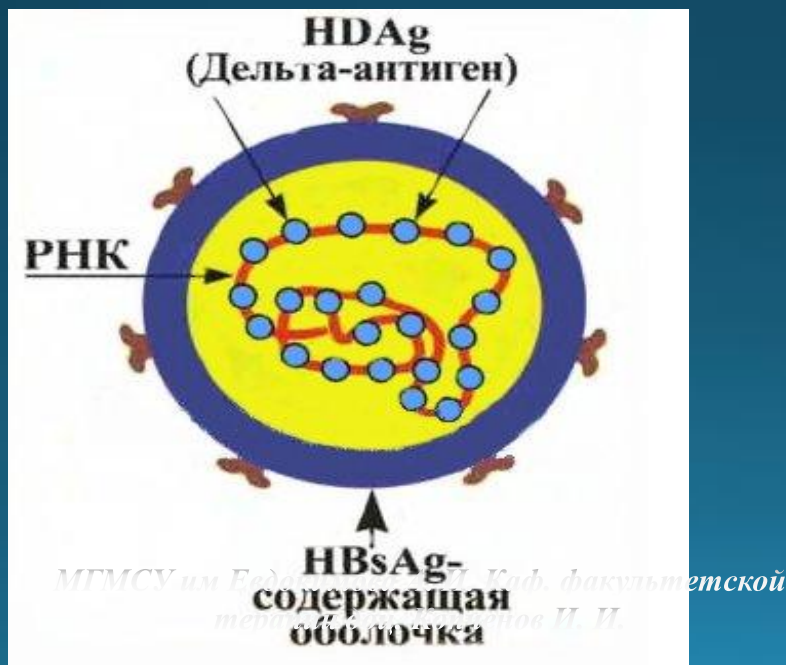
11%/г

86%/г

Смерть

Хронический вирусный гепатит D

- Вирус гепатита D неполный РНК - содержащий вирус (D-вирус, дельта-вирус) открыт Rizzett в 1977 г.
- Вирус гепатита D представляет собой сферическую частицу диаметром около 36 нм, внутри которой находится нуклеокапсид диаметром 19 нм, содержащий РНК вируса. *Наружная оболочка вируса образована поверхностным антигеном вируса гепатита B (HBsAg)*



- HDV характеризуется значительной генетической вариабельностью, к настоящему времени выделяют 8 основных генотипов вируса.
- Вирус гепатита дельта обладает патогенностью только в сочетании с вирусом гепатита В.
- Поражение печени развивается при **коинфекции** вирусами гепатита В и D (когда оба вируса одновременно попадают в организм) и **суперинфекции** вирусом гепатита D (когда вирус гепатита D «наслаивается» на уже существующую в организме хроническую HBV-инфекцию)
- Хронический гепатит D - наиболее тяжелая и прогрессирующая форма хронического вирусного гепатита с высоким риском развития цирроза печени (в 60 - 80% случаев) и ГЦК.
- Диагностика заболевания основана на выявлении в сыворотке крови антител к антигенам вируса класса IgG (anti-D-IgG) и IgM (anti-D-IgM), которые являются скрининговыми, и РНК HDV (указывают на активную инфекцию).

КЛИНИКА ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Цитолитический синдром - является доминирующим в клинической картине хронических вирусных гепатитов в стадии обострения (репликации). > АСТ, АЛТ.

Иммуновосполительный синдром - системность поражений при вирусных гепатитах (особенно С) отражает генерализованный характер инфекции. Чаще выявляются поражения экзокринных желёз - синдром Шегрена, поражение поджелудочной железы, реже эндокринных - щитовидной железы (тиреоидит Хашимото), островкового аппарата (сахарный диабет).

Холестатический синдром - вирусы С и D вызывают поражение желчных протоков с синдромом внутрипечёночного холестаза > ЩФ, ГГТП

Печеночная недостаточность - > протромбиновое время (ПВ), < альбумин

Помимо перечисленных синдромов постоянно встречаются:

- 1) астено-вегетативный синдром, обусловленный в основном печёночно-клеточной недостаточностью;
- 2) диспептический синдром;
- 3) болевой синдром, чаще умеренный, обусловленный как активностью цитолиза, так и чаще нарушениями моторной функции желчного пузыря (дискинезии) и желудочно-кишечного тракта.

Биопсия печени

- Морфологическое изучение биоптата печени играет решающую роль в определении степени активности воспаления и выраженности фиброза в печени.
- Обнаруживают прямые тканевые признаки хронического гепатита В («матово-стекловидные» гепатоциты, которые содержат HBsAg) и косвенные хронического гепатита С (скопление лимфоцитов в портальных трактах по типу лимфоидных фолликулов). В настоящее время для оценки выраженности морфологических изменений используют полуколичественные (ранговые) методы определения активности процесса (**индекс гистологической активности**) и стадии процесса (**индекс фиброза**).

Неинвазивная количественная оценка фиброза и стеатоза печени (FibroScan)



| ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА | | 1 МИНИМАЛЬНАЯ СТЕПЕНЬ | 2 УМЕРЕННАЯ СТЕПЕНЬ | 3 ВЫСОКАЯ СТЕПЕНЬ |
|--|--|---|---|--|
| ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОЛИЗА | увеличение трансаминаз | до 5 раз | в 5 – 10 раз | более, чем в 10 раз |
| | увеличение конъюгированного (связанного) билирубина | до 3 раз | в 3 - 5 раз | более, чем в 5 раз |
| ПОКАЗАТЕЛИ ИВС | увеличение гамма-глобулинов | до 25% | 25% - 30% | более, чем в 30% |
| | увеличение титра АТ и ДНК и АНФ (антинуклеарный фактор) | в 2 раза титр антител 1:32 | в 2 – 4 раза 1:64 | более, чем в 4 раза выше чем 1 : 64 |
| ПОКАЗАТЕЛИ ХОЛЕСТАЗА | увеличение ЩФ | до 3 раз | в 3 – 5 раз | более, чем в 5 раз |
| | увеличение холеглицина | до 3 раз | в 3 – 5 раз | более, чем в 5 раз |
| | увеличение ХС | в 1,5раз | в 1,5 – 2 раза | более, чем в 2 раз |
| СТЕПЕНЬ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПО ДАННЫМ БИОПСИИ | <p>1 степень:</p> <ul style="list-style-type: none"> - лимфо-макрофагальная инфильтрация портальных трактов, без разрушения терминальной пластины - печеночные дольки сохранены - низкий цитоллиз (гепатиты расположены в виде «бульжной мостовой» признак регенерации гепатоцитов) | <p>2 степень:</p> <ul style="list-style-type: none"> - интенсивная пролиферация клеток с разрушением терминальной пластинки - заполнение мезенхимальными клетками пространства Диссе и просвета синусоидов -цитолитический синдром более выражен - регенерация гепатитов в виде | <p>3 степень:</p> <ul style="list-style-type: none"> - лимфо- макрофагальная инфильтрация вплоть до центра дольки по ходу осевых синусоидов - обширные лобулярные некрозы «мостовидные» - выраженный цитоллиз - возможны мультилобулярные некрозы (захват нескольких долек) | |

Лечение хронических вирусных гепатитов

Базисная терапия

- Индукторы интерферонов (циклоферон, амиксин, имунофан)
- Генноинженерные интерфероны (интрон, виферон, роферон, эберон, альфарекин и др.)
- Пегилированные интерфероны (пегасис, пег-интрон, альфапег)
- Противовирусные (рибавирин, ламивудин, теллапревир, боцепревир, софосбувир, даклатасвир, велпатасвир, ледипасвир, семипревир)
- Цитокины (ронколейкин)

30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой

При хроническом гепатите В применяют:

Бараклюд 0,5 мг

(энтекавир)

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

NDC 0004-0357-30
Pegasys®
(peginterferon alfa-2a) R only

180 mcg/0.5 mL

For Subcutaneous Injection Only

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

30 Single Dose Prefilled Syringes Monthly Convenience Pack (30 x 0.5 mL)

ATTENTION PHARMACIST:
Each patient is required to receive the
enclosed Medication Guide.
Each separate convenience pack

R only

Genentech

Hepatitis C Online

ЛАМИВУДИН

150 мг

таблетки покрытые
пленочной оболочкой

60 таблеток

60 таблеток

60 таблеток

60 таблеток

60 таблеток

60 таблеток

60 таблеток

60 таблеток

60 таблеток

60 таблеток

60 таблеток

60 таблеток

60 таблеток

60 таблеток

60 таблеток

60 таблеток

60 таблеток

60 таблеток

60 таблеток

60 таблеток

60 таблеток

60 таблеток

60 таблеток

60 таблеток

60 таблеток

60 таблеток

60 таблеток

1. **пегилированные формы альфа-интерферона** (ПЭГ-ИФН-а2а в дозе 180 мкг/нед или ПЭГ-ИФН-а2б в дозе 1,5 мкг/кг}, которые вводят подкожно 1 раз в нед. в течение 12 мес., или

2. **нуклеоз(т)идные аналоги** - препараты с прямым противовирусным действием, которые подавляют репликацию вируса: **ламивудин** в дозе 100 мг/сут., **телбивудин** в дозе 600 мг/сут., **энтекавир** в дозе 0,5 мг/сут. и **тенофовир** в дозе 300 мг/сут. внутрь.

Длительность лечения при HBeAg позитивном гепатите В: до наступления сероконверсии HBeAg (исчезновения HBeAg и появления anti-HBe) и затем еще в течение 12 мес; при HBeAg негативном гепатите В- длительная терапия (не менее 2-3 лет, возможно- пожизненная?).

Лечение

Стандартная схема лечения:

пегинтерферон + аналоги нуклеозидов:



Рибавирин - нуклеозидный аналог с широким спектром активности: ингибирование ДНК- и РНК-полимераз, подавляет кэпирование вирусспецифических мРНК и др.



Ламивудин, аденовир (нуклеозидные аналоги, мишень - обратная транскриптаза, подавляет HBV-репликацию).



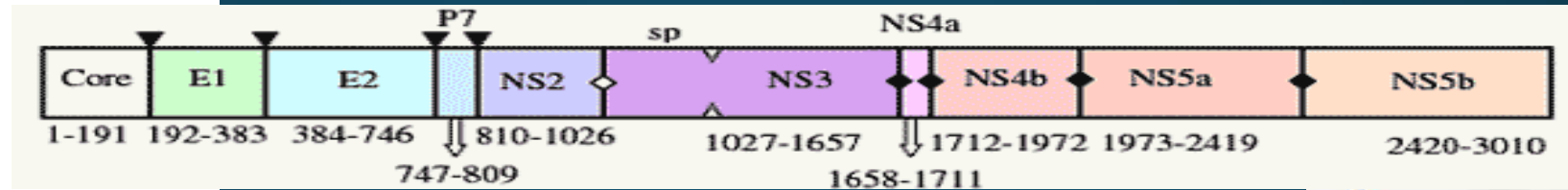
Человеческий Ig. Содержит специфические антитела (преимущественно IgG) против вируса гепатита В.

При хроническом гепатите С

Две наиболее часто используемые схемы – это

- Софосбувир + Даклатасвир (действует на любой генотип вируса)
- Софосбувир/ Велпатасвир (действует на любой генотип).
- Прием 6 - 12 – 24 нед.

комбинированный препарат из двух ингибиторов белка NS5A (РНК-полимераза используемые вирусом гепатита С для копирования собственной РНК)



*МГМСУ им Евдокимова А. И. Каф. факультетской
терапии доц. Копченев И. И.*

При хроническом гепатите D

- лечение проводят стандартным **интерфероном альфа** (10 млн ЕД 3 раза в неделю или 5 млн ЕД ежедневно) или **пэгинтерфероном альфа** (180 мкг в неделю - пэгинтерферон альфа-2а или 1,5 мг/кг/нед. - пэгинтерферон альфа2b) в течение 48 нед.



МГМСУ им Евдокимова А. И. Каф. факультетской
терапии доц. Копченев И. И.

Профилактика

- Для профилактики вирусного гепатита В проводят вакцинацию. Активную иммунизацию (вакцина против гепатита В) проводят путем введения в организм специфического антигена (HBsAg), который стимулирует выработку антител, предотвращающих развитие заболевания.

Вакцинация против гепатита В показана:

- - всем новорожденным;
- - всем в возрасте до 18 лет;
- - медицинским работникам;
- - лицам, находящимся в закрытых учреждениях (тюрьмы, колонии);
- - пациентам на гемодиализе;
- - реципиентам донорской крови (например, больные гемофилией);
- - членам семьи и половым партнерам лиц, инфицированных HBV;
- - лицам, выезжающим в эндемичные по гепатиту В регионы на срок > 6 мес.;
- - лицам, имеющим более одного сексуального партнера в течение 6 мес.;
- - гомосексуалистам;
- - наркоманам.

Аутоиммунный гепатит

- Хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся появлением в сыворотке крови широкого спектра аутоантител. Он рассматривается в основном как генетически детерминированное заболевание, связанное с врождённым дефектом иммунного надзора, в частности Т-супрессорной системы.
- Заболевание развивается преимущественно у женщин с клинической манифестацией чаще в возрасте 20-30 лет.
- Заболевание быстро прогрессирует и может привести к развитию цирроза печени, портальной гипертензии, печеночной недостаточности и смерти.

Клиническая картина АИГ

- **Иммуновосполительный синдром** – включает общие черты ИВС (гепатоспленомегалию, лимфоаденопатию, признаки воспаления..., а так же системные проявления:
 - Артропатии
 - Нефропатии
 - Синдром Шегрена
 - Васкулиты
 - Миокардиты
 - Фиброзирующий альвеолит
 - Синдром Рейно
 - Бронхиальная астма
 - Сахарный диабет 1 типа
- **Цитолитический синдром** – умеренный $>$ АСТ, АЛТ.
- Гиперспленизм
- Признаки ПКН

Диагностические критерии аутоиммунного гепатита

- Отсутствие маркеров вирусных гепатитов В, С и D
- Повышение титра аутоантител: у взрослых $\geq 1:80$, у детей $\geq 1:40$

Диагноз основывается на выявлении типичных антигенов гистосовместимости (В8, DR3, DR4) и увеличении аутоантител – к ДНК (чаще односпиральной, денатурированной), к нуклеотиду (антинуклеарный фактор – АНФ, волчаночные клетки).

- Гистологические признаки: хронический активный гепатит, ступенчатые (мелкоочаговые) некрозы, мостовидные некрозы

Повышение уровня трансаминаз АСТ и АЛТ

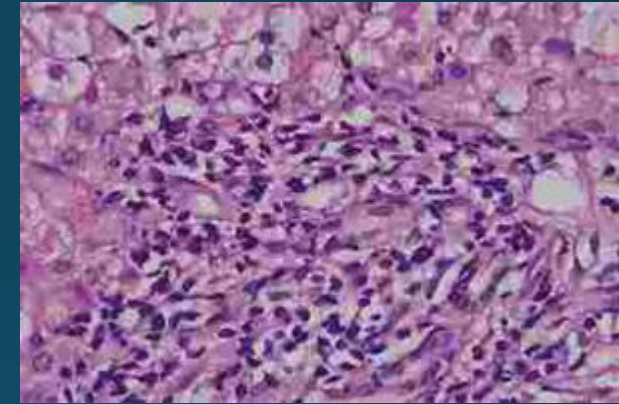
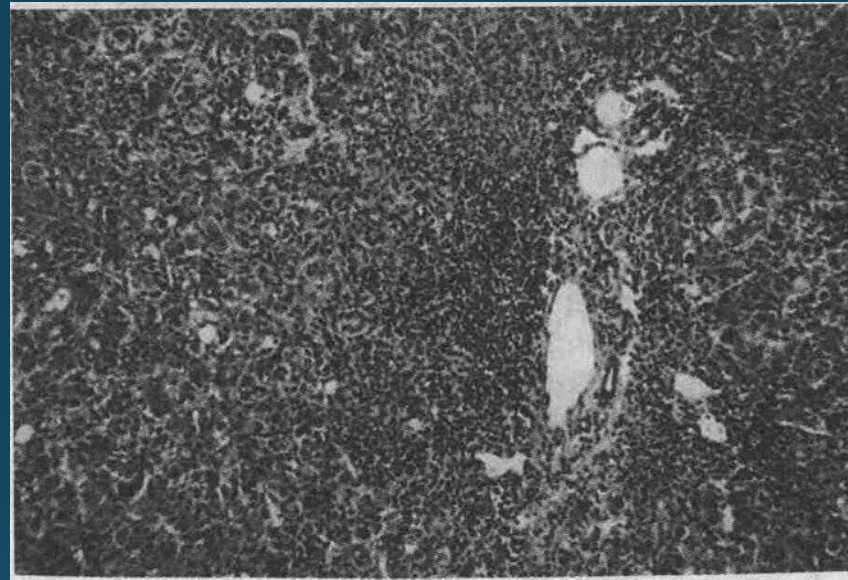
Пример формулировки диагноза

Основной Ds: Аутоиммунный гепатит, умеренная активность.

Сопутствующий Ds: Аутоиммунный хронический тиреоидит, гипотиреоз.

Диагностические критерии аутоиммунного гепатита

- Пункционная биопсия печени и гистологические исследования



Картина АИГ с плотной круглоклеточной инфильтрацией портальных полей, которая в определенных участках уже затронула печеночную дольку и вызвала отсечение некоторых гепатоцитов — ступенчатые некрозы.

Рекомендуемые схемы лечения

| ВРЕМЕННЫЕ ИНТЕРВАЛЫ | ПРЕДНИЗОН (мг/сут) | КОМБИНАЦИЯ | |
|--|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| | | ПРЕДНИЗОН (мг/сут) | АЗАТИОПРИН (мг/сут) |
| 1 неделя | 60 | 30 | 50 |
| 2 неделя | 40 | 20 | 50 |
| 3 неделя | 30 | 15 | 50 |
| 4 неделя | 30 | 15 | 50 |
| Поддерживающая доза до окончания курса лечения | 20 | 10 | 50 |

Первичный билиарный цирроз

- Первичный билиарный цирроз – идиопатический, негнойный, деструктивный, гранулематозный (иммуннообусловленный) холангит и холангиолит.
- Хроническое холестатическое заболевание, поражающее преимущественно женщин среднего возраста и ассоциированное с образованием антимитохондриальных антител (анти-M-2), к аутоантигену E-2 компоненту внутренней мембраны митохондрий эпителия протоков.

2 с

1. Начальная стадия —
2. Развёрнутая стадия



Клиническая картина:

- **Холестатический синдром** - внутрипечёночный холестаз (как внутриканальный, так и внутриклеточный): кожный зуд, ксантелазмы и ксантомы, билиарный ревматизм и др.
- **Цитолитический синдром** — вторичен развивается параллельно выраженности холестаза

Иммуновоспалительный синдром

Гиперспленизм

Проявление ПЖН

Развёрнутая стадия (собственно цирроз печени)

- уменьшение зуда, гиперхолестеринемии, связанного билирубина и желтухи, что является прогностически неблагоприятным.
- Печень становится плотной, поверхность мелкозерниста.
- Появления синдрома характерных для цирроза: (синдром ПЖН, синдром ПГ, отечно-асцитический с - м)



Лечение

- Средством выбора в лечении первичного билиарного цирроза является **УДХК**, (которая увеличивает транспорт токсичных желчных кислот через мембраны печеночных клеток)
- **Кортикостероиды** улучшают биохимические показатели, но не останавливают прогрессирование болезни.
- Зуд может уменьшиться при назначении **холестирамина, адеметионина** («Гептор»).
- Целесообразно включение в пищу **витаминов А, Д, Е, К, кальция**.

ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕКРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ (ПСХ)

- редкое заболевание, неизвестной этиологии, характеризуется облитерацией внутри- и внепечёночных желчных протоков вследствие воспалительной инфильтрации и фиброза серозного и подслизистого слоёв.
- стенки желчных протоков – утолщены.
- склероз стенок мелких протоков и вокруг них ведут к облитерации и полному их исчезновению.
- болеют преимущественно мужчины в возрасте в среднем 40 лет.

Клинические проявления ПСХ

- *Холестатический синдром*
- *Иммуновоспалительный синдром слабо выражен*
- *Болевой синдром*

Диагностика заболевания

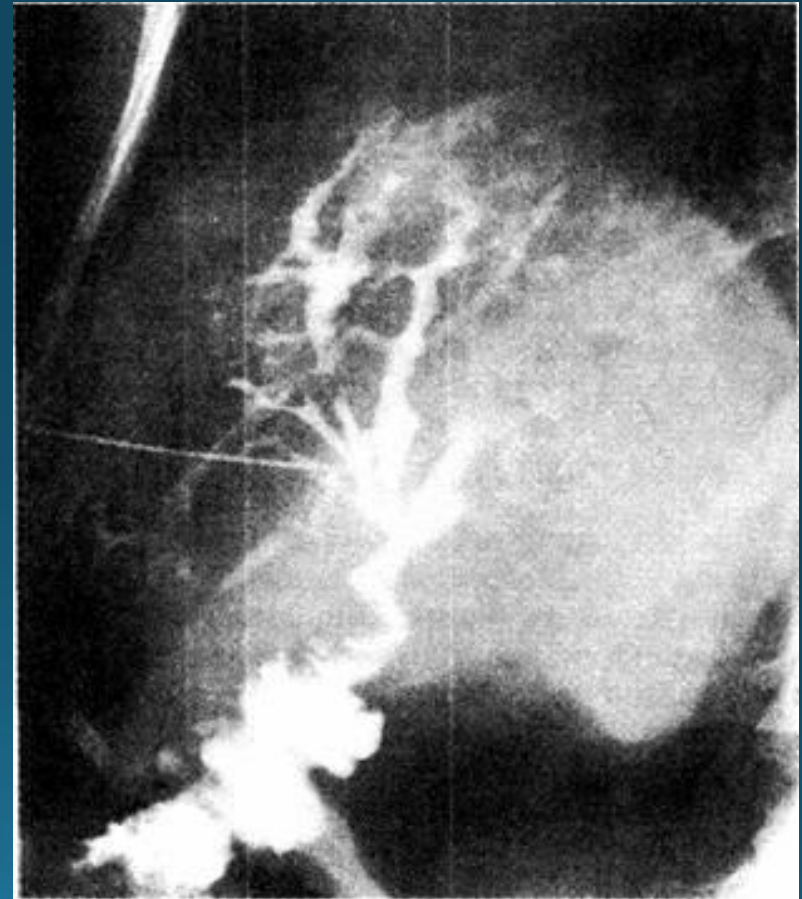
Б/х крови:

- > Аминотрансферазы
- > Билирубин
- > ЩФ, ГГТП
- Ig M



- При УЗИ исследовании выявляют утолщение стенок желчных протоков.

Методом выбора для диагностики ПСХ является холангиография, при котором видны участки суженных и расширенных печеночных протоков который придает им вид «чётков»



Терапия направленная на замедление прогрессирования заболевания

Используются:

- Антифиброгенетическая терапия (колхицин)
- иммуносупрессивная (преднизолон, циклоспорин, метотрексат, урсодезоксихолевая кислота)

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ГЕПАТИТ

- гепатит, обусловленный токсическим действием лекарственного препарата.

Механизм повреждающего действия лекарств можно подразделить на две группы –

1. прямое гепатотоксическое действие

2. опосредованное иммунной системой

Хронический лекарственный гепатит:

- дозозависимый и являться неизбежным последствием вынужденной цитостатической терапии (лейкозы, соматические опухоли, ревматоидный артрит)

- дозозависимый (идиосинкразия), не зависящей от дозы и обусловленной индивидуальной метаболической или мембранной чувствительностью гепатоцитов

Клинические проявления:

- *Цитолитический синдром* - > активность трансаминаз АСТ, АЛТ.
- *Холестатический синдром*
- *Иммуновоспалительный синдром*

Диагностика лекарственного гепатита

- В процессе диагностики лекарственного гепатита важно исключить вирусный гепатит
- При сборе анамнеза важно выяснить причинно - следственную связь поражения печени с приемом гепатотоксичных препаратов

Лечение лекарственного гепатита базируется на основных принципах:

- Полная отмена лекарства, которое стало причиной развития лекарственного гепатита.
- Дезитоксикационная терапия – устранение из крови элементов токсических веществ, которые повреждают печень.
- Прием гепатопротекторов – Метионин, Эссенциале форте, Гептрал и т.д.
- Лечение холестаза

Пример формулировки диагноза:

- Хронический лекарственный гепатит, обусловленный длительным применением противотуберкулезной терапии, умеренной активности.