

Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов
имени М.П. Чумакова
Отдел вирусных гепатитов



Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова
Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета



Хронические вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение и профилактика

Людмила Юрьевна Ильченко

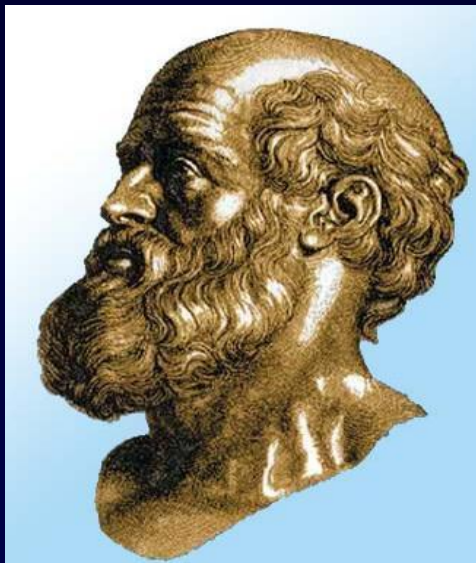
8 декабря 2015

Вирусы гепатитов

A, B, C, D, E, G, TT, SEN, NFV

...?





**Первым описал признаки гепатита
Гиппократ в V веке до нашей эры**



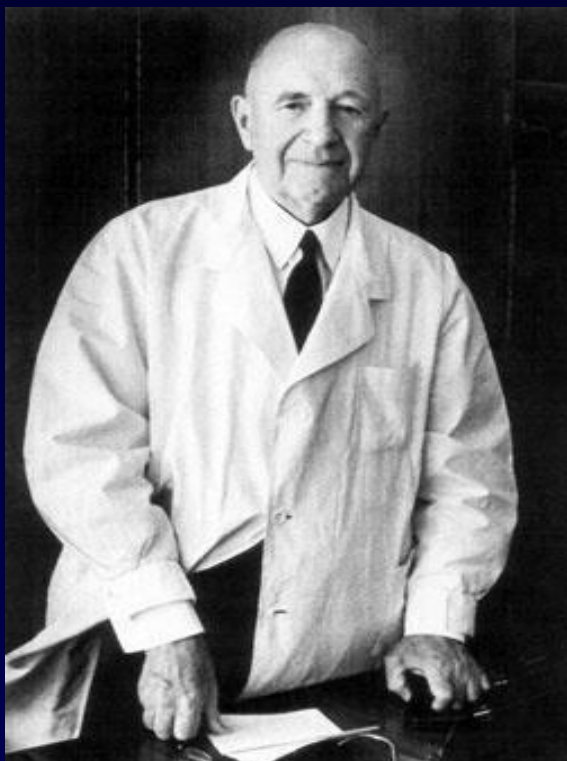
Сергей Петрович Боткин



С.П. Боткин (1888 г.) пришел к выводу, что «...**катаральная желтуха — специфическое инфекционное заболевание, поражающее не только печень, но и весь организм...**»

Он сделал предположение об общности спорадической катаральной и эпидемической желтухи, а также острой атрофии печени.

5 (17) сентября 1832 г., Москва —
12 (24) декабря 1889 г., Ментона



Евгений Михайлович Тареев

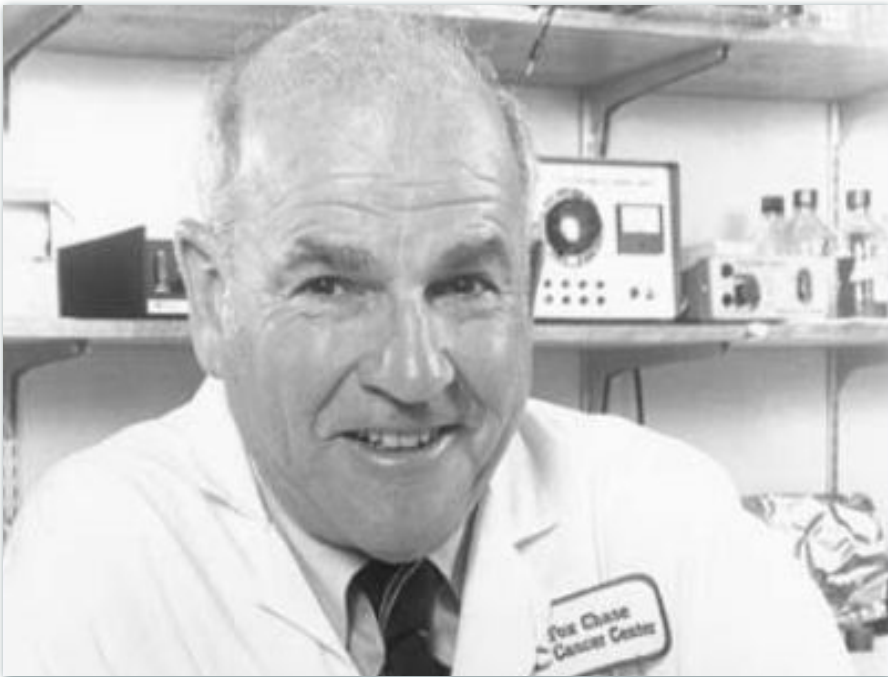
13 (25) мая 1895 г., Псков —
17 августа 1986 г., Москва

**Е.М. Тареев совместно с П.Г. Сергиевым,
А.А. Гонтаевой и др. описали вспышку желтухи у
лиц, вакцинированных против желтой лихорадки**

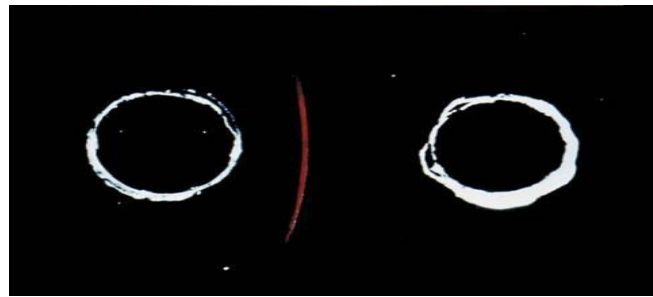
**Это первое в нашей стране описание клиники
сывороточного гепатита
«Вирусная желтуха», 1940 г.**

**Впервые в мировой науке ученые представили
доказательство передачи заболевания
«безбактериальным фильтратом сыворотки крови»**

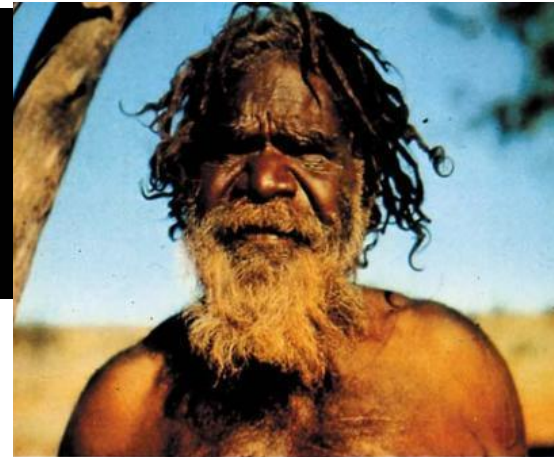
**«...острый гепатит —
хронический гепатит —
цирроз печени —
цирроз-рак печени»**



В. Blumberg
28.07.25.-07.04.11.



«Австралийский антиген» 1964 г.



HBsAg

- **основной скрининговый маркер HBV-инфекции**
- **единственный критерий хронизации**

Blumberg B.S., Alter H.J., Visnich S.A. JAMA 1965; 191: 541-546.



«За открытия, касающиеся новых механизмов происхождения и распространения инфекционных заболеваний» (1976 г.)

Гепатотропные вирусы

A, B, C, D, E, G, TT, SEN, NFV...?

Герпетическая группа

Вирусы кори

Вирус краснухи

Парвовирусы

ВИЧ...

Коинфекция
Суперинфекция



Число возможных сочетаний вирусов – до 5000

Пути передачи вирусов гепатитов В и С

ВЕРТИКАЛЬНЫЙ ПУТЬ
(25% и 5%)



**ЗАРАЖЕНИЕ ПРИ
МЕДИЦИНСКИХ
ПРОЦЕДУРАХ (2-10%)**



ПЕРЕДАЧА В БЫТУ (7% и 1%)



3-4% ПОЛОВОЙ ПУТЬ (21% и 15%)



ЗАРАЖЕНИЕ ПРИ ПРИЕМЕ ПАВ (в/в)

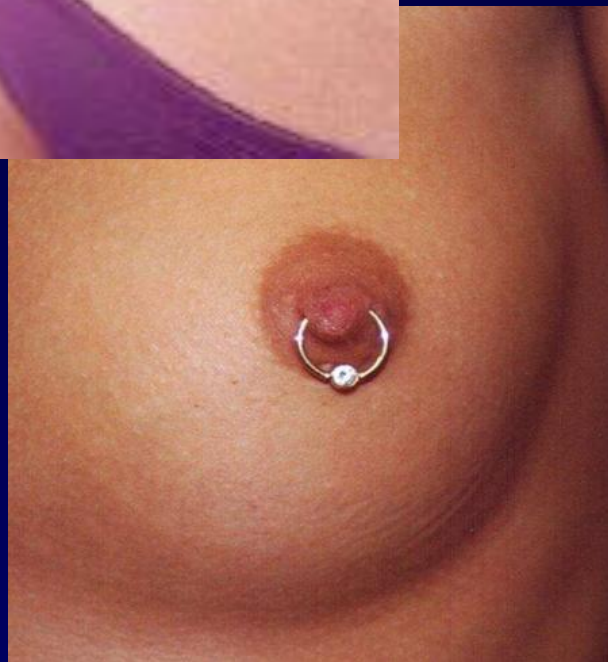
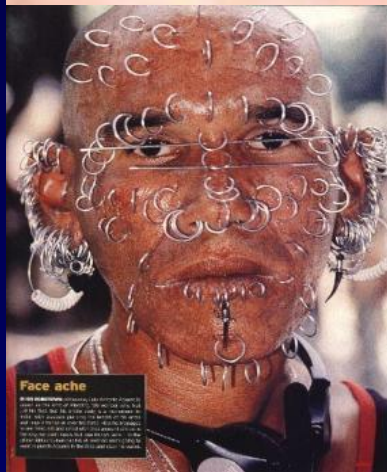
ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ (60% и 80%)



НЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ (?)



Пирсинг



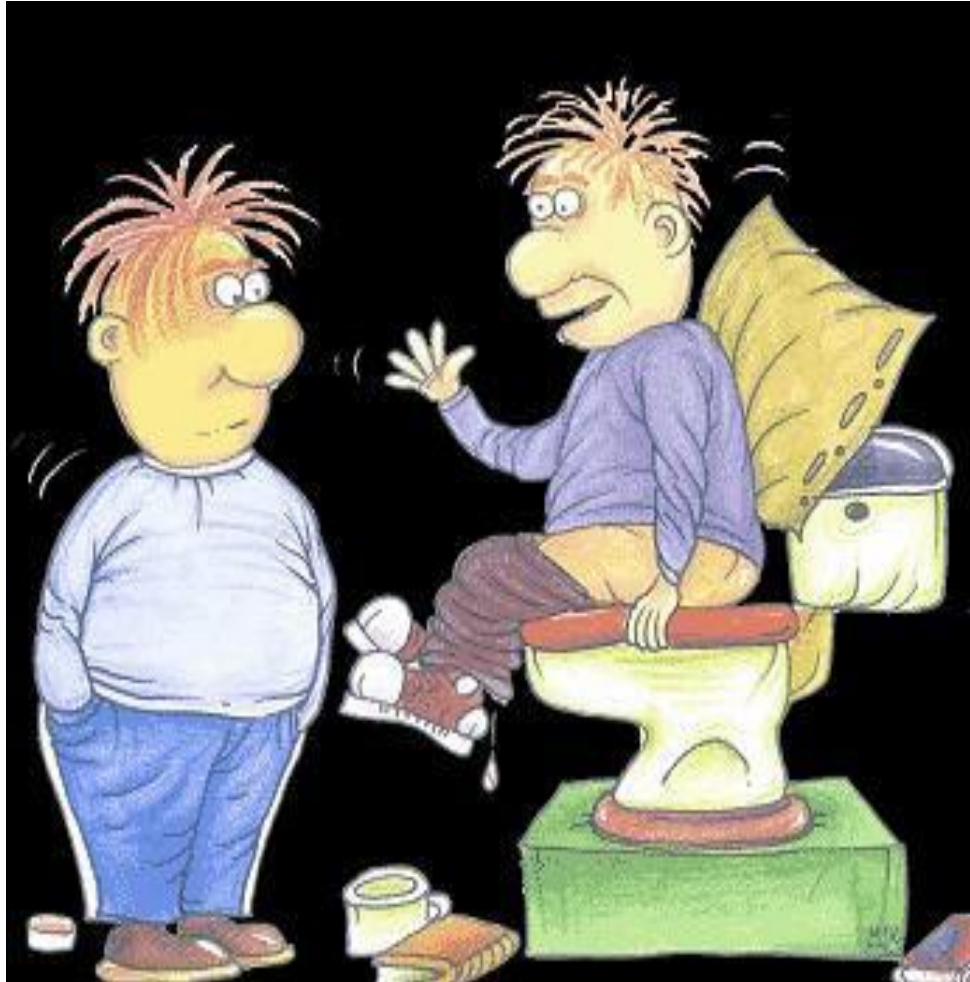
Тату



Вирусы гепатита В и гепатита дельта, как причина вспышки фульминантного гепатита (черная лихорадка Лабреа) в западной части бразильской Амазонии



HDV может быстро распространяться, возможно, через контакт с инфицированными выделениями из открытых повреждений кожи, при обмене игл или шипов для удаления личинок из кожи, или, возможно существует механическая передача через неизвестных насекомых...

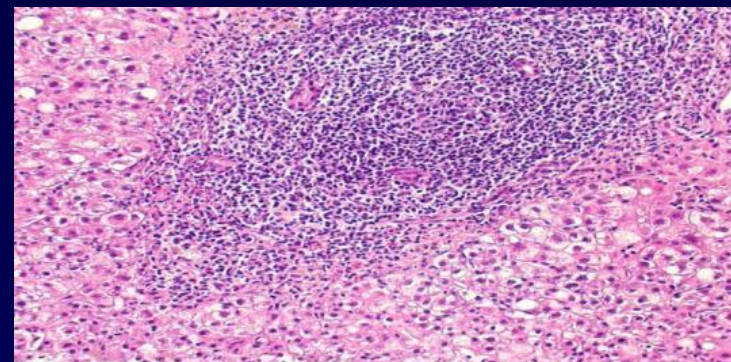


По данным ВОЗ,
80% внутрибольничных инфекций
передается через руки
медицинского персонала

Хронический вирусный гепатит

– синдром, характеризуемый постоянными и неустойчивыми болевыми сигналами печени с гистологическими признаками воспаления и гепатоцеллюлярным некрозом.

Он определяется как хронический, если клинические симптомы наблюдаются в течение 6 месяцев или более и вызывается, прежде всего, вирусами гепатитов В, С и D

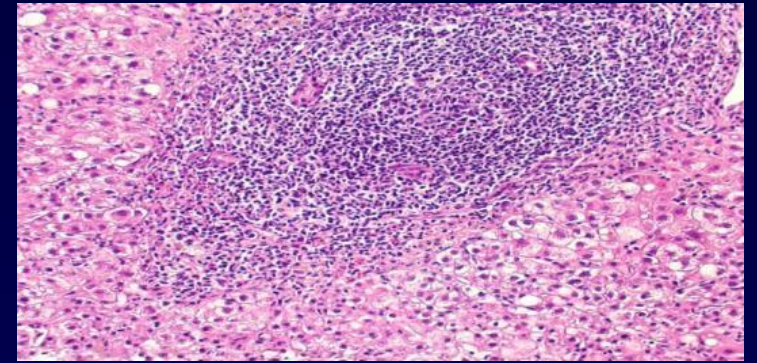


Клиническая картина вирусных хронических гепатитов

- Астеновегетативный синдром
- Диспепсический синдром
- Похудание
- Чувство тяжести, давления и ноющие боли в правом подреберье
- Лихорадка
- Желтуха
- Кожный зуд
- Гепатоспленомегалия

Критерии диагностики хронических заболеваний печени

- Этиологический фактор
- Степень активности
- Стадия печеночного процесса



IWP. WCG – 1994

J.G .Desmet, M. Gerber, J.H. Hoofnagle, et al. Hepat; 1994;14:1513-1520

- **Спектр внепеченочных проявлений**

КЛАССИФИКАЦИЯ ХГ (IWR. WCG – 1994)

I Этиология

- аутоиммунный гепатит
- **хронический вирусный гепатит В**
- **хронический вирусный гепатит С**
- **хронический вирусный гепатит D**
- **хронический вирусный гепатит, не характеризующийся иным образом**
- хронический гепатит, не классифицируемый как вирусный или как аутоиммунный
- хронический лекарственный гепатит
- первичный билиарный цирроз
- первичный склерозирующий холангит
- болезнь Вильсона-Коновалова
- болезнь недостаточности альфа-антитрипсина печени

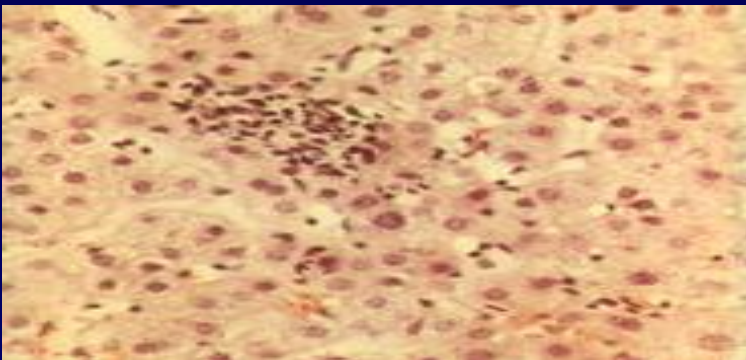
КЛАССИФИКАЦИЯ ХГ (IWP. WCG – 1994)

II Степень активности патологического процесса

- минимальная (1-3 балла)
- слабо выраженная (4-8 баллов)
- умеренно выраженная (9-12 баллов)
- резко выраженная (13-18 баллов)

АЛТ - 1-5 N – минимальная активность
АЛТ – от 5 N до 10 N – умеренная активность
АЛТ > 10 N – высокая активность

Индекс гистологической активности (ИГА), R. G. Knodell и соавт., 1981

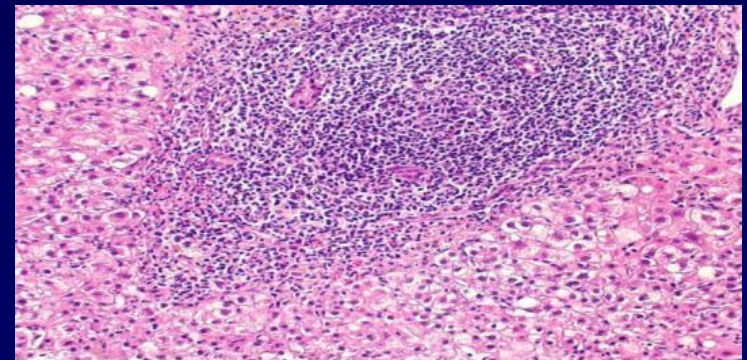


A1

A2

A3

METAVIR



Основные патологические синдромы поражения печени

- Синдром цитолиза
- Синдром холестаза
- Синдром печеночно-клеточной недостаточности
- Иммуновоспалительный синдром



Классификация ферментов по локализации

- а) *универсально распространенные ферменты* – АЛТ, АСТ, фруктозо-1-6- дифосфатаальдолаза
- б) *печеночноспецифические* - урокиназа, аргиназа, фруктозо-А-фосфатаальдолаза, **холинэстераза**, сорбитдегидрогеназа, орнитинкарбамилтрансфераза и др.
- в) *клеточноспецифические ферменты печени* относят преимущественно к гепатоцитам, звездчатым ретикулоэндотелиоцитам или желчным канальцам – 5-нуклеотидаза, **ЩФ, ГГТП**
- г) *органоспецифические ферменты – маркеры определенных органелл гепатоцита:*
 - *цитоплазматические* - **АСТ, АЛТ, ЛДГ**, аргиназа, альдолаза, лейцинаминопептидаза, сорбитолдегидрогеназа, орнитинкарбамилтрансфераза
 - *митохондриальные* – АСТ, **ГГТП**, сукцинатдегидрогеназа, малатдегидрогеназа, цитохромоксидаза, урокиназа
 - *лизосомальные* – **а**: кислые гидролазы – кислая фосфатаза, арилсульфатаза,
 - глюкуронидаза, рибонуклеаза; **β**: глюкозидаза, дезоксирибонуклеаза,
 - *микросомальные* – глюкозо-6-фосфатаза
 - *рибосомальные* - холинэстераза, **церулоплазмин**
 - *эндоплазматические* - ферменты детоксикации и конъюгации

Цитолитический синдром

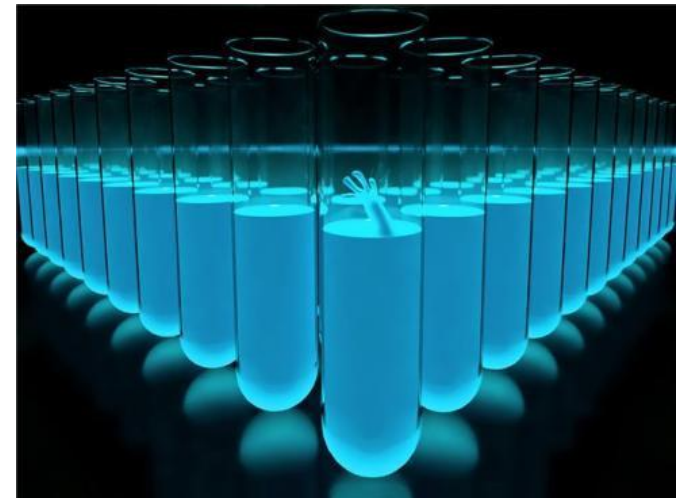
АЛТ катализирует перенос аминогруппы с аланина на α -кетоглутаровую кислоту, в наибольших количествах содержится в печени **в цитоплазме гепатоцита**, ее повышение коррелирует со степенью цитолиза.

АСТ катализирует перенос аминогруппы с аспарагиновой кислоты на α -кетоглутаровую кислоту.

АСТ широко распространена в тканях человека, **имеет митохондриальные и цитоплазматические изоферменты**. Значительное повышение АСТ свидетельствует о некрозе гепатоцита, сопровождающегося распадом клеточных органелл.

Коэффициент де Ритиса - соотношение АСТ / АЛТ

N - 1,5 (0,91-1,75)



Биохимические критерии активности хронического гепатита

Степень активности	Уровень АЛТ	Морфологическая активность по ИГА
Норма	N	Ткань печени не изменена
Низкая активность	Менее 3 (5) N	Слабо выраженная
Умеренная	От 3 (5) до 10 N	Умеренная
Высокая	Более 10 N	Выраженная

Синдром холестаза

- **Повышение активности ЩФ, ГГТП** и некоторых других экскреторных ферментов (лейцинаминопептидазы, 5-нуклеотидазы и др.)
- **гиперхолестеринемия**, нередко в сочетании с повышением содержания фосфолипидов, β -липопротеидов, желчных кислот
- **гипербилирубинемия** (преимущественно за счет повышения концентрации прямого свободного или конъюгированного билирубина).

Гипербилирубинемия

- **Повышение уровня общего билирубина за счет прямой фракции (связанный, конъюгированный, водорастворимой) - при цитолизе гепатоцитов**



Щелочная фосфатаза

- Катализирует большое количество эфиров органического фосфата , оптимально работающих в щелочной среде
- В организме имеет множество локализаций (**печень, кости, кишечник**), может увеличиваться после приема жирной пищи
- Может в 3 раза повышаться у мальчиков-подростков за счет костной фракции и в конце нормальной беременности за счет поступления плацентарной фракции **ГГТ П**
- При заболеваниях печени происходит регургитация щелочной фосфатазы в сыворотку
- Синтез ЩФ в печени и выделение в кровотоки опосредован воздействием желчных кислот, которые индуцируют синтез фермента

Синдром малой печеночно-клеточной недостаточности (без печеночной энцефалопатии)

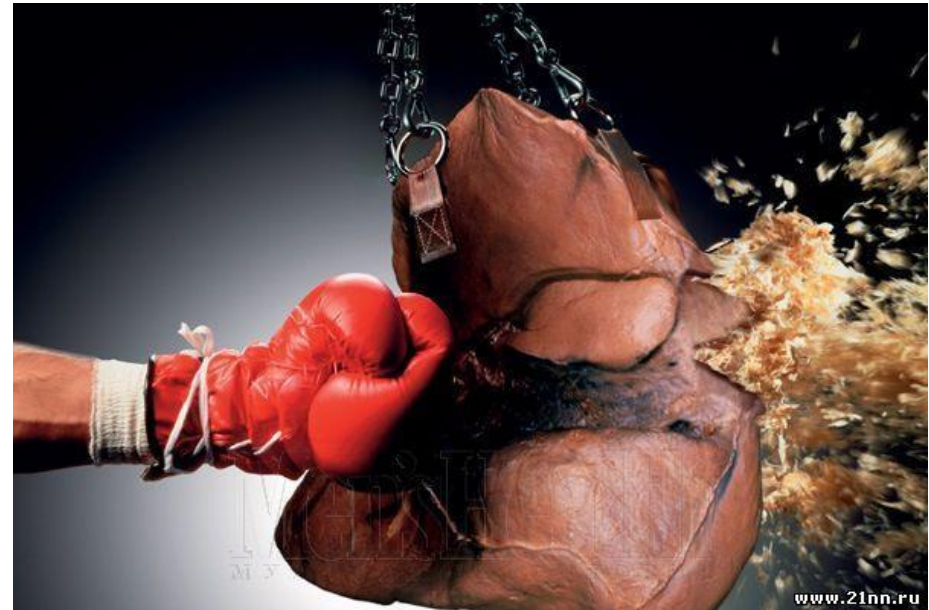
Снижение синтетической функции печени

- Гипоальбуминемия и (реже) гипопротеинемия
- Уменьшение прокоагулянтов (II, V, VII факторов) крови
- Снижение концентрации холестерина
- Понижение активности холинэстеразы в плазме крови



Иммуновоспалительный синдром (мезенхимально-воспалительный)

- Повышение **уровня γ -глобулинов** сыворотки, нередко в сочетании с гипопроотеинемией
- Появление неспецифических **маркеров воспаления** (повышение **СОЭ**, увеличение серомукоида, появление **С-реактивного белка** и др.)
- Повышение уровня **IgG, IgM, IgA**
- Повышение в крови **неспецифических антител**



ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРИ ХГ

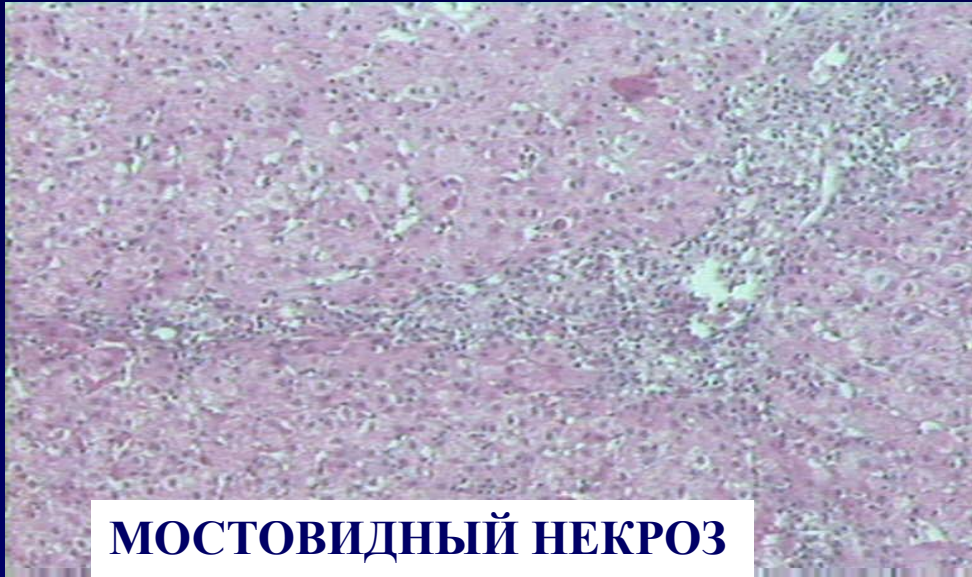
МИНИМАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ



СЛАБОВЫРАЖЕННАЯ АКТИВНОСТЬ



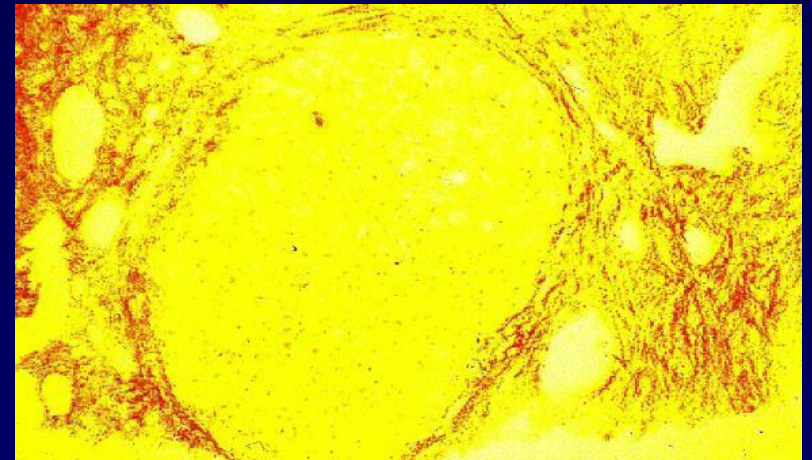
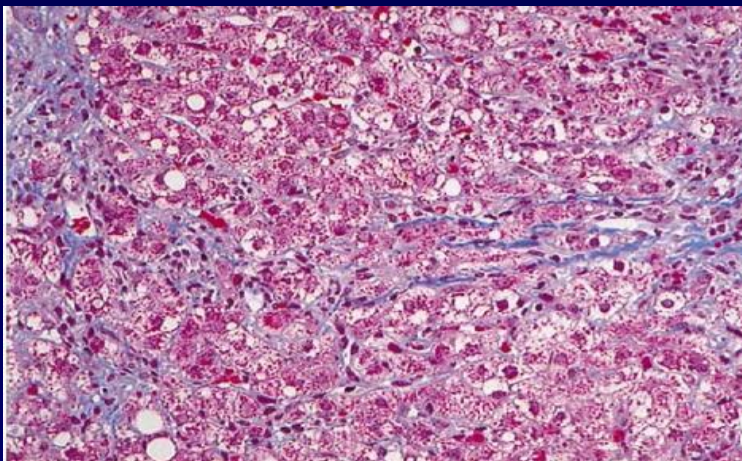
МОСТОВИДНЫЙ НЕКРОЗ



КЛАССИФИКАЦИЯ ХГ (IWR. WCG – 1994)

III Морфологические стадии патологического процесса

- 0 – фиброз отсутствует
- I – слабо выраженный (портальный) фиброз
- II – умеренно выраженный фиброз (порто-портальные септы)
- III - выраженный фиброз (портально-центральные септы)
- IV – цирроз печени



Стадии фиброза

F1

портальный фиброз

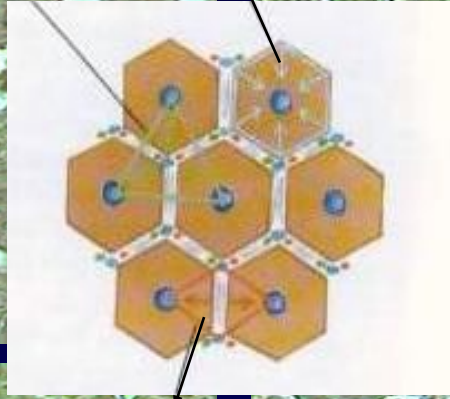


Портальная долька

порто-портальные септы

F2

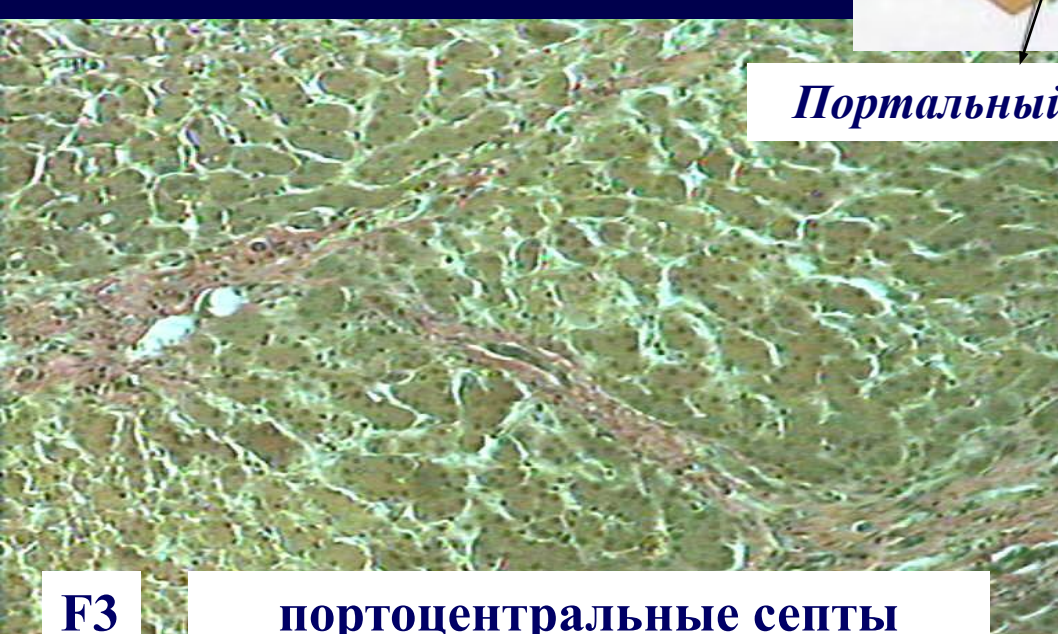
Классическая долька



Портальный ацинус

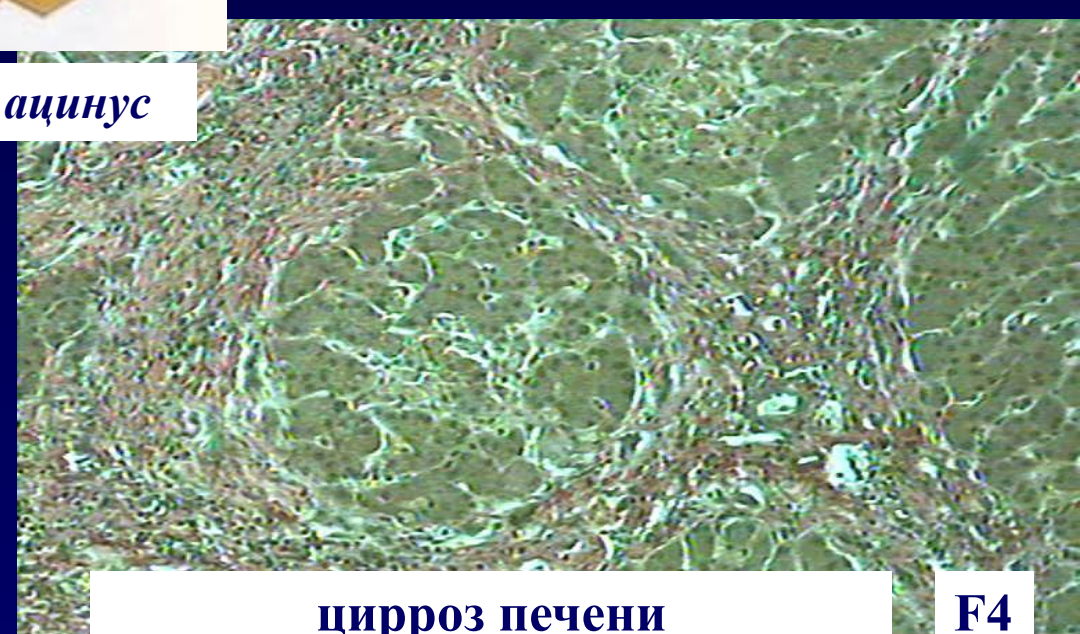
F3

портоцентральные септы



цирроз печени

F4



КЛАССИФИКАЦИЯ ХГ (IWR. WCG – 1994)

IV Фазы патологического процесса

- для неverifiedированных ХГ –
 обострение или ремиссия
- для verifiedированных вирусных гепатитов -
 репликация или ее отсутствие

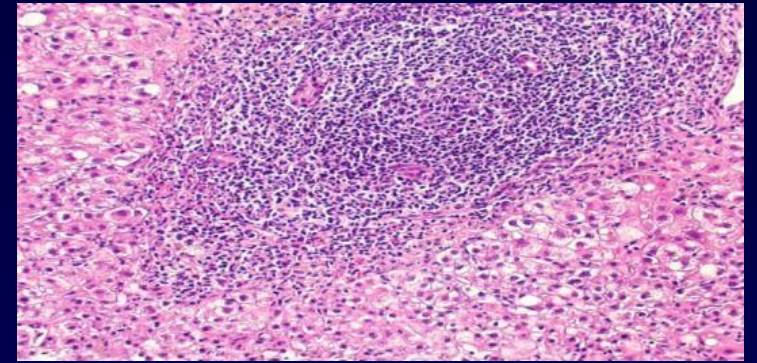
Фаза репликации - активную продукцию вируса в гепатоцитах

Патогенез ВГВ-, ВГС- и ВГД-инфекций «хроническая инфекция»

- ✓ Репликация вируса в печени и вне ее
- ✓ Мутации геномов вируса, гетерогенность генотипов, наличие квазивидов (ВГС), рекомбинантные формы
- ✓ Прямой цитопатический эффект (при ВГС)
- ✓ Иммунологические и иммунопатологические нарушения

Критерии диагностики вирусных гепатитов

- Этиологический фактор
- Степень активности
- Стадия печеночного процесса



IWP. WCG – 1994

J.G .Desmet, M. Gerber, J.H. Hoofnagle, et al. Hepat; 1994;14:1513-1520

- **Спектр внепеченочных проявлений**

Криоглобулины – белки с аномальной температурной растворимостью, способные образовывать гель, либо преципитировать при 37 °С (Lerner A.B., Watson C.J., 1947)

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ

I тип

- моноклональный IgM (или IgG)

СМЕШАННЫЕ

II тип

- моноклональный IgM + поликлональный IgG

III тип

- поликлональный IgM+поликлональный IgG



Внепеченочная репликация

HBV

- Клетки мононуклеарного ряда
- Лимфатические узлы
- Селезенка
- Костный мозг
- Ткань почек
- Поджелудочная железа
- Кишечник
- Базальные кератиноциты кожи
- Эпителиальные клетки экзокринных желез
- Стромальные фибробласты
- Нервные клетки

HCV

- Клетки мононуклеарного ряда
- Костный мозг
- Эпителиальные клетки экзокринных желез
- Эндотелий сосудов

ХГВ

Нейромышечные и суставные	Полимиозит, миалгии, миопатии, артриты, артралгии, ревматоидный артрит, синдром Гийена-Барре, полинейропатия
Кожные	Папиллярный акродерматит детей, витилиго, крапивница, язвенно-некротический васкулит
Гематологические	Периферическая панцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, моноклональная иммуноглобулинопатия, неходжкинские лимфомы
Эндокринные	Аутоиммунные тиреоидит
Экзокринные	Синдром Шегрена, острый и хронический панкреатита, хронический гастрит
Аутоиммунные	Узелковый полиартериит, антифосфолипидный синдром, синдром Рейно, болезнь Такаясу, миокардит с исходом в ДКМП
Почечные	Хронический гломерулонефрит, хронический интерстициальный нефрит
Легочные	Фиброзирующий альвеолит, легочные васкулиты

Внепеченочные проявления ХГС

Кожные	Кожный некротизирующий васкулит, поздняя кожная порфирия, красный плоский лишай, мультиформная эритема, малакоплакия, крапивница, витилиго
Гематологические	Смешанная криоглобулинемия, идиопатическая тромбоцитопения, неходжкинская В-клеточная лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема, апластическая анемия, гиперэозинофильный синдром
Нейромышечные и суставные	Миопатический синдром, периферическая полинейропатия, синдром Гийена-Барре, артриты, артралгии
Эндокринные	Аутоиммунный тиреоидит Хашимото, сахарный диабет 2 типа
Аутоиммунные	Узелковый периартериит, фиброзирующий альвеолит, легочный васкулит, ГКМП, ДКМП, CREST синдром, АФС
Почечные	Хронический гломерулонефрит, почечный васкулит

Внепеченочные поражения, для которых доказана роль HCV в качестве одного из этиологических факторов

B-клеточная неходжкинская лимфома

Мезангиокапиллярный гломерулонефрит

Триада Мельцера (слабость, кожная пурпура, артрит)

Моноклональная иммуноглобулинопатия

Узелковый полиартериит

Синдром Шегрена

Иммунная цитопения

Поздняя кожная порфирия (спорадическая форма)

Красный плоский лишай

Сахарный диабет II типа

Аутоиммунный тиреоидит ...

МКБ – 10
(ВОЗ -1995 г.)
Россия – 1999 г.

факторы повреждения

Вирусы
Алкоголь
Иммунные
Лекарственные
Метаболические
Канцерогены
Генетические и др.

1. Аутоиммунный гепатит	K72. 3
2. Первичный билиарный цирроз	K74. 4
3. Хронический вирусный гепатит В	B18. 1
4. Хронический вирусный гепатит В с D-антигеном или хронический вирусный гепатит D	B18. 0
5. Хронический вирусный гепатит С	B18. 2
6. Хронический вирусный гепатит не характеризуемый иным образом	B18. 8
7. Хронический гепатит, не классифицируемый как вирусный или аутоиммунный	K73. 9
8. Хронический лекарственный гепатит	K73. 8
9. Алкогольный гепатит	K70. 1
Неалкогольный стеатогепатит	?



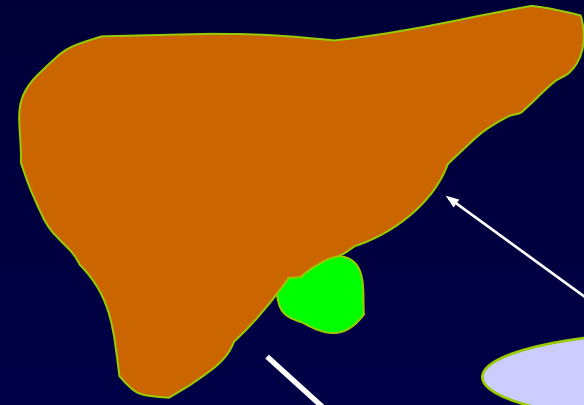
Маркеры инфицирования вирусами гепатитов

	ВГВ (HBV)	ВГС (HCV)	ВГД (HDV)
репликации	HBsAg anti-HBc IgM HBV DNA	anti-HCVc IgM HCV RNA	anti-HDV IgM HDV RNA
инфицирования	HBsAg	anti-HCV	
свидетельствуют о перенесенном ОВГ	anti-HBs anti-HBc anti-HBe	anti-HCV	anti-HDV IgG

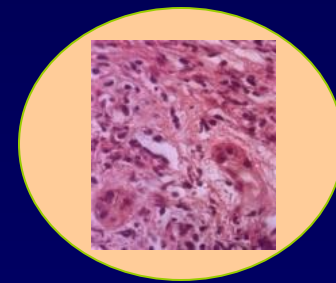
Методы исследований



УЗИ



МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ



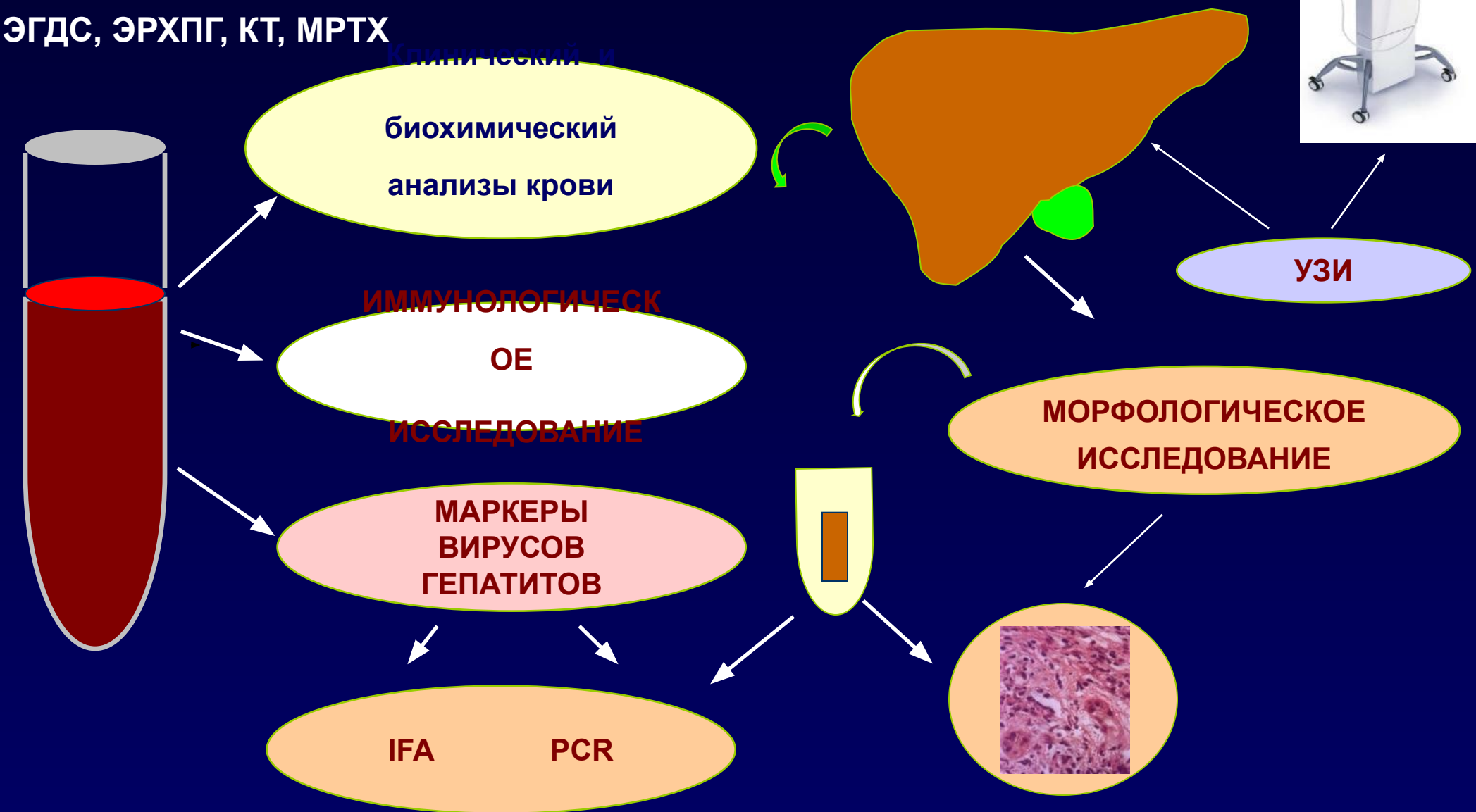
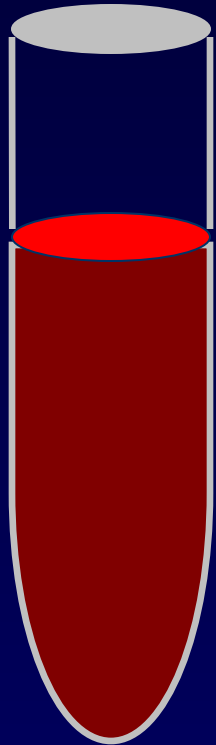
Клинический и
биохимический
анализы крови

ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ

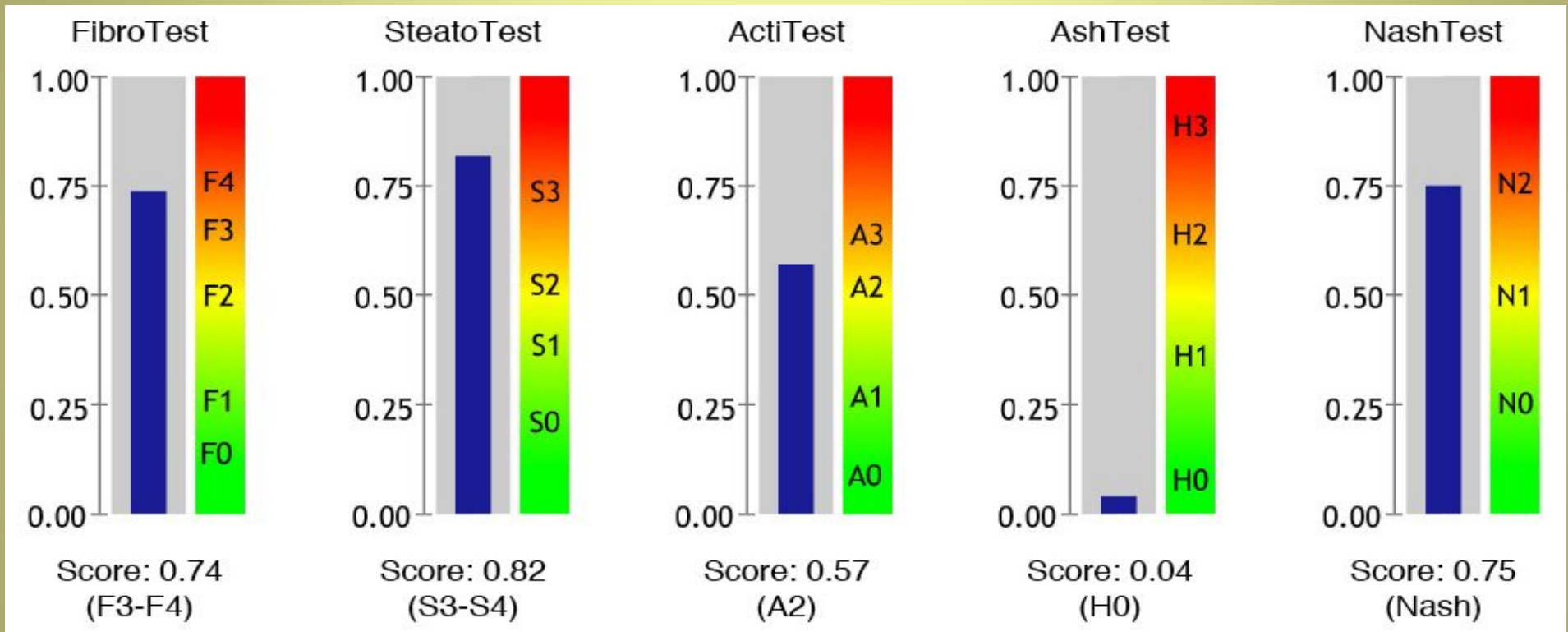
МАРКЕРЫ
ВИРУСОВ
ГЕПАТИТОВ

IFA PCR

ЭГДС, ЭРХПГ, КТ, МРТХ



FibroMax



Унифицированный калькулятор расчета показателя фибро- и акти-теста представлен на сайте www.biopredictive.com

FibroScan®

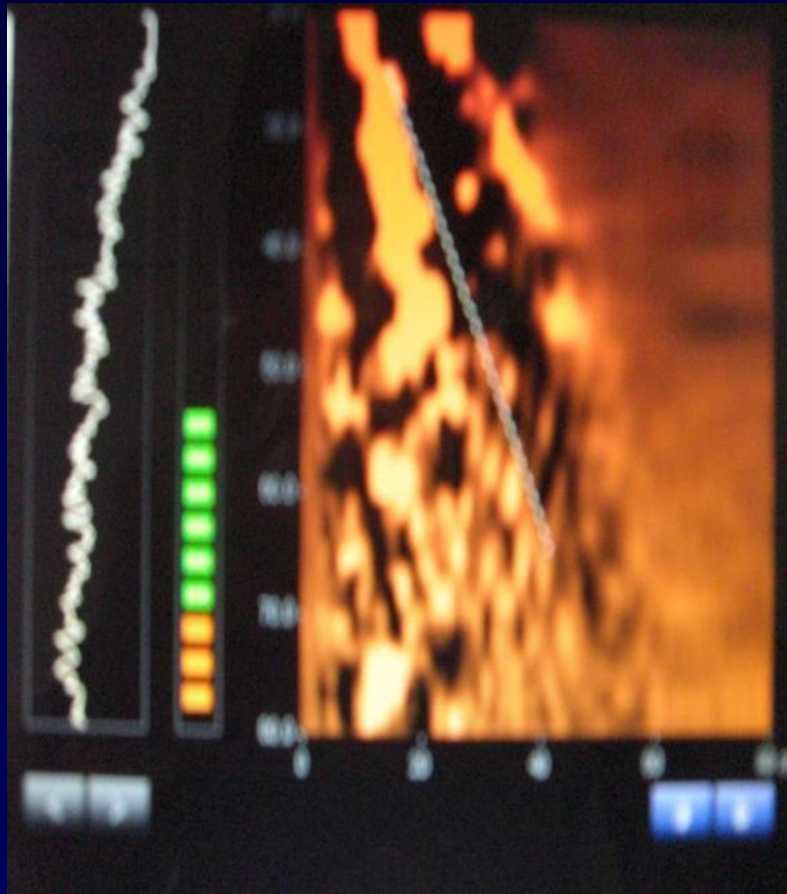


- Нет необходимости голодать
- Продолжительность исследования 5 мин
- 10 успешных замеров
- Срединное значение = истинное значение
- Результат выражается в кПа
- Трудности интерпретации: асцит, ожирение

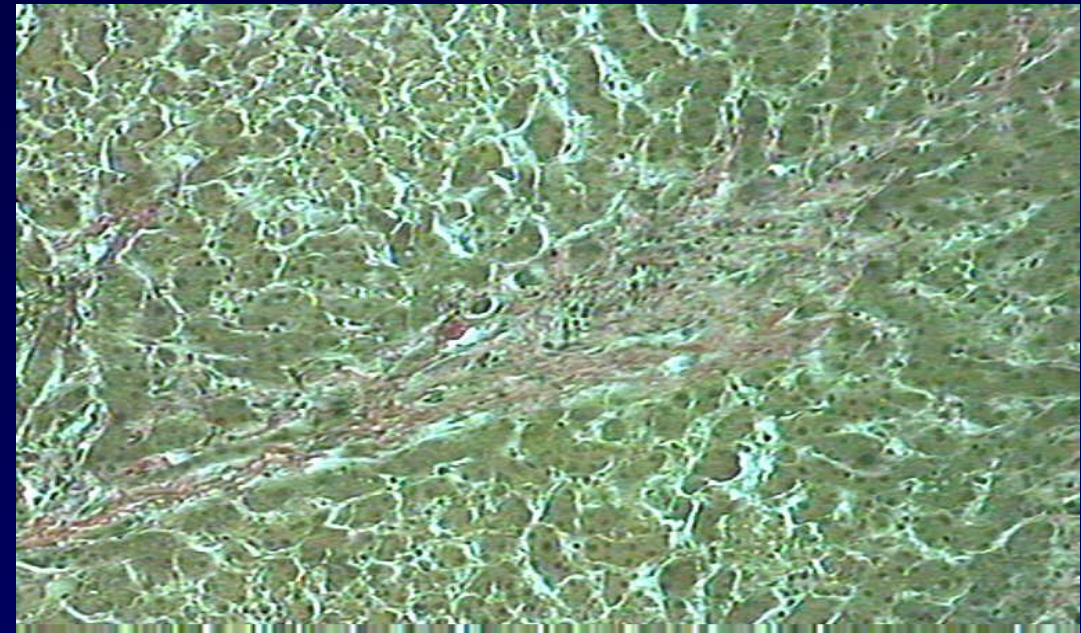


Транзиентная эластометрия

Транзиентная эластометрия при хроническом гепатите



Эластичность 7,7 кПа
F2 по METAVIR



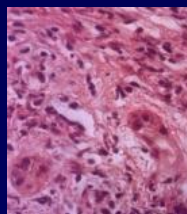
Хронический гепатит
Порто-портальные септы



**Биопсия печени
УЗ-контроль**

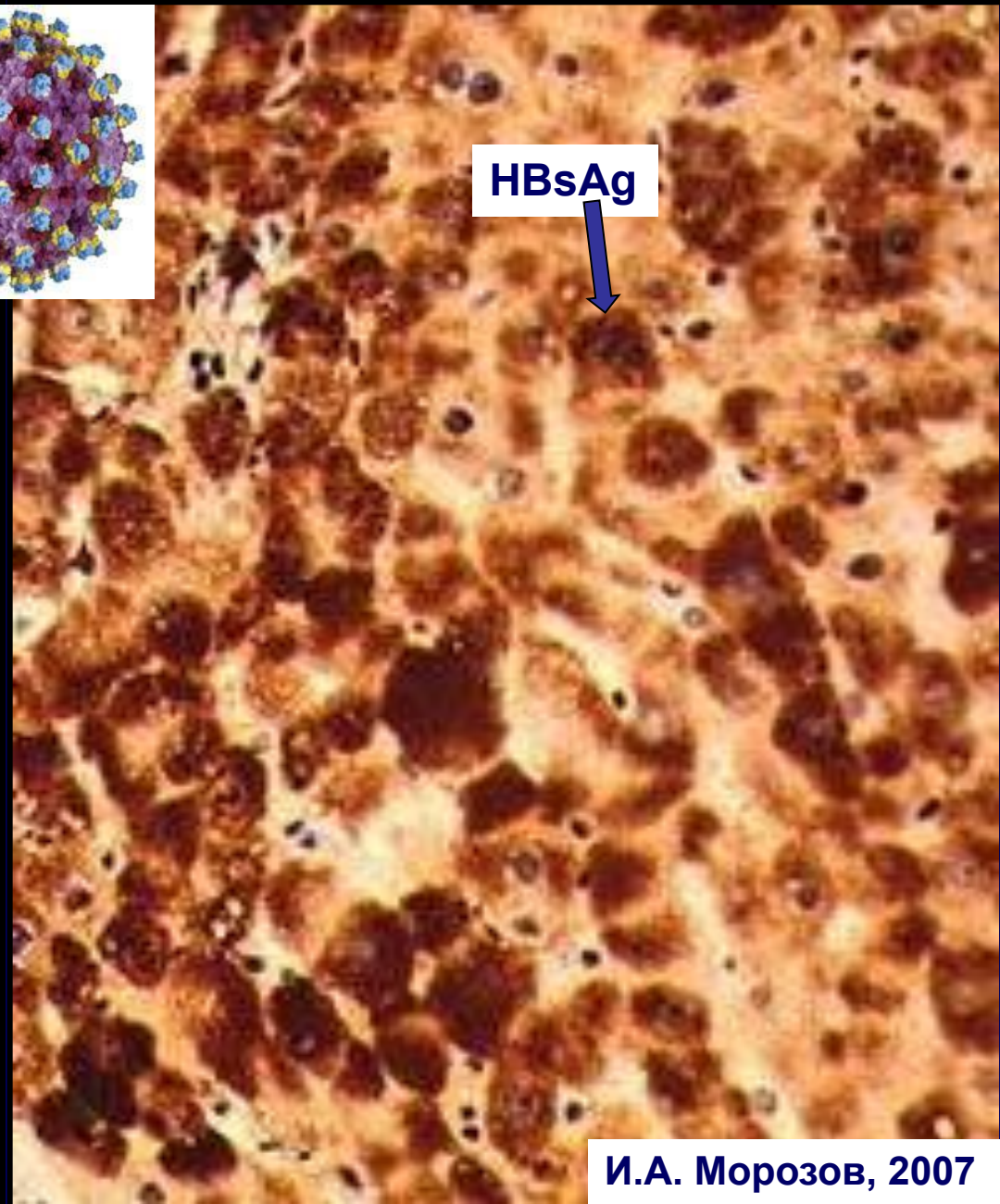
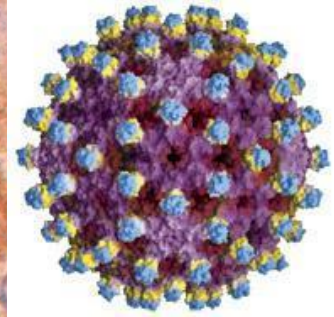
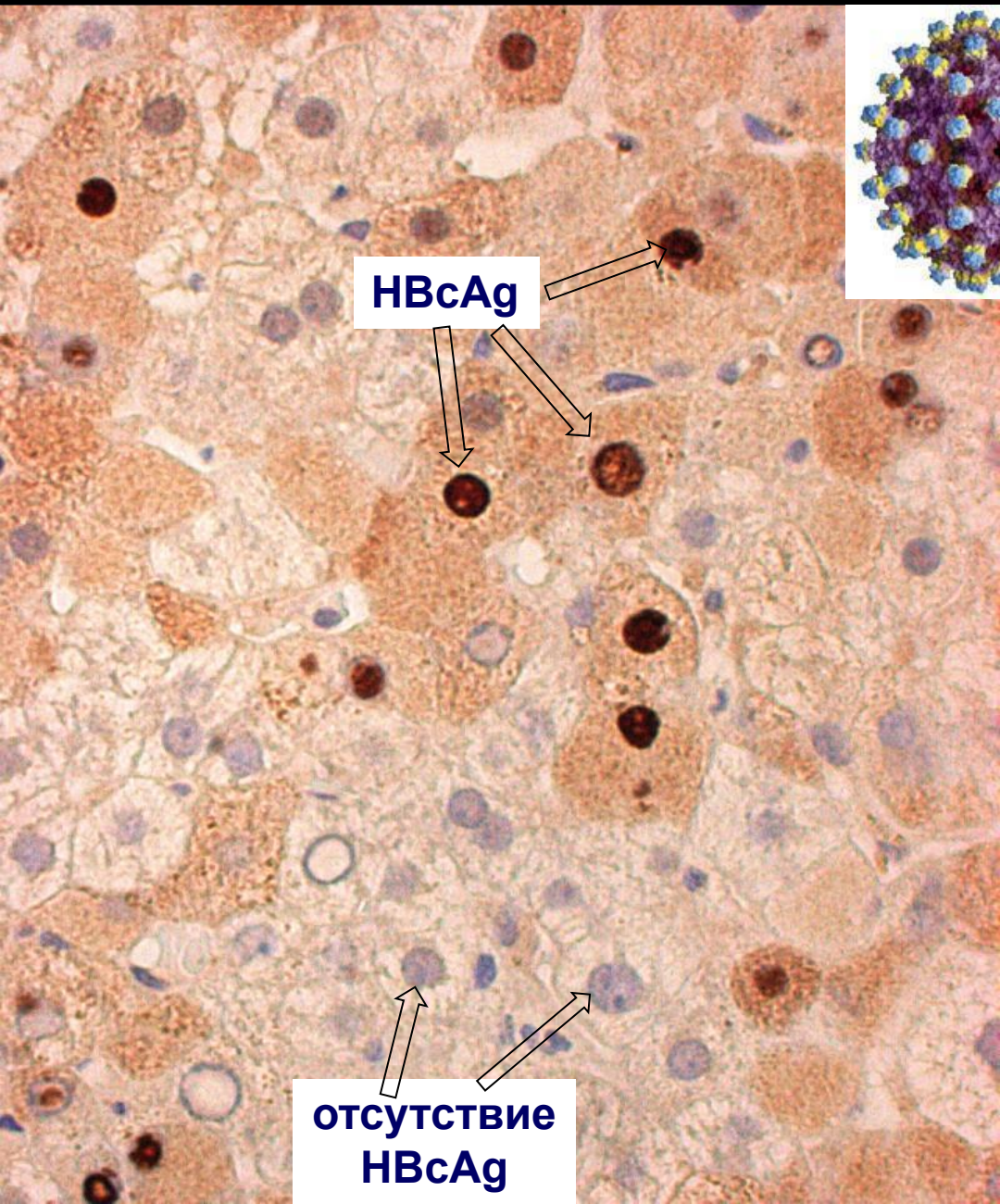


**Чрескожная пункционная
биопсия печени**

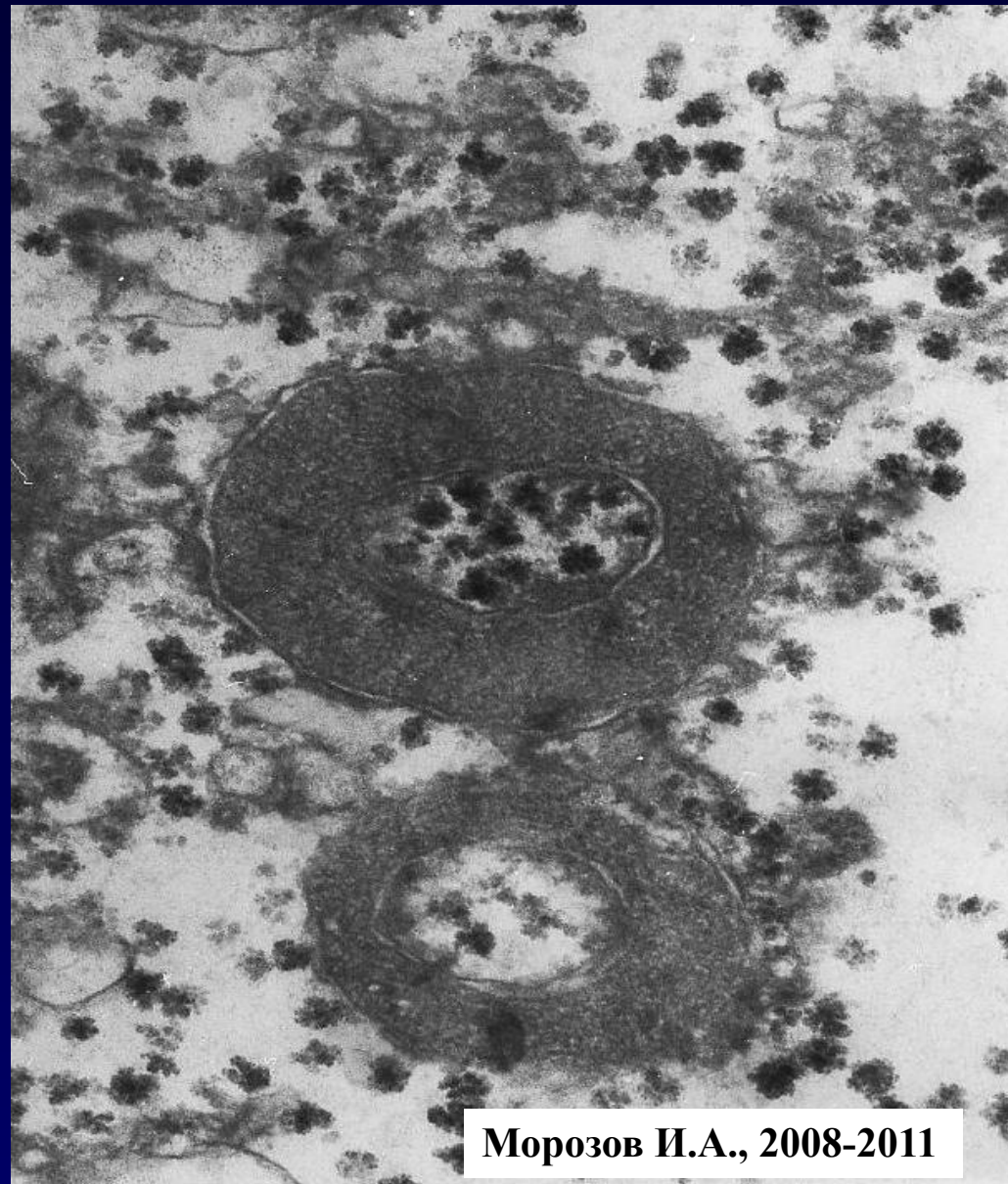
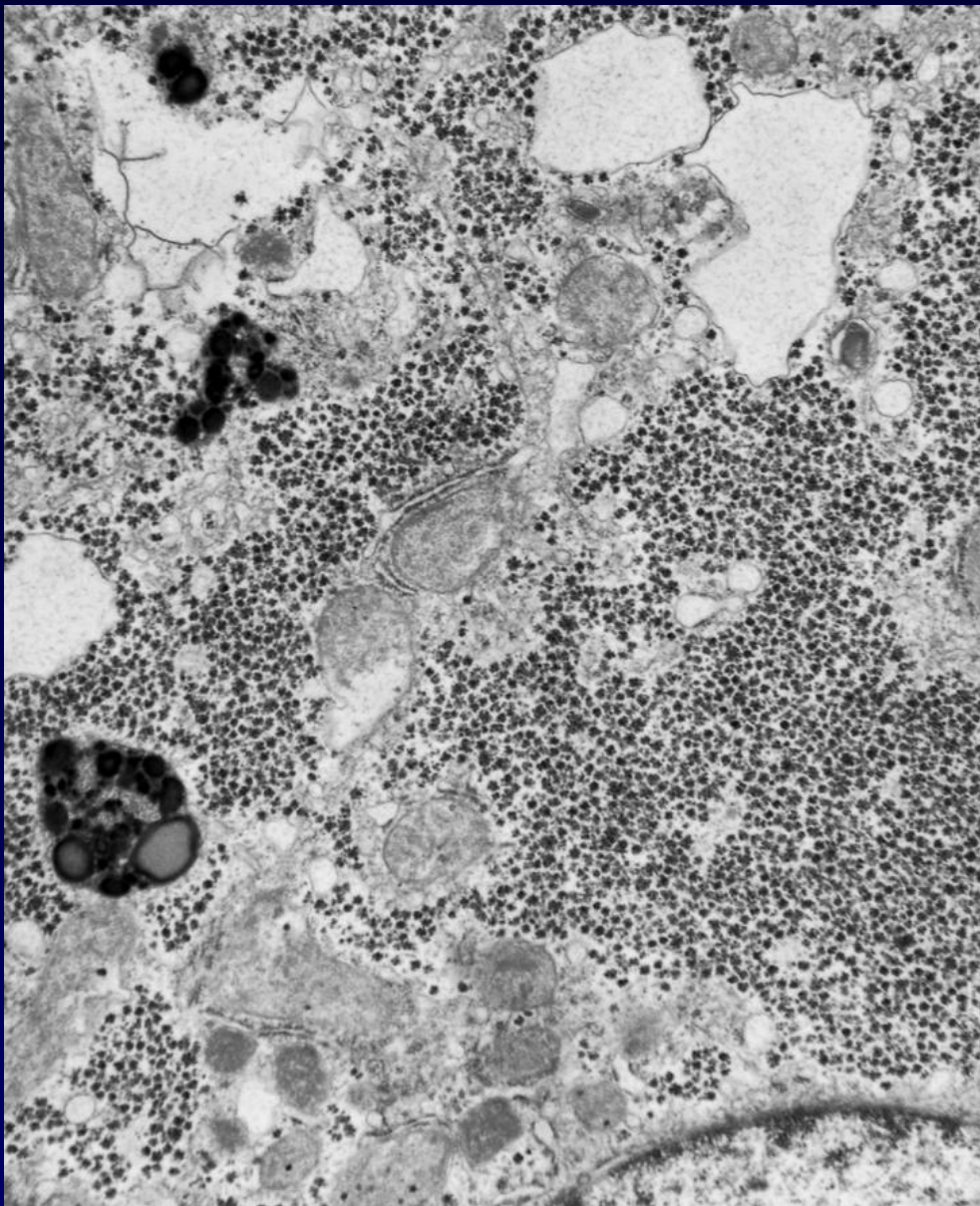


Чтобы получить достоверные результаты гистологического исследования, образец ткани печени должен быть длиной не менее 10 мм и содержать не менее 6 порт. трактов

Иммуногистохимия антигенов ВГВ-вирионов

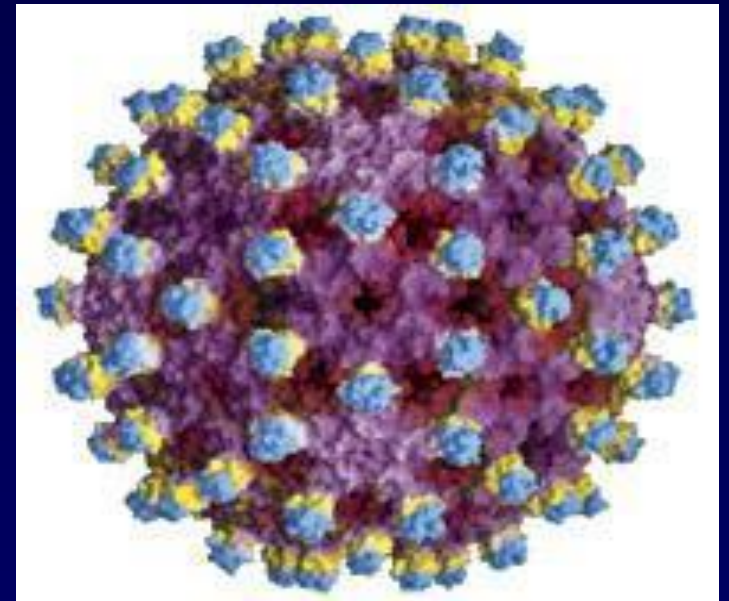


МНОЖЕСТВЕННЫЕ ВИРИОНЫ И ТОРООБРАЗНЫЕ МИТОХОНДРИИ - ПРИЗНАКИ НВУ-ИНФЕКЦИИ

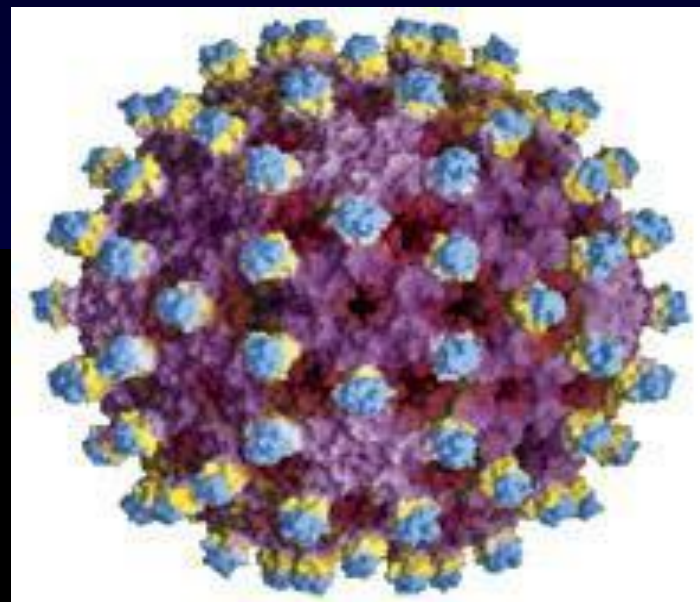
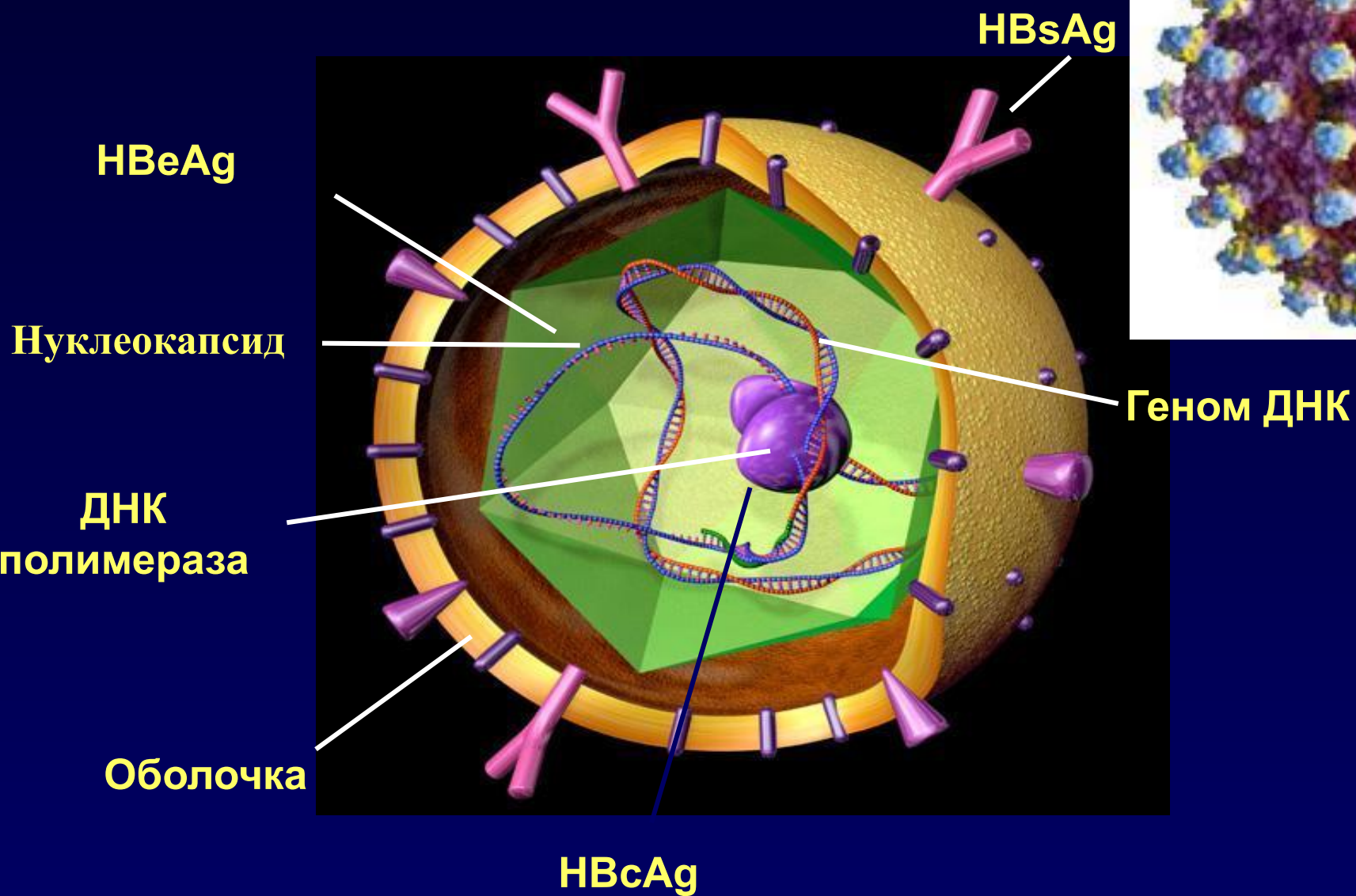


Морозов И.А., 2008-2011

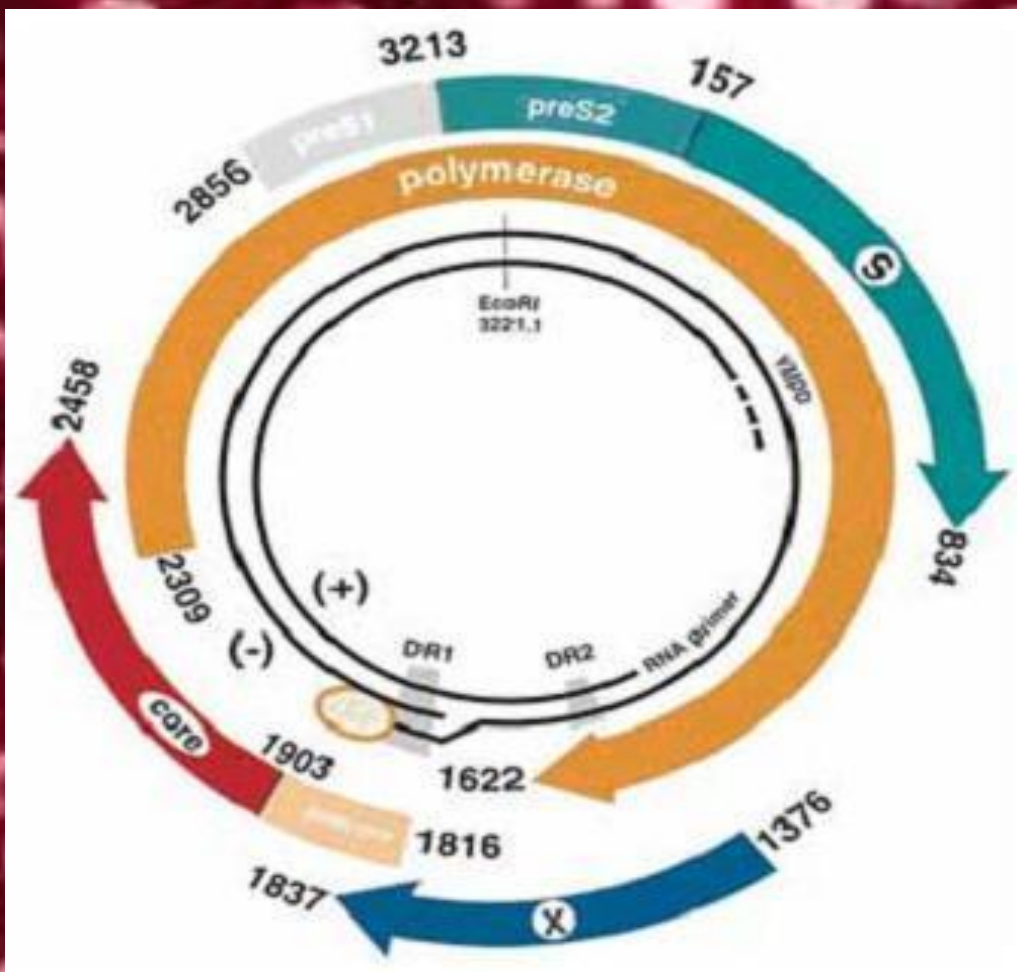
Хронический вирусный гепатит В



ВИРУС ГЕПАТИТА В (HBV)



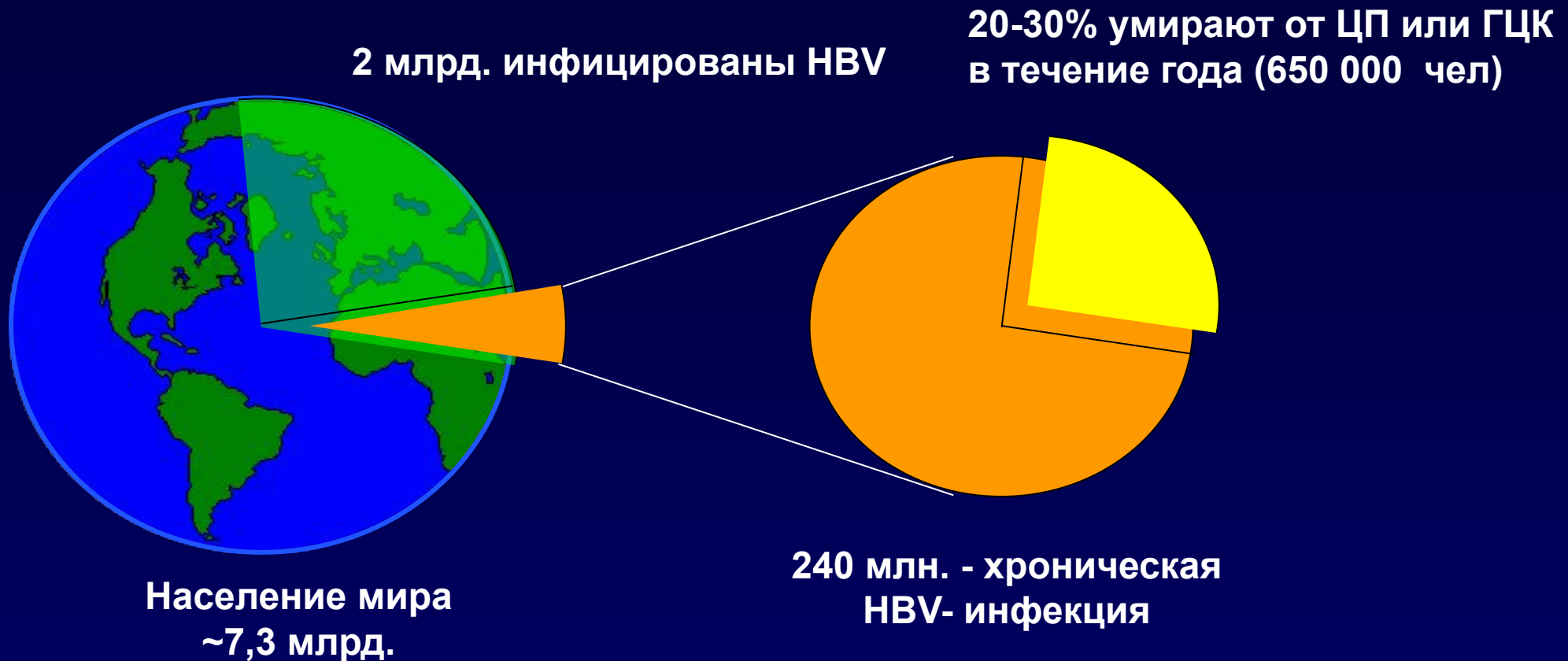
Характеристика вируса гепатита В



Семейство - Hepadnaviridae

- двухцепочечная ДНК
- 3200 нуклеотидов
- 4 гена (S, C, P, X)
- 42 нм (40-48 нм)
- 10 генотипов **A-J**
150 субтипов
- $T_{1/2}$ - 24 ч
- синтез – 10^{11} вирионов/сут

Распространение HBV-инфекции и ее последствия



World Health Organization guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. March 2015.

Распространенность гепатита В в мире



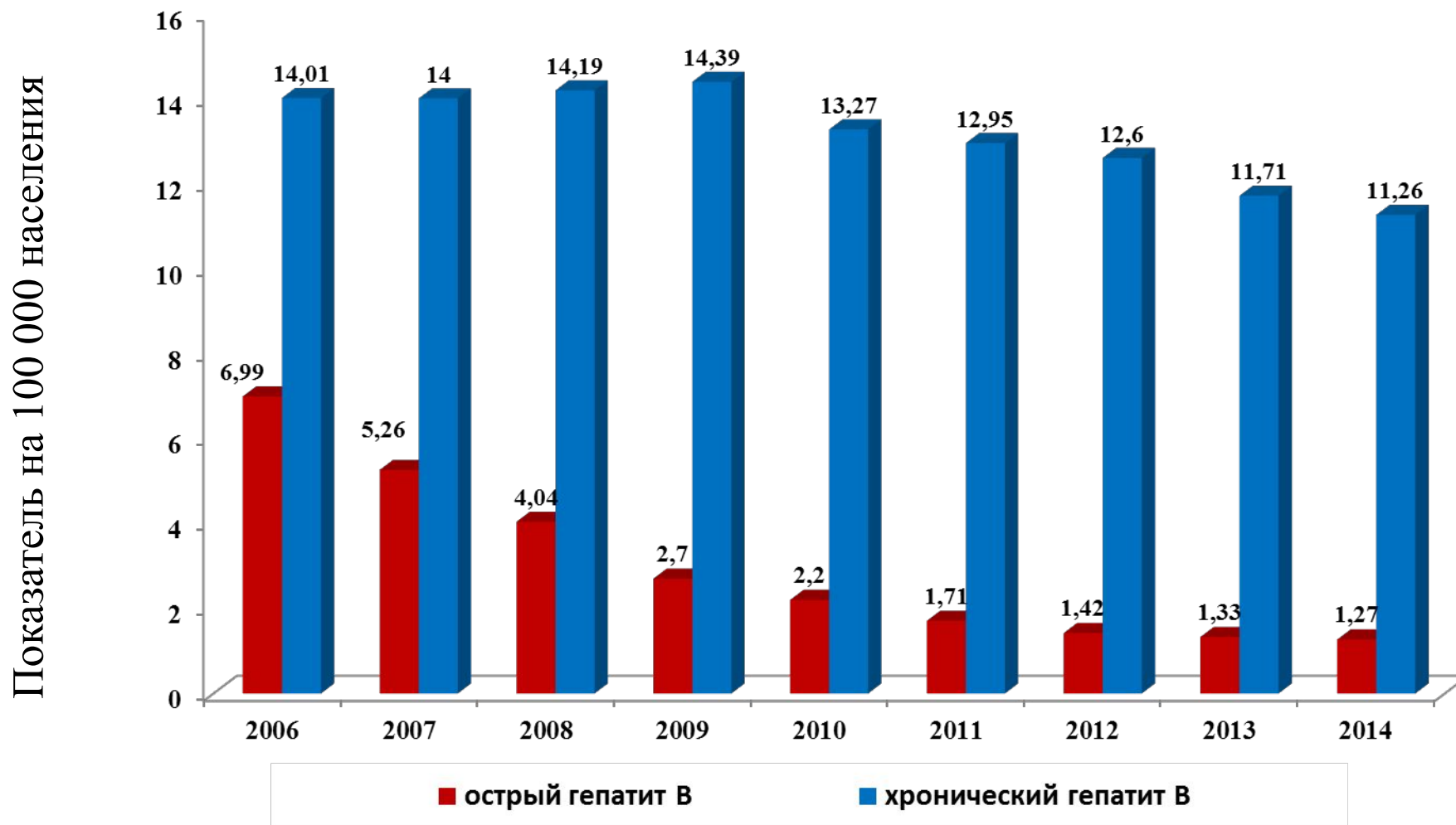
Половина населения мира живет в областях с высокой распространенностью HBV-инфекции

* Россия – 7% населения

География распространения генотипов вируса гепатита В (А - J)



Заболееваемость острым и хроническим гепатитом В в Российской Федерации



Данные Роспотребнадзора

Клинические формы HBV-инфекции

- острый самолимитирующийся ГВ (ОГВ)
- хронический гепатит В (ХГВ)

HBsAg-позитивный ХГВ

- дикий вариант вируса

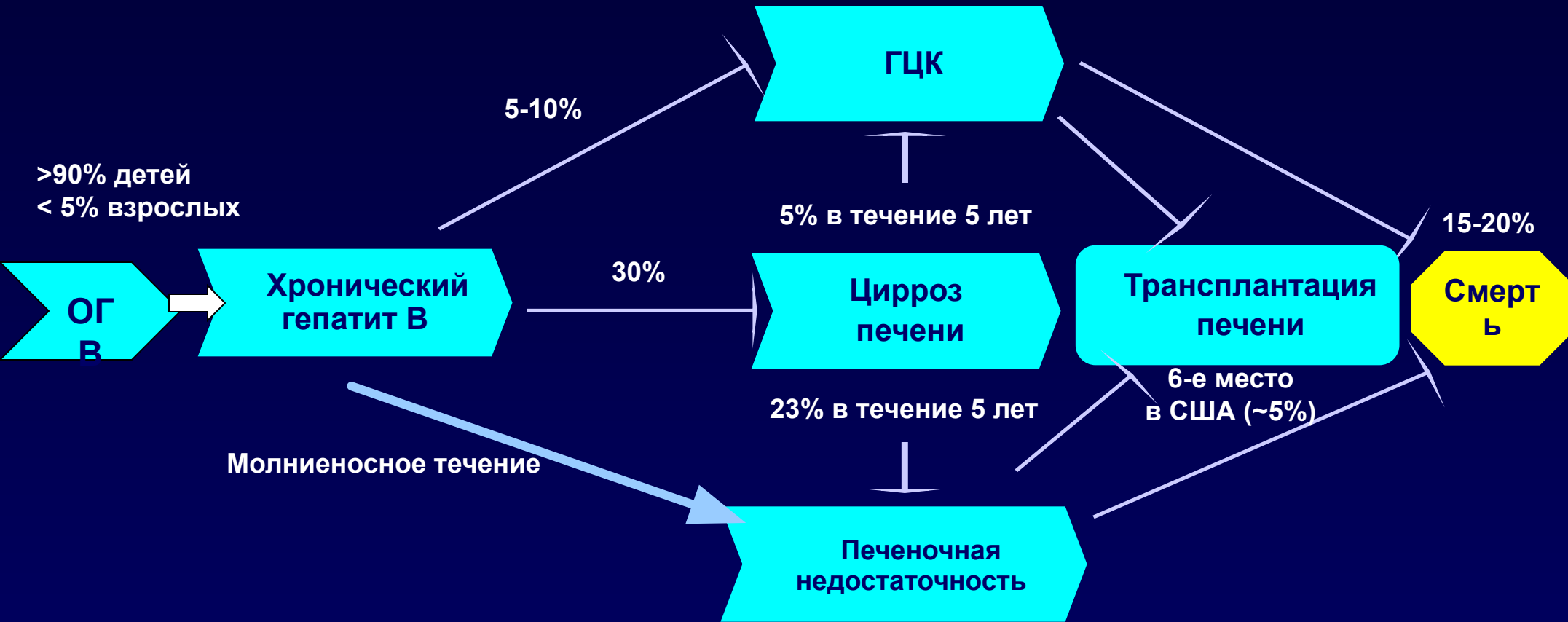
HBsAg-негативный ХГВ

- мутантный вариант вируса

- сероконверсия при появлении антител к HBsAg (anti-HBs)

- «носительство» HBsAg в отсутствие выраженных симптомов гепатита ~ ХГВ низкой активности с нормальным уровнем трансаминаз

Естественное течение хронической HBV-инфекции



Fattovich G. et al. Gut 2008;57: 84-90.

Torresi J. et al. Gastroenterology 2000;118: 83-103.

Fattovich G. et al. Hepatology 1995;21: 77-82.

Perrillo R. et al. Hepatology 2001;33: 424-432.

Профиль серологических маркеров HBV и их интерпретация

Интерпретация	HBs Ag	Anti-HBs	anti-HBc		HBe Ag	anti-HBe	HBV DNA
			IgM	IgG			
Ранняя фаза ОГВ (поздний инкубационный период)	+	-	-	-	-	-	+++
ОГВ на стадии первых проявлений заболевания	+	-	-	-	+	-	+++
ОГВ (разгар заболевания)	+	-	+	+	+	-	+++
Серологическое «окно» в фазе реконвалесценции	-	-	+	+	-	+	+
Реконвалесценция	-	+	-	+	-	+	-
Хронический HBeAg-положительный ГВ	+	-	-	+	+	-	+++
Хронический HBeAg-негативный ГВ	+	-	-	+	-	+	++
Обострение ХГВ; реактивация хронической HBV-инфекции	+	-	+/-	+	+/-	+/-	++
Иммунитет после перенесенного ГВ	-	+	-	+	-	+/-	-
Иммунитет после вакцинации	-	+	-	-	-	-	-

Высокий уровень HBV DNA ассоциируется с прогрессированием фиброза, развитием ЦП, ГЦК

1. Haimen City Cohort

Chen G, et al. Am J Gastroenterol. 2006;101: 1797-1803.

n=83 794 пациентов (1992–1993 гг.)

n=2 354 пациентов были включены в анализ летальности (let. n=448)

2. Fox Chase Centre Cohort Study

Evans AA, et al. AASLD 2004, A. 144.

n=3754 американцев азиатского происхождения (длит. 1-17 лет; ГЦК – n=27)

3. REVEAL Study Group

Chen G, et al. JAMA 2006;295: 65–73;

Iloeje UH, et al. Gastroenterol 2006; 130:678–686.

Общая когорта - 89 293 пациентов (1991–2004 гг.)

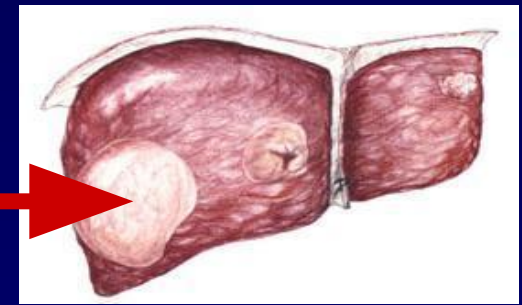
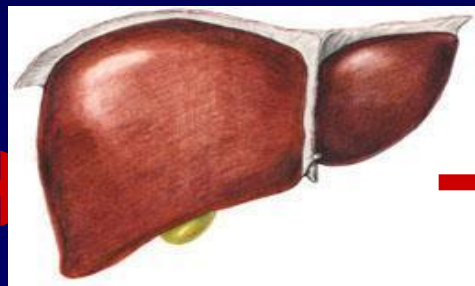
ХЗП с высокой вирусной нагрузкой

Фибро
з

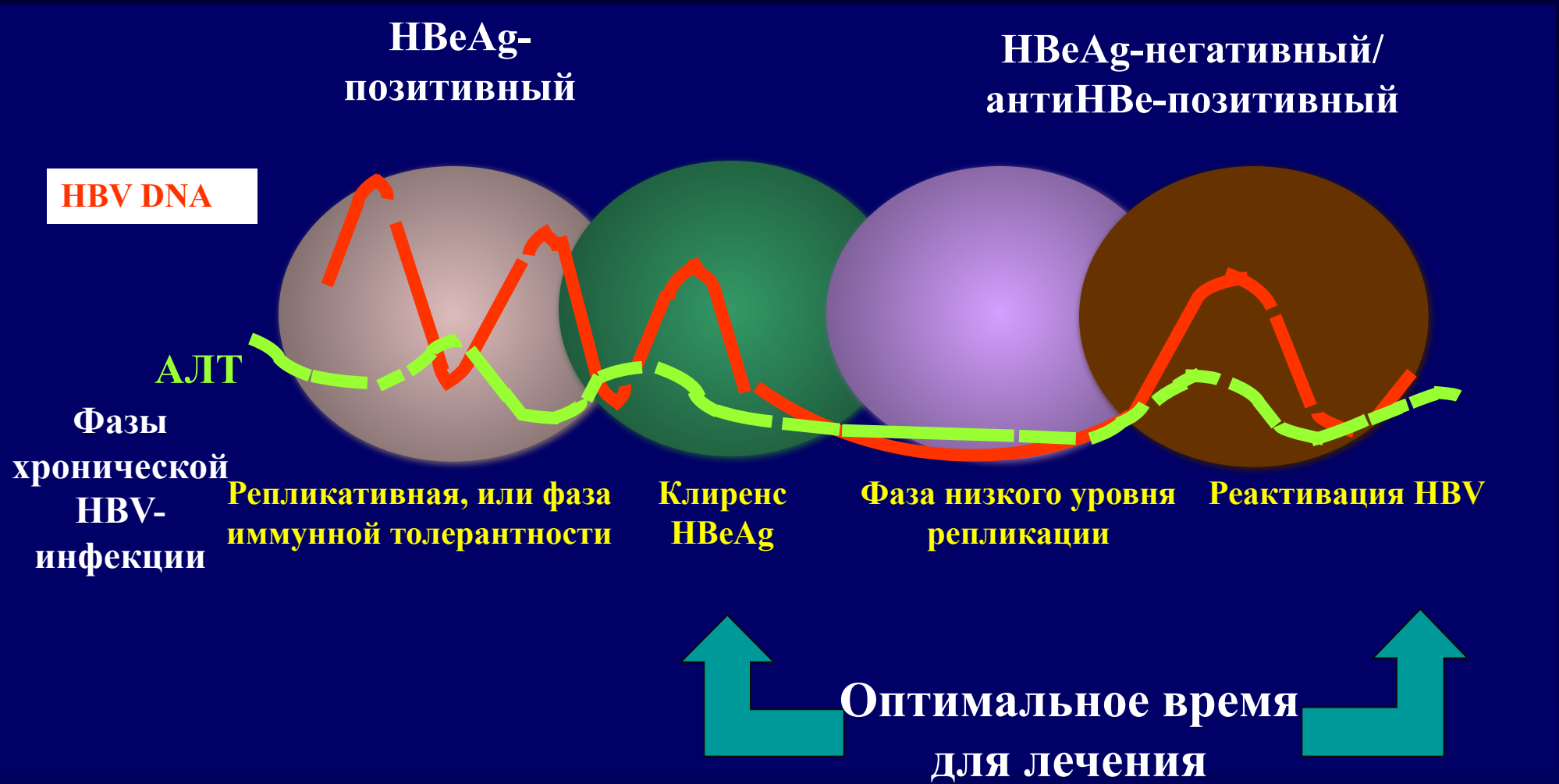
Цирроз

ГЦК

Смерть



Естественное течение хронического гепатита В



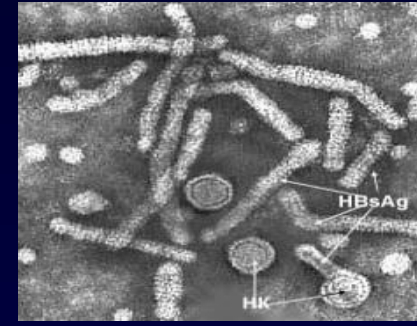
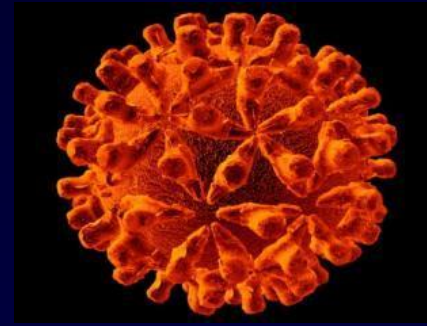
Спонтанная HBeAg- и HBsAg-сероконверсия в разные фазы HBV-инфекции

HBeAg-позитивный ХГВ:

частота HBeAg сероконверсии – 8%-15% в год
(G.Fattovich, Semin Liver Dis 2003)

HBeAg-негативный ХГВ:

спонтанная элиминация HBsAg – 0,5% в год
(S.Hadziyannis, Hepatology 2001; G.Papathedoridis, J Hepatol 2001;
YS Hsu, Hepatology 2002)



Латентная (occult, silent) HBV-инфекция -

**«присутствие DNA HBV в печени пациентов
(независимо от наличия DNA HBV в крови),
в сыворотке крови которых доступными методами не
определяется HBsAg»**

EASL, 2008

Raimondo G. Navarra G., Mondello S. et al. Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease Hepatology 2008;48:743-746.

Профиль латентной HBV-инфекции

50% anti-HBc ±
35% anti-HBs ±
20% маркеры HBV(-)



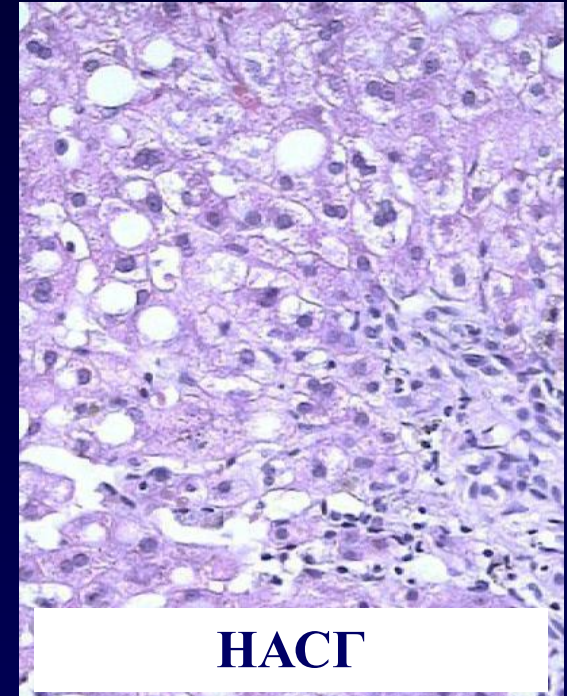
HBsAg – (< 0,1 нг/мл)
HBV DNA + (<100 копий/мл)

Главной причиной латентного течения HBV-инфекции является выраженная супрессия вирусной репликации и ингибирование экспрессии S гена

Hollinger F.B. , Sood G. Occult hepatitis B virus infection: a covert operation
J. Viral Hepatitis 2010;17: 1–15.

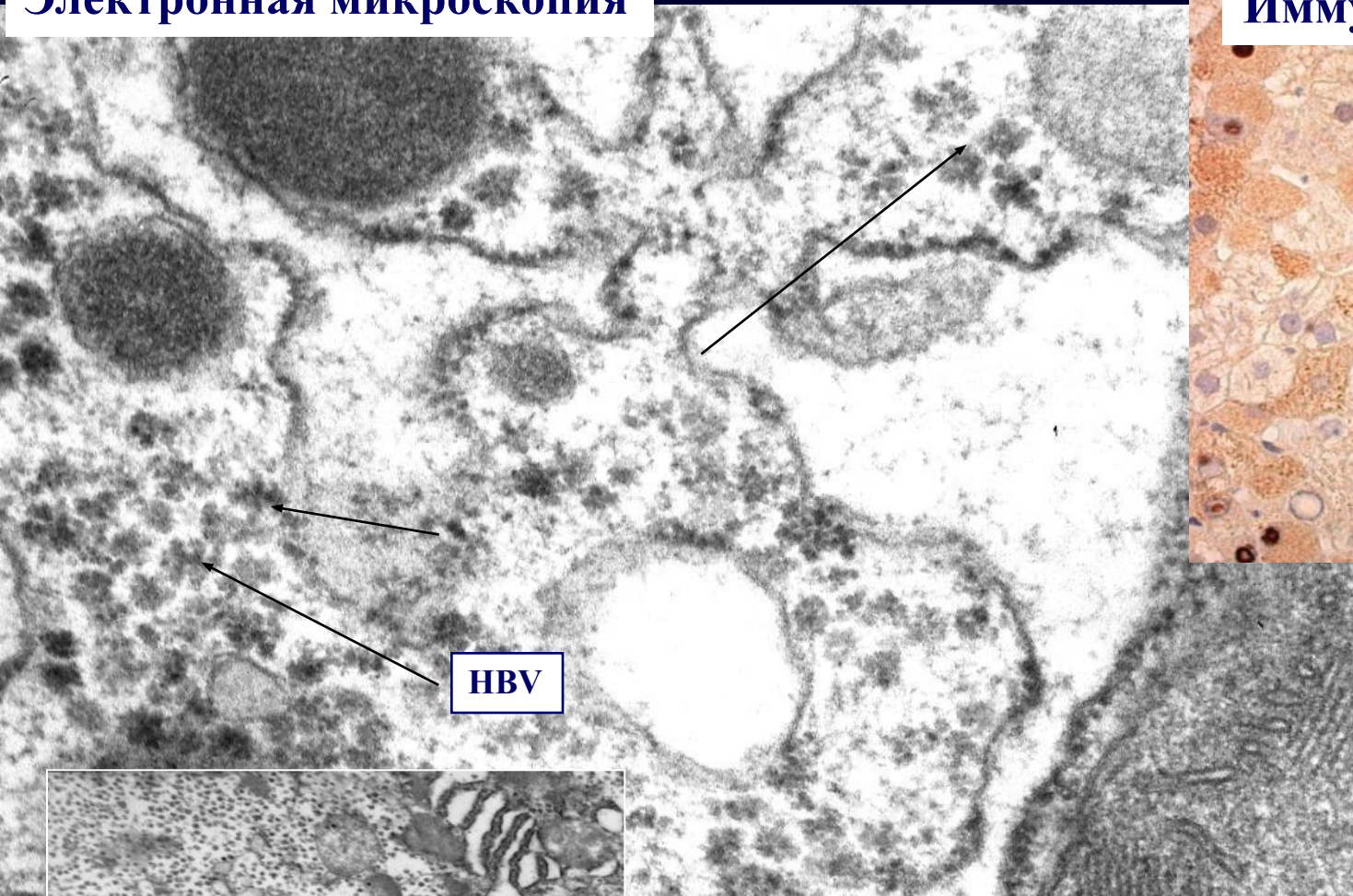
Наблюдение

- Пациентка М., 62 лет
- Жалобы – тянущие боли в правом подреберье
- На догоспитальном этапе АЛТ – 2-3 ВГН
- ХГ н/э, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2
- **Госпитализация – неалкогольный стеатогепатит?**
- ИМТ – 27 кг/м²
- Печень – незначительно увеличена
- АЛТ – 1,5 ВГН
- Anti-HCV (-), HBsAg (-), **anti-HBc (+)**, HCV RNA(-), HBV DNA (-)
- Биопсия печени – стеатогепатит
- А 1, ИФ – 1 балл

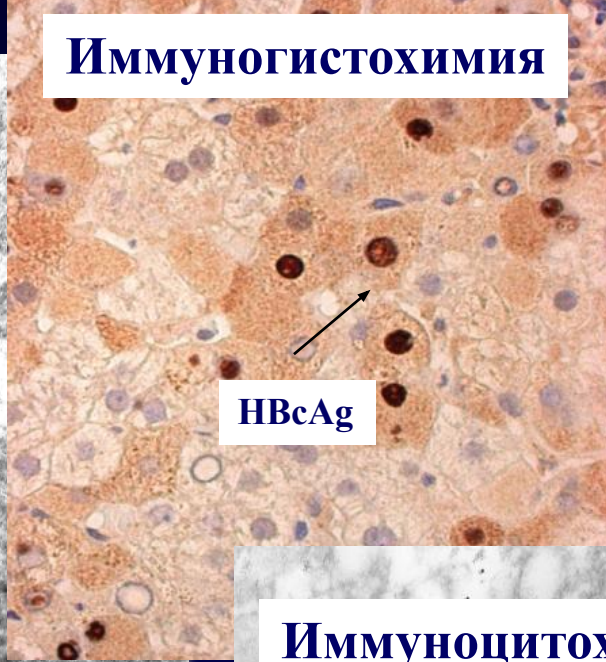


Диагноз: неалкогольный стеатогепатит

Электронная микроскопия



Иммуногистохимия



Иммуноцитохимия



DNA HBV (+), генотип D HBV

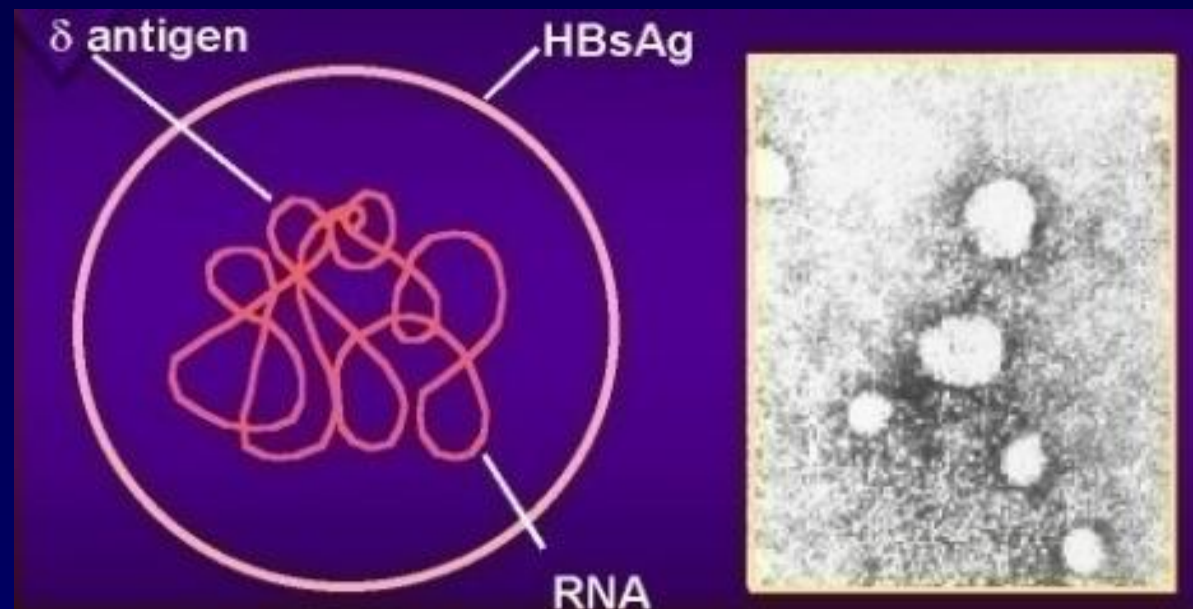
Диагноз: латентная HBV-инфекция

И.А. Морозов, 2010

Препараты, способные вызвать реактивацию HBV

Группы препаратов	Лекарственные препараты
Алкилирующие цитостатики	Циклофосфамид, ифосфамид, хлорамбуцил карбоплатин, цисплатин
Противоопухолевые антибиотики	Антрациклин, блеомицин, митомицин, актиномицин
Антиметаболиты	Цитарабин, фторурацил, гемцитабин меркаптопурин, метотрексат, тиогуанин
Иммунопрепараты	Ритуксимаб (anti-CD20), алемтузумаб (anti-CD52), инфликсимаб (anti-TNF)
Кортикостероиды	Преднизолон, дексаметазон и др.
Средства растительного происхождения	Винкристин, винбластин

Хронический гепатит дельта



Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (δ /anti- δ) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers

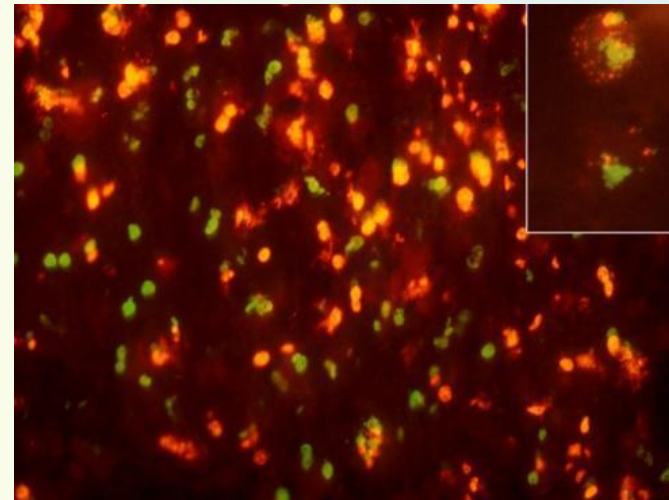
M. RIZZETTO,¹ M. G. CANESE, S. ARICÒ, O. CRIVELLI, C. TREPO, F. BONINO, AND G. VERME

From the Department of Gastroenterology, Ospedale Mauriziano Umberto I, Turin, Italy, the Electron Microscopy Centre of the Faculty of Medicine, University of Turin, Italy, and INSERM U45, and Laboratory of Hygiene, University Claude Bernard, Lyon, France

SUMMARY A new antigen-antibody system associated with the hepatitis B virus and immunologically distinct from the HB surface, core, and *e* systems is reported. The new antigen, termed δ , was detected by direct immunofluorescence only in the liver cell nuclei of patients with HBsAg positive chronic liver disease. At present, the intrahepatic expression of HBcAg and δ antigen appears to be mutually exclusive. No ultrastructural aspect corresponding to the δ antigen could be identified under the electron microscope. δ antibody was found in the serum of chronic HBsAg carriers, with a higher prevalence in patients with liver damage. The nuclear fluorescence patterns of HBcAg and δ antigen were similar; it is only possible to discriminate between the two antigens by using the respective specific antisera.



Марио Ризетто



Review

Hepatitis D: Thirty years after[☆]

Mario Rizzetto*

Division of Gastroenterology, Molinette – University of Turin, Corso Bramante, Turin 10126, Italy

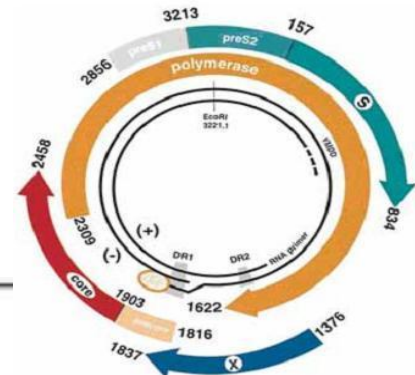


Марио Ризетто

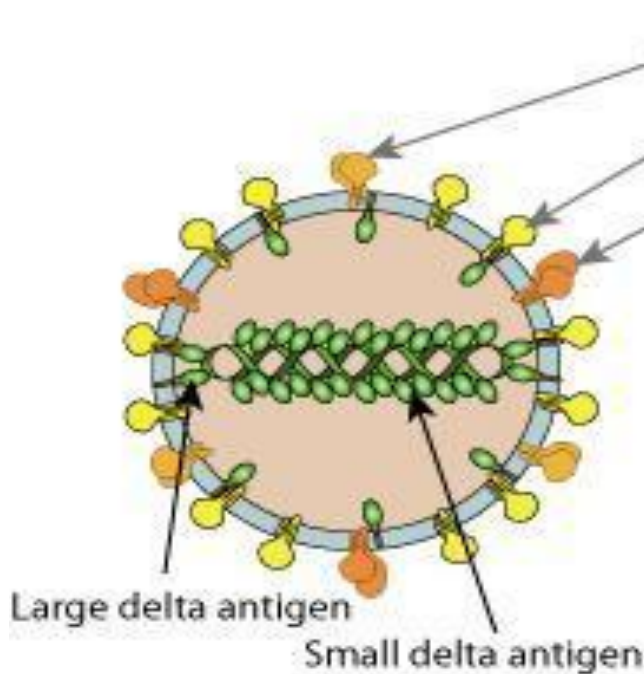
«Новый антиген сначала считали маркером вируса гепатита В (HBV) и ввиду его замысловатого истинного характера, было возможно, что он умрет как еще один странный антигенный подтип HBV, как и многие другие, которые были описаны в 1970-х годах.

К счастью, вместо этого, сотрудничество, которое началась в 1978 году, между группой из Турина, национальным институтом здравоохранения и Джорджтаунским университетом США привело только спустя год (1979 г.), к неожиданным и удивительным открытиям в вирусологии. Эксперименты на шимпанзе показали, что Дельта антиген не компонент HBV, а отдельный дефектный вирус, требующий вирус гепатита В для развития инфекции»

ВИРУС ГЕПАТИТА ДЕЛЬТА (HDV)



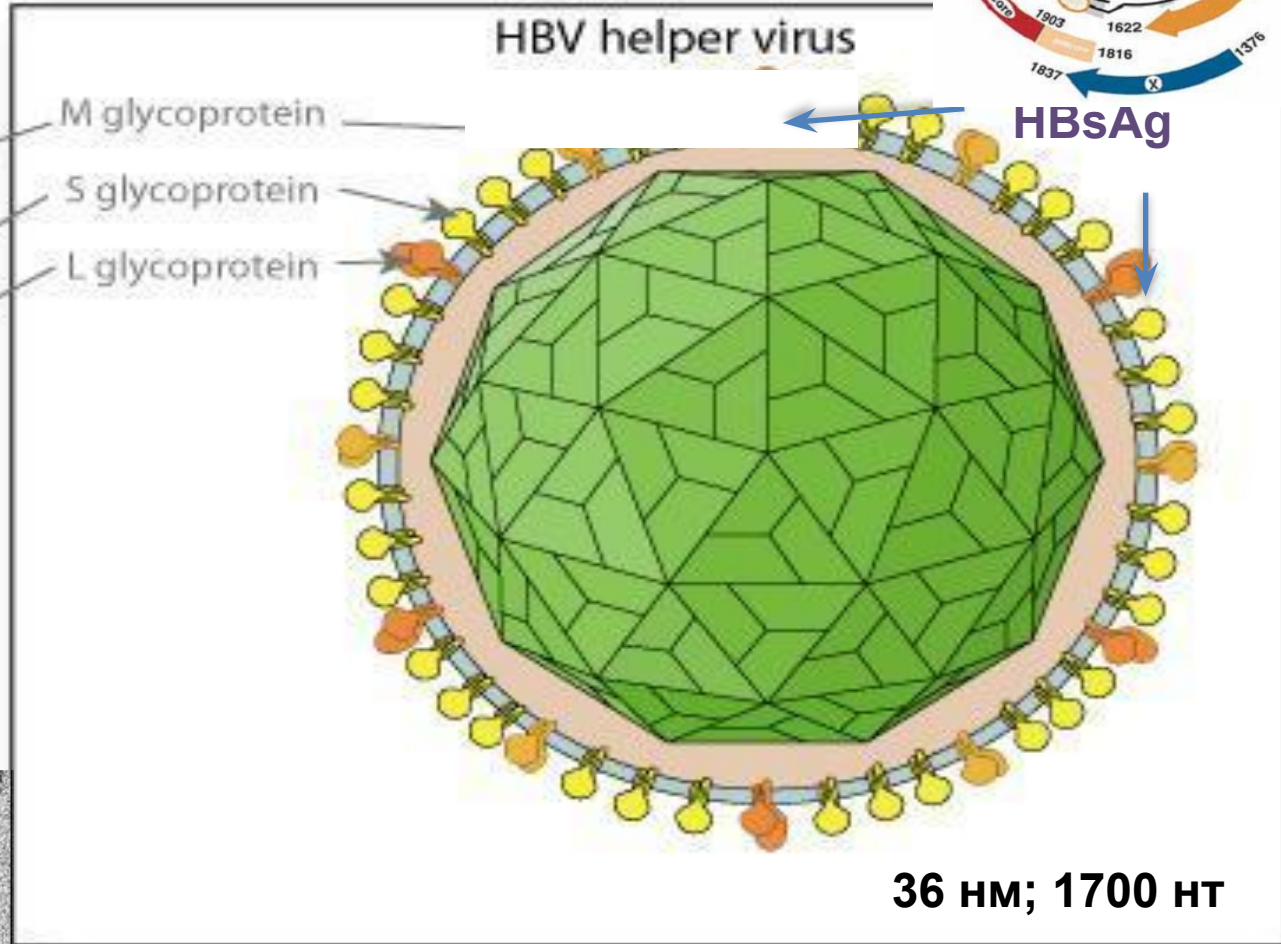
HDV virion



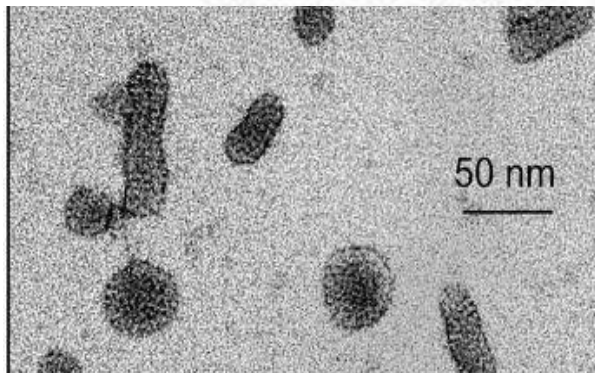
Large delta antigen

Small delta antigen

HBV helper virus



36 нм; 1700 нт

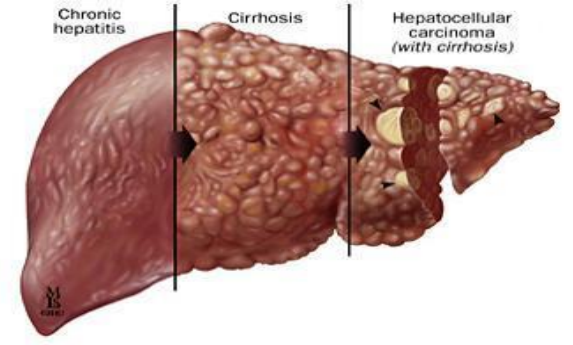


50 nm

Gudima S, He Y, Meier A, Chang J, et al. Assembly of hepatitis delta virus: particle characterization, including the ability to infect primary human hepatocytes. *J Virol.* 2007 Apr; 81(7): 3608-17.

Вирус гепатита дельта и вириоды

	HDV	Вириоды (Т.О. Diener, 1971)
Сходства	<ol style="list-style-type: none">1. Геном представлен кольцевой одноцепочечной РНК HDV (-) 1700 нуклеотидов2. Не имеет специфического фермента репликации (использует РНК полимеразу II клетки человека)3. Геномные и антигеномные нити РНК содержат рибозим (репликация HDV)	<ol style="list-style-type: none">1. Геном представлен кольцевой, одноцепочечной РНК (300-400 нуклеотидов)2. Не имеют специфического фермента репликации (использует РНК полимеразу клетки растений)3. РНК содержат рибозим
Отличия	<ol style="list-style-type: none">1. РНК (только 1 из 6 ORF) кодирует белок HDAg.2. Имеет белковую оболочку (HDAg)3. Репликация происходит с участием вируса-помощника (HBV).4. Вызывает заболевание у человека (поражение печени).	<ol style="list-style-type: none">1. РНК не кодирует собственных белков2. Не имеют белковой оболочки3. Реплицируются самостоятельно, без участия вируса-помощника.4. Вызывают болезни растений



Диагностика HDV-инфекции

Сыворотка

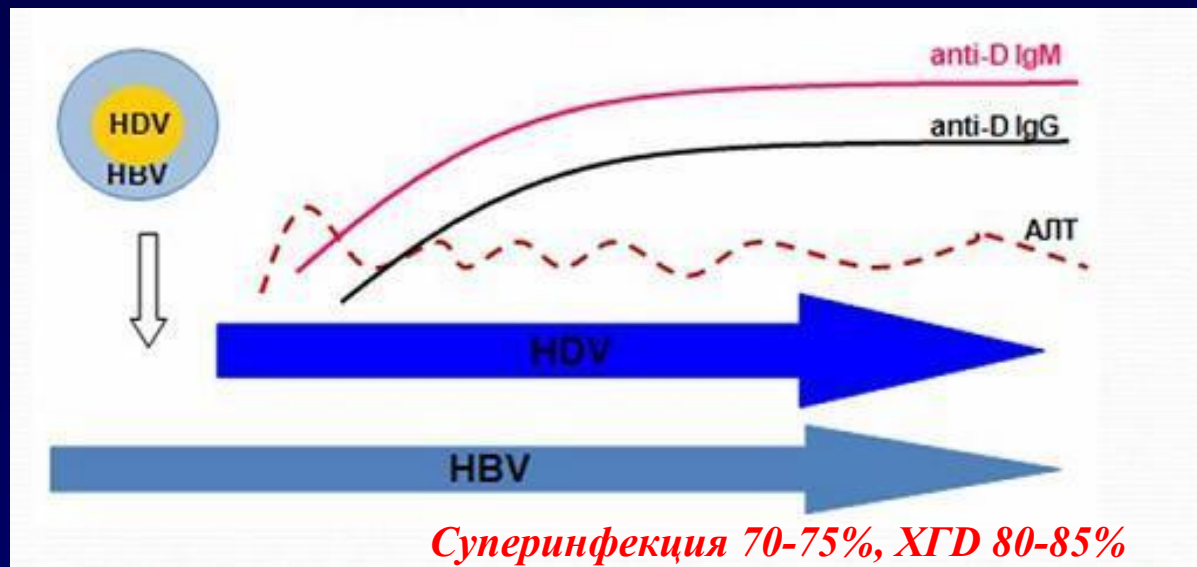
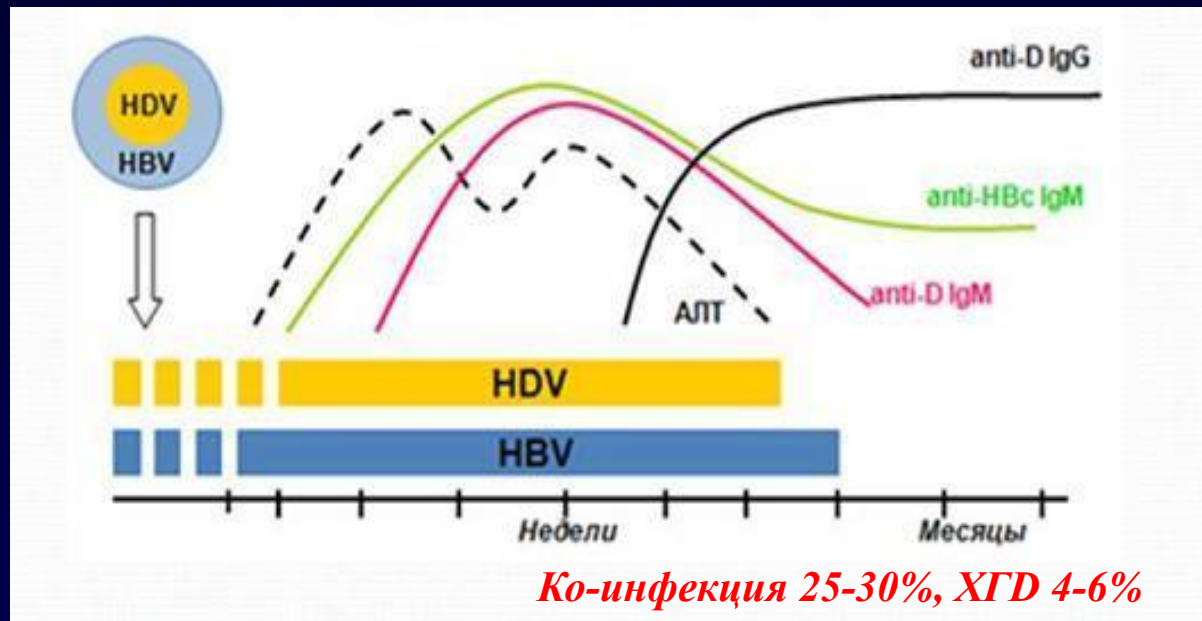
- anti-HDV IgG
- anti-HDV IgM
- anti-HBc IgM
- HDAg
- HDV RNA, генотип

Печень

- HDV Ag
- HDV RNA

Латентная или автономная HDV-инфекция

- Сыворотка: anti-HDV IgG+ / HBsAg-
- Ткань: HDV RNA+ / HDV Ag+



Естественное течение хронического гепатита D

5-10%

70-80%

15%

В течение 2 лет -
декомпенсация
печеночного
процесса

В течение
10-20 лет -
цирроз печени

Хронический
гепатит
Стабильное
течение

Маркеры HDV- и HBV-инфекций при различных клинических формах

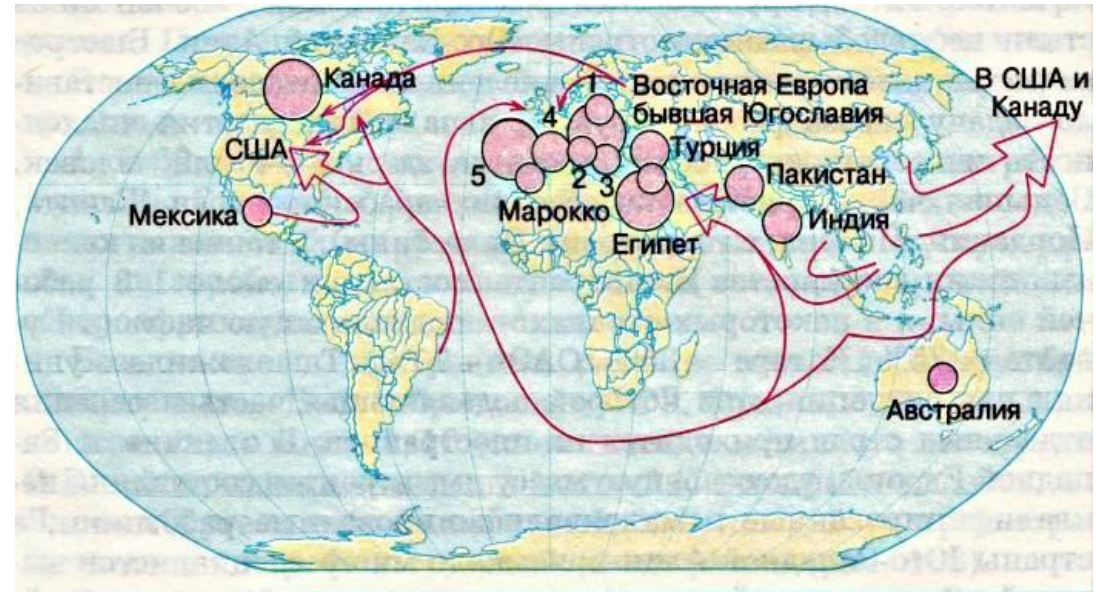
Форма ГД	anti-HDV IgM	anti-HDV IgG	HDV RNA, копии/мл	HBs Ag	HBe Ag	anti-HBe	anti-HBc IgM	HBV DNA, МЕ/мл
В сыворотке крови								
Коинф. HBV+HDV	+	+	+	+	+	-	+	+
ХГВ+ суперинф. HDV	+	+	+	+	-	+	-	+/- <2000
ХГД с реплик. HDV	+	+	+	+	-	+	-	+/- <2000
ХГД с реплик. HDV и HBV	+	+	+	+	-	+	-	+/- >2000
Цирроз печени HBV+HDV	+/-	+	+/- 10^3-10^7	+	-	+	-	+/- <2000
Реконвалесц. коинф. HBV+HDV	-	+	-	+	-	+	-	-
В ткани печени								
	HDAg		HDV RNA	HBsAg	HBcAg		DNA HBV	
ХГ HBV+HDV	+		+	+	-/+		-/+	
Olivero A., Smedile A. Hepatitis Delta Virus Diagnosis // Semin. Liver. Dis. - 2012. - Vol. 32. - P. 220-227.								

Глобализация и миграция населения - основной фактор распространения гепатита дельта

HDV
15
млн.

HCV
160-170
млн.

HBV
240 млн.



Ежегодные доходы стран от экспорта рабочей силы (в млрд. долл.):

● 1—2 ● 2—3 ● более 3

→ Главные направления международных трудовых миграций

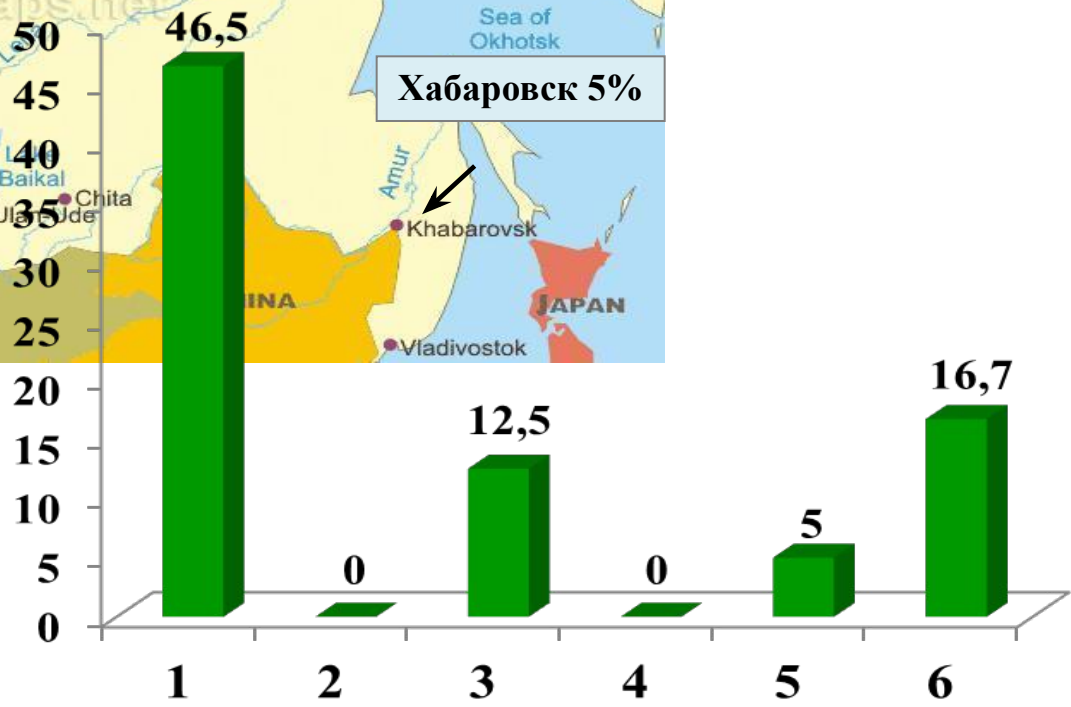
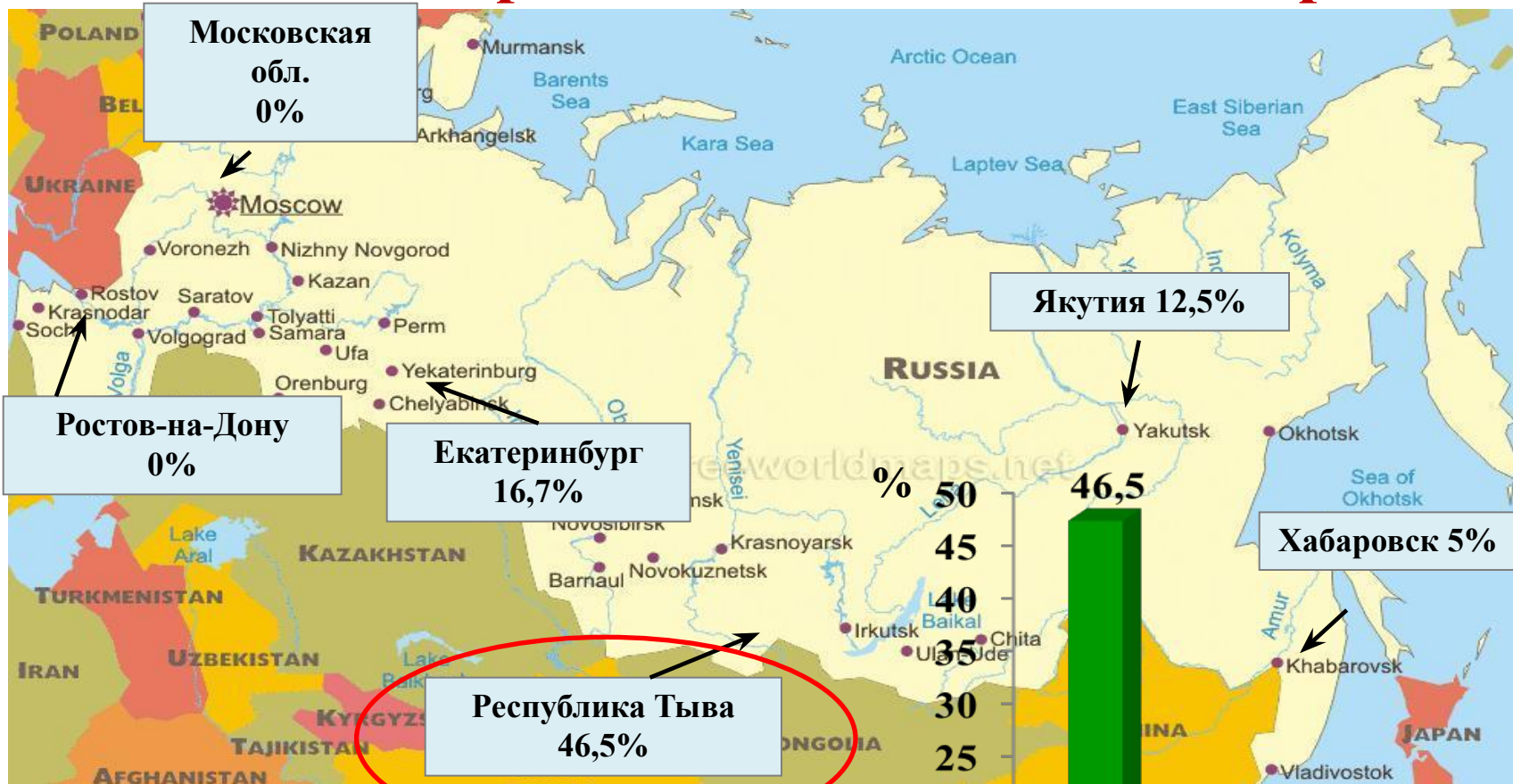
Цифрами на карте обозначены:
1—Польша 4—Испания
2—Италия 5—Португалия
3—Греция

Население земли ~ 7, 3 млрд. (2015 г.)

<http://www.who.int/topics/hepatitis/ru>

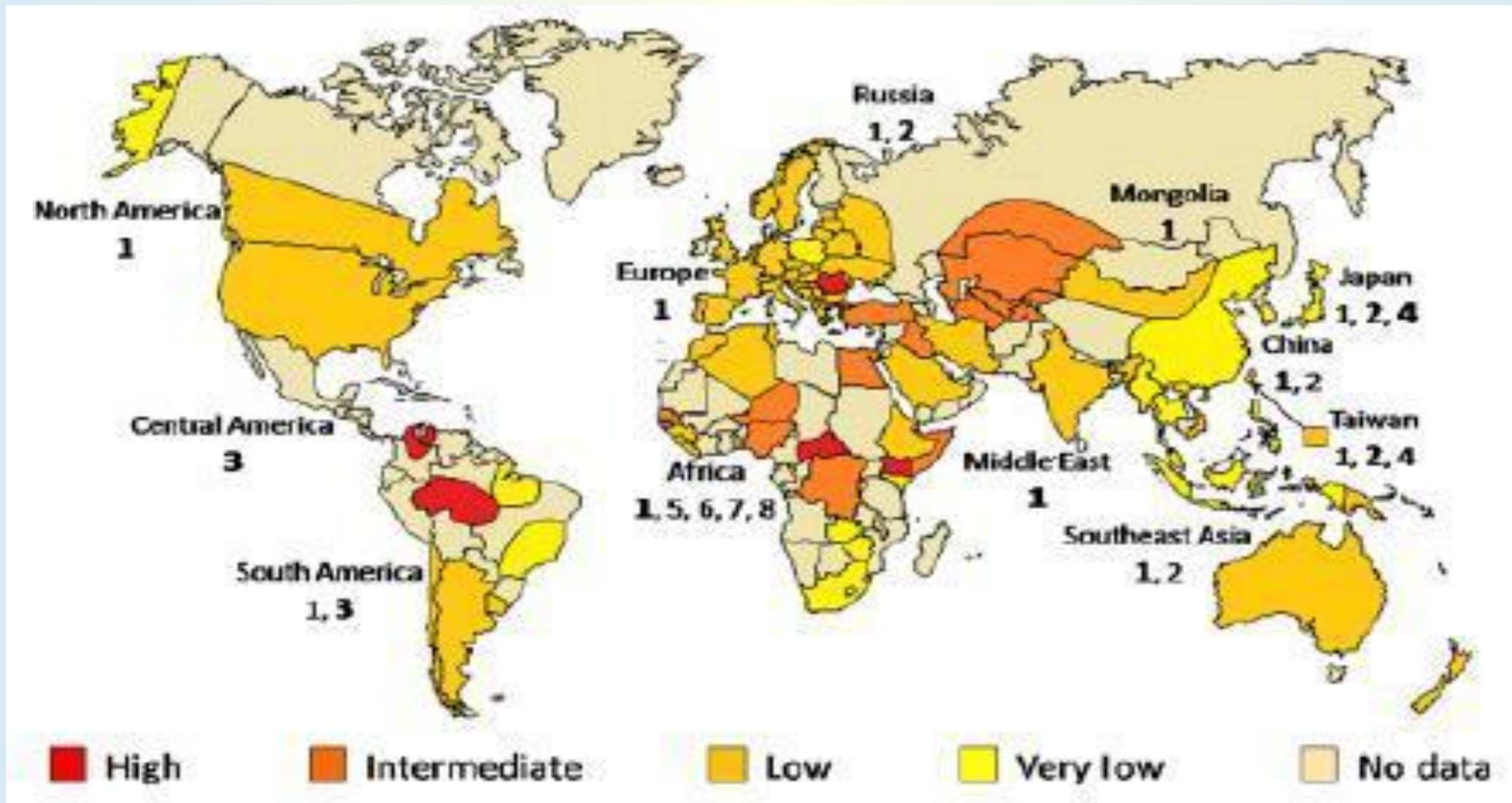


Распространенность anti-HDV среди HBsAg – положительных лиц в регионах Российской Федерации



- 1-Республика Тыва
- 2-Московская обл.
- 3-Республика Саха (Якутия)
- 4-Ростов-на-Дону
- 5-Хабаровск
- 6-Екатеринбург

Генотипическое разнообразие HDV (8 генот.)



Клиническое наблюдение 3

- Пациент К., 21 год
- Жалобы – ноющие боли в правом подреберье, выраженная слабость, желтушность склер и кожных покровов
- Острый вирусный гепатит в детстве (этиология не уточнена)
- **Вакцинирован против гепатита В в 2008 г. (3 дозы)**

- **Госпитализация 24.07.2009 г.**

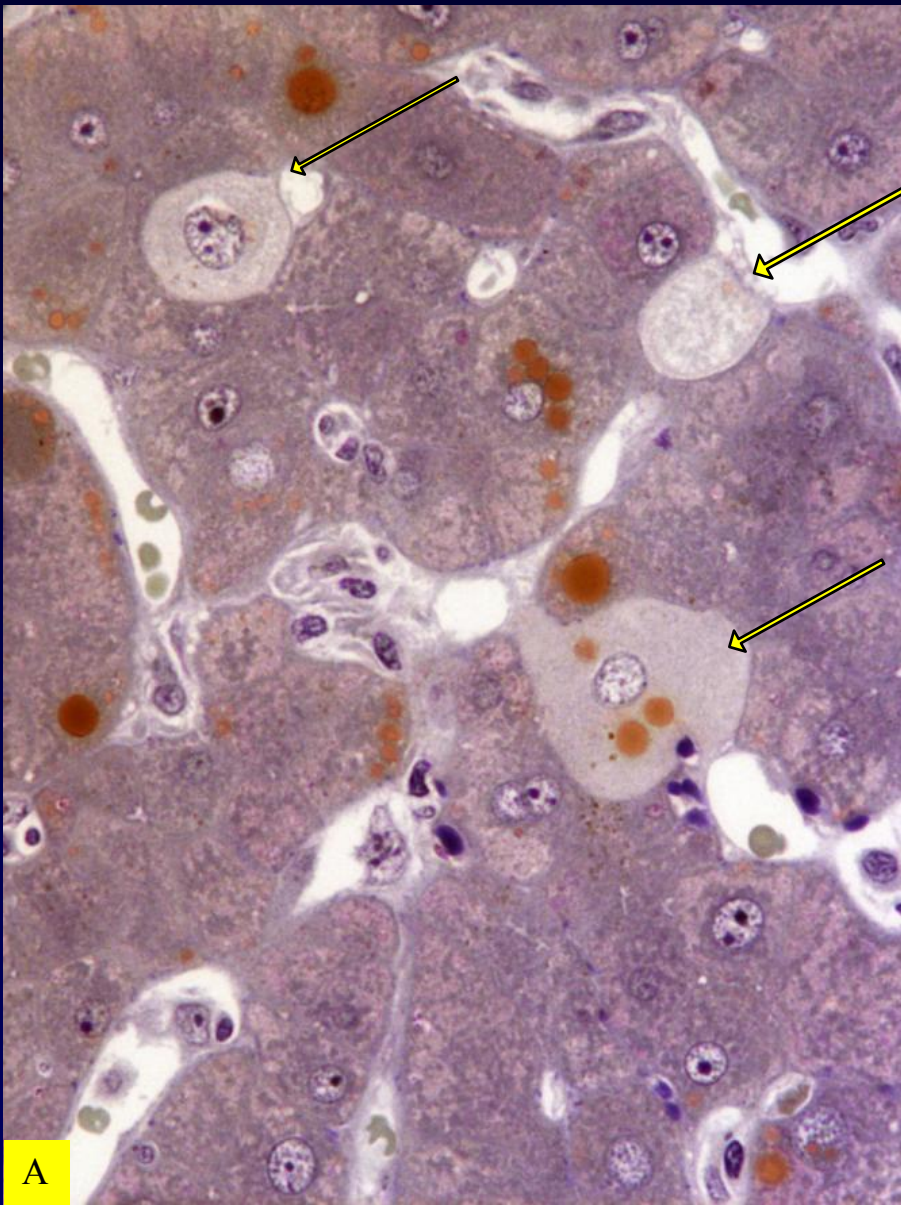
- Состояние тяжелое: интенсивная желтуха, заторможен
- Печень не увеличена, селезенка – у реберной дуги
- **Печеночная кома IV (25.07. – 01.08.2009 г.)**



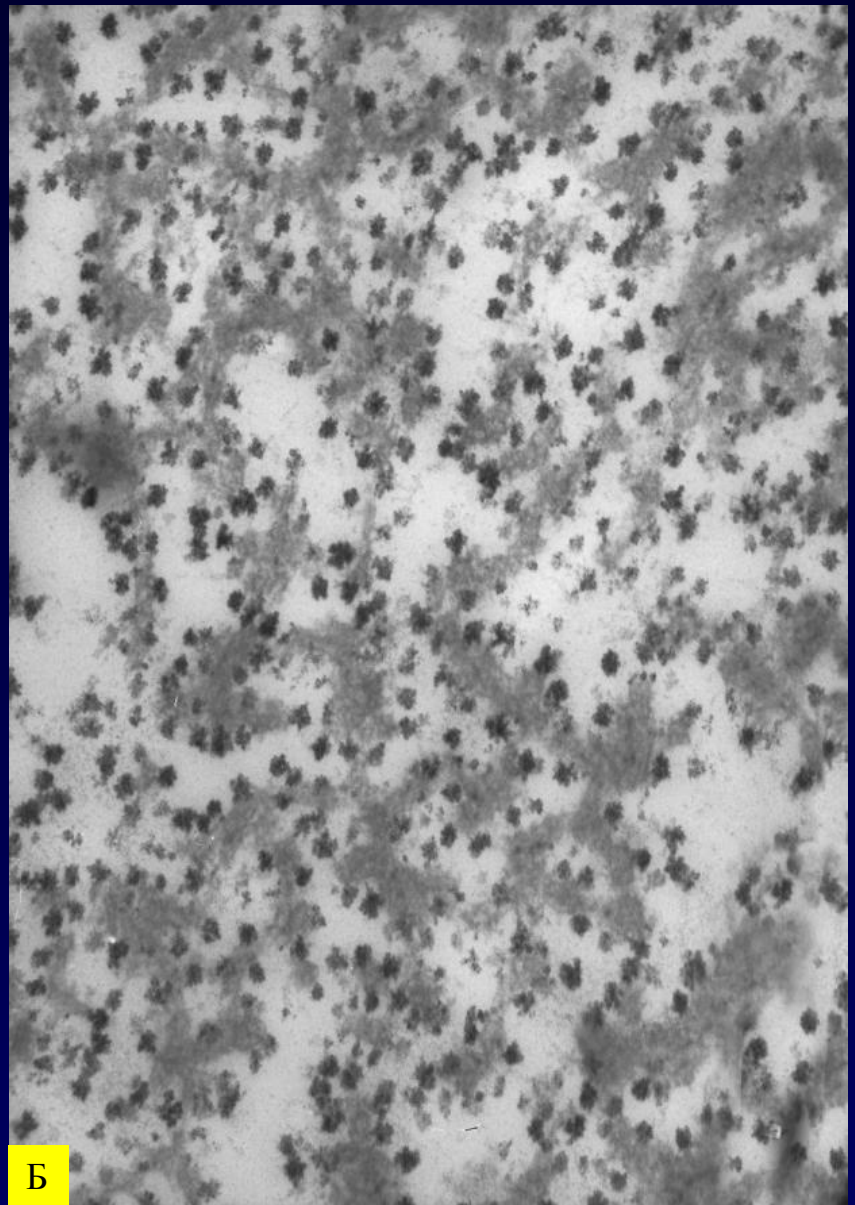
- **АЛТ – 9,5 ВГН; билирубин – 19 ВГН; о. белок – 57,2 г/л; ПИ – 33%**
- Пребывание в стационаре – 52 дня
- При выписке: **АЛТ – 2 ВГН; билирубин – 24,76 мкмоль/л**

- **HBsAg (+), anti-HBc (+), HBeAg (-), anti-HBe (+), HBV DNA (-), anti-HDV (+), HDV RNA (+), генотип 1, anti-HCV (-), RNA HCV (-)**

Диагноз: суперинфекция HDV, генотип 1 HDV, желтушная форма, фульминантное течение (печеночная кома)



А



Б

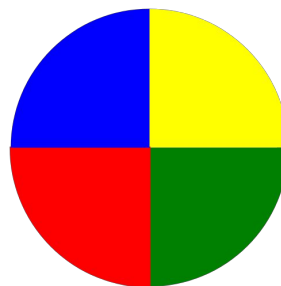
**А. Гепатобиоптат больного С. Матово-стекловидные гепатоциты x 800.
Б. ЭМ. Множественные вирионы в матово-стекловидном гепатоците x 30000.
проф. Морозов И.А., 2013 г.**

Семейный очаг инфицирования HBV и HDV (Тыва)

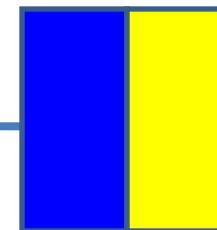
Семейные очаги - **7,8%** (30/383)

I поколение

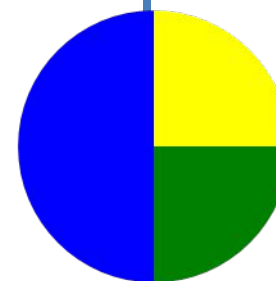
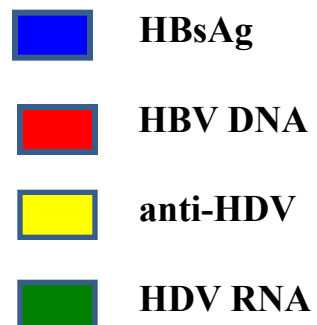
42 г



47 лет

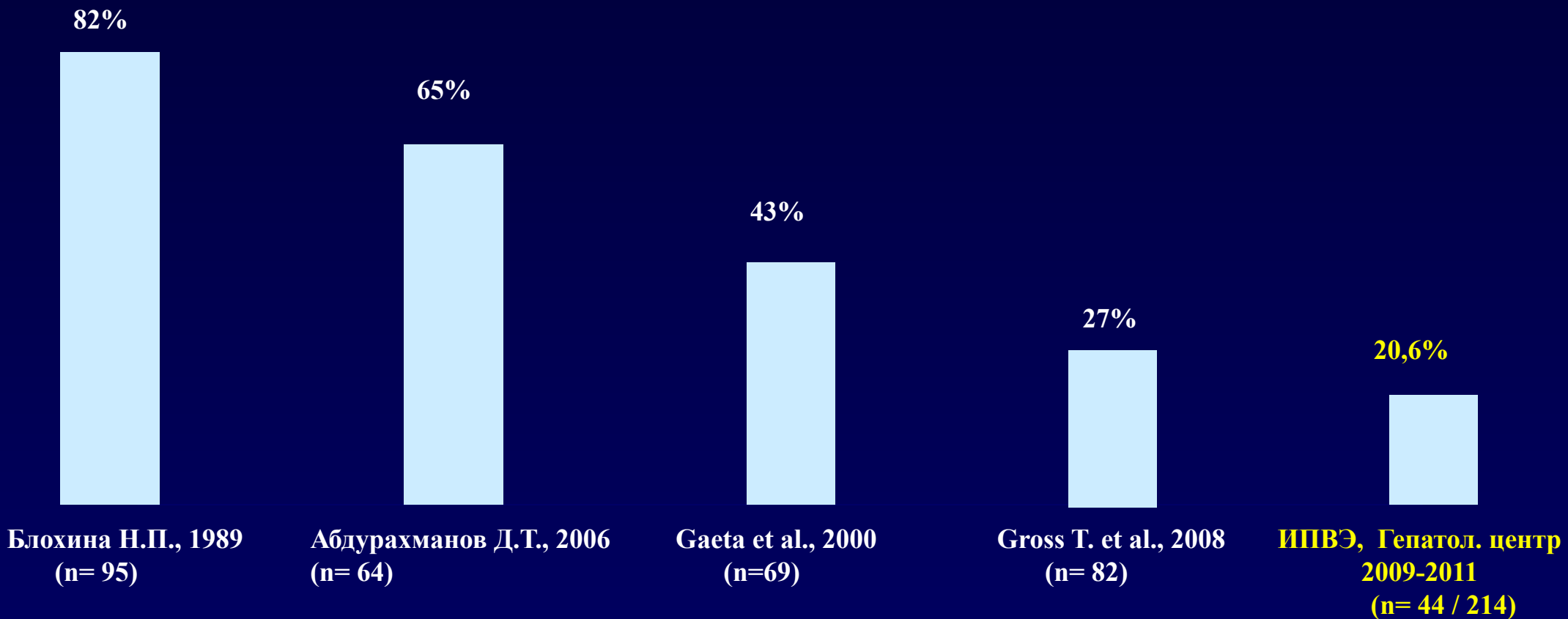


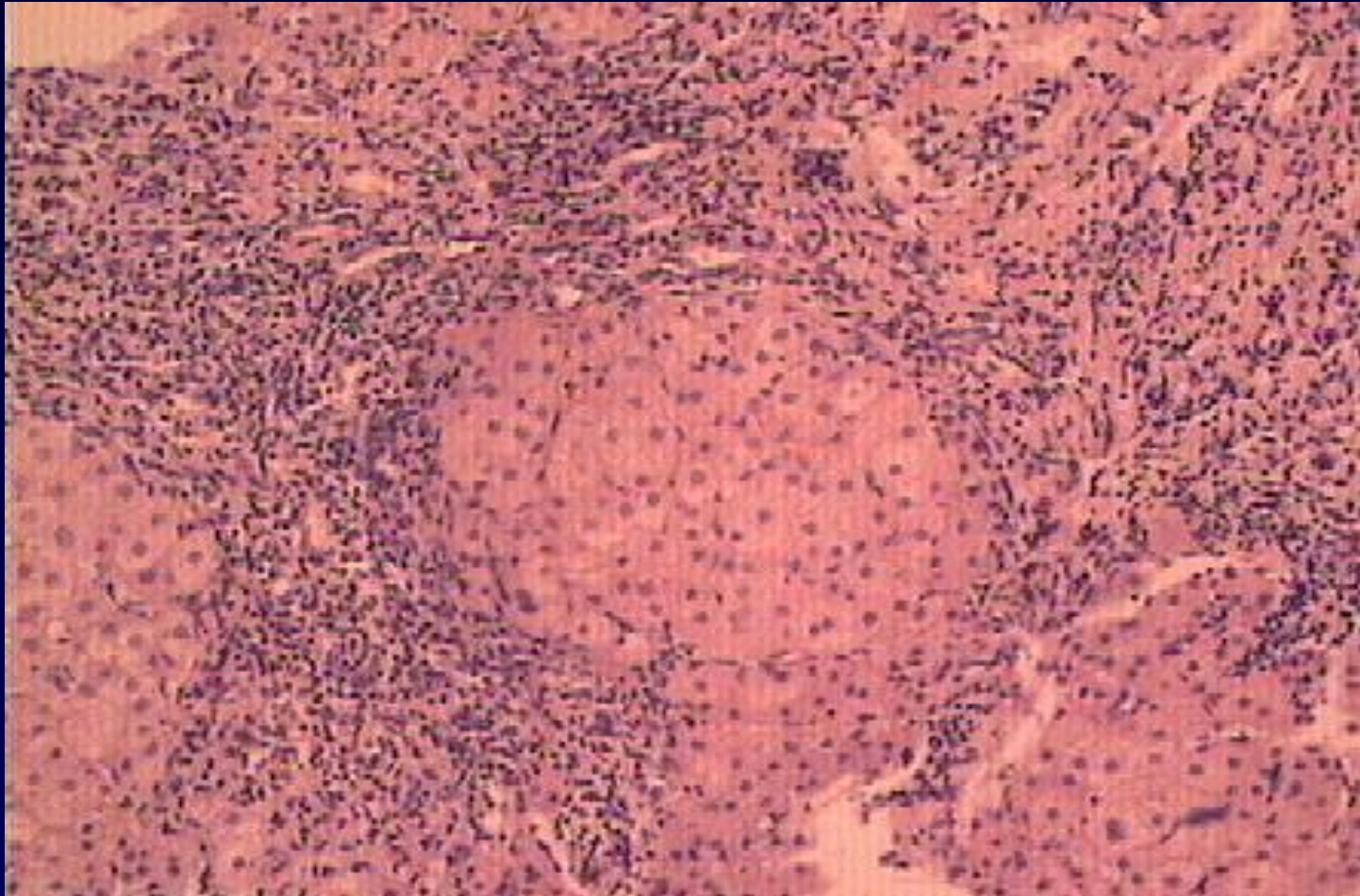
II поколение



ЦП
17 лет

Частота цирроза печени В+D





HDV-инфекция. Ложная долька, обильно инфильтрирована лимфоцитами. Окраска гематоксилином и эозином. x250

Особенности течения хронического гепатита D (1)



- преобладание мужчин молодого и зрелого возраста
- у половины пациентов в анамнезе наличие острого вирусного гепатита
- тяжелое течение в случаях суперинфекции ВГD, включая фульминантный вариант
- нередко установление хронического поражения печени (ХГ и ЦП) при первом обращении
- преобладание HBeAg-негативного варианта ХГ B+D
- связь клинических проявлений с сочетанием генотипов HBV HDV (наиболее неблагоприятный - HBV F + HDV 3)
- полиморфизм клинической симптоматики
- наличие семейных очагов HDV-инфекции

Особенности течения хронического гепатита D (II)



- высокая активность печеночного процесса
- большая частота аутоиммунных нарушений
- **резистентность к противовирусной терапии**
- **быстро прогрессирующее течение с исходом в ЦП, особенно у детей рожденных от инфицированных ВГВ матерей**
- высокий уровень летальности вследствие развития кровотечения из ВРВП
- высокая частота формирования ГЦК
- высокая частота билиарной патологии (ЖКБ, бил. сладж, холестероз)

Хронический вирусный гепатит С





Michael Houghton



George Kuo



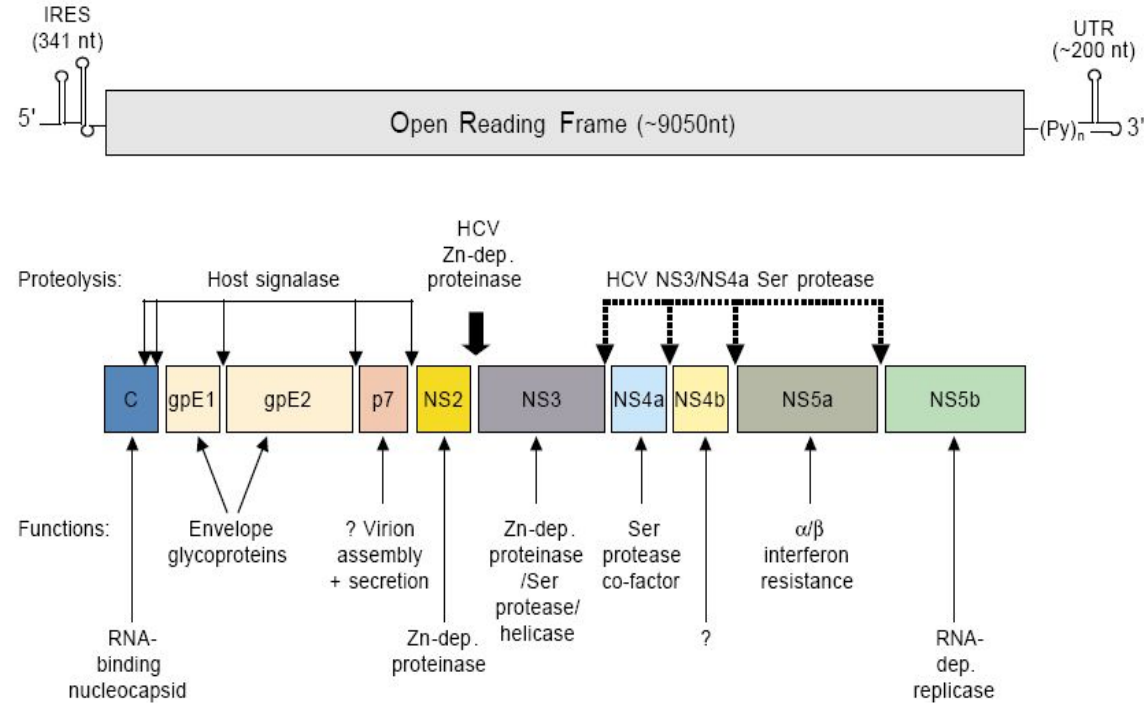
Qui-Lim Choo



Daniel Bradley

1972 г. – А. Prince предложил называть гепатит ни А, ни В - «гепатитом типа С»

1989 г. - вирус гепатита С



Thomas F., Lemon S.M., Zucherman A.J.
Viral hepatitis.

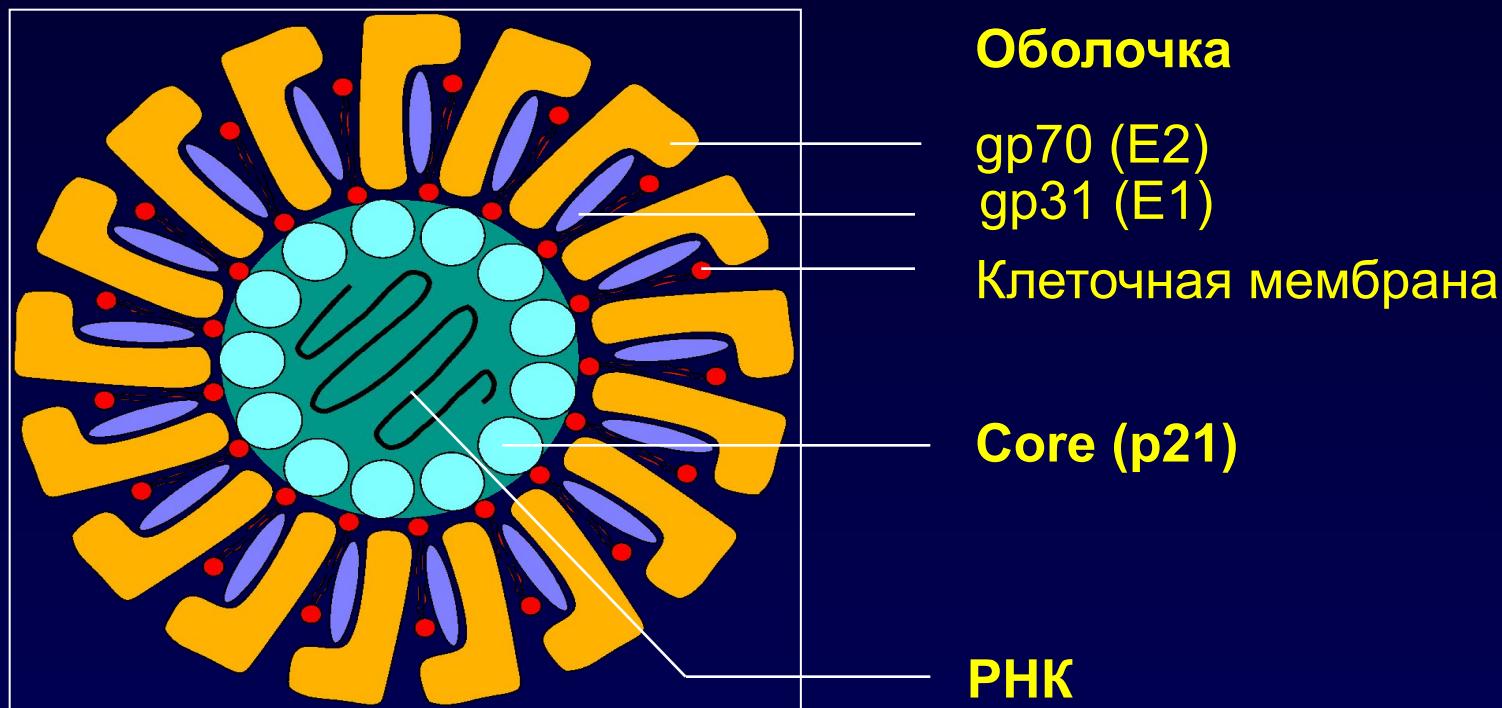
Third edition, Wiley-Blackwell, 2005. p. 896

Получены иммунореактивные олигопептиды, реагирующие с антителами, циркулирующими в крови больных хроническим гепатитом ни А, ни В (1987 г.)

Наличие нового вируса подтверждено работами Н.Ж. Alter (1988 г.) Премия Ласкера

В 2006 г. в трансфицированных клетках был выделен и культивирован вирус гепатита С

Структура вируса гепатита С

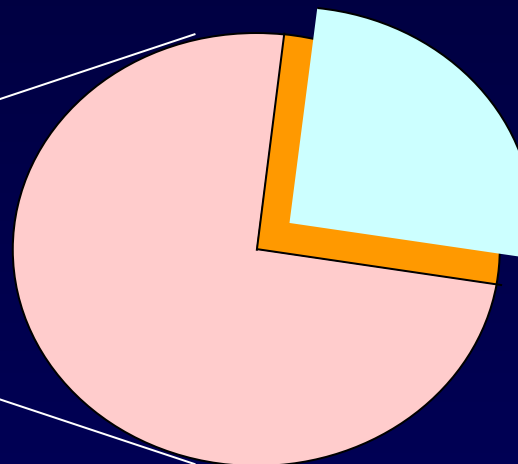


- Flaviviridae (Hepacivirus), 9600 нк, 30-60 нм
- 6 основных генотипов
- Более 100 субтипов
- Квазивиды ВГС
- Рекомбинантные варианты ВГС (**2k1b**, **1a/1b**)
- У трети больных ХГС определяется RNA GBV-C
- $T_{1/2}$ - 3 час; синтез вирионов - $1,1 \times 10^{12}$ /сут

Распространение HCV-инфекции и ее последствия



Население мира
~7,3 млрд.

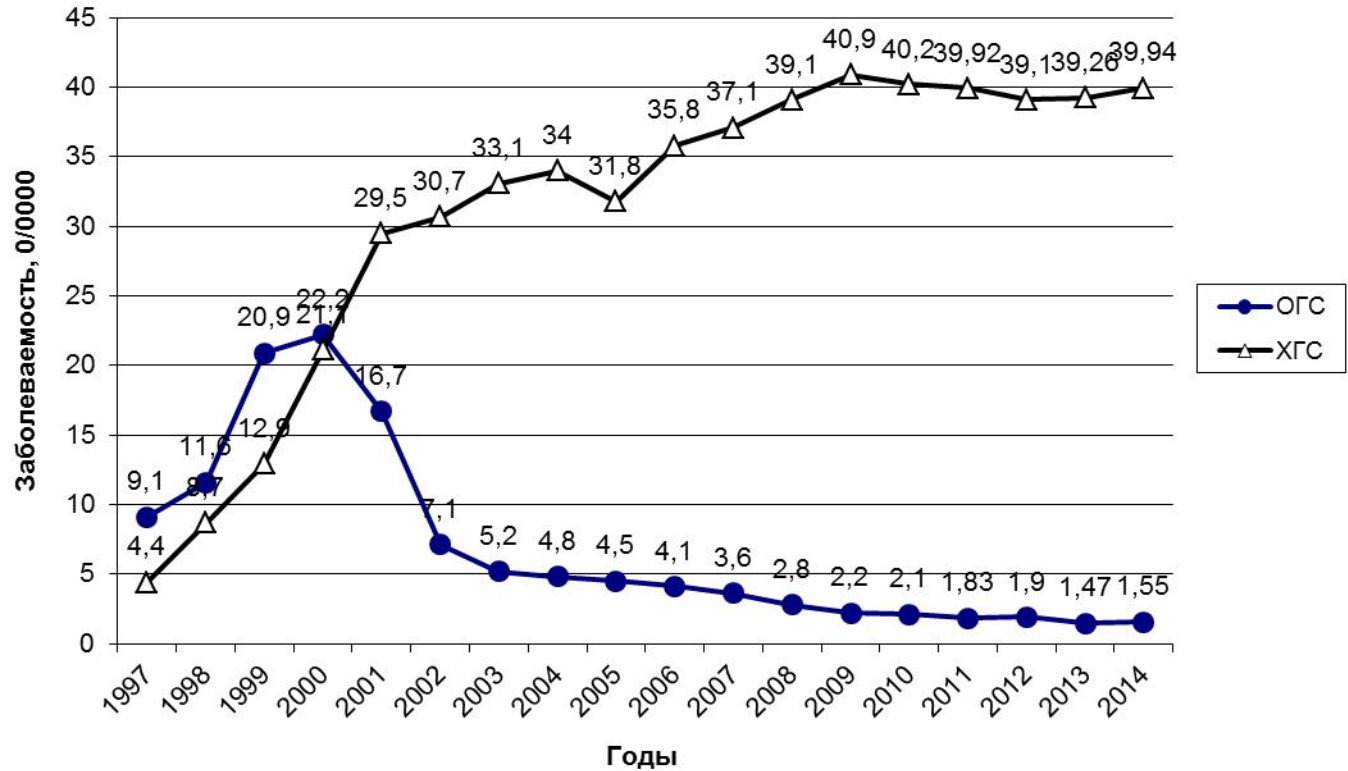
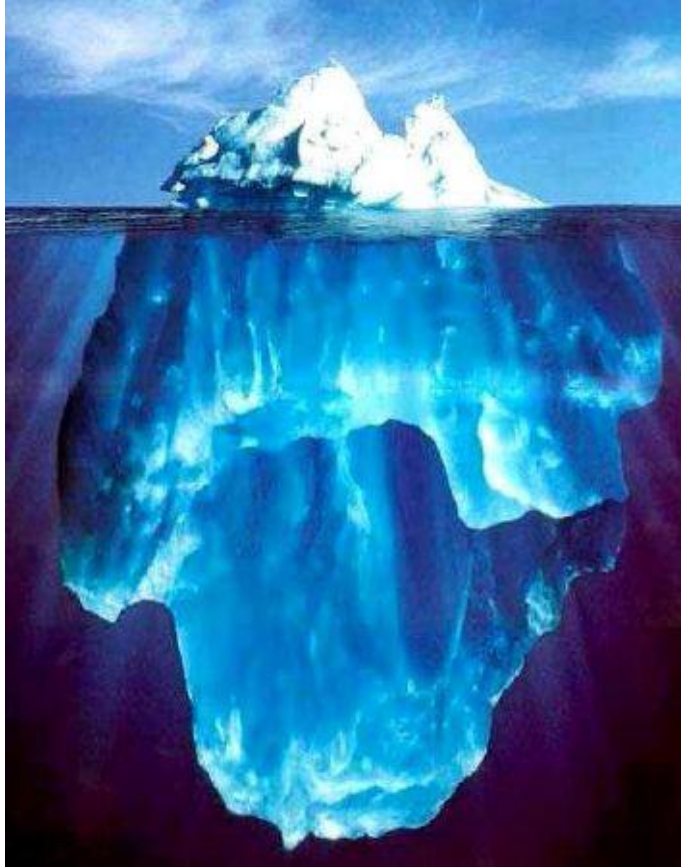


ВОЗ (2010-2020 гг.)
ЦП С - на 60%
ГЦК - на 68%
Декомпенсация ЦП -
на 280%

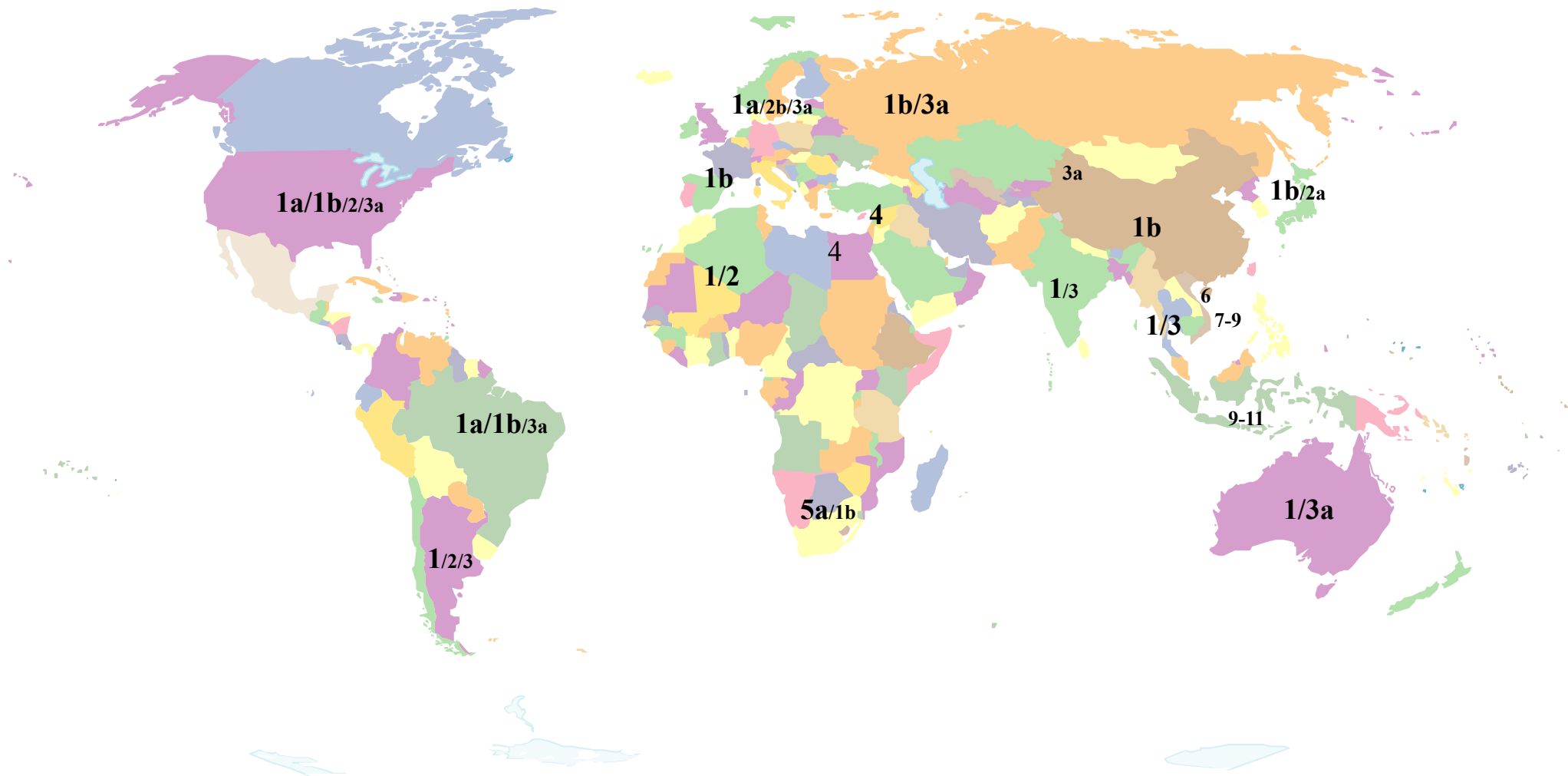
В развитых странах
хроническая HCV- инфекция - **2-5%**

160 - 170 млн. инфицировано HCV

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ОСТРЫМ И ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С в РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ в 1997-2014 гг. (в показателях на 100 тыс. населения)



Распределение генотипов НСV в мире



Естественное течение гепатита С

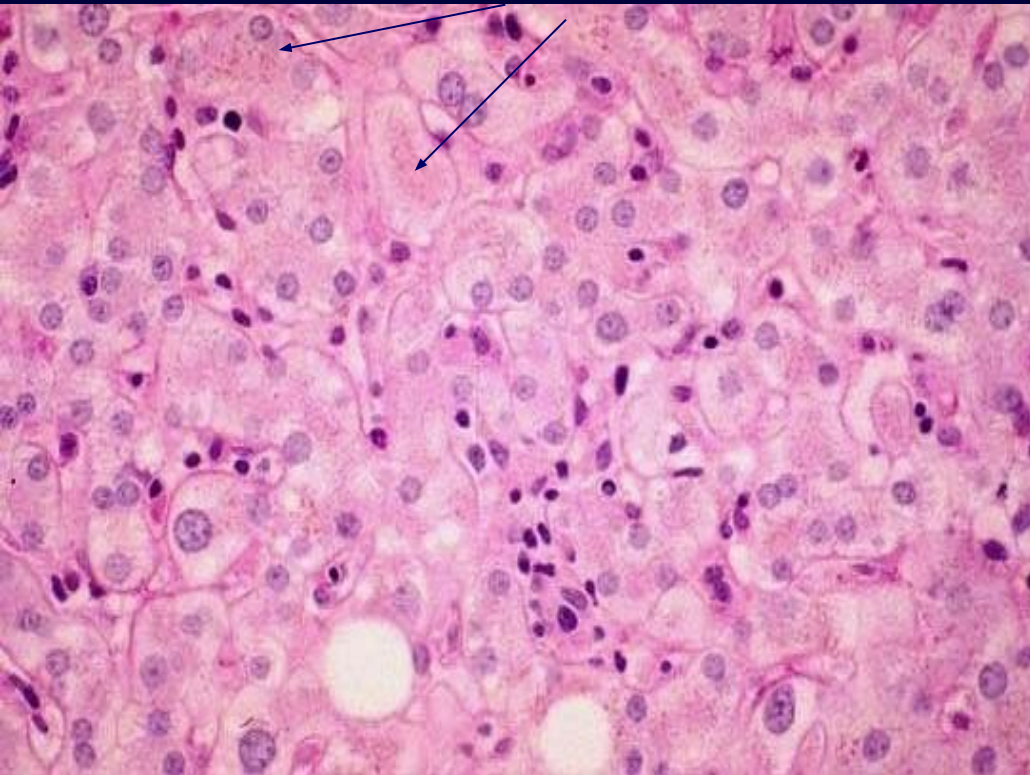


Сывороточные маркеры

	ВГВ	ВГС	ВГД
репликации	HBeAg HBcAb IgM HBV DNA	anti-HCVc IgM HCV RNA	anti-HDV IgM HDV RNA
инфицирования	HBsAg	anti-HCV	
свидетельствуют о перенесенном ОВГ	HBsAb HBcAb HBeAb	anti-HCV	anti-HDV IgG

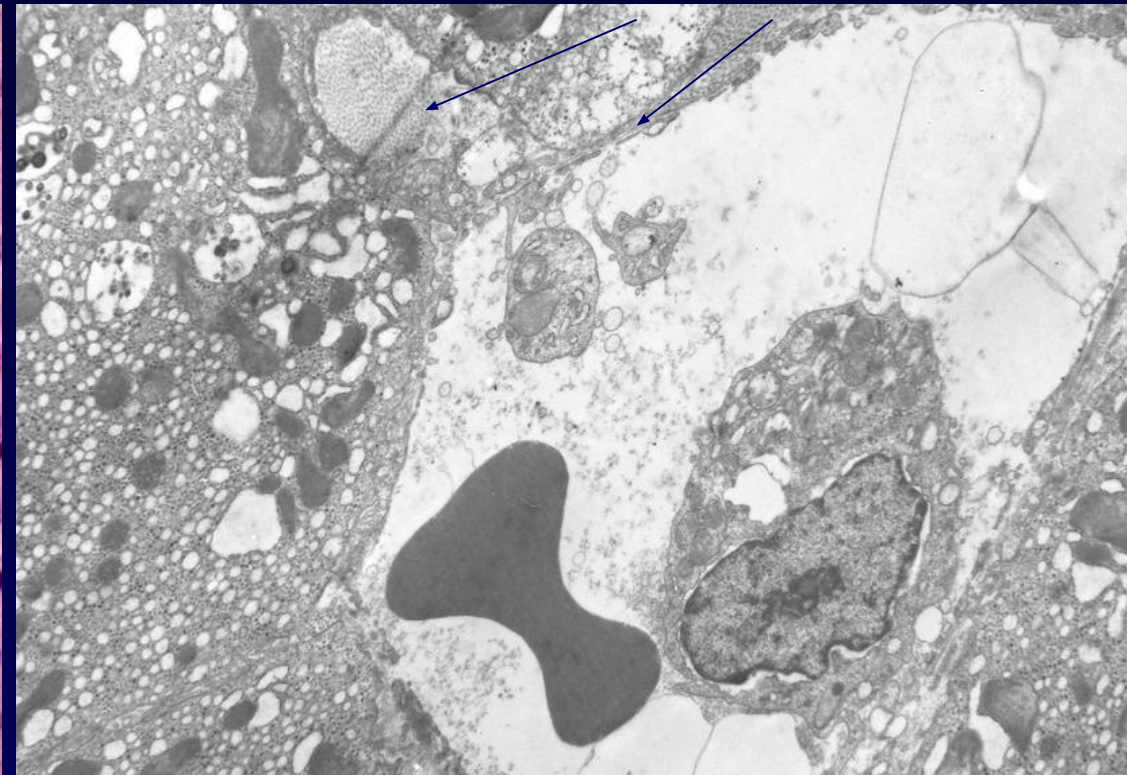
“Изолированные” HBcAb и HBeAb требуют исследования
HBV DNA и маркеров HCV

Хронический гепатит С



Слабая внутридольковая лимфоцитарная инфильтрация. Мелкие осмиофильные включения в цитоплазме многих гепатоцитов.

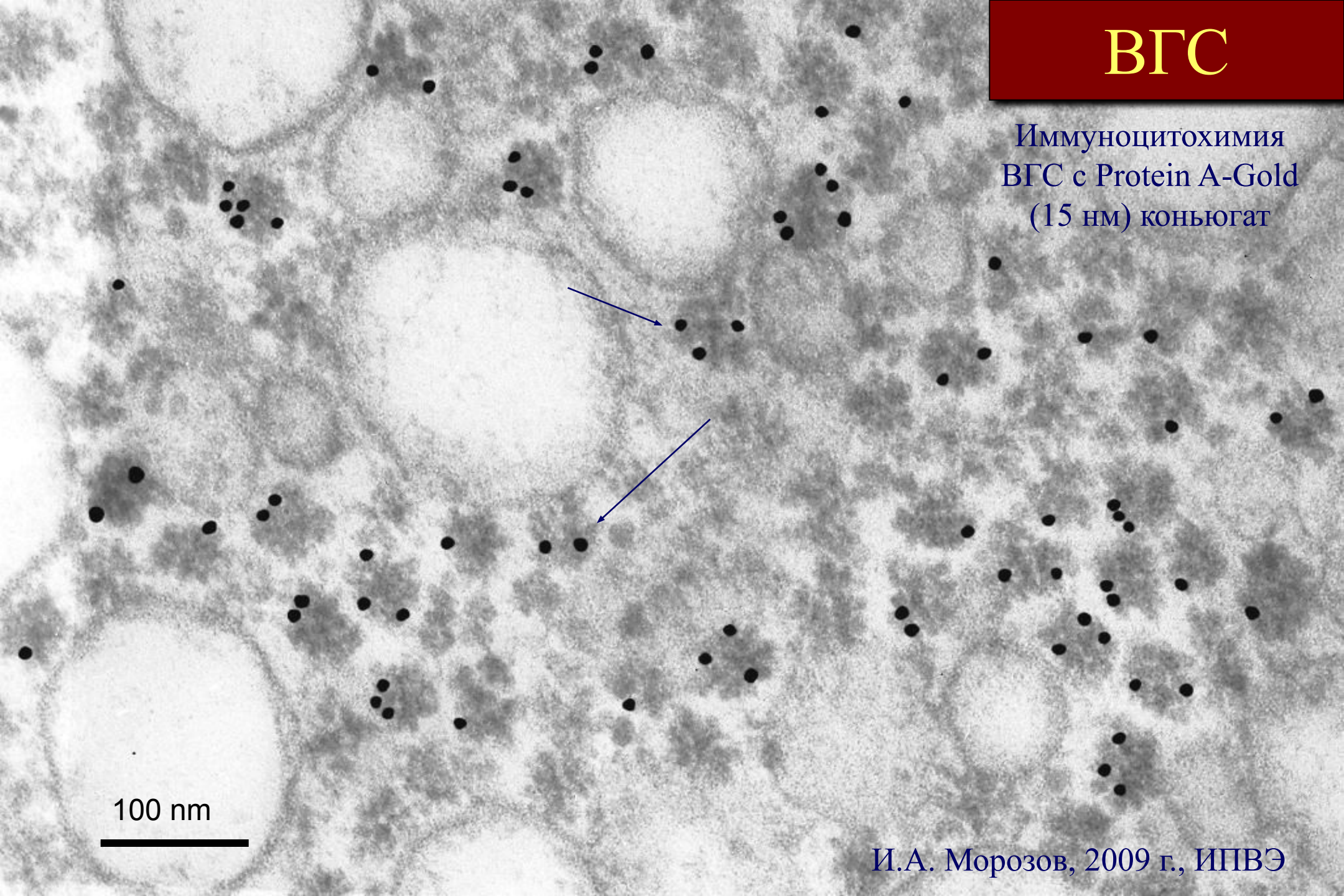
Окраска толуидиновым синим. х 630



Пучки коллагеновых волокон в пространстве Диссе и между гепатоцитами. х 5000

ВГС

Иммуноцитохимия
ВГС с Protein A-Gold
(15 нм) конъюгат



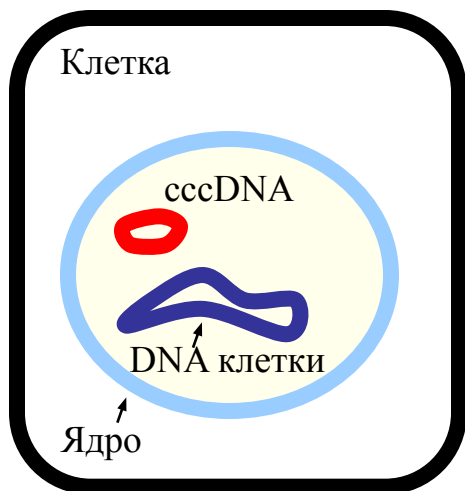
100 nm

Лечение

хронических вирусных гепатитов

Разные стратегии подавления репликации вируса

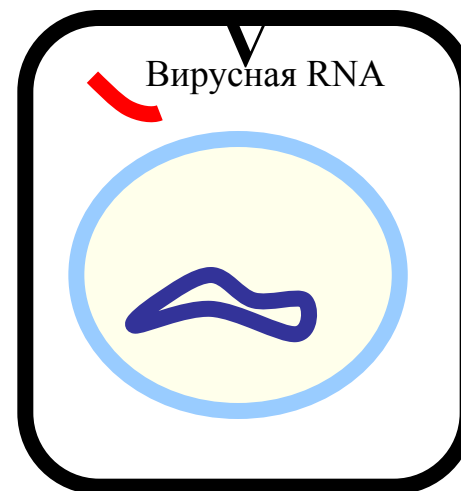
HBV



Терапия

Длительное подавление вирусной репликации до, как можно низкого уровня

HCV



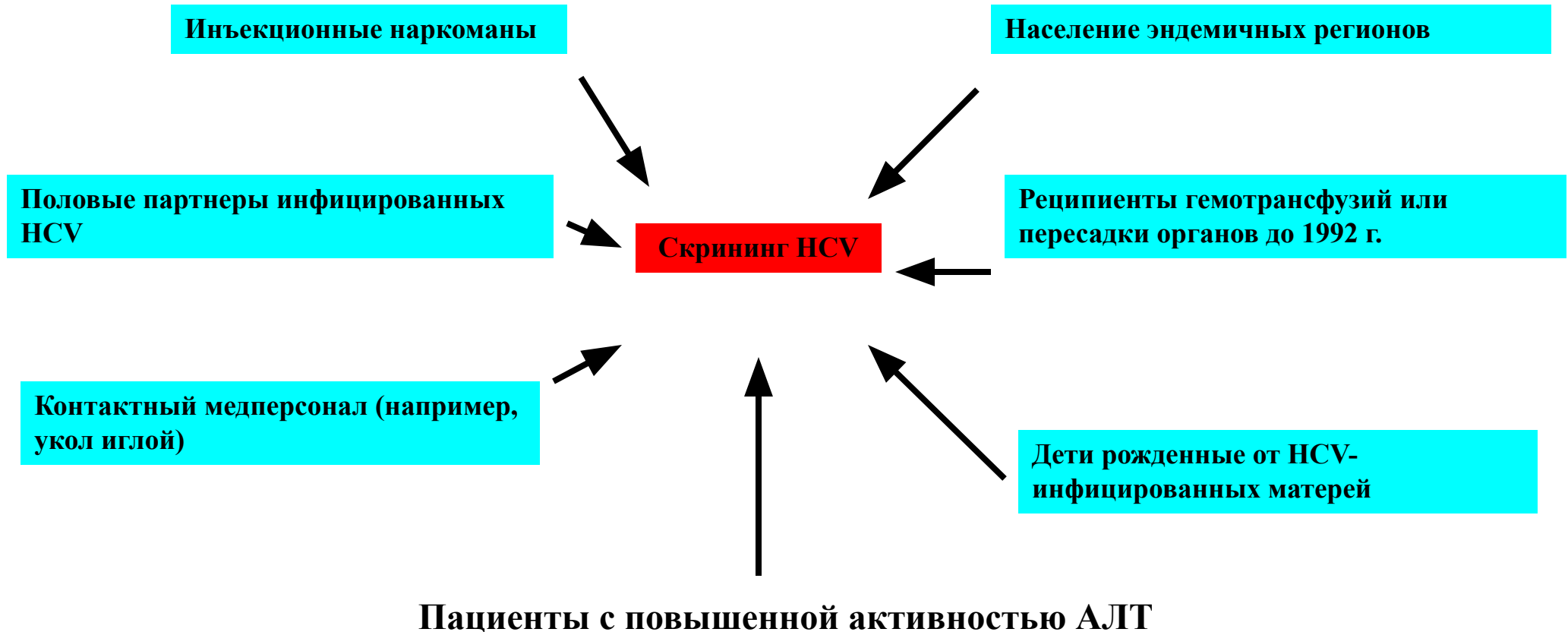
Терапия

Полная элиминация вируса
Возможность устойчивого ответа

Терапия хронического гепатита С

Кого тестировать на HCV?

Современные рекомендации: скрининг для следующих групп лиц



Рекомендации CDC (США) – все лица, рожденные между 1945-1965 гг.

Рекомендации по лечению ХГС

- **AASLD-IDSA**
 - *Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C - 2014*
<http://www.hcvguidelines.org>
- **APASL**
 - *Masao Omata, Tatsuo Kanda, Ming-Lung et al. APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection. Hepatol Int, 2012; 6:409–435.*
- **EASL**
 - *Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. Hepatol. March 2015*
- **РОПИП**
 - *Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С – 2014. ГЭОТАР-Медиа, 2015 : 71-143.*
- **WHO**
 - *Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection – 2014; <http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en>*

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015

European Association for the Study of the Liver*

- **Эрадикация HCV с целью предотвращения развития поражения печени и внепеченочной патологии, вызываемой HCV, снижение активности гистологического процесса, фиброза, формирования цирроза, ГЦК и смерти.**
- **Устойчивый вирусологический ответ (УВО) – недетектируемый уровень HCV RNA на 24 нед. после завершения терапии ассоциируется у 99% пациентов с излечением (чувств. метода определения HCV RNA < 15 МЕ/мл). РФ – 25 МЕ/мл**
IL28b – определение не обязательно УВО12 (99%) при УВО24

neurocognition and effective viral suppression is associated with reversal of cerebral magnetic resonance abnormalities [4].

Until 2011, the combination of pegylated interferon (PegIFN)- α and ribavirin for 24 or 48 weeks was the approved treatment for chronic hepatitis C [5]. With this regimen, patients infected with HCV genotype 1 had SVR rates of approximately 40% in North America and 50% in Western Europe. Higher SVR rates were achieved in patients infected with HCV genotypes 2, 3, 5, and 6 (up to about 80%, and higher for genotype 2 than for genotypes 3, 5, and 6) and intermediate SVR rates were achieved in those with HCV genotype 4 [6].

In 2011, telaprevir and boceprevir were licensed for use in HCV genotype 1 infection. These two drugs are first-wave, first-generation direct-acting antivirals (DAAs). Both target the HCV NS3-4A serine protease and are thus referred to as protease inhibitors. Both telaprevir and boceprevir must be administered in combination with PegIFN- α and ribavirin. In the Phase III trials of boceprevir and telaprevir in HCV genotype 1 treatment-naïve patients, triple therapy regimens achieved higher SVR rates than PegIFN- α and ribavirin dual therapy, of the order of 65% to 75% [7-10]. However, the side effect profiles of these triple combination therapies and the costs per SVR in patients with advanced hepatic fibrosis are such that they should ideally no longer be used in patients infected with HCV genotype 1, as soon as other, more efficacious and better tolerated options are

Показания к лечению HCV-инфекции

- Острый гепатит С
- Хронический гепатит С
- Компенсированный цирроз печени С
- Декомпенсированный цирроз печени С (перед трансплантацией печени)
- Возвратная HCV-инфекция у пациентов, перенесших трансплантацию печени

Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С (Российская Федерация)

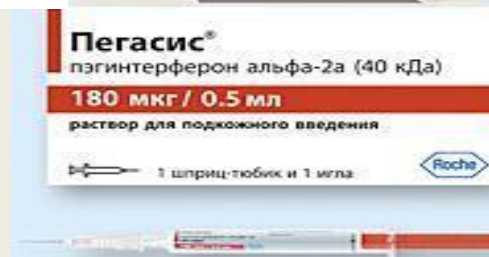
Экспертная группа по вопросам вирусных гепатитов, 2014

EASL Clinical Practice Guidelines:

Management of hepatitis C virus infection. Hepatol., 2015

Реальная клиническая практика в РФ

- Интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b
- Пэгинтерферон альфа-2а (Roche), пэгинтерферон альфа-2b (MSD)
- **ПегАльтевир (Фармстандарт), Альгерон (Биокад) - РФ**
- Рибавирин
- Ингибиторы протеазы NS3 (телапревир, боцепревир, симепревир)
- Викейра пак (AbbVie)
- Даклатасвир + асунопревир (BMS)



Препараты интерферона, разрешенные к применению в Российской Федерации

Интерферон-альфа (3 млн МЕ)

Интрон А (США)

Роферон (Швейцария)

Реальдирон (Израиль)

Альфаферон (Италия)

Реаферон (Россия)

Интераль (Россия)

Альтевир (Россия)

Альфарона (Россия)

Эбирон (Куба)...

Ограничение традиционной ИФН α - терапии

- Быстрый распад после инъекции
- Короткий период полужизни (3–8 ч)
- Низкое накопление в органе-мишени
- Быстрое выведение почками
- Ограниченная эффективность
- Частое введение
- Тяжелые побочные эффекты

ПэгИФН- новое поколение пегилированных интерферонов



ПэгИФН альфа-2а (180 мкг/нед)



ПэгИФН альфа-2b (1,5 мкг/кг/нед)

Российские пегилированные интерфероны альфа-2b:

★ «Альгерон» - Цепегинтерферон (Фармстандарт)

★ «ПегАльтевир» (Биокад)

1,5 мкг/кг

Противопоказания к проведению ИФН-терапии

1. Сопутствующие тяжелые заболевания (сердечно-сосудистые, легких, почек, неврологические, психические, сахарный диабет)
2. Декомпенсированные циррозы печени (Child-Pugh B, C)
3. Аутоиммунные нарушения (в т.ч. HCV-ассоциированный аутоиммунный гепатит)
4. Наркомания, алкоголизм, ВИЧ
5. Цитопения: лейкопения ($< 1,5$ тыс.), тромбоцитопения (< 90 тыс.)
6. Анемия (Hb < 120 г/л)
7. Беременность

Рибавирин (РБВ)

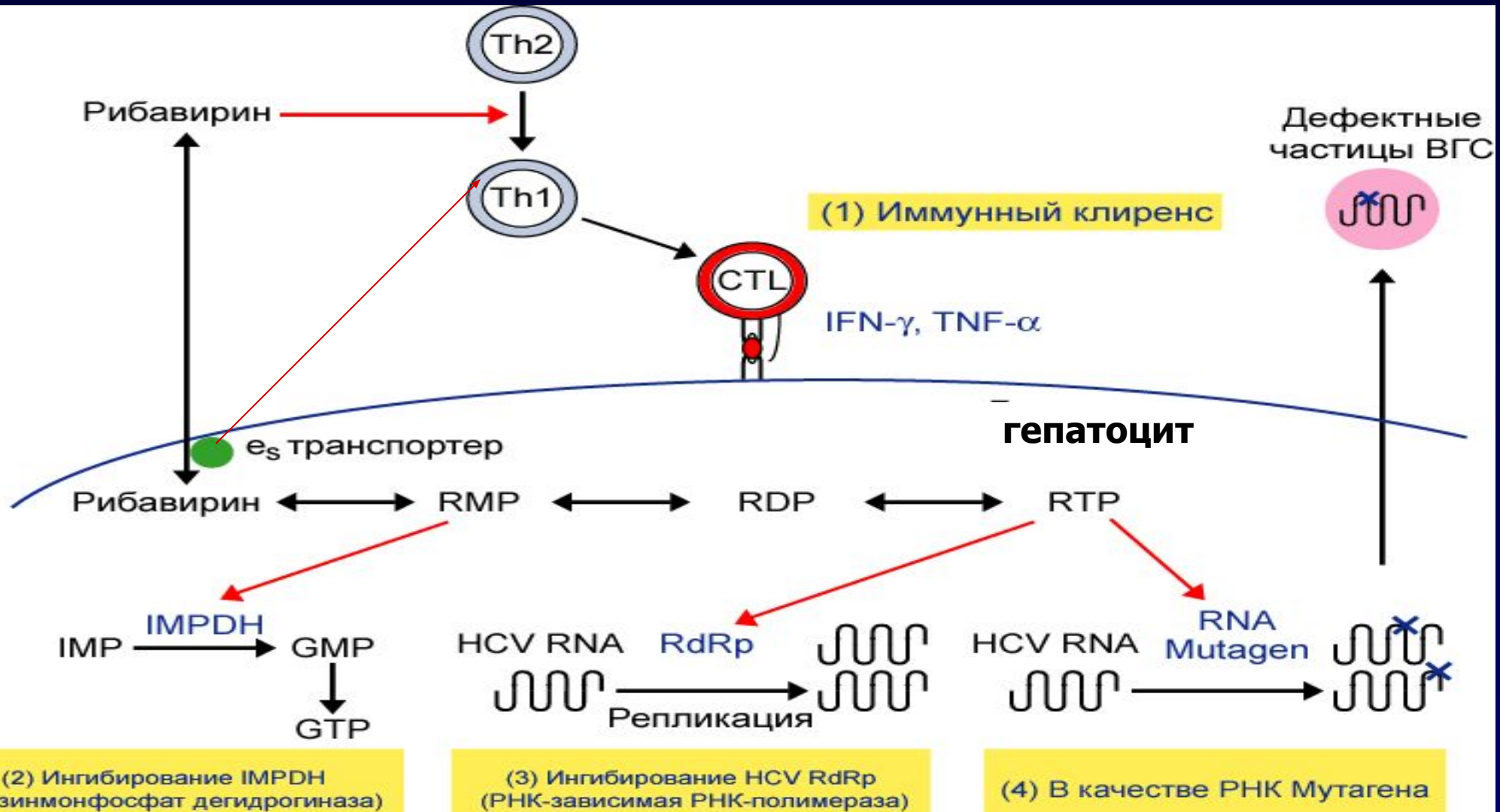
Синтетический аналог нуклеозидов с выраженным противовирусным действием

Обладает широким спектром активности против РНК-содержащих вирусов

Механизмы действия рибавирина

- **рибавирин-монофосфат** ингибирует **ИНОЗИН-монофосфат-дегидрогеназу**, что приводит к синтезу РНК ВГС с аномальными 5'-концами
- рибавирин обладает прямым ингибирующим действием на **вирусную РНК-полимеразу**
- подавляет синтез белка и нуклеиновых кислот, снижает выработку провоспалительных цитокинов
- индуцирует **апоптоз** инфицированных клеток

Механизмы действия Рибавирина



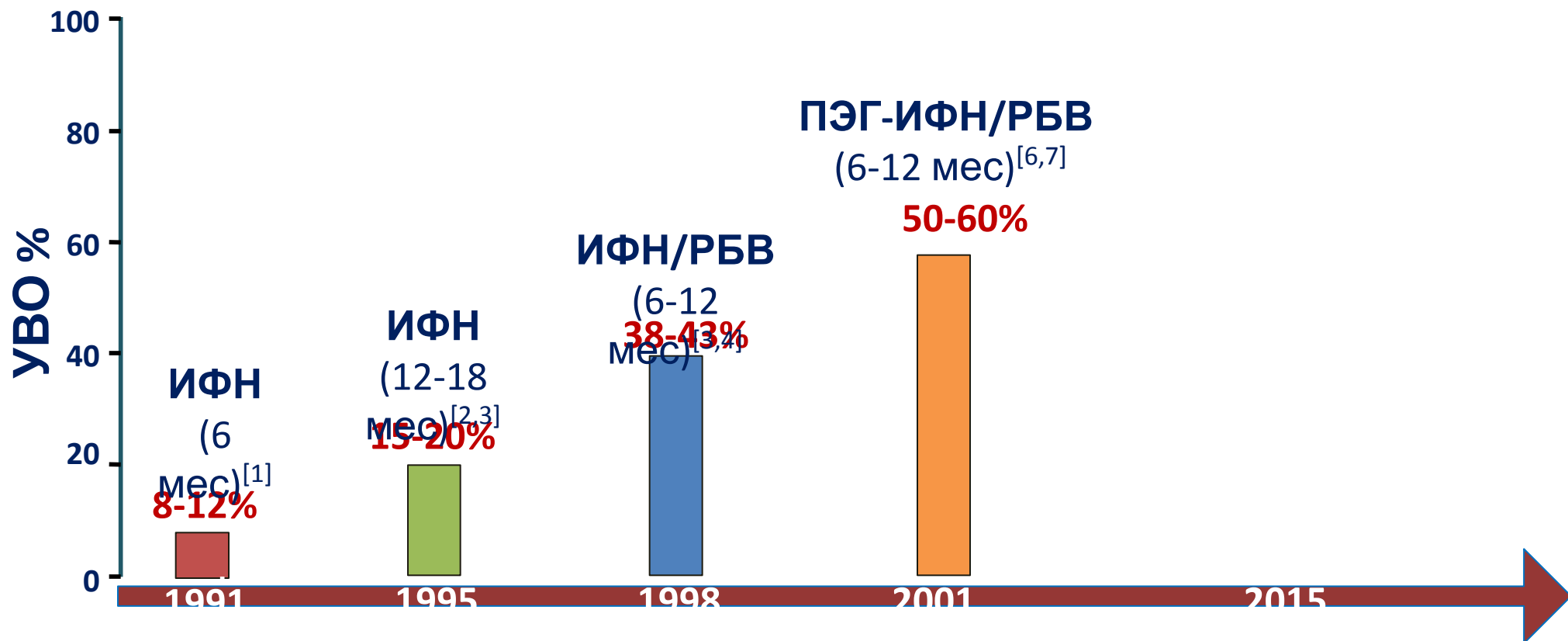
Лечение острого гепатита С

- Назначение ПВТ через 8-12 недель от установления диагноза ОГС
- *Применение ПЕГ-ИФН- α в течение 24 недель позволяет достичь УВО у 90% пациентов в случаях начала терапии через 8-12 недель против 76% - при начале ПВТ через 20 недель от установления диагноза ОГС*

Препараты рибавирина, разрешенные к применению в Российской Федерации

Ребетол	США
Рибавирин-Медуна	Германия
Рибавин	Индия
Веро-рибавирин	Россия
Рибапег	Россия
Рибаמידил	Россия,
Арвирон	Россия
Рибавирин-верте	Россия...

Лечение хронической НСV-инфекции



1. Carithers RL Jr. et al. Hepatology. 1997;26(3 suppl 1):83S-88S. 2. Zeuzem S. et al. N Engl J Med. 2000;343:1666-1672. 3. Poynard T. et al. Lancet. 1998;352:1426-1432. 4. McHutchison J.G. et al. N Engl J Med. 1998;339:1485-1492. 5. Lindsay K.L. et al. Hepatology. 2001;34:395-403. 6. Fried M.W. et al. N Engl J Med. 2002;347:975-982. 7. Manns M.P. et al. Lancet. 2001;358:958-965.

Лечение ХГС: ПЕГ-ИФН + Рибавирин - терапия, основанная на вирусологическом ответе (Response-Guided Therapy)

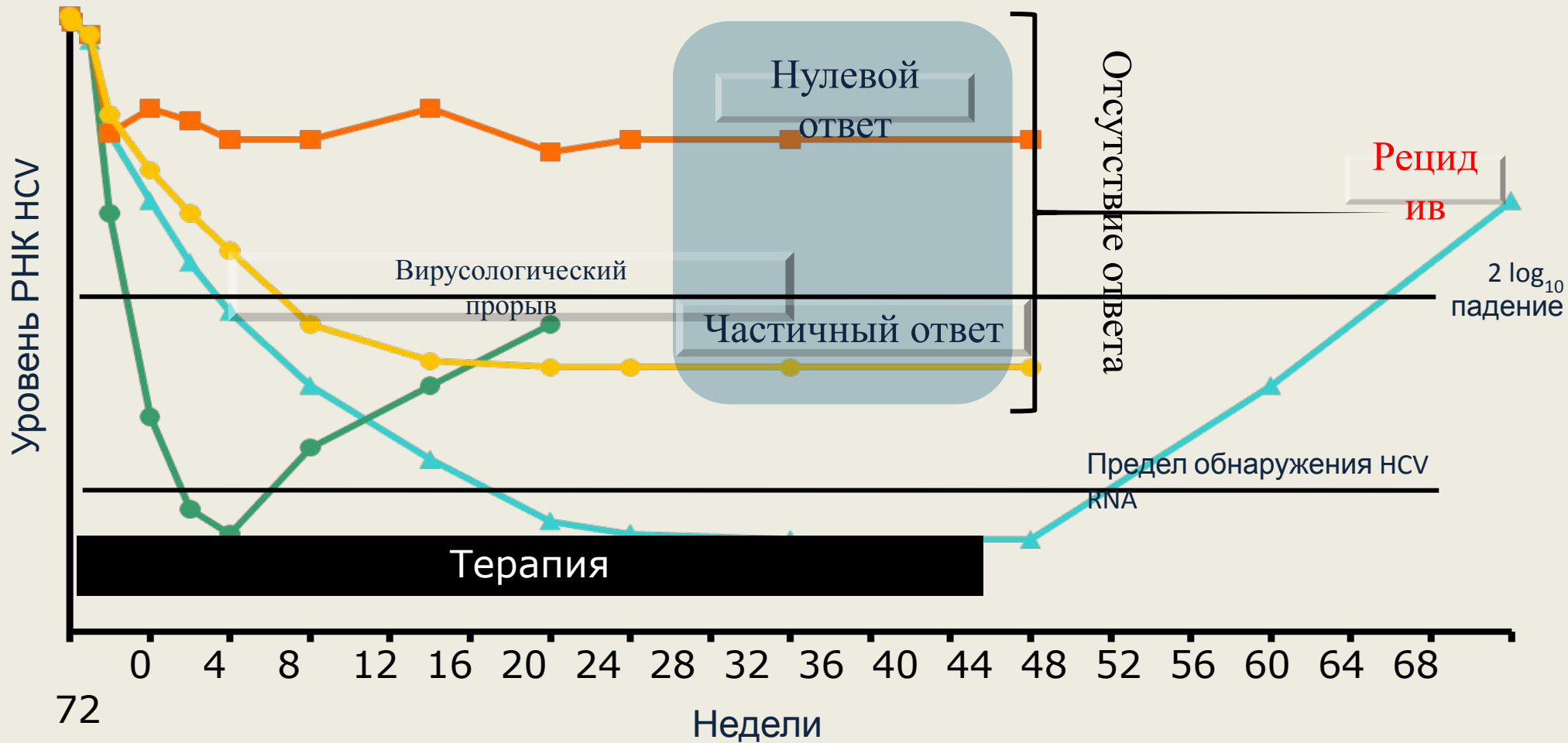
Генотип 1/4	Пег ИФН alfa-2a	Пег ИФН alfa-2b
Пег ИФН доза (еженедельно)ФГ	180 мкг	1,5 мкг/кг
РБВ доза (ежедневно)	15 мг/кг	15 мг/кг
Планируемая длительность*	48 недель	48 недель
Генотип 2/3	Пег ИФН alfa-2a	Пег ИФН alfa-2b
Пег ИФН (еженедельно)	180 мкг	1,5 мкг/кг
РБВ доза (ежедневно)	800 мг	800 мг
▪ Если ожидается низкая вероятность ответа	15 мг/кг	15 мг/кг
Планируемая длительность лечения†	24 нед.	24 нед.

* 24 недели лечения может быть рекомендовано пациентам с исходно низким уровнем вирусной нагрузки HCV РНК (< 400 000-600 000 МЕ/мл), при условии достижения БВО

† 12-16 нед лечения может быть рекомендовано пациентам, достигшим БВО

Вирусологический ответ при лечении ХГС

Response-Guided Therapy



- УВО – устойчивый вирусологический ответ
- МВО – медленный вирусологический ответ
- РВО – ранний вирусологический ответ
- БВО – быстрый вирусологический ответ

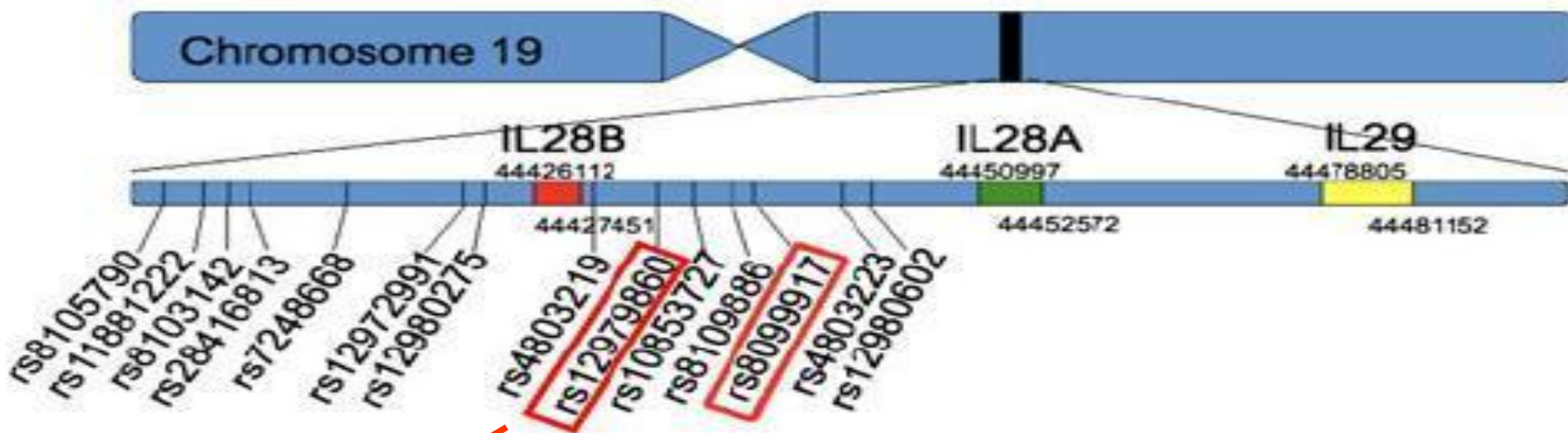
Персонализированная медицина

Кевал Джейн, «Personalized medicine», 1998

Персонализированная медицина неразрывно связана с молекулярной медициной, во многом обеспечивающей развитие инновационных технологий, которые базируются на клеточных и биомолекулярных методах и средствах **диагностики, профилактики, лечения и реабилитации.**

Важное направление персонализированной медицины – выявление полиморфизмов (различий) ключевых генов.

Два варианта простых нуклеотидных полиморфизмов гена IL28B, кодирующего интерферон - λ -3 и располагающегося в 19-й хромосоме человека, показали высокую диагностическую значимость при прогнозировании эффективности терапии ПЕГ-ИФН и рибавирином

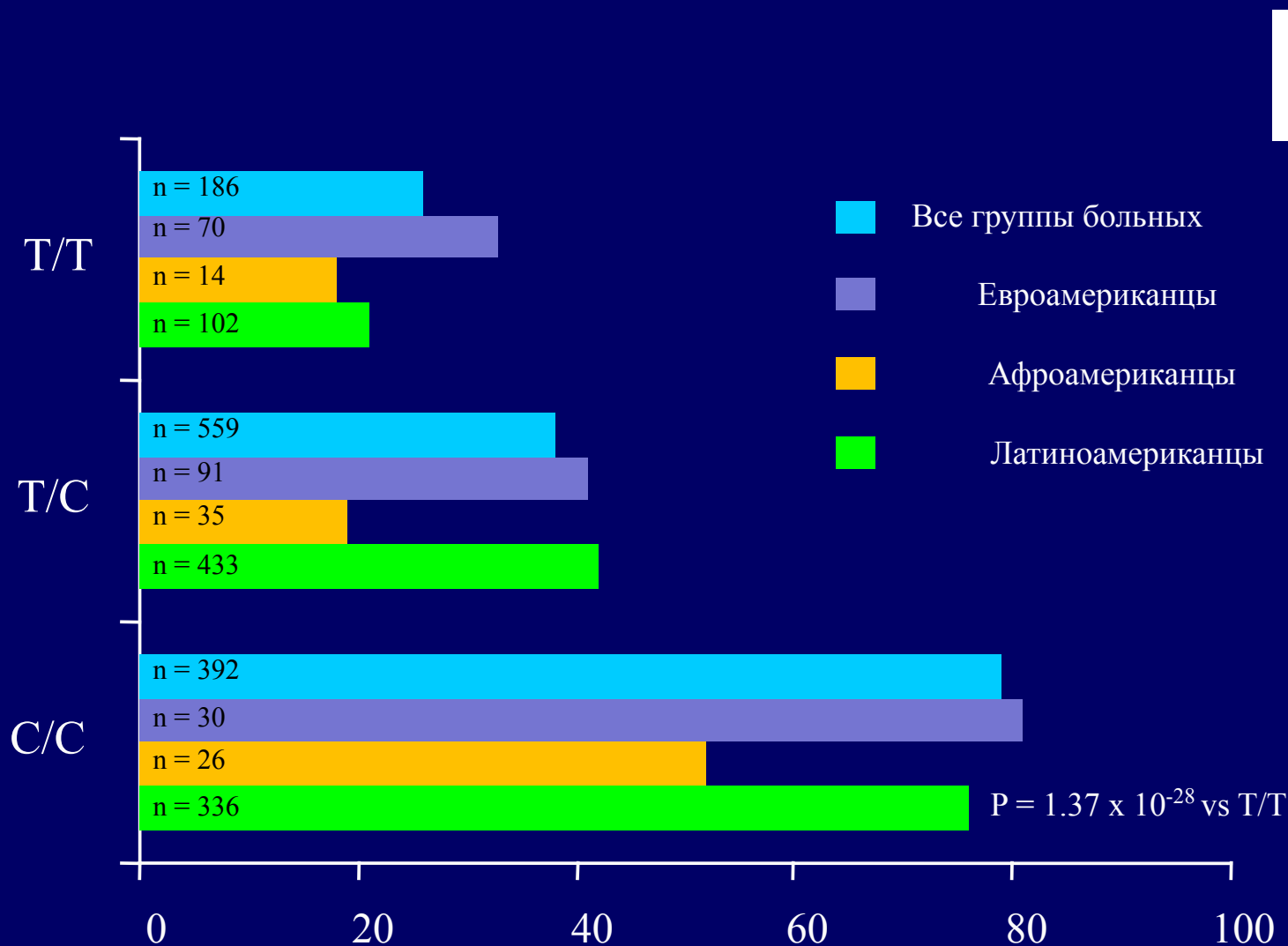


Ge D., 2009 (IDEAL, GWAS) n=1137

McCarthy JJ., 2010
(Candidate gene study) n=231

Tanaka Y., 2009 n=142
Suppian V., 2009 (GWAS) n=293+555
Rauch A., 2010 (GWAS) n=465

Аллель СС гена IL 28В ассоциируется с УВО у больных ХГС



Устойчивый вирусологический ответ, %

Inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPA) инозин трифосфат пирофосфатаза

*Полиморфизм ITPA определяет риск гемолиза
под влиянием рибавирина*

Быстрое снижение уровня гемоглобина во время первых 4-х нед.
ПВТ наблюдается чаще у пациентов с генотипом rs1127354 и
наличием аллелей CC (76,3%),
а не C/A и A/A (23,7%).

Факторы, определяющие эффективность противовирусной терапии Пег-ИФН/РБВ

Факторы вируса:

- генотип HCV
- вирусная нагрузка
- квазивиды
- мутации
- резистентность

Факторы заболевания:

- стадия фиброза
- внепеченочные проявления
- синдром перегрузки железом
- уровень АЛТ
- стеатоз, стеатогепатит, ИР
- HIV/HCV, HBV/HCV

Факторы внешней среды:

- алкоголь
- наркотики
- лекарства

Факторы больного:

- масса тела
- возраст
- раса
- пол
- генетические факторы (IL28B)
- приверженность

Факторы лечения:

- длительность терапии
- нежелательные явления

Прогностические факторы УВО24

- **Генотипы 2 и 3 HCV**
- **Исходно низкая вирусная нагрузка <400000 МЕ/мл**
- **Быстрый вирусологический ответ (4 нед. терапии)**
- Отсутствие резистентности к инсулину
- Отсутствие цирроза
- Европейская раса
- Женский пол
- Масса тела <75 кг
- Возраст ≤ 40 лет
- Повышенная активность АЛТ
- Низкое содержание железа в печени
- **Короткий срок инфекции (< 5 лет)**
- **Аллель С в IL-28B (СС rs12979860) – Рекомендации РФ**

Обновление верхней границы нормы АЛТ

“Историческая”

**40 МЕ/л муж
30 МЕ/л жен**



“Обновленная”
здоровая популяция*

**30 МЕ/л муж
19 МЕ/л жен**

Побочные эффекты терапии интерфероном-α

(классификация по G. Dusheiko, 1997 г.)

- **Частые (>20%)** - нетяжелые побочные эффекты, не требующие изменения терапии
- **Относительно нечастые (<10%)** - побочные эффекты, которые могут потребовать снижения дозы и/или отмены лечения
- **Редкие тяжелые (<1%)** или опасные для жизни (<0,1%) побочные эффекты, требующие отмены лечения
- **Необратимые побочные эффекты**

Наиболее частые побочные эффекты интерферона-α

- **Гриппоподобный синдром** лихорадка, озноб, слабость, головная боль, миалгии, артралгии, тахикардия
- **Симптомы со стороны ЖКТ** снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея
- **Изменения со стороны ЦНС** нарушение концентрации, бессонница, раздражительность, депрессия
- **Система дыхания** кашель, одышка
- **Кожа** алопеция, зуд, сыпь, сухость кожи и др.
- **Общие симптомы** астенический синдром, снижение массы тела
- **Аутоиммунные расстройства** поражение щитовидной железы, выработка АТ и др.
- **Лабораторные показатели** тромбоцитопения, нейтропения, анемия

Наиболее частые побочные эффекты интерферона-α (%)

- **Гриппоподобный синдром (47),** лихорадка (43), озноб (24), слабость, (54) головная боль миалгии (42), артралгии (27)
- **Симптомы со стороны ЖКТ** снижение аппетита (21), тошнота (29)
- **Изменения со стороны ЦНС** нарушение концентрации и бессонница (37), раздражительность (24), депрессия (22)
- **Кожа** алопеция (28), дерматит (21)
- **Общие симптомы** астенический синдром (54)

Основные побочные эффекты терапии рибавирином

- **Анемия (гемолиз)**
- **Кашель**
- **Тератогенные и эмбриотоксические эффекты**
- **Диспепсические явления**
- **Гиперурикемия**
- **Нарушения функции щитовидной железы**
- **Аллергические реакции**

Редкие побочные эффекты ПВТ

- Саркоидоз
- Ретинопатия
- Сахарный диабет
- Волчаночноподобный синдром
- Аутоиммунная гемолитическая анемия
- Иммунная тромбоцитопения
- Аутоиммунный гепатит
- Периферическая нейропатия
- Нейросенсорная тугоухость
- Язвенный колит
- Энцефалопатия Хашимото
- Обострение псориаза

Коррекция нежелательных эффектов ПВТ

Лабораторный контроль

Старт (0)-2-4-8-12-16-24-28-32-36-40-44-48---72----96 нед

**При наличии цитопении – модификация доз интерферона
и рибавирина**

- Стимуляторы гемопоэза

- Гемотрансфузии

Коррекция гипотиреоза (контроль 0-12-24-48-24 нед)

тироксин 25-50 мг/сут

Коррекция депрессии

ИОЗС, пароксетин, 20 мг/сут

Профилактика и лечение энцефалопатии

орнитин-аспартат 18 г/сут, лактулоза 30-90 мл/сут,

рифаксимин 1200 мг/сут

Стимуляторы гемопоэза

- **Эритропоэтин- α (или β)**
(эпокрин, рекормон) 8-40 тыс. ЕД/нед. (2-3/нед.)
- **Филграстим**
(нейпоген, грасальва, лейкостим)
300 мкг 1-2 раз в нед. - 1 раз в 2-3 нед.
- **Агонисты рецептора тромбopoэтина**
(ромпластин, элтромбопаг) 25-50 мг/сут. 2-4 нед.
Мирцера 50-75-100 мкг в/в, п/к, 1 р в 2-4 нед.

Строение вируса гепатита С



5' UTR region

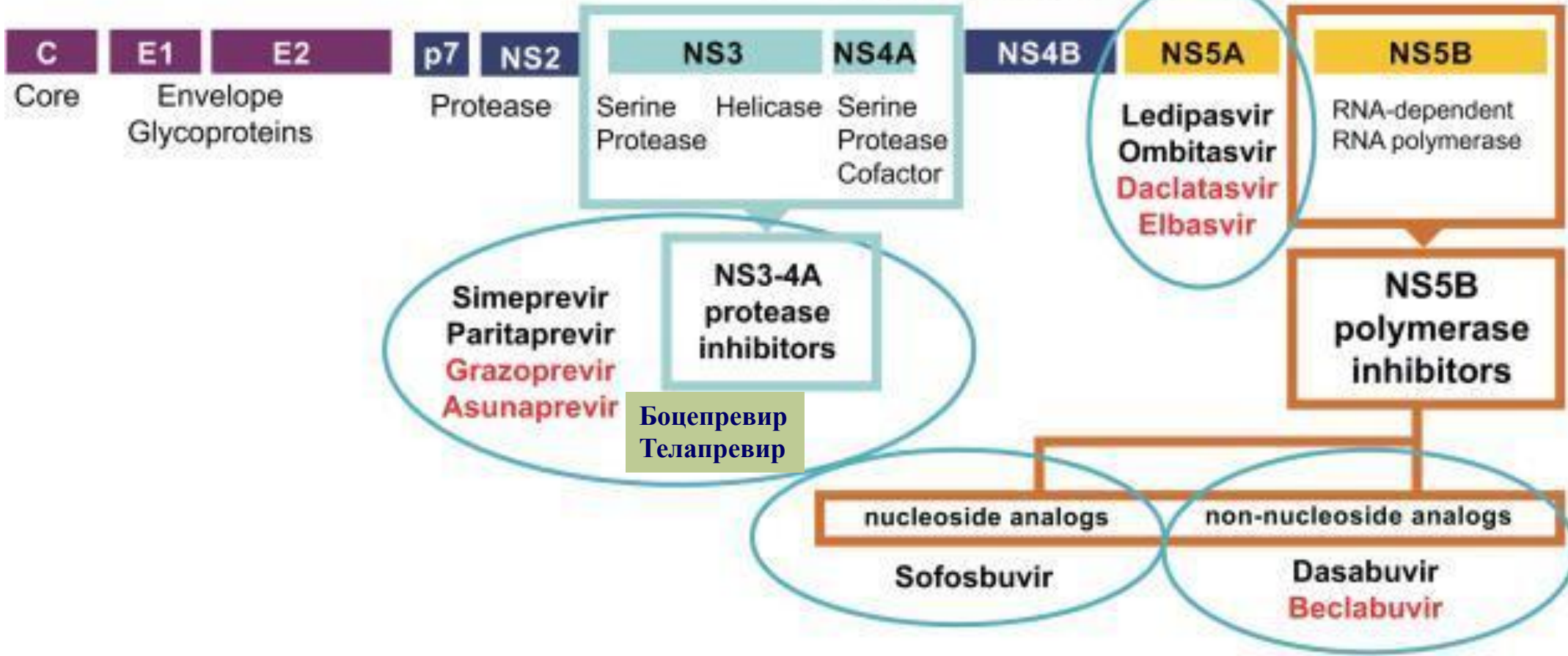
9.6 kb RNA

3' UTR region

Polyprotein

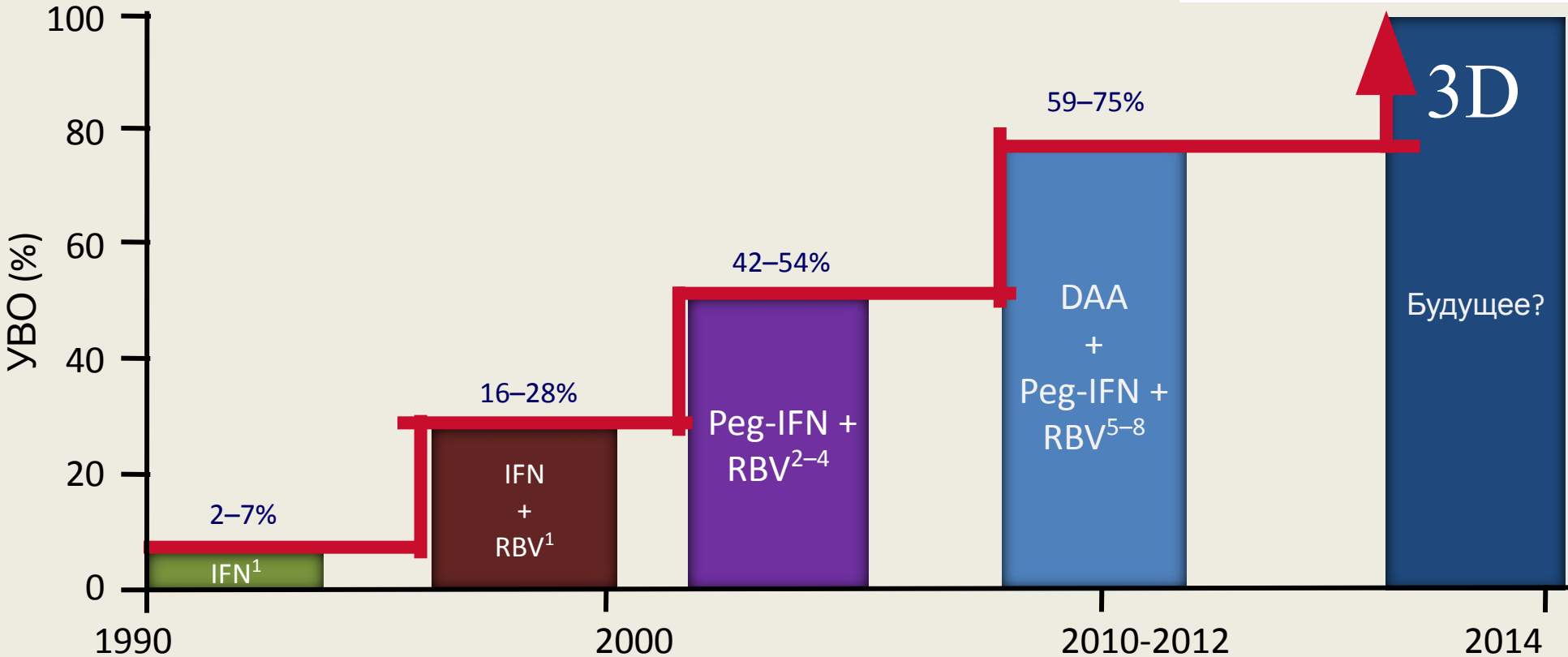


↓
Polyprotein Processing



Эволюция лечения ХГС

- Ингибиторы входа HCV
- Ингибиторы трансляции HCV
- Ингибиторы посттрансляционных процессов HCV
- Ингибиторы репликации HCV
- Ингибиторы вирусной сборки и высвобождения



DAA:
боцепревир, телапревир, симепревир (ингиб. NS3)

IFN: интерферон; RBV: рибавирин; Peg-IFN: пегинтерферон
 DAA: препараты прямого противовирусного действия
 УВО: устойчивый вирусологический ответ

1. McHutchison JG, et al. N Engl J Med 1998;339:1485–92;
2. Fried M, et al. N Engl J Med 2002;347:975–82
3. Manns MP, et al. Lancet 2001;358:958–65;
4. Hadziyannis SJ, et al. Ann Intern Med 2004;140:346–55
5. Jacobson IM, et al. Hepatology 2010;52(Suppl):427A;
6. Sherman KE, et al. Hepatology 2010;52(Suppl.):401A
7. Poordad F, et al. Hepatology 2010;52(Suppl.):402A;
8. Foster GR, et al. Hepatol Int 2011;5(Suppl.1):14

Рекомендации EASL 2015

Первичные больные ХГС и с неэффективной ПВТ Пег-ИФН-а + Рибавирин,
HCV-1, 4, 5,6 без ЦП

ПВТ	HCV			
	1a	1b	4	5 или 6
Соф + Пег+P	12 нед		12 нед	12 нед
Сим + Пег+р	12 нед (перв. или рец.) 24 нед (част./нул.отв.)		12 нед (перв. или рец.) 24 нед (част./нул.отв.)	Не рекомендуется
Соф/Леди	8-12 нед, [†] без P		12 нед, без P	12 нед, без P
Омби/парита/ рит + Дас	12 нед + P	12 нед, без P	Не рекомендуется	Не рекомендуется
Омби/парита/ рит	Не рекомендуется		12 нед + P	Не рекомендуется
Соф + Сим	12 нед, без P		12 нед, без P	Не рекомендуется
Соф + Дак	12 нед, без P		12 нед, без P	12 нед, без P

[†]при F0-F2 и при стартовой HCV RNA < 6 млн МЕ/мл

Рекомендации EASL 2015

Первичные больные ХГС и с неэффективной ПВТ Пег-ИФН-а + Рибавирин, HCV 1, 4, 5, 6 генотипы. с компенсированным ЦП

ПВТ	HCV			
	1a	1b	4	5 или 6
Соф + Пег+P	12 нед		12 нед	12 нед
Сим + Пег+р	12 нед (перв. или рец.) 24 нед (част./нул.отв.)		12 нед (перв. или рец.) 24 нед (част./нул.отв.)	Не рекомендуется
Соф/Леди	12 нед + P или 24 нед без P или 24 нед + P при неблагоприятных факторах		12 нед + P или 24 нед без P или 24 нед + P при неблагоприятных факторах	12 нед + P или 24 нед без P или 24 нед + P при неблагоприятных факторах
Омби/парита/рит + Дас	24 нед + P	12 нед + P	Не рекомендуется	Не рекомендуется
Омби/парита/рит	Не рекомендуется		24 нед + P	Не рекомендуется
Соф + Сим	12 нед + P или 24 нед без P		12 нед + P или 24 нед без P	Не рекомендуется
Соф + Дак	12 нед + P или 24 нед без P		12 нед + P или 24 нед, без P	12 нед + P или 24 нед без P

Рекомендации EASL 2015

Первичные больные ХГС и с неэффективной ПВТ Пег-ИФН-а + Рибавирин, HCV 2, 3 генотипов

ПВТ	Без ЦП		Компенсированный ЦП (Child-Pugh A)	
	HCV-2	HCV-3	HCV-2	HCV-3
Соф + Пег+ Р	12 нед	12 нед	12 нед	12 нед
Соф + Р [†]	12 нед	24 нед	16-20 нед	Не рекомендуется
Соф + дак	12 нед без Р	12 нед без Р	12 нед без Р	24 нед + Р

[†]Best first-line option for genotype 2 HCV; other options may be useful in pts with GT 2 HCV who experience tx failure on sofosbuvir plus ribavirin. Suboptimal for genotype 3 HCV, particularly in pts with cirrhosis and previous failure of PR.

Реальная клиническая практика в РФ

- Интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b
- Пэгинтерферон альфа-2а (Roche), пэгинтерферон альфа-2b (MSD)
- **ПегАльтевир (Фармстандарт), Альгерон (Биокад) - РФ**
- Рибавирин
- Ингибиторы протеазы NS3 (телапревир, боцепревир, симепревир)
- Викейра пак (AbbVie)
- Даклатасвир + асуног (AS)



Лечение ХГС: ПЕГ-ИФН + Рибавирин - терапия, основанная на вирусологическом ответе (Response-Guided Therapy)

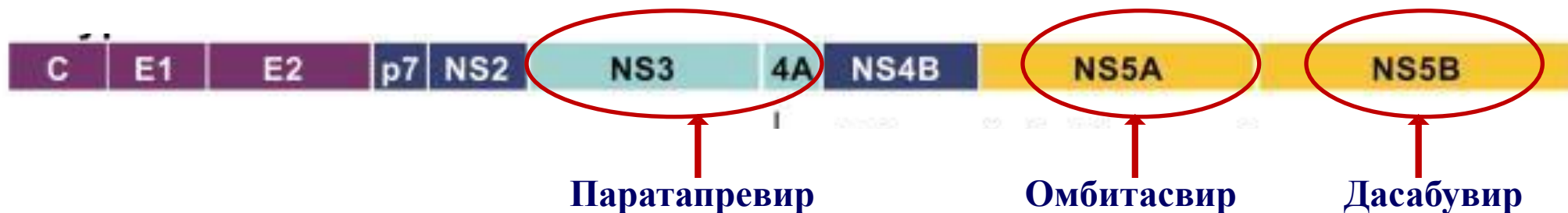
Генотип 1/4	Пег ИФН alfa-2a	Пег ИФН alfa-2b
Пег ИФН доза (еженедельно)ФГ	180 мкг	1,5 мкг/кг
РБВ доза (ежедневно)	15 мг/кг	15 мг/кг
Планируемая длительность*	48 недель	48 недель
Генотип 2/3	Пег ИФН alfa-2a	Пег ИФН alfa-2b
Пег ИФН (еженедельно)	180 мкг	1,5 мкг/кг
РБВ доза (ежедневно)	800 мг	800 мг
▪ Если ожидается низкая вероятность ответа	15 мг/кг	15 мг/кг
Планируемая длительность лечения†	24 нед.	24 нед.

* 24 недели лечения может быть рекомендовано пациентам с исходно низким уровнем вирусной нагрузки HCV РНК (< 400 000-600 000 МЕ/мл), при условии достижения БВО

† 12-16 нед лечения может быть рекомендовано пациентам, достигшим БВО

Безинтерфероновая ПВТ (НСV-1)

Регистрация в РФ в 2015 г. Viekira пак (Викейра пак, AbbVie)



- Ингибитор полимеразы NS5A **омбитасвир** (ABT-267) - **12,5 мг**
- NS3/4A ингибитор протеазы **паритапревир** (ABT-450/r) - **75 мг**
- Ненуклеозидный ингибитор NS5B полимеразы **дасабувир** (ABT-333) - **250 мг**
- Фармакокинетический усилитель действия паритапревир **ритонавир** - **50 мг**

Комбинация **без рибавирина**: 4 табл. в сутки: утренний прием: 2 светлых табл.

(*омбитасвир/паритапревир/ритонавир*) + 1 темная табл., вечером - 1 темная табл. (*дасабувир* – темная табл.)

Комбинация с рибавирином: 6 табл. в сутки: предыдущая схема + рибавирин по 500 мг 2 раза в сутки (при массе тела до 75 кг) или по 600 мг 2 раза в сутки (при массе тела более 75 кг).

Применение Viekira пак у пациентов с HCV-инфекцией

Нозология	Терапия	Длительность
ХГС, генотип 1a	Омбитасвир –паритапревир - ритонавир + дасабувир + <i>рибавирин</i>	12 недель
ЦП, генотип 1a	<i>Омбитасвир –паритапревир - ритонавир + дасабувир + рибавирин</i>	24 недели
ХГС, генотип 1b	Омбитасвир –паритапревир - ритонавир + дасабувир	12 недель
ЦП, генотип 1b	<i>Омбитасвир –паритапревир - ритонавир + дасабувир + рибавирин</i>	12 недель

Рибавирин: 1000 мг при массе тела до 75 кг и 1200 мг – при массе тела более 75 кг

Безинтерфероновая ПВТ (НСV-1) Регистрация в РФ в 2015 г. (BMS)

Режимы ПВТ	Недели
Даклатасвир (Даклинза –ингибитор NS5A, 60 мг) + Асунапревир (Сунвепра –ингибитор NS3, 100 мг; 1 т x 2)	24



Резистентность ингибиторов полимеразы NS5A HCV 1 генотипа

Мутации	Генотип 1a				Генотип 1b	
	M28T	Q30R	L31M/V	Y93H/N	L31V	Y93H/N
Препараты						
Даклатасвир ^{1,3}	> 100 x	> 1000 x	> 100 x	> 1000 x	< 10 x	< 100 x
Ледипасвир ¹	20 x	> 100 x	> 100 x	> 1000 x		> 1000 x ?
Омбитасвир ²	> 1000 x	> 100 x	< 3 x	> 10,000 x	< 10 x	< 100 x
			> 100 x			

1. Cheng G, et al. EASL 2012. Abstract 1172.
2. Krishnan P, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59:979-987.
3. Yang G, et al. EASL 2013. Abstract 1199. 4. Ng T, et al. CROI 2014. Abstract 639.

Идеальная терапия ХГС должна быть:

- **Эффективной в 100%**
- **Безинтерфероновой**
- **Таблетированной, с приемом таблеток внутрь**
- **Короткой по длительности**
- **Не вызывать развития резистентных штаммов**
- **Одинаково эффективной при всех генотипах**
- **Хорошо переносимой**
- **Отсутствие нежелательных межлекарственных взаимодействий**
- **Безопасной**

Терапия хронического гепатита В

Рекомендации по лечению ХГВ

- **AASLD**

- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45: 507-539.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: Update 2009. *Hepatology*. 2009; 50: 661-662.

- **APASL**

- Liaw YF, Leung N, Kao JH et al. Chronic hepatitis B. *Hepatology Int*. 2008;2: 263-83.

- **EASL**

- Management of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2012;57: 167–185.

- **РОПИП**

- Рекомендации по ведению больных ХГВ, 2014
(РЖГГК – 2014; 3: 58-88).

- **WHO**

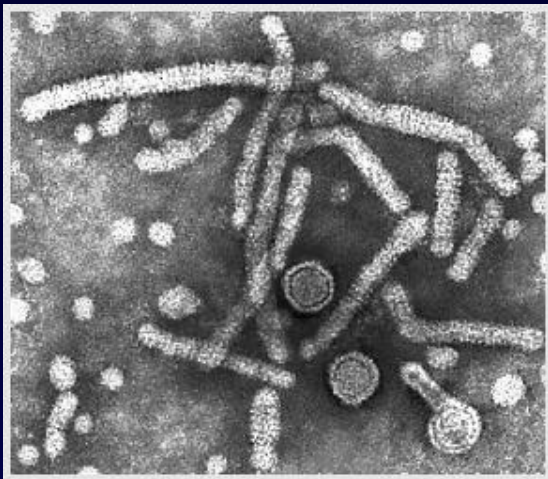
- www.who.int/about/licesig/copyright_form/ent/index.html - 2015

Терапия хронического гепатита В

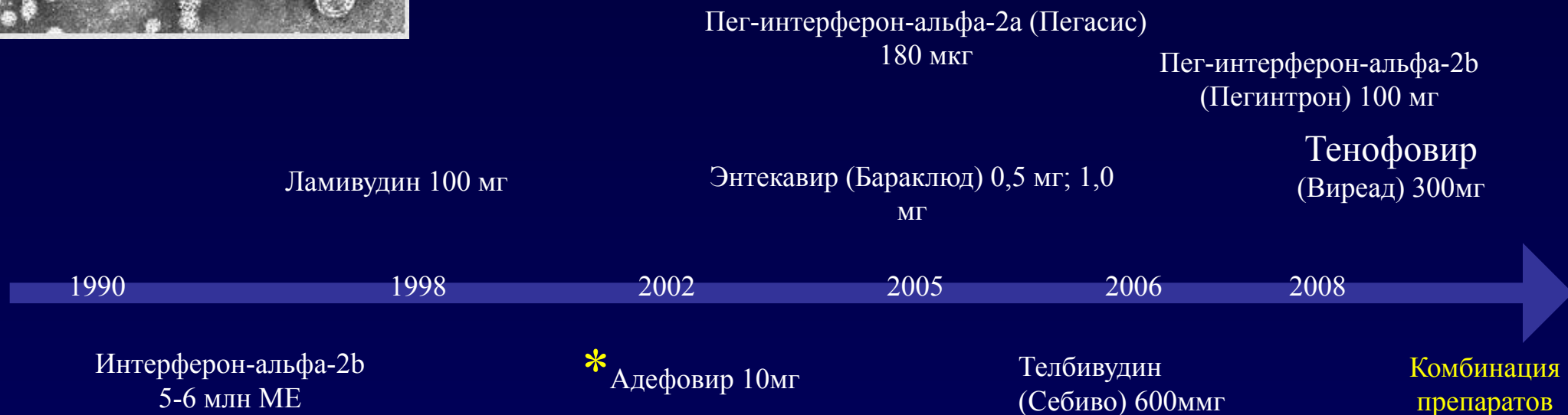
«**Цель** - улучшение качества и продолжительности жизни за счет предотвращения прогрессирования болезни в ЦП (декомпенсированный) и ГЦК. ... может быть достигнута в результате устойчивого подавления вирусной репликации ... Однако полная вирусная эрадикация не наступает вследствие персистенции в ядре гепатоцита cccDNA (B1)»

Конечные точки терапии:

1. Элиминация HBsAg (+/- HBsAg сероконверсия) (A1)
2. Длительная HBeAg сероконверсия (A1)
3. Уровень ДНК ВГВ неопределяемый или < 2000 МЕ/мл (A1)



Препараты для лечения хронического гепатита В - 2015



* - не зарегистрированы в Российской Федерации

Критерии назначения противовирусной терапии при HBV-инфекции

Критерии	EASL 2012	AASLD 2009	APASL 2012
HBV DNA, ME/ мл			
HBsAg (+)	2000	20000	20000
HBsAg (-)	2000	2000-20000	2000
АЛТ	> ВГН	> 2 × ВГН	> 2 × ВГН
Биопсия печени	Умеренные или выраженные некрвоспалительные изменения или фиброз	Не применяется. Учитывается лишь для отдельных групп	

ВГН – верхняя граница нормы

ПЕГ-ИФН/ИФН в лечении хронического гепатита В

Цитокинопосредованное
противовирусное действие

Преимущества

ИФН

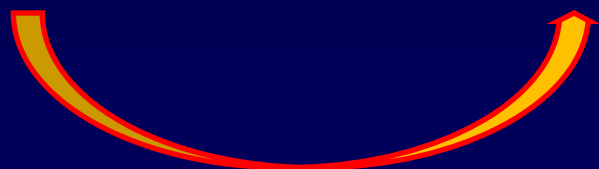


Снижение

вирусной
репликации



Иммунная
система



Иммуноопосредованный
цитолиз

- Фиксированный по времени курс лечения
- Отсутствие лекарственной резистентности
- Наиболее высокая частота клиренса HBeAg, HBsAg через 48 недель лечения

Недостатки

- Умеренная эффективность (при АЛТ ≤ 2 ВГН, наиболее низкая при генотипе D)
- Плохая переносимость
- Инъекционный способ введения
- Применение при ЦП ограничено побочными действиями ИФН

Аналоги нуклеозидов в лечении ХГВ

Преимущества

- Высокая противовирусная эффективность на фоне лечения
- Пероральный прием
- Хорошая переносимость
- Могут использоваться у пациентов с
 - декомпенсированным циррозом печени
 - после трансплантации органов
 - на фоне иммуносупрессивной /химиотерапии

Недостатки

- Долгосрочная терапия
- Существует риск развития резистентности
- Меньшая частота клиренса HBeAg, HBsAg в течение 48 нед. лечения в сравнении с ИФН



Когда необходимо прекращать лечение?

- **ИФН/ПЕГ-ИФН-а**

- определенная длительность лечения – 12 мес.
- устойчивость ответа: HBeAg (+) ~ 80-90%
HBsAg (-) ~ 15-25%

- **НУКЛЕОЗ(Т)ИДНЫЕ АНАЛОГИ**

- HBeAg+ до наступления сероконверсии HBeAg
+ ≥ 6-12 мес (консолидирующая терапия)
устойчивость ответа ~ 80%
- HBeAg-: до наступления клиренса HBsAg (100-500 МЕ/мл)?
- цирроз печени: **пожизненно?**

Спектр и частота нежелательных явлений при применении АН

(ад. по Expert Panel Italian Guidelines STI review, 2009)

Нежелательные явления	Энтекавир	Телбивудин	Ламивудин	Адефовир*	Тенофовир
Головокружение	+++	+++	+++		+++
Симптомы поражения ЖКТ	+++	+++	+++	+++	+++
Головная боль	++++	+++	+++	+++	+++
Недомогание	++++	+++	+++	++++	++
Диспное					+
Сыпь		+++		+++	+
Тромбоцитопения			+		
Лактоцитоз			+		+
Гипофосфатемия					++++
Снижение клиренса креатинина				+++	++
Тубулярный некроз				+	+
Панкреатит			+		++
Повышение КФК		++++	+++	*- не зарегистрированы в РФ ++++ (1/10) – очень часто +++ (1/100-1/1000) - часто ++ (1/1000 – 1/10000) – редко + (> 1/10000) – очень редко	
Миалгия, рабдомиолиз		++	+		
Периферическая невропатия		++	+		
Повыш. амилазы и липазы	++	+++	+++		

Терапия хронического гепатита D

I. Терапия хронического гепатита D

*EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection.
Hepatology. 2012;57(1):167-85.*

Рибавирин

Niro 2006, Garripoli 1994, Gunsar 2005

Ламивудин

Wolters 2000, Lau 1999, Niro 2005, Yurdaydin 2008

Фамцикловир

Yurdaydin 2002

Адефовир

Wedemeyer 2011

Энтекавир - Kabacam 2012

Не эффективны

ИФН-альфа 5-10 млн. МЕ три раза/нед. , 48 нед. – УВО -0-36%

Farci, 1994, 2004; Di Marco, 1996; Niro, 2005; Yurdaydin, 2008

II. Эффективность пегилированного интерферона в терапии дельта-инфекции

Авторы	Длительность курса терапии (количество пациентов, n)	УВО, % (n)
C. Castelnau, 2006	48 нед. ПЭГ-ИФН α -2b (n=14)	43% (n=6)
G. Niro, 2006	72 нед. ПЭГ-ИФН α -2b (n=38) – монотерапия (n=16) – ПЭГ-ИФН + рибавирин в течение первых 48 нед. (n=22)	21% (n=8) Рибавирин не оказал дополнительного эффекта
A. Erhardt, 2006	48 нед. ПЭГ-ИФН α -2b (n=12)	17% (n=2)
H. Wedemeyer, 2011	а) 48 нед. ПЭГ-ИФН α -2a + адефовир (n=31) или б) ПЭГ-ИФН α -2a + плацебо (n=29) или с) адефовир (n=30)	а) 26% б) 31% с) 0%
N. Ormeci, 2011	96 нед. ПЭГ-ИФН α -2b (n=11) против 48 нед. (n=7)	Отсутствие преимущества при увеличении длительности курса терапии
C. Karaca, 2013	96 нед. ПЭГ-ИФН α -2a (n=32)	47% (n=15)
НIDIT II H. Wedemeyer H., 2014	96 нед. ПЭГ-ИФН α-2a + тенофовир (n=35) 96 нед. ПЭГ-ИФН α -2a + плацебо (n=35)	47% (предварит. результаты)
Сарыг-хаа О.Н., 2014	48-72 нед. ПЭГ-ИФН α -2a (n=10)	<u>1% (Тыва)</u>

Трансплантация печени при HDV-инфекции

www.hepatitis-delta.org

*Пятилетняя выживаемость пациентов после трансплантации печени по поводу ЦП HBV и ЦП HDV составляет **48%** и **80%** соответственно*

- 1. Контроль маркеров инфицирования HBV (в 3 мес.), HDV (в 6 мес.)**
- 2. Профилактика реинфекции HBV**
 - аналоги нуклеоз(т)идов (АН)
 - HBVlg - anti-HBs 50-100 ME (Антигеп, Неогепатект и др.)
 - сочетание аналогов нуклеоз(т)идов и иммунотерапии

AASLD: мониторинг пациентов групп риска ГЦК

Гепатит В

- Мужчины (40 лет и старше) и женщины (50 лет и старше) азиатского происхождения
- Цирроз
- Родственники с ГЦК
- Пациенты африканского происхождения 20 лет и старше
- Пациенты без ЦП с наличием HBeAg, высокого уровня HBV DNA и АЛТ и/ или воспаления по данным биопсии печени

Гепатит С с наличием фиброза или цирроза печени

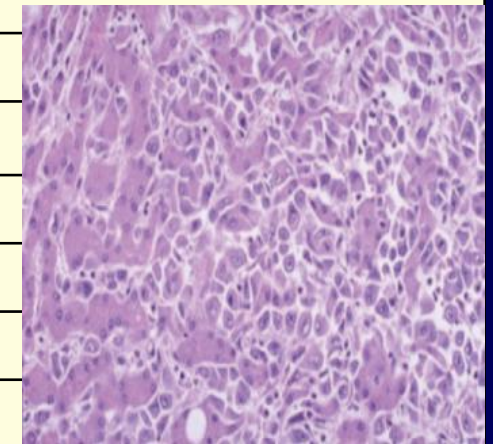
Алкогольный цирроз печени

Наследственный гемохроматоз или цирроз

Первичный билиарный цирроз (стадия цирроза)

Пациенты имеющие цирроз при наличии следующей патологии

- Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность
- Неалкогольный стеатогепатит
- Аутоиммунный гепатит



Вакцинопрофилактика вирусных гепатитов



Схемы вакцинации против гепатита В

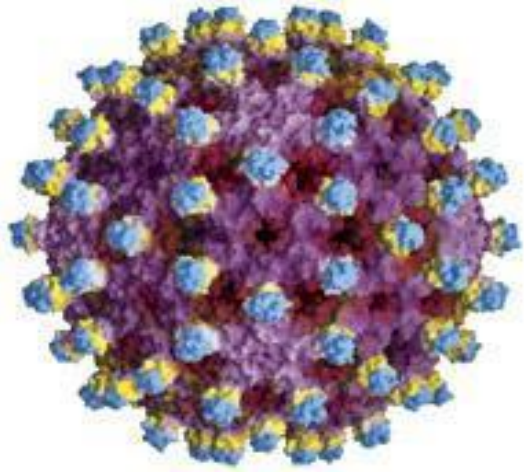
- Стандартная схема вакцинации
0, 1, 6 мес.
- Быстрая схема вакцинации
0, 1, 2 и 6 (12) мес.
- Экстренная схема вакцинации
0, 7, 21 день и 12 мес.

10 мМЕ/мл

Федеральный закон № 157-ФЗ (1998 г.)

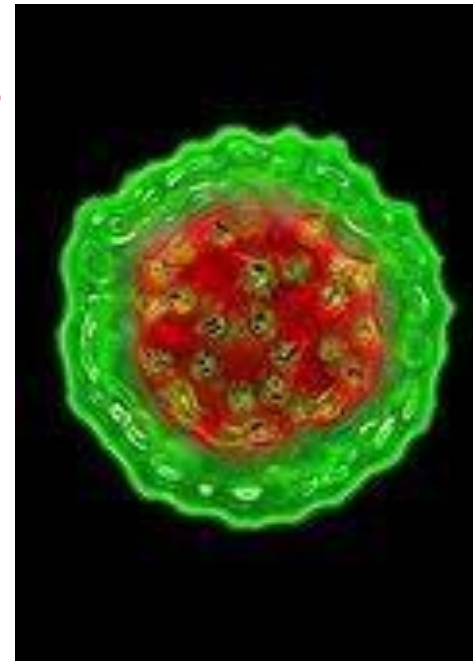
«Об иммунопрофилактике инфекционных болезней человека» Национальный календарь прививок (2002 г.)

Вакцины	Страна произ- води-тель	Год регис- трации	Штамм	Количество серий, поступивших в ГИСК на контроль	
				2007 г.	2008 г.
НПО «Комбиотех»	РФ	1994	ay, ad Saccharomyces cerevisiae Hansenula polymorpha	2	33
Регевак-В	РФ	2005	ay Hansenula polymorpha	6	3
Эбербиовак	Куба	1992	ad Pichia pastoris	225	-
Эувакс В	Южная Корея	1999	ad Saccharomyces cerevisiae	5	-
Энджерикс В	Бельгия	1994-2000	ad Saccharomyces cerevisiae	15	-
Н-В-VaxII	США	2001	ad Saccharomyces cerevisiae	-	-
Шанвак	Индия	2001	ad Pichia pastoris	200	-
Биовак	Индия	2004	ad Hansenula polymorpha	-	-
Серум Институт	Индия	2005	ad Hansenula polymorpha	106	34



**Вакцина против
гепатита В**

**защищает против
гепатита D**



Вакцинопрофилактика ГА 20 мМЕ/мл

1. ГЕП-А-ин-ВАК-вакцина против гепатита А культуральная очищенная концентрированная адсорбированная инактивированная жидкая, Россия
2. ГЕП-А-ин-ВАК-ПОЛ-вакцина против гепатита А культуральная очищенная концентрированная адсорбированная инактивированная жидкая с полиоксидонием, Россия
3. Аваксим фирмы Санофи Пастер, Франция
4. Вакта 50 Ед. фирмы Мерк, Шарп и Доум, США
5. Вакта 25 Ед. фирмы Мерк, Шарп и Доум, США
6. Хаврикс1440 фирмы ГлаксоСмитКляйн, Англия
7. Хаврикс720 фирмы ГлаксоСмитКляйн, Англия
8. ГЕП-А+В-ин-ВАК-вакцина гепатитов А+В, Россия
9. Твинрикс-вакцина гепатитов А и В, ГлаксоСмитКляйн, Англия
10. Эпаксал-вакцина гепатита А фирмы Берна, Швейцария



Схема вакцинации 0, 6 (12) мес.

**Вакцины против гепатита С
в настоящее время не
существует**