

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ
РЕСПУБЛИКИ**

**ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА
ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В, С и D**

Клинические протоколы
для всех уровней организации здравоохранения

БИШКЕК – 2017

Клинические протоколы по диагностике, лечению, профилактике вирусных гепатитов В, С и D приняты Экспертным советом по оценке качества клинических руководств/протоколов и утверждены Приказом Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (МЗ КР) № 42 от 18 января 2017г.

Клиническая проблема

Острые и хронические вирусные гепатиты В, С и D, и их осложнения

Название документа

Диагностика, лечение и профилактика вирусных гепатитов В, С и D

Этапы оказания помощи

1-3 уровни здравоохранения

Целевые группы

Врачи-инфекционисты, семейные врачи, терапевты, педиатры, гастроэнтерологи, хирурги, лаборанты, эпидемиологи, организаторы здравоохранения, эксперты ФОМС, ординаторы, аспиранты, студенты и др.

Цель разработки данного клинического протокола

Представить обновленные и объективно обоснованные рекомендации по лечению пациентов с острыми и хроническими вирусными гепатитами В, С и D (ВГВ, ВГС и ВГD). При этом в стандарты лечения включены новые рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по использованию в терапии хронического ВГС схем с применением противовирусных препаратов прямого действия, вместо пегинтерферона с рибавирином (2016г), а в лечении хронического ВГВ – нуклеозидных аналогов (2015).

В документе также приведены рекомендации по скринингу на ВГС и ВГВ - инфекции и оказанию помощи пациентам, инфицированным вирусами гепатитов В, С и дельта (ВОЗ, 2016г).

Клинический протокол применим

к пациентам с острыми и хроническими вирусными гепатитами и их осложнениями.

Ожидаемый результат от внедрения данного клинического протокола

Улучшение ранней диагностики вирусных гепатитов В, С, D, и их осложнений, путём внедрения современных и эффективных методов лабораторного исследования.

Повышение качества лечения вирусных гепатитов В, С, D, путём использования новых эффективных схем противовирусной терапии.

Дата создания

Данный Клинический протокол (КП) создан на основе Клинических руководств “Острые и хронические вирусные гепатиты”, утвержденных приказом МЗ КР № 479 от 25.08.2014 г. и в соответствии с рекомендациями ВОЗ по вирусному гепатиту В (2015г.), С (2016г.) и рекомендаций Европейской ассоциации по изучению печени, EASL, 2015, 2016гг.

Планируемая дата обновления

Проведение следующего пересмотра КП планируется в 2020 г, либо раньше, по мере появления новых ключевых доказательств по лабораторной и инструментальной диагностике, лечению вирусных гепатитов В, С и D.

Все поправки, к представленным рекомендациям, будут опубликованы в соответствующих журналах. Любые комментарии и пожелания по содержанию руководства приветствуются.

Шкала уровней доказательности и градации рекомендаций

Все основные рекомендации в данном протоколе имеют свою градацию, которая обозначается латинской буквой от А до D (SIGN-50). Эта система градаций была обсуждена и принята на круглом столе с участием МЗ КР, международных организаций и представителей профессиональных медицинских ассоциаций (ПМА), и согласно, утвержденной Приказом МЗ КР № 253 «Методологии разработки клинических руководств, основанных на доказательной медицине» (30.05.2008 г.). При этом, каждой градации соответствует определённый уровень доказательности данных, и это значит, что рекомендации основывались на результатах исследований, которые имеют различную степень достоверности. Чем выше градация рекомендации, тем выше достоверность исследований, на которых она основана. Ниже приведена шкала, которая включает различные уровни градации рекомендаций, включённых в данное руководство.

- A По крайней мере, один мета-анализ, систематический обзор РКИ или РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых, могут быть распространены на соответствующую популяцию.
- B Высококачественный (++) систематический обзор когортных обследований или исследований случай-контроль или
Высококачественное (++) когортное обследование или исследование случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или
РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
- C Когортное обследование или исследование случай-контроль, или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+) результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или
РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
- D Описание серии случаев или
Неконтролируемое исследование или
Мнение экспертов
Рекомендации, основанные на клиническом опыте членов группы составителей руководства.

Состав рабочей группы

Настоящий клинический протокол (КП) «Диагностика, лечение и профилактика вирусных гепатитов В, С и D» для всех уровней здравоохранения разработан рабочей группой МЗ КР и является первым в стране клиническим протоколом по парентеральным вирусным гепатитам. В группу по разработке КП вошли специалисты, имеющие квалификацию и опыт работы с пациентами, страдающими вирусными гепатитами. Протоколы согласительных заседаний рабочей группы по разработке руководства велись на базе кафедры инфекционных болезней, ВИЧ/СПИД и дермато-венерологии КГМИ П и ПК. В процессе апробации и рецензирования получены комментарии и рекомендации экспертов ВОЗ, которые были учтены при его доработке.

После апробирования и получения комментариев и рецензий, КП был утвержден Экспертным советом МЗ КР по оценке качества 15.12.2016г.

Разработчики:

Тойматов С.Ш.	Начальник Управления организации медицинской помощи Министерства здравоохранения Кыргызской Республики
Тобокалова С.Т.	Заведующая кафедрой инфекционных болезней, ВИЧ/СПИД и ДВ КГМИП и ПК, д.м.н., профессор
Кутманова А.З.	Заведующая кафедрой СКД МВШМ, д.м.н., профессор
Умарова С.И.	Доцент кафедры терапевтических дисциплин №1, КРСУ, к.м.н.
Атабекова М.А.	Заведующая отделением гастроэнтерологии НГ при МЗ КР
Ногойбаева К.А.	Доцент кафедры инфекционных болезней, ВИЧ/СПИД и дермато-венерологии КГМИ П и ПК, к.м.н.
Зурдинова А.А.	Заведующая кафедрой базисной и клинической фармакологии КРСУ, к.м.н., доцент
Суранбаева Г.С.	Главный научный сотрудник НПО «Профилактическая медицина», д.м.н.
Абдикеримов М.М.	Доцент кафедры инфекционных болезней КРСУ, д.м.н.

Рецензенты

Алымбаева Д.Б.	Профессор кафедры инфекционных болезней Медицинского факультета КРСУ, д.м.н., профессор
Камбаралиева Б.А.	Клинический фармаколог, координатор ПМСП МЗ КР

Консультанты

Касымбекова К.Т.	ВОЗ, Национальный профессиональный сотрудник
Джолбунова З.К.	Заведующая кафедрой детских инфекций, КГМА, д.м.н.
Кадырова Р.М.	Профессор кафедры детских инфекций, КГМА, д.м.н., профессор
Джумагулова А.Ш.	Заведующая кафедрой инфекционных болезней, КГМА, к.м.н.
Радченко Е.А.	Заведующая кафедрой инфекционных болезней, КРСУ, к.м.н.
Куватова Д.О.	Доцент кафедры инфекционных болезней, КРСУ, к.м.н.
Айткулуев Н.С.	Доцент кафедры инфекционных болезней, КРСУ, к.м.н.
Саркина А.К.	Ассистент кафедры инфекционных болезней, КГМА
Узакбаева А.З.	Заместитель главного врача РКИБ
Мусаева У.Б.	Заведующая отделением №10, РКИБ

Методологическая экспертная поддержка

Барыкتابасова Б.К. к.м.н., ответственный эксперт-методолог разработки и оценки качества клинических руководств и протоколов, консультант отдела доказательной медицины

Специалистами по доказательной медицине проводилась непрерывная методологическая помощь и оценка качества клинического протокола на всем протяжении процесса разработки.

Конфликт интересов

Перед началом работы по созданию данного клинического протокола все члены рабочей группы дали согласие сообщить в письменной форме о наличии финансовых взаимоотношений с фармацевтическими компаниями. Никто из членов авторского коллектива не имел коммерческой заинтересованности или другого конфликта интересов с фармацевтическими компаниями или другими организациями, производящими продукцию для диагностики, лечения и профилактики вирусных гепатитов В, С и D.

Адреса для переписки с рабочей группой:

г. Бишкек, ул. Боконбаева 144а; ул. Л. Толстого 70

stobokalova@ mail.ru, kutmanova@yahoo.com, sveta_iu@yahoo.co.uk, m-atabekova@mail.ru, kalis35@ mail.ru, aidazur@mail.ru, gul1967@inbox.ru, mamazia_061002@mail.ru;

Оглавление

Сокращения _____	5
Диагностика, лечение и профилактика вирусного гепатита В <small>Ошибка! Закладка не определена.</small>	
Острый вирусный гепатит В _____	9
Острый вирусный гепатит В с дельта агентом _____	12
Лечение острого вирусного гепатита В без и с дельта агентом _____	14
Хронический вирусный гепатит В _____	15
Лечение хронического вирусного гепатита В _____	19
Хронический вирусный гепатит В с дельта агентом _____	26
Лечение хронического вирусного гепатита В с дельта агентом _____	27
Диагностика, лечение и профилактика вирусного гепатита С _____	29
Острый вирусный гепатит С _____	29
Лечение острого вирусного гепатита С _____	30
Хронический вирусный гепатит С _____	30
Лечение хронического вирусного гепатита С _____	32
Профилактика вирусных гепатитов В и С _____	39
Диагностика и лечение осложнений при парентеральных вирусных гепатитах _____	44
Цирроз печени _____	44
Противовирусное лечение цирроза печени в исходе ХГВ _____	46
Противовирусное лечение цирроза печени в исходе ХГС _____	47
Печеночная энцефалопатия _____	47
Асцит _____	50
Портальная гипертензия _____	51
Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка _____	52
Гепаторенальный синдром _____	54
Синдром гипонатриемии _____	56
Спонтанный бактериальный перитонит _____	56

Сокращения

АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АН	Аналоги нуклеозидов/нуклеотидов
Анти-НВs	Антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В
Анти-НВе	Антитела к антигену “е” вируса гепатита В
анти-НВс	Антитела к сердцевинному антигену вируса гепатита В
АРВП	Антиретровирусный препарат
АРТ	Антиретровирусная терапия
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
АФП	Альфа-фетопротеин
ВГD	Вирус гепатита D
ВГВ	Вирус гепатита В
ВГН	Верхняя граница нормы
ВГС	Вирус гепатита С
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГГТ	Гамма-глутамилтрансфераза
ГЦК	Гепатоцеллюлярная карцинома
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ИГГВ	Иммуноглобулин против гепатита В
ИМТ	Индекс массы тела
ИП	Ингибитор протеазы
ИФА	Иммуноферментный анализ
ИФН	Интерферон
КР	Кыргызская Республика
ЛУИН	Люди, употребляющие инъекционные наркотики
МЗ	Министерство здравоохранения
МНО	Международное нормализованное отношение
НИТ	Неинвазивный тест
ОВГD-ко	Острый вирусный гепатит В с Дельта-агентом (коинфекция)
ОВГD-супер	Острый вирусный гепатит В с дельта-агентом (суперинфекция)
ОВГВ	Острый вирусный гепатит В
ОВГС	Острый вирусный гепатит С
ОПЭ	Острая печеночная энцефалопатия
ПВ	Протромбиновое время
ПТИ	Протромбиновый индекс
ПВТ	Противовирусная терапия
Пег-ИФН	Пегилированный интерферон
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
ПППД	Препараты прямого противовирусного действия
РВО	Ранний вирусологический ответ
РКИ	Рандомизированное контролируемое исследование
РНК	Рибонуклеиновая кислота
РСКФ	Расчетная скорость клубочковой фильтрации
СПИД	Синдром приобретенного иммунодефицита

УВО	Устойчивый вирусологический ответ
ФГ	Фульминантный гепатит
ФОМС	Фонд обязательного медицинского страхования
ХВГD	Хронический вирусный гепатит В с Дельта-агентом (коинфекция)
ХВГВ	Хронический вирусный гепатит В
ХВГС	Хронический вирусный гепатит С
ХГВ	Хронический гепатит В
ЩФ	Щелочная фосфатаза
APRI	Индекс отношения уровня АСТ к количеству тромбоцитов
FIB-4	Индекс оценки фиброза
DAA	Противовирусные препараты прямого действия (direct-acting antiviral drugs)
DDI	Лекарственные взаимодействия (drug–drug interaction)
EASL	Европейская ассоциация по исследованию печени
GRADE	Система разработки, оценки и определения обоснованности рекомендаций
HBcAg	Сердцевинный антиген вируса гепатита В
HBeAg	Антиген “е” вируса гепатита В
HBsAg	Поверхностный антиген вируса гепатита В
NS3/NS4A	Неструктурный протеин 3 / неструктурный протеин 4А
NS5B	Неструктурный протеин 5В (ВГС)

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В

Острый вирусный гепатит В

Определение

Острый вирусный гепатит В (ОВГВ) – впервые выявленная инфекция, которая может сопровождаться или не сопровождаться появлением желтухи или симптомов заболевания. Выздоровление обычно происходит в течение 3 месяцев¹.

Шифры по МКБ-10:

V16 Острый вирусный гепатит В

V16.2 Острый вирусный гепатит В без дельта-агента с печеночной комой

V16.9 Острый вирусный гепатит В без дельта-агента без печеночной комы

Таблица 1.

Классификация ОВГВ

Клинические формы	Степень тяжести	Характер течения
Манифестные:	Легкая	Острое циклическое –
Желтушная, типичная	Средней тяжести	длительность болезни до 3
цитолитическая;	Тяжелая	месяцев
Желтушная, атипичная;	Крайне тяжелая	Острое затяжное (прогредиентное)
Безжелтушная;	(фульминантная)	- длительность болезни до 6 мес.
Субклиническая		

Клинические критерии ОВГВ

Инкубационный период 1-4 до 6 мес.

Клинические и лабораторные признаки болезни, в зависимости от клинических форм и от степени тяжести представлены в таблице 2 и 3.

Таблица 2.

Клинические и лабораторные признаки болезни, в зависимости от клинических форм

Формы	Характеристика
Манифестные формы	
Желтушная типичная, цитолитическая	Выраженные клинические проявления цитолитического синдрома (диспепсический, астенический и интоксикационный), гепатомегалия Наличие цикличности процесса: преджелтушный, желтушный и восстановительный периоды. Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратамино-трансферазы (АСТ) более 10 норм, общего билирубина, за счёт прямой фракции.
Желтушная типичная холестатическим компонентом	Выраженные клинические проявления холестатического синдрома (характерны более интенсивная и продолжительная желтуха, зуд кожи) на фоне снижения цитолитического процесса, гепатомегалия. Наличие цикличности процесса: преджелтушный, желтушный и восстановительный периоды. Повышение уровня гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы, АЛТ, АСТ, общего билирубина, за счет прямой фракции. Показатель тимоловой пробы не изменяется.

Желтушная атипичная	<p>Соответствует “холестатическому” или “холангиолитическому” гепатиту. Чаще наблюдается у больных пожилого возраста.</p> <p>Ведущие клинические симптомы: желтуха застойного характера с упорным мучительным зудом кожи, со следами расчёсов на теле, иногда субфебрилитет, увеличение печени.</p> <p>Лабораторно выявляется увеличение в крови билирубина, холестерина, бета-липопротеидов, экскреторных ферментов – щелочной фосфатазы и ГГТ, а также тенденция к повышению СОЭ.</p> <p>Характерна билирубин-трансаминазная диссоциация – значительное увеличение содержания билирубина в крови, со сравнительно невысоким повышением активности АЛТ и АСТ.</p>
Безжелтушная форма	<p>Слабовыраженные проявления цитолитического синдрома, гепатомегалия. Полное отсутствие желтухи.</p> <p>Повышение уровня АЛТ, АСТ при нормальных показателях общего билирубина и тимоловой пробы.</p>
Субклиническая форма	<p>Устанавливается при полном отсутствии клинических проявлений болезни, в том числе гепатомегалии. Повышение уровня АЛТ, АСТ при нормальных показателях общего билирубина и тимоловой пробы.</p>

Таблица 3.

Клинические и лабораторные признаки болезни, в зависимости от степени тяжести

Степени тяжести	Характеристика
Легкая форма	<p>Слабо выраженные симптомы интоксикации или их полное отсутствие: слабость и утомляемость не резко выражены, снижение трудоспособности кратковременно;</p> <p>умеренное снижение аппетита, тошнота непостоянная, рвота в желтушном периоде не характерна.</p> <p>При повышении АЛТ и АСТ больше 10 норм, показатели белково-синтетической функции печени: общий белок, ПВ, ПТИ, международное нормализованное отношение (МНО) остаются в пределах нормы;</p> <p>кратковременная и лёгкая желтуха.</p>
Средне-тяжелая форма	<p>Умеренно выраженные симптомы интоксикации: незначительная слабость, усиливающаяся во второй половине дня, непостоянная головная боль и повышенная утомляемость.</p> <p>Плохой аппетит, выраженная тошнота, как правило, без рвоты.</p> <p>При повышении АЛТ и АСТ показатели белково-синтетической функции печени остаются без существенных отклонений от нормы, за исключением, протромбинового времени. Стойкая и умеренной интенсивности желтуха.</p>
Тяжелая форма	<p>Выраженные признаки интоксикации, головокружение с мельканием «мушек» перед глазами, адинамия, тахикардия, носовые кровотечения, болезненность в области печени, лихорадка и рвота;</p> <p>присоединяются симптомы острой печеночной энцефалопатии (ОПЭ), как проявление острой или подострой дистрофии печени, вплоть до развития</p>

	печеночной комы (см. Раздел осложнений вирусных гепатитов настоящего протокола); снижение белково-синтетической функции печени. Билирубино-ферментативная диссоциация: снижение уровня АЛТ и АСТ, при повышении содержания общего билирубина, как за счёт его прямой, так и непрямой фракций.
Крайне тяжелая форма (фульминантная) ²	Высокая лихорадка, часто неукротимая рвота, отчётливый печёночный запах, быстро нарастающая желтуха, энцефалопатия. Острое тяжёлое повреждение печени с нарушением её синтетической функции, коагулопатия, МНО >1,5, ПТИ<40%, высокий уровень билирубина, за счёт прямой фракции (несмотря на некроз гепатоцитов), быстрое (в течение нескольких дней) снижение первоначально резко повышенной активности трансфераз, гипогликемия.

Лабораторные критерии ОВГВ

Неспецифические лабораторные исследования:

АЛТ, АСТ, общий билирубин и фракции, тимоловая проба.

При повышении неспецифических показателей функции печени, провести ИФА-тестирование на маркеры вирусного гепатита В и других вирусных гепатитов: А, Е, С (а-НАV, а-HEV, а-HCV).

Специфические лабораторные исследования (А):

Серологические (ИФА) - определение антигенов (HBsAg) и антител (anti-HBc IgM) к вирусу гепатита В (таблица 4).

Таблица 4.

Перечень маркеров острого ВГВ, определяемых методом ИФА и их интерпретация

Маркеры и их определение	Результат	Интерпретация результатов
HBsAg – поверхностный антиген вируса ГВ	отрицательный	ВГВ-инфекция исключается, только при наличии отрицательных результатов других маркеров: anti-HBc IgM или IgG, anti-HBs.
	положительный	пациент инфицирован ВГВ, повторить тест через 6 месяцев, для определения, устранена ли инфекция или отмечается переход в хроническую форму.
Anti-HBc, IgM – антитела класса IgM к сердцевинному антигену вируса ГВ	отрицательный	острый ВГВ исключается.
	положительный	показатель острого ВГВ.

Инструментальная диагностика – УЗИ печени является методом, который достоверно отражает изменения в печени.

Примеры формулировки диагноза ОВГВ:

Острый вирусный гепатит В, желтушная, легкая форма.

Острый вирусный гепатит В, желтушная, типичная форма, средней тяжести.

Острый вирусный гепатит В, безжелтушная, атипичная форма.

Дифференциальная диагностика ОВГВ (см. Клиническое руководство по диагностике, лечению ВГ, Бишкек, 2015 г.).

Острый вирусный гепатит В с дельта агентом

Определение

Острая ВГВ/ВГD-ко-инфекция (ко-ОВГD) - одновременное инфицирование вирусами гепатитов В и D

Острая ВГВ/ВГD-супер-инфекция (супер-ОВГD) - инфицирование вирусом гепатита D пациента с хронической ВГВ-инфекцией.

Шифр по МКБ-10:

V16.0 Острый вирусный гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) и печеночной комой.

V16.1 Острый вирусный гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) без печеночной комы.

V17.0 Острая дельта (супер) - инфекция вирусоносителя гепатита В.

Острый вирусный гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) - ко-ОВГD, В 16.0 -16.1

Инкубационный период от 6 до 10 недель, в среднем 8 недель.

Клиническая картина и степени тяжести процесса при ко-ОВГD идентичны с таковыми при ОВГВ без дельта агента (таблицы 2, 3, стр. 9, 10 настоящего КП).

При этом, имеются особенности течения, в виде:

- ✓ короткого преджелтушного периода, в среднем 5 дней,
- ✓ более острого начала заболевания, чем при ОВГВ,
- ✓ выраженных астено-вегетативных и диспепсических явлений,
- ✓ лихорадки выше 38°C, сохраняющейся и в желтушном периоде,
- ✓ болей в правом подреберье, что не характерно для ОВГВ,
- ✓ частого появления полиморфной сыпи, суставных болей,
- ✓ увеличения селезёнки, чаще, чем при ОВГВ,
- ✓ зачастую двухволнового течения с клинико-ферментативным обострением,
- ✓ преимущественного течения заболевания в среднетяжёлой и тяжёлой формах,
- ✓ более высоких показателей активности трансфераз, чем при ОВГВ, причём АСТ выше активности АЛТ, коэффициент де Ритиса более 1,
- ✓ значительного повышения показателя тимоловой пробы, что не свойственно для ОВГВ.

В 5-25% случаев развивается фульминантная (молниеносная) форма болезни, с летальным исходом (при ОВГ В без дельта-агента – в 0,5-1% случаев).

При благоприятном течении ко-ОВГD, выздоровление наступает в 75-90% случаев³. Угроза развития хронического гепатита возникает примерно, с той же частотой, что и при ОВГ В (5-10%).

Лабораторные критерии ко-ОВГD

На фоне повышения неспецифических лабораторных показателей:

- ✓ АЛТ, АСТ, общий билирубин и фракции, тимоловая проба.

Появляются специфические лабораторные показатели (А):

- ✓ Серологические (ИФА) - HBsAg, anti-HBc IgM, в сочетании с анти-ВГD IgM.

Острый вирусный гепатит В с дельта-агентом (суперинфекция) - супер-ОВГД, В17.0

Развитие суперинфекции проявляется обострением, до того благоприятно протекающего хронического гепатита В, или неактивной фазы HBV-инфекции, появлением симптомов интоксикации, желтухи, повышением активности АЛТ и АСТ, а в последующем – прогрессирующим в цирроз печени.

Клиническая картина и степени тяжести процесса при супер-ОВГД, так же идентичны, с таковыми при О ВГВ без дельта агента (таблицы 2, 3, стр. 9, 10 настоящего КП).

При этом, имеются особенности течения:

- ✓ короткий (3-5 дней) преджелтушный период, который протекает бурно, с выраженной интоксикацией и сохраняющейся, на фоне появившейся желтухи, высокой температурой тела, выраженной гепато-спленомегалией, с преимущественным увеличением селезёнки, артралгиями;
- ✓ боли в правом подреберье в желтушном периоде усиливаются и носят постоянный характер;
- ✓ у преобладающего большинства больных супер-ОВГД протекает волнообразно с повторными клинико-ферментативными обострениями, сопровождающимися нарастанием желтухи, симптомов интоксикации, развитием отёчно-асцитического синдрома, кратковременными (1-2-х дневными) волнами лихорадки с познабливанием, появлением эфемерной сыпи на коже; с тенденцией уменьшения выраженности клинических симптомов у отдельных больных при каждой новой волне;
- ✓ существенно нарушается белково-синтетическая функция печени, что проявляется диспротеинемией, снижением содержания альбуминов, повышением уровня γ -глобулинов, тимоловой пробы, а также снижением протромбинового индекса и времени;
- ✓ часто регистрируются тяжёлая и фульминантная форма заболевания;
- ✓ отмечается высокая вероятность неблагоприятных исходов: летального исхода (при фульминантной и тяжёлой формах, с развитием подострой дистрофии печени) или формирования хронического гепатита (примерно у 80% пациентов) с высокой активностью процесса и быстрым переходом в цирроз печени.

Лабораторные критерии супер-ОВГД

На фоне повышения неспецифических лабораторных показателей:

- ✓ АЛТ, АСТ, общий билирубин и фракции, тимоловая проба.

Появляются специфические лабораторные показатели (А):

- ✓ Серологические (ИФА) - HBsAg, анти-HBcore Ig, в сочетании с анти-ВГД IgM.

Сочетанное инфицирование ВГВ и ВГД может привести к развитию фульминантной формы заболевания. Для этой формы гепатита характерны

- ✓ симптомы печёночной интоксикации: слабость, адинамия, снижение аппетита, вплоть до анорексии, головокружение, диспепсические и вегето-сосудистые расстройства. При нарастании интоксикации слабость усиливается, появляются тахикардия, тошнота и рвота, боли в животе;

- ✓ признаки печёночной энцефалопатии: сонливость, заторможенность или возбуждение, негативизм, апатия или агрессия, нарушение ритма сна (инверсия сна), кошмарные сновидения, чувство «провалов», «хлопающий» тремор, мелькание «мушек» перед глазами, сопор, прогрессирующий, вплоть до полного отсутствия сознания, арефлексия;
- ✓ кровотечения различной локализации, чаще всего из ЖКТ;
- ✓ размеры печени сокращаются, появляются её мягкая (тестоватая) консистенция, «печёночный» запах.

Классификация фульминантного гепатита

В зависимости от временного интервала, от момента появления желтухи до развития симптомов печёночной энцефалопатии выделяют: сверхострый, острый, подострый фульминантный гепатит (ФГ):

- ✓ **При сверхостром ФГ**, развившимся в течение одной недели после появления желтухи, отмечается самый высокий процент выживаемости, по сравнению с другими формами ФГ; средний показатель выживаемости – до 30-40%.
- ✓ **При остром ФГ**, с развитием печёночной энцефалопатии в период от 8 дней до 4 недель от появления желтухи, выживаемость больных самая низкая, и составляет всего 5-10%.
- ✓ **При подострой форме ФГ** печёночная энцефалопатия развивается в период от 5 до 24 недель после появления желтухи, выживаемость также низкая – 10-20%, несмотря на то, что реже отмечается развитие отёка мозга и менее выражены признаки нарушения функции печени.

В условиях отсутствия ортотопической трансплантации печени, летальность при фульминантной форме гепатита любой этиологии достигает 80-90%.

Показания для госпитализации ОБГВ и ОБГД в инфекционные отделения стационаров или инфекционную больницу:

- среднетяжелая, тяжелая и фульминантная формы острого гепатита В или D,
- тяжёлые сопутствующие заболевания.

Лечение острого вирусного гепатита В без и с дельта агентом

Медикаментозная терапия

У взрослых больных, в более чем в 95% случаев ОБГВ и ОБГ D ко-инфекции, наступает спонтанное выздоровление, с сероконверсией в анти-НВs **без противовирусной терапии** (А). В связи с чем, при легкой, среднетяжелой и тяжелой формах ОБГВ и ОБГ D, ко-инфекции противовирусная терапия (ПВТ) не показана (В).

Показания для назначения ПВТ при ОБГВ и ОБГ D:

– фульминантный гепатит или развитие печеночной недостаточности. При этом:

- препараты интерферона противопоказаны (В)
- применяются аналоги нуклеозидов (В)

Препаратами выбора являются: Тенофовир, 300 мг, 1 раз в сутки, внутрь, ежедневно, (В) или Энтекавир, 0,5 мг, внутрь, ежедневно (В). Продолжительность лечения аналогами

нуклеозидов не установлена. Тем не менее, рекомендуется продолжение противовирусной терапии в течение не менее 3 месяцев, после сероконверсии в анти-НВs или, по крайней мере, 12 месяцев после анти-НВе - сероконверсии (С).

Рекомендации по ведению больных с ОВГВ и ОВГD (D)

- Режим полупостельный при легкой и средней тяжести гепатита, постельный – при тяжелой форме, отдых и сон, по мере необходимости.
- Соблюдение диеты, щадящей по кулинарной обработке и исключающей раздражающие вещества.
- Необходима хорошо сбалансированная диета с низким содержанием жиров, углеводов и адекватным содержанием белков.
- Следует избегать резкого ограничения белка. В ежедневный рацион включается не менее 60 г белка, вводятся сбалансированные аминокислотные смеси (А).
- Обильное питье до 2–3 л в сутки.
- Ежедневное опорожнение кишечника.
- Защиту печени от дополнительных нагрузок, включая медикаментозные средства, к назначению которых нет абсолютных показаний.
- Рекомендуется избегать употребления алкоголя и наркотиков.

Исход болезни

- Присутствие НВsAg в крови в течение 6 мес. после начала ОВГВ, как правило, свидетельствует о формировании персистенции вируса, которая наблюдается у 90-98% новорожденных, 50% детей младшего возраста и 5-10 % взрослых.
- Персистенция вируса ГВ может протекать в виде хронического гепатита В, с низким уровнем репликации вируса (неактивная фаза или фаза иммунного контроля), цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

Хронический вирусный гепатит В

Определение

Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) - хроническое инфекционное заболевание, связанное с персистенцией поверхностного антигена вируса гепатита В (НВsAg) более 6 месяцев после острой инфекции, вызванной ВГВ¹.

Шифр по МКБ-10: В18.1 Хронический гепатит В без дельта агента.

Клинические критерии ХВГВ

У большинства пациентов с хронической ВГВ - инфекцией симптомы болезни не наблюдаются долгие годы.

Симптомы (от легкой степени до, выраженной):

- быстрая утомляемость, слабость;
- потеря аппетита, тошнота, боль в животе, расстройство пищеварения;
- желтуха;
- увеличение печени и селезёнки;
- эмоциональная лабильность.

Лабораторные критерии ХВГВ

Неспецифические лабораторные исследования.

Изменения могут быть слабовыраженными или отсутствовать:

- на цитолиз гепатоцитов – АЛТ, АСТ,

- холестаза – гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза, билирубин,
- мезенхимальное воспаление печени – тимоловая проба, лейкоцитоз, СОЭ,
- нарушение белкового обмена – гипопроteinемия, гипоальбуминемия,
- нарушение свертывающей системы крови – ПВ, ПТИ, МНО.

Активность ХВГВ – определяется по АЛТ, уровень которой при ХВГВ подвержен колебаниям, и для определения тенденции необходим длительный мониторинг. Уровень АЛТ считается стабильно нормальным или измененным, если полученные значения ниже или выше верхней границы нормы при 3 последовательных измерениях, сделанных с произвольным интервалом в течение 6–12 месяцев, либо с заранее определенным интервалом в течение 12 месяцев. Установленные верхние границы нормы для АЛТ – ниже 30 Ед/л у мужчин и ниже 19 Ед/л у женщин, или использовать диапазоны нормальных значений лабораторий на местах¹.

Уровни активности ХВГВ, в зависимости от показателя АЛТ:

- низкая – повышение АЛТ менее 3 норм,
- умеренная – 4 - 10 норм,
- выраженная – более 10 норм.

Специфические лабораторные исследования (А):

Серологические (ИФА) - определение маркеров ВГВ (антигенов и антител).

Главным лабораторным критерием хронической ВГВ-инфекции является персистенция HBsAg более 6 мес.

Перечень и их интерпретация представлена в таблице 5.

Таблица 5.

Перечень маркеров ХВГВ, определяемых методом ИФА и их интерпретация

Маркеры и их определение	Результат	Интерпретация результатов
HBsAg - поверхностный антиген вируса гепатита В	отрицательный	ВГВ-инфекция исключается, при отрицательных результатах других маркеров: anti-HBc IgM или IgG, anti-HBs*.
	положительный	пациент инфицирован ВГВ, повторить тест через 6 месяцев, для определения, устранена ли инфекция или отмечается переход в хроническую форму.
HBeAg – внутренний нуклеокапсидный антиген вируса ГВ	отрицательный	при остром ВГВ – сероконверсия (выработка anti- HBe IgM)
	положительный	свидетельствует о репликативной активности вируса, длительное персистирование указывает на возможность перехода в хронический гепатит В (ХГВ).
Anti-HBc IgG антитела класса IgG к сердцевинному антигену вируса ГВ	положительный	показатель хронического или перенесенного ВГВ.

Anti-HBe – суммарные антитела к нуклеокапсидному антигену вируса ГВ	отрицательный	в периоде острого ВГВ или в периоде выздоровления ГВ.
	положительный	синтез начинается после элиминации HBeAg, они свидетельствуют о прекращении репликации (размножения) вируса в организме. Иногда возможно появление мутантной, дефектной HBeAg-отрицательной формы вируса, т.е. вирус данный антиген синтезировать не способен. Но при этом, хотя в крови обнаруживаются anti-HBe, высокая репликативная активность вируса сохраняется.
Anti-HBs - суммарные антитела к поверхностному антигену вируса ГВ	отрицательный	менее 10МЕ/мл – отсутствие пост-вакцинального иммунитета против ВГВ.
	положительный	более 10МЕ/мл – наличие иммунитета против ВГВ (поствакцинального или пост-инфекционного).

Молекулярные (ПЦР) (А) (при наличии доступности):

- *качественные тесты*, позволяющие выявить вирусы в крови - ДНК ВГВ,
- *количественные тесты*, используемые для определения количества вируса в крови – вирусной нагрузки.

Показания для качественного определения ДНК ВГВ (А):

- наличие положительного результата исследования на антигены/антитела ВГВ методом ИФА;
- ранняя диагностика реинфекции после трансплантации печени;
- хронический гепатит В с дельта-агентом;
- хронический гепатит неуточненной этиологии;
- подозрение на латентную форму ГВ (наличие анти-HBc, суммарного, при отсутствии HBsAg);
- наличие анти-HBc при отсутствии HBsAg, перед проведением и в процессе иммуносупрессивной терапии (каждые 1-3 месяца);
- мониторинг эффективности лечения ВГВ противовирусными средствами.

Показания для количественного определения ДНК ВГВ:

- при обнаружении ДНК ВГВ или РНК ВГД качественным методом ПЦР;
- определение степени вирусной нагрузки перед началом противовирусной терапии;
- оценка эффективности противовирусного лечения.

Инструментальные методы диагностики

- УЗИ печени является методом, который достоверно отражает изменения в печени.

- Динамическая эластография - метод измерения плотности печени (как маркера фиброза, основанный на скорости распространения в ткани печени ультразвуковой волны).

Оценка степени фиброза и цирроза печени

- Биопсия печени.
- Неинвазивные тесты, основанные на анализе крови.
- Динамическая эластография.

Биопсия печени

Биопсия печени считается «золотым стандартом» определения стадии заболевания печени и оценки степени фиброза, но в нашей республике этот метод не используется из-за инвазивности, дискомфорта для пациента, риска осложнений и ошибок при получении образца.

Неинвазивные тесты, основанные на анализе крови

APRI - сывороточный тест, основанный на индексе соотношения показателя АСТ и количества тромбоцитов.

$$\text{Методика подсчета APRI} = \frac{\left(\frac{\text{АСТ (МЕ/л)}}{\text{АСТ ВГН (МЕ/л)}} \right) \times 100}{\text{число тромбоцитов (10}^9 \text{/л)}}$$

Примечание: ВГН - верхняя граница нормы АСТ.

Оценка результатов исследования APRI теста для выбора стратегии лечения

- Для пациентов с показателем APRI со значениями выше пороговой величины > 2 – высокая вероятность фиброза или цирроза печени.
- Для пациентов с показателем APRI ниже порогового значения $< 0,5$ - вероятность наличия у них выраженного фиброза печени (F2 и выше) низка.
- Для пациентов со значениями APRI в интервале между высокими и низкими пороговыми величинами (0,5-1,5) необходимо проводить повторное тестирование через определенные промежутки времени.

FIB-4 - сывороточный тест, основанный на индексе соотношения возраста (в годах), умноженного на показатель АСТ и количества тромбоцитов, умноженного на показатель АЛТ.

$$\text{Методика подсчета} = \frac{(\text{возраст (число лет)} \times \text{АСТ (МЕ/л)})}{\text{число тромбоцитов (10}^9 \text{/л)} \times [\text{АЛТ (МЕ/л)}]}$$

Оценка результатов исследования FIB-4 теста для выбора стратегии лечения

- Для пациентов с показателем FIB-4 выше пороговой величины $> 3,25$ – высокая вероятность фиброза.
- Для пациентов с показателем FIB-4 ниже порогового значения $< 1,45$ – низкая вероятность фиброза.

- Для пациентов со значениями FIB-4 в интервале между высокими и низкими пороговыми величинами (1,45-3,25) необходимо проводить повторное тестирование через определенное время.

Динамическая эластография – основана на ультразвуковых методах и позволяет определить степень фиброза и цирроза путём установления степени плотности печеночных тканей, используя аппарат FibroScan® (Echosens, Париж). Значения эластографии иногда могут быть искусственно завышены в результате воздействия ряда факторов, включая воспаления печени – повышенные трансаминазы, застойные явления в печени (например, при сердечной недостаточности), недавний прием пищи, амилоидоз и холестаза и др. Более того, дефицит проверенных пороговых значений для диагноза конкретных стадий фиброза может мешать интерпретации результатов тестирования.

Характеристика морфологических изменений в печени, в зависимости от степени фиброза представлена в таблице 6.

Таблица 6

Характеристика морфологических изменений в печени в зависимости от степени фиброза

F0	Нет фиброза
F1	Фиброз нескольких или большинства портальных трактов (в зависимости от числа кПа)
F2	Несколько мостовидных фиброзных септ
F3	Много мостовидных фиброзных септ
F4	Неполный цирроз или полностью сформировавшийся цирроз (в зависимости от числа кПа).

Лечение хронического вирусного гепатита В¹

Противовирусная терапия (ПВТ) ХВГВ

Целью ПВТ является:

подавление репликации ВГВ и уменьшение (или реверсия) некрвоспалительных изменений, фиброза печени, которые ведут к прогрессированию болезни, циррозу, декомпенсированному циррозу и печеночной недостаточности, ГЦК и смерти¹.

Основные подходы к ПВТ ХВГВ

- ПВТ должна назначаться специалистом (инфекционист, гепатолог, гастроэнтеролог или терапевт), имеющим опыт лечения заболеваний печени (А).
- Тщательная оценка и консультирование пациента имеют решающее значение для успешной противовирусной терапии.
- Необходимо специальное консультирование и подготовка, связанные с началом лечения, консультирование по вопросам образа жизни, привитие профилактических мер для снижения риска передачи ВГВ другим людям, предварительная оценка тяжести заболевания печени, уровня вирусной нагрузки; наличия сопутствующих заболеваний, факторов риска почечной недостаточности и измерение исходных показателей функции почек.

При проведении ПВТ ХВГВ необходимо учитывать:

- фазу и тяжесть хронического гепатита В;
- безопасность и эффективность выбранного препарата;
- риск развития резистентности к препарату;
- стоимость лекарственных препаратов (всего курса, включая любые препараты для резервной терапии);
- наличие у пациента сопутствующих заболеваний;
- желание лечиться или готовность к многолетней терапии;
- для женщин – планирование беременности.

Ключевые моменты исходной оценки лиц с ХГВ до ПВТ

- Оценка тяжести заболевания печени должна включать изучение анамнеза, физикальное обследование, в том числе, на наличие гепатомегалии и спленомегалии, а также, измерение уровней АЛТ, АСТ, ЩФ и общего билирубина; общий клинический анализ крови, включая подсчет тромбоцитов, лейкоцитов и лимфоцитов. Синтетическую функцию печени следует оценивать путём определения сывороточного альбумина и протромбинового времени или с помощью международного нормализованного отношения (МНО). Необходимо также задать пациентам вопросы о симптомах заболевания печени, хотя следует признать, что даже на поздней стадии болезнь может протекать бессимптомно.
- Оценка уровня вирусной нагрузки: используется количественное определение ДНК ВГВ в сыворотке крови, определение HBeAg и серологического статуса по анти-HBe (*там, где доступно*).
- Оценка наличия сопутствующих заболеваний: выявление других заболеваний, в том числе коинфекции ВИЧ, ВГС или ВГД, нарушения толерантности к глюкозе, дислипидемии, неалкогольной жировой болезни печени, алкогольного поражения печени, перегрузки железом и вызванного лекарственными средствами или токсинами повреждения печени.
- В условиях, когда определение ДНК ВГВ недоступно, можно рассмотреть назначение ПВТ, основываясь на постоянно повышенных уровнях АЛТ, независимо от HBeAg статуса.
- Все лица с клиническими признаками цирроза (или диагнозом цирроза на основе индекса APRI >2 для взрослых) нуждаются в **пожизненном** приеме аналогов нуклеозидов (нуклеотидов) и не должны прерывать противовирусную терапию, так как существует риск реактивации инфекции, которая может вызвать тяжелые повреждения печени на фоне обострения хронического процесса (А).

ПВТ показана:

- безотлагательно – лицам с постоянно повышенными уровнями АЛТ и при подтвержденном высоком уровне репликации ВГВ (ДНК ВГВ >20 000 МЕ/мл), независимо от HBeAg статуса;
- всем взрослым, подросткам и детям с ХГВ и клиническими признаками компенсированного и декомпенсированного цирроза (или цирроза, установленного на

основе индекса APRI >2 у взрослых), независимо от уровней АЛТ, HBeAg статуса или уровней ДНК ВГВ;

- взрослым с ХГВ без клинических признаков цирроза (или цирроза, установленного на основе индекса APRI >2 у взрослых), но старше 30 лет.

Противовирусные препараты, используемые для лечения пациентов с ХВГВ

Для лечения ХГВ на сегодняшний день в мире одобрены и официально разрешены к медицинскому применению 7 противовирусных препаратов. Из них, 6 аналогов нуклеозидов и нуклеотидов (АН): ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин, тенофовир, эмтрицитабин и ИФН (стандартный и две формы пег-ИФН). В Кыргызской Республике официально разрешены к медицинскому применению Ламивудин, Тенофовир, Энтекавир и ИФН.

Хотя все АН воздействуют на полимеразу ВГВ, они отличаются по механизму действия, а также по фармакокинетике, подавляющей активности и профилям устойчивости. Результатом широкого применения у пациентов с ХГВ таких АН с низким генетическим барьером устойчивости, как ламивудин, стала высокая частота развития устойчивости у лиц, которые получали такое лечение¹.

Характеристика противовирусных препаратов, используемых при ХВГВ. Энтекавир и тенофовир являются мощными ингибиторами репликации ВГВ с высоким барьером резистентности, наиболее действенными лекарственными средствами для достижения неопределяемых уровней ДНК ВГВ и нормализации АЛТ (А).

- Энтекавир рекомендован для всех взрослых, подростков и детей старше 2 лет, а тенофовир – старше 12 лет, которым показана противовирусная терапия.
- Энтекавир и Тенофовир являются более эффективными, чем Ламивудин, стандартный интерферон-альфа-2а, Пегилированный интерферон альфа-2а, Адефовир и Телбивудин, в качестве монотерапии и как комбинированной терапии (А).
- Нуклеозидные аналоги с низким барьером в отношении лекарственной устойчивости (ламивудин, адефовир или телбивудин) могут привести к развитию резистентности, и не рекомендованы (А).
- Преимуществами аналогов нуклеозидов/нуклеотидов являются выраженное противовирусное действие (авиремия в течение года в 65-80% случаев), удобный режим дозирования и введения (приём внутрь) и низкая частота нежелательных явлений.

В качестве терапии первой линии рекомендуются следующие аналоги нуклеозидов/нуклеотидов (А):

- ✓ Энтекавир – по 0,5 мг, перорально, 1 раз в день;
- ✓ Тенофовир – по 300 мг, перорально, 1 раз в день.
- При вероятности или подтверждении устойчивости к – ламивудину, энтекавиру рекомендуется перейти на приём тенофовира, 300 мг, внутрь, 1 раз в день длительно, после достижения стойкого вирусологического ответа, продолжить лечение еще 12 мес.

В качестве препаратов второй линии используются:

- ✓ Телбивудин, 600 мг один раз в сутки;
- ✓ Пегилированный интерферон-альфа-2а, 180 мкг, подкожно, один раз в неделю;
- ✓ Пегилированный интерферон-альфа-2b, 0,5 или 1,0 мкг на кг подкожно, в неделю^А.

В связи с множеством нежелательных явлений, относительно низкой эффективностью, интерферонотерапия (Пег ИФН) рекомендуется при особых обстоятельствах:

- ✓ преимущественно при генотипе А (при наличии возможности определения вирусной нагрузки ДНК ВГВ и генотипирования);
- ✓ допускается продолжительность курса ИФН-терапии 6-12 мес., максимально до 24 мес;
- ✓ при отсутствии снижения вирусной нагрузки после 3-мес. ИФН-терапии на 1Lg₁₀ рекомендуется перевести пациента на аналоги нуклеозидов;
- ✓ при ко-инфекции ВГД, поскольку это даёт возможность провести ограниченный по времени, относительно короткий курс лечения (12 мес.);
- ✓ если ИФН является доступным и дешевым.

При этом, необходимо учитывать ряд абсолютных и относительных противопоказаний к использованию ИФН, которые включают декомпенсированный цирроз, гиперспленизм, заболевания щитовидной железы, аутоиммунные заболевания, тяжелую коронарную недостаточность, болезнь трансплантированной почки, беременность, судороги и психические заболевания, одновременное использование некоторых препаратов, ретинопатию, тромбоцитопению или лейкопению. Кроме того, **ИФН нельзя назначать младенцам до года.**

Показания к ПВТ в зависимости от фазы ХВГВ представлены в таблице 7.

Таблица 7

Характеристика фазы ХВГВ и показания к ПВТ ¹

Фаза	Серологический статус по HBeAg	Характеристика	Показания к ПВТ
Иммунная толерантность	HBeAg-положительный	<ul style="list-style-type: none"> • Эта стадия характерна для многих HBeAg-положительных детей и молодых взрослых, особенно тех, кто был инфицирован при рождении • Высокие уровни репликации ВГВ (уровни ДНК ВГВ >200 000 МЕ/мл) • Стабильно нормальный уровень АЛТ • Минимальная степень фиброзирования 	Обычно ПВТ не показана, но необходим мониторинг каждые 3 – 6 мес.
Активный хронический гепатит, иммунная активность (HBeAg-положительный хронический)	HBeAg-положительный; анти-HBe	<ul style="list-style-type: none"> • Постоянно или периодически повышенные уровни АЛТ • Высокие или колеблющиеся уровни репликации ВГВ (уровни ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл) • Возможна сероконверсия HBeAg в 	Возможно назначение ПВТ

гепатит)		анти-НВе с нормализацией уровня АЛТ и последующим переходом в фазу “иммунного контроля”	
Неактивный хронический гепатит, иммунный контроль (раньше называлось неактивное носительство)	НВеAg-негативный, анти- НВе-позитивный	<ul style="list-style-type: none"> • Стабильно нормальные уровни АЛТ • Низкие или неопределяемые уровни ДНК ВГВ (<2000 МЕ/мл) • Сниженный риск цирроза и ГЦК • Может развиваться НВеAg-негативная стадия болезни 	Обычно ПВТ не показана, но необходим мониторинг каждые 6-12 мес. для выявления реактивации и ГЦК
Хронический гепатит, иммунное ускользание (НВеAg-негативный)	НВеAg-негативный с наличием или отсутствием анти-НВе	<ul style="list-style-type: none"> • НВеAg-негативный и анти-НВе-позитивный • Повышенные уровни АЛТ (постоянно или периодически). • Уровни репликации ВГВ - от умеренных до высоких (уровни ДНК ВГВ >20 000 МЕ/мл). • У людей пожилого возраста риск прогрессирования болезни (фиброз/цирроз) особенно высокий 	Возможно назначение ПВТ
Реактивация или обострение хронического гепатита	НВеAg-позитивный или негативный	<ul style="list-style-type: none"> • Может быть спонтанной или вызванной подавлением иммунитета в связи с лечением химиопрепаратами или иммунодепрессантами, ВИЧ-инфекцией или трансплантацией, развитием устойчивости к противовирусным препаратам или прекращением противовирусной терапии. • Повышенные уровни АЛТ • Уровни репликации ВГВ - от умеренных до высоких. • При НВеAg-негативном статусе может происходить серореверсия в НВеAg-позитивный статус. • Высокий риск декомпенсации при наличии цирроза. 	Показана ПВТ

Критерии оценки эффективности ПВТ ХВГВ

Биохимический ответ – нормализация уровня АЛТ (АСТ). Так как уровень АЛТ является показателем активности воспаления в печени, нормализация его указывает на снижение воспаления.

Вирусологический ответ – достижение и сохранение неопределяемого или очень низкого уровня вирусной нагрузки. В то же время, клинические исследования показали, что высокий уровень вирусной нагрузки не ассоциируется с высоким фиброзом¹.

Стойкий ответ. Важно не только достижение полного ответа, но и сохранение его, в течение как можно более продолжительного времени. Стойким может считаться ответ, который сохраняется более 6 мес. Особенностью вируса гепатита В является то, что он сохраняется в клетках печени в течение длительного периода времени, поэтому короткие курсы лечения редко приводят к формированию стойкого ответа.

Излечение. Стойкое подавление вируса в крови приводит к элиминации, а затем и к сероконверсии HBsAg в anti-HBs > 10МЕ/мл, что может считаться излечением от гепатита В. Это труднодостижимо, требует времени, применения эффективных препаратов и высокой приверженности лечению. Практика показывает, что чем дольше сохраняется стойкий ответ, тем выше шансы достижения этой конечной цели.

Прерывание терапии АН может рассматриваться в исключительных случаях:

- у лиц с доказанным стабильным отсутствием HBsAg и после завершения, по меньшей мере, одного дополнительного годичного курса лечения, независимо от предшествовавшего HBeAg-статуса (В);
- в сочетании с постоянно нормальными уровнями АЛТ и стабильно неопределяемыми уровнями ДНК ВГВ (*если доступно определение ДНК ВГВ*);
- если имеются данные об элиминации HBeAg и сероконверсии с появлением анти-HBe (у исходно HBeAg-положительных лиц), и после завершения, по меньшей мере, одного дополнительного годичного курса лечения;
- у лиц без клинических признаков цирроза (или с отсутствием цирроза на основе индекса APRI ≤ 2 для взрослых), за кем может быть установлен тщательный продолжительный мониторинг, с целью предупреждения реактивации инфекции.

Повторное назначения ПВТ рекомендуется при рецидиве заболевания после прекращения ПВТ, если имеются устойчивые признаки реактивации: появление HBsAg или HBeAg, повышение уровней АЛТ или вновь определяемый уровень ДНК ВГВ (*при наличии доступности определения ПЦР*).

Ведение отдельных групп

Беременные женщины

Лечение проводится на общих основаниях: Тенофовир 300 мг 1 раз/день, который является предпочтительным и назначается при уровне ДНК ВГВ выше 10^7 МЕ/мл.

ПЭГ- ИФН противопоказаны в течение всей беременности.

Дети

ХГВ у детей протекает бессимптомно, поэтому показания к лечению должны быть очень тщательно оценены.

Показания для начала лечения:

- ✓ Дети с повышенным уровнем АЛТ в 2 раза выше нормы в течение последних 6 мес.
- ✓ Для детей с иммунной активностью или реактивной фазой, из семейных очагов ВГВ-инфекции, положительным семейным анамнезом в отношении заболеваний печени, особенно ГЦК.

Препараты, рекомендованные для лечения ХГВ у детей, ранее не получавших лечение¹

- ✓ Тенофовир, 300 мг, один раз в сутки, детям в возрасте 12 лет и старше, с массой тела не менее 35 кг.

- ✓ Энтекавир, раствор для перорального применения, детям в возрасте 2 лет и старше, с массой тела 10 - 30 кг. Дети с массой тела >30 кг должны получать 10 мл (0,5 мг) раствора для перорального применения или одну таблетку 0,5 мг один раз в сутки. Рекомендованная доза раствора Энтекавира для перорального приема в зависимости от массы тела: 10-11 кг-3 мл, 12-14 кг-4 мл, 15-17 кг-5 мл, 18-20 кг-6 мл, 21-23 кг-7мл, 24-26 кг-8мл, 27-29 кг-9мл, > 30 кг-10 мл.

Лечение пациентов с ко-инфекцией ВГВ/ВИЧ 1

В качестве предпочтительного выбора для начала АРТ у взрослых, подростков и детей в возрасте 3 лет или старше с ко-инфекцией ВГВ/ВИЧ рекомендуется использовать комбинированный препарат с фиксированными дозами: тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) + эфвиренз. (А)

Пациенты с ХВГВ, получающие ПВТ подлежат мониторингу для оценки прогрессирования заболевания и эффективности терапии до, вовремя и после лечения. При этом, необходимо наблюдение за следующими лабораторными показателями:

- ✓ уровень АЛТ и АСТ, ДНК ВГВ (*если возможно определение ДНК ВГВ*), HBsAg и HBeAg;
- ✓ результаты неинвазивных тестов (индекс APRI или FibroScan) для оценки возникновения цирроза у лиц с первоначальным отсутствием цирроза.

Рекомендуется по меньшей мере ежегодный мониторинг всем пациентам

- с ХВГВ, не получающим ПВТ;
- без симптомов цирроза печени.

Более частый мониторинг необходим (В)

- лицам с более продвинутой стадией заболевания: компенсированный или декомпенсированный цирроз;
- и лицам с сопутствующей ВИЧ-инфекцией;
- при возникновении проблем с соблюдением режима лечения и после прерывания лечения;
- каждые 3 месяца в течение первого года ПВТ, для оценки приверженности к лечению и ответа на лечение;
- при наличии возможности - динамическая эластография - каждые 6-12 мес ;
- УЗИ гепатобилиарной системы и определение показателя альфа-фетопротеина для проведения скрининга на ГЦК каждые – 6 мес.

Мониторинг токсичности тенофовира и энтекавира

- При проведении длительной терапии тенофовиром или энтекавиром необходимо ежегодно проводить мониторинг функции почек, а также тщательный мониторинг роста у детей. (В)
- До начала противовирусной терапии всем пациентам следует исследовать функцию почек и оценить исходный риск почечной дисфункции.

- Факторы, ассоциирующиеся с повышенным риском развития дисфункции почек, включают: декомпенсированный цирроз, КлКр <50 мл/мин, пожилой возраст, индекс массы тела (ИМТ) <18,5 кг/м² (или вес тела <50 кг), плохо контролируемую гипертензию, протеинурию, неконтролируемый диабет, активный гломерулонефрит, одновременный прием нефротоксичных препаратов или усиленного ингибитора протеазы (ИП) для лечения ВИЧ-инфекции и трансплантацию паренхиматозного органа.

Мониторинг элиминации вируса ГВ проводится при наличии доступности ПЦР (дополнительно к вышеупомянутым анализам):

- после получения отрицательного результата на ДНК ВГВ методом количественного ПЦР - тестировать на качественный ПЦР;
- после получения отрицательного результата качественного ПЦР – тестировать на HBsAg;
- после получения отрицательного результата на HBsAg–тестировать на anti-HBs (последний появляется через 12 недель после исчезновения HBsAg).

Показание для длительного мониторинга

Проводится долгосрочный мониторинг с целью определения возможной необходимости назначения ПВТ, для предупреждения прогрессирования заболевания печени в будущем пациентам, которым противовирусная терапия не рекомендуется или отложена. К ним относятся лица:

- без клинических доказательств наличия цирроза печени (или с индексом APRI ≤ 2 у взрослых), при стабильно нормальных уровнях АЛТ и низким уровнем репликации ВГВ (ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл), независимо от статуса по HBeAg или возраста (А);
- без цирроза, в возрасте ≤ 30 лет, при уровнях ДНК ВГВ >20 000 МЕ/мл, но со стабильно нормальными уровнями АЛТ (А);
- без цирроза, в возрасте ≤ 30 лет, с отрицательным HBeAg, при уровнях ДНК ВГВ в диапазоне 2000 - 20 000 МЕ/мл или периодически повышенных уровнях АЛТ (В).

Хронический вирусный гепатит В с дельта агентом

Определение

Хронический вирусный гепатит В с дельта агентом (ХВГD) - хроническое инфекционное воспалительно-некротическое заболевание печени, связанное с персистенцией вируса гепатита В и D более 6 месяцев.

Шифр по МКБ-10: Хронический гепатит В с дельта агентом - B18.0

Лабораторные критерии ХВГD

Неспецифические лабораторные исследования:

Неспецифические лабораторные исследования:

- на цитолиз гепатоцитов: АЛТ, АСТ,
- холестаза: ГГТ, щелочная фосфатаза, билирубин,

- мезенхимальное воспаление печени: тимоловая проба, лейкоцитоз, СОЭ,
- нарушение белкового обмена: гипопропротеинемия, гипоальбуминемия,
- нарушение свертывающей системы крови: ПВ, ПТИ, МНО.

Специфические лабораторные исследования (А):

Серологические (ИФА)

- Определение антигенов (HBsAg, HBeAg) и антител (Anti-HBc IgM и IgG).
- В случае положительных маркеров на ВГВ обязательно обследовать на антитела к ВГD класса IgG, IgM.

Молекулярные (ПЦР) (А).

- * Исследование на ДНК ВГВ (см. стр. 17, настоящего протокола),
- * Исследование на РНК ВГD.

Показания для качественного определения РНК ВГD:

- наличие положительного результата исследования на антитела ВГD методом ИФА;
- ранняя диагностика реинфекции после трансплантации печени;
- хронический гепатит неуточненной этиологии;
- мониторинг эффективности лечения ВГD противовирусными средствами.

Показания для количественного определения РНК ВГD:

- при обнаружении РНК ВГD качественным методом ПЦР;
- определение степени вирусной нагрузки ВГD перед началом противовирусной терапии;
- оценка эффективности противовирусного лечения ВГD.

Инструментальные методы диагностики (см. стр. 18, 19 настоящего протокола)

- УЗИ печени;
- динамическая эластография.

Оценка степени фиброза и цирроза печени (см. стр. 19 настоящего протокола)

Лечение хронического вирусного гепатита В с дельта агентом

Целью ПВТ ХВГ D является:

- подавление репликации ВГВ и ВГ D;
- предотвращение прогрессирования заболевания и развития цирроза печени, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы.

Противовирусный препарат, рекомендуемый для лечения ХВГ D: ПЭГ-ИФН (А).

При суперинфекции ВГD:

- Пегилированный интерферон $\alpha 2a$ в дозе 120-180 мкг, подкожно, 1 раз в неделю длительностью 48 недель,
- Пегилированный интерферон $\alpha 2b$ – 1,5 мг/кг, подкожно, 1 раз в неделю длительностью 48 недель.

Аналоги нуклеозидов (дополнительно к ИФН при ко-инфекции ВГD):

- Энтекавир – по 0,5 мг, перорально, 1 раз в день длительно,

- Тенофовир – по 300 мг, перорально, 1 раз в день длительно.

Подходы к ПВТ ХВГД

- Применение аналогов нуклеозидов/нуклеотидов не дало положительных результатов, но лечение этими препаратами может быть назначено пациентам с наличием активной репликации вируса гепатита В, с постоянным или перемежающимся уровнем вирусной нагрузки ДНК ВГВ выше 2000 МЕ/мл. (при доступности ПЦР).

Мониторинг за пациентами с ХВГД

Пациенты с ХВГД, не получающие противовирусное лечение:

- при нормальном уровне АЛТ - каждые 6 мес., при повышенном уровне АЛТ - каждые 3 мес.
- Динамическая эластография (*при доступности*) и УЗИ - каждые 6 месяцев.
- При повышении уровня АЛТ в 2 раза выше ВГН нормы последние 3-6 мес, фиброза печени, положительного семейного анамнеза по ГЦК – решить вопрос о начале ПВТ.

Пациенты, получающие ИФН препараты

- В ходе лечения на 3-6-12 месяце ПВТ, путём определения уровня РНК ВГД (С).

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Острый вирусный гепатит С

Острый вирусный гепатит С (ОВГС) – инфекционное заболевание, характеризующееся началом болезни с симптомов острого гепатита, повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в десять раз выше верхней границы нормы и наличием антител к вирусу гепатита С, класса Ig М или РНК ВГС, при отсутствии антител к ВГС⁴. В большинстве случаев ОВГС протекает бессимптомно, желтушная форма гепатита регистрируется в 15-17%.

Шифр по МКБ-10: Острый вирусный гепатит С - В17.1

Клинические критерии ОВГС⁵

Инкубационный период: 6 - 12 недель, редко может удлиняться до 20 недель.

Клинические признаки/симптомы острого гепатита⁴

- Проявления острого вирусного заболевания: недомогание, утомляемость, лихорадка.
- Клиника поражения печени: анорексия, тошнота, желтуха, болезненность в правом верхнем квадранте живота, насыщенная моча.

Особенности течения

- Около 30% пациентов имеют клинические проявления заболевания в виде умеренной слабости, артралгии и/или желтухи с транзиторным повышением аминотрансфераз, преимущественно АЛТ.
- В отсутствие лечения у 15-45% инфицированных лиц в течение 6 месяцев после заражения наблюдается спонтанное разрешение острой инфекции с исчезновением вируса из организма.
- Первые 20 лет после инфицирования вирус ГС может персистировать без выраженной активности.
- Прогрессия фиброза печени может наступить между 20–40 годами от момента инфицирования.
- Фульминантный гепатит развивается очень редко.

Факторы, оказывающие отрицательное влияние на естественное течение ВГС:

возраст более 40 лет к моменту инфицирования, мужской пол, раса (*не европейская*), злоупотребление алкоголем, ожирение, нарушение обмена железа, метаболический синдром.

Внепеченочные проявления:

- синдром Шегрена, характеризующийся сухостью глаз и сухостью во рту;
- заболевания почек (гломерулонефрит);
- сердечно-сосудистые заболевания;
- кожные заболевания: плоский лишай и поздняя порфирия кожи, характеризующаяся появлением сыпи под действием солнечных лучей;
- артрит, артралгия;
- болезни щитовидной железы;
- васкулит;
- криоглобулинемия.

Критерии степени тяжести ОВГС⁶ (идентичны с критериями тяжести при ОВГВ, см. таблицу 3, стр. 10 настоящего проткола)

Лабораторные критерии ОВГС

Неспецифические лабораторные исследования:

АЛТ, АСТ, общий билирубин и фракции, тимоловая проба.

При повышении неспецифических показателей функции печени необходимо провести специфические исследования.

Специфические лабораторные исследования:

ИФА на антитела к ВГС класса IgM - является диагностическим тестом первой линии при диагностике ОВГС (А).

Антитела Ig M к ВГС, выявляются в сыворотке крови обычно спустя три месяца после инфицирования (90%), иногда могут появиться позже девяти месяцев.

При наличии подозрения на ОВГС и отрицательного результата ИФА на антитела класса IgM к ВГС (особенно у пациентов с иммунодефицитом и получающих иммуносупрессивную терапию, в случае диализных пациентов и перед трансплантацией печени) необходимо:

- повторить ИФА на антитела класса IgM к ВГС через три месяца, т.к. вначале болезни – в периоде “серологического окна ” уровень антител может быть очень низким и результаты исследования будут отрицательными (А);
- и/или провести анализ на ПЦР, качественным методом (А);

Лечение острого вирусного гепатита С

Противовирусная терапия пациентов с острым гепатитом С⁷

в течение 12 недель может применяться монотерапия PegIFN- α (PegIFN- α 2a, 120-180 мкг в неделю, или PegIFN- α 2b, 1,5 мкг/кг в неделю), при этом до 90% пациентов, получивших лечение, достигают устойчивого вирусологического ответа (УВО) (А).

У пациентов с острым гепатитом С с ВИЧ-инфекцией

- терапия PegIFN- α 2a, 120-180 мкг в неделю, или PegIFN- α 2b, 1,5 мкг/кг в неделю должна применяться в комбинации с ежедневным приемом рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (для пациентов с массой тела <75 кг 1000 мг/сут, при ≥ 75 кг - 1200 мг/сут) в течение 24 недель (В);
- несмотря на отсутствие данных, у этих пациентов могут применяться без IFN схемы – ПППД, так как ожидаются высокие показатели УВО.

Примечание: назначать с учетом противопоказаний к применению PegIFN.

Показания для госпитализации и общие рекомендации по ведению пациентов с ОВГС идентичны с таковыми при ОВГВ (стр. 14, настоящего протокола).

Хронический вирусный гепатит С-Хроническая ВГС-инфекция

Хронический вирусный гепатит С (Х ВГС) – хроническое заболевание печени, связанное с персистенцией вируса гепатита С длительностью 6 и более месяцев, характеризующееся отсутствием признаков острого гепатита, наличием антител к вирусу гепатита С, класса Ig G и РНК ВГС⁴.

Клинические критерии диагностики⁵

Большинство пациентов с ХВГС не предъявляют жалобы, не имеют клинических признаков болезни и выявляются при обследовании по поводу хронического заболевания печени или скринингового исследования.

В некоторых случаях отмечаются:

- утомляемость (от лёгкой до изнуряющей), депрессия, эмоциональная лабильность;
- снижение аппетита, тошнота, боли в животе, расстройство пищеварения;
- головные боли, боли в мышцах или суставах; внепеченочные проявления (см. ОВГС).

Лабораторные критерии диагностики (А):

Неспецифические лабораторные исследования:

АЛТ, АСТ, общий билирубин и его фракции, тимоловая проба.

Специфические лабораторные исследования:

Серологические:

- антитела к ВГС класса IgG обнаруживаемые методом ИФА - являются диагностическим тестом первой линии при диагностике ХВГС и свидетельствуют об инфицированности;

Молекулярно-генетические (при доступности):

ПЦР – качественные тесты, позволяющие выявить вирусы в крови - РНК ВГС, используется при постановке диагноза, в конце и после противовирусной терапии, для оценки её эффективности.

ПЦР – количественные тесты, используемые для определения количества РНК ВГС – степени вирусной нагрузки. Используется перед началом, в течение противовирусной терапии, для оценки её эффективности.

Генотипирование – позволяет определить генотип (субтип) ВГС, который необходим для выбора схемы противовирусной терапии.

Оценка степени фиброза и цирроза печени:

- биопсия печени (см. стр. 18, настоящего протокола),
- неинвазивные тесты, основанные на анализе крови, динамическая эластография, основанная на визуальных методах обследования печени - (см. стр. 19, настоящего протокола).

Неинвазивные тесты, основанные на анализе крови

К ним относятся:

APRI - сывороточный тест, основанный на индексе соотношения уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) и числа тромбоцитов.

$$\text{Методика подсчета APRI} = \frac{\left(\frac{\text{АСТ(МЕ/л)}}{\text{АСТ ВГН(МЕ/л)}} \right) \times 100}{\text{число тромбоцитов (10}^9 \text{/л)}}$$

Оценка результатов исследования APRI теста для выбора стратегии лечения⁵

- Для пациентов с показателем APRI со значениями выше пороговой величины > 1,5 - лечение является приоритетным, поскольку для них будет характерна высокая вероятность (94%) наличия цирроза печени на стадии F4.
- Для пациентов с показателем APRI ниже порогового значения < 0,5

- лечение можно отложить, поскольку вероятность наличия у них выраженного фиброза печени (F2 и выше) низка (18%), и поэтому им показаны периодическое подтверждение диагноза и повторное обследование.

- Для пациентов со значениями APRI в интервале между высокими и низкими пороговыми величинами (0,5-1,5) можно, либо, проводить повторное тестирование через каждые один-два года, либо, если позволяют ресурсы, начинать лечение.

FIG-4 (см. стр. 18, настоящего протокола).

Лечение хронического вирусного гепатита С^{4,5}

Противовирусная терапия

Цели и конечные точки противовирусной терапии⁸

- Целью противовирусной терапии (ПВТ) ХВГС является предотвращение цирроза печени, декомпенсации цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), тяжелых внепеченочных проявлений и смерти (А).
- Конечной точкой ПВТ является отсутствие вируса гепатита С (РНК) при исследовании крови чувствительным методом ПЦР (<15 МЕ/мл) через 12 недель (РВО 12) и 24 недели (УВО 24) после завершения лечения (А).

Основные принципы ПВТ

Показания к ПВТ

- Всех пациентов с компенсированным или декомпенсированным хроническим поражением печени, вызванным ХГС, как получавших, так и не получавших лечение ранее, следует рассматривать как кандидатов на ПВТ (А).
- Лечение пациентов с выраженным фиброзом или циррозом (F3–F4 по шкале METAVIR) должно быть приоритетным (А).
- Пациенты с декомпенсированным циррозом (класс В и С по шкале Чайлд-Пью) должны безотлагательно получать лечение препаратами прямого противовирусного действия (ПППД). (А)
- Лечение должно быть приоритетным, независимо от стадии фиброза, у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ или ВГВ, у больных в пред- и посттрансплантационных условиях, а также, с клинически значимыми внепечёночными проявлениями (например, криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С, нефропатия, ассоциированная с иммунным комплексом ХГС и неходжкинская В-клеточная лимфома) и у пациентов, с изнуряющей усталостью (А).
- Лечение должно быть приоритетным, независимо от стадии фиброза у пациентов в группе риска передачи ХГС, включая лиц, активно употребляющих инъекционные наркотики, мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами, связанные с сексуальными практиками высокого риска, женщин детородного возраста, желающих забеременеть, гемодиализных пациентов и лиц, находящихся в местах заключения (В).
- Лечение оправдано для пациентов с умеренным фиброзом (F2 по шкале METAVIR). (А)

- У пациентов, без поражений или с менее тяжелыми поражениями печени (*F0–F1 по шкале METAVIR*) и без вышеприведенных внепеченочных проявлений, показания и сроки терапии могут быть индивидуализированы (В).
- Лечение **не рекомендовано** для пациентов с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, обусловленной, не связанными с печенью, сопутствующими заболеваниями (В).

Факторы, которые необходимо учитывать при определении приоритетов для ПВТ

- *Повышенный риск летального исхода:*
 - выраженный фиброз и цирроз печени,
 - состояние после пересадки печени.
- *Риск ускоренного развития фиброза:*
 - ко-инфекция с ВИЧ или ВГВ,
 - метаболический синдром,
 - злоупотребление алкоголем.
- *Внепеченочные проявления и признаки поражения органов-мишеней:*
 - выраженная утомляемость, нарушающая жизнедеятельность,
 - васкулит и лимфопролиферативные расстройства.
- Значительные психо-социальные нарушения вследствие стигмы, дискриминации, страха передачи заболевания другим лицам.
- *Максимальное сокращение частоты случаев заболевания среди:*
 - ЛУИН,
 - МСМ,
 - лиц, содержащихся в местах лишения свободы,
 - секс-работники,
 - женщины детородного возраста,
 - медицинские работники.

Схемы ПВТ

Таблица 8

Схемы ПВТ пациентов с ХВГС, в зависимости от генотипа вируса ГС (без цирроза, ранее не получавших ПППД и/или не ответивших на PegIFN и Рибавирин)

	Даклатасвир 60 мг/ Софосбувир 400 мг	Ледипасвир 90 мг/ Софосбувир 400 мг	Софосбувир 400 мг/ Рибавирин *
Генотип 1	12 недель	12 недель	
Генотип 2			12 недель
Генотип 3	12 недель		24 недель
Генотип 4	12 недель	12 недель	
Генотип 5		12 недель	
Генотип 6		12 недель	

Альтернативная схема при генотипе 2: Софосбувир 400 мг/Даклатасвир 60 мг в течение 12 недель.

* Рибавирин – ежедневно в дозе, зависящей от массы тела: <75 кг — 1000 мг, ≥75 кг — 1200 мг.

Противопоказания/предостережения при лечении ПППД

Лекарственное средство	Противопоказания/предостережения
Ледипасвир/ софосбувир	Одновременный прием амиодарона Индукторы Р-гликопротеина (Р-gp) Почечная недостаточность (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м2)
Даклатасвир	Индукторы или ингибиторы СYP3A
Софосбувир	Одновременный прием амиодарона (следует также соблюдать осторожность при совместном применении с бета-блокаторами) Почечная недостаточность (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м2)

P.S. более подробно с информацией можно ознакомиться на регулярно обновляемом сайте www.hep-druginteractions.org

Противопоказания к терапии рибавирином

Абсолютные противопоказания:

- беременность или нежелание использовать средства контрацепции,
- кормление грудью,
- тяжелые сопутствующие заболевания, в том числе тяжелые инфекции,
- плохо контролируемая сердечная недостаточность,
- хроническая обструктивная болезнь легких,
- гиперчувствительность к рибавирину в анамнезе,

Относительные противопоказания:

- отклонения гематологических показателей:
 - Hb \leq 100 г/л,
 - снижение количества нейтрофилов $<1,5 \times 10^9$ /л,
 - снижение количества тромбоцитов $<90 \times 10^9$ /л,
- уровень креатинина в сыворотке крови $>1,5$ мг/дл,
- гемоглобинопатии (серповидно-клеточная анемия или талассемия,)
- клинически выраженная коронарная недостаточность.

Коррекция дозы рибавирина

- Развитие анемии относится к распространенным, предсказуемым побочным эффектам терапии рибавирином и часто обуславливает необходимость коррекции дозы.
- Уменьшение дозы рибавирина с 800–1000 мг/день (в зависимости от массы тела пациента и генотипа ВГС) до 600 мг/день необходимо при снижении уровня гемоглобина ниже 100 г/л.
- При снижении уровня гемоглобина менее 85 г/л следует прекратить прием рибавирина. Также дозу рибавирина необходимо уменьшить, если у пациентов со стабильным течением сердечно-сосудистого заболевания в анамнезе наблюдается снижение уровня Hb на 20 г/л и более за любой 4–недельный период. Если же через 4 недели после снижения дозы рибавирина уровень Hb у этих пациентов не достигает 120 г/л, комбинированную терапию следует прекратить.
- Пациентам с почечной недостаточностью также может потребоваться коррекция дозы рибавирина. Рибавирин противопоказан пациентам с рСКФ <50 мл/мин/1,73 м2, а

пациентам, находящимся на гемодиализе, следует снизить дозу до 200 мг ежедневно или три раза в неделю. В этой группе пациентов необходима частая оценка клинических и лабораторных показателей.

- У пациентов с декомпенсированным циррозом печени суточную дозу рибавирина рассчитывают в зависимости от массы тела, либо лечение начинают с 600 мг/день и затем увеличивают дозу, по мере переносимости.

Лекарственные взаимодействия

- При применении ПППД для лечения ХГС возможны многочисленные и сложные лекарственные взаимодействия, особенно когда ПППД применяются в комбинациях без IFN, в связи с чем, необходимо следовать строгим правилам.
- Рекомендации, относительно противопоказаний и корректировки доз можно получить в Приложении 1 настоящего документа и на регулярно обновляемом сайте www.hep-druginteractions.org (B).
- Дневная доза даклатасвира должна быть скорректирована до 30 мг/сут у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих атазанавир/ритонавир и до 90 мг/сут у пациентов, получающих эфавиренз (B).
- Данные о лекарственных взаимодействиях между софосбувиром и антиретровирусными препаратами отсутствуют (A).
- Комбинация софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе может применяться со всеми антиретровирусными препаратами. Однако данная схема, по возможности не должна применяться с комбинациями тенофовир/эмтрицитабин и лопинавир/ритонавир или применяться с осторожностью и с частым мониторингом почечной функции (B).
- Комбинация усиленного ритонавиром паритапревира, омбитасвира и дасабувира не должна применяться с эфавирензом, этравирином или невирапином. Рилпивирин должен применяться с осторожностью, при условии, периодического ЭКГ-мониторинга.

Мониторинг эффективности лечения

- Для мониторинга уровней РНК ХГС во время и после лечения следует использовать ПЦР в режиме реального времени с нижним порогом чувствительности <15 МЕ/мл (A).
- У пациентов, получавших режим ПППД, РНК ВГС следует измерять вначале исследования, на 2-й неделе (оценка соблюдения), 4-й неделе, 12-й/24-й неделе (*в конце лечения у пациентов, получавших ПВТ в течение 12 или 24 недель, соответственно*) и через 12 или 24 недели после окончания терапии (A).

Мониторинг безопасности лечения

- Женщины, способные к деторождению, и/или их партнеры мужского пола, должны применять эффективные средства контрацепции во время лечения с содержанием рибавирина и в течение 6 месяцев после окончания ПВТ (A).
- У пациентов, получавших PegIFN- α и рибавирин, следует оценивать клинические побочные эффекты при каждом визите, в то время как гематологические побочные

эффекты, должны быть оценены на 2-й и 4-й неделе терапии и в 4–8-недельном интервале после этого (А).

- У пациентов, получающих софосбувир, следует регулярно проверять функцию почек (В).
- У пациентов с незначительно выраженным, умеренным или тяжелым поражением почек коррективка дозы софосбувира и ледипасвира или даклтасвира не требуется. В настоящее время не установлена приемлемая доза софосбувира для пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR) <30 мл/ мин/1.73 м² (В).
- У пациентов с незначительно выраженным, умеренным или тяжелым поражением печени (*по шкале Чайлд-Пью*) коррективка дозы софосбувира и ледипасвира или даклтасвира не требуется (В).

Мониторинг лекарственных взаимодействий

- Эффективность и токсичность препаратов, назначаемых для лечения сопутствующих заболеваний, и потенциальные лекарственные взаимодействия подлежат контролю во время лечения (А).
- По возможности, следует приостановить назначение сопутствующих препаратов на период лечения ХГС или заменить взаимодействующий сопутствующий препарат на альтернативный, обладающий меньшим потенциалом взаимодействия (В).

Наблюдение пациентов, достигших УВО, после окончания лечения

- У пациентов без цирроза печени, достигших УВО, следует провести повторное определение АЛТ и РНК ВГС, качественным анализом через 48 недель после окончания лечения. При нормальном значении АЛТ и отрицательном анализе на РНК ХГС их следует снять с наблюдения (В).
- Пациенты с циррозом, и, возможно пациенты с выраженным фиброзом (F3), достигшие УВО, должны проходить ультразвуковое обследование на предмет ГЦК каждые 6 месяцев (В).
- Пациентов с портальной гипертензией и варикозным расширением вен, несмотря на то, что кровотечение из варикозных вен у пациентов после достижения УВО встречается редко (*если дополнительные причины для продолжающегося повреждения печени отсутствуют или устранены*) следует наблюдать и, при необходимости, назначать лечение указанных осложнений (А).
- После достижения УВО контроль повторного инфицирования ХГС посредством ежегодного определения РНК ХГС должен проводиться среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики, или мужчин, имеющих половые связи с мужчинами, с продолжающимся рискованным поведением (В).
- Пациенты, продолжающие употреблять наркотики, не должны исключаться из наблюдения ХГС, на основании предполагаемого риска повторного инфицирования (В).
- Лицам с продолжающимся рискованным поведением следует объяснить риск повторного инфицирования, с целью положительного изменения поведения (В).

Повторное лечение пациентов не достигших УВО, после окончания лечения

- Пациенты, показавшие неудачный ответ на лечение комбинацией PegIFN- α и рибавирина, должны получать повторное лечение как пациенты, ранее не получавшие лечение ПППД, согласно вышеприведенным рекомендациям в зависимости от генотипа ХГС (А).
- Пациенты, показавшие неудачный ответ на *монотерапию софосбувиром* или лечение комбинацией *софосбувира с рибавирином* или *софосбувира с PegIFN- α и рибавирином* могут получать повторное лечение комбинацией:
 - софосбувира и даклтасвира (все генотипы) или
 - софосбувира и ледипасвира (1, 4, 5 и 6-й генотипы) или
 - комбинацией, усиленного ритонавиром паритапревира, омбитасвира и дасабувира (1-й генотип) или
 - усиленного ритонавиром паритапревира с омбитасвиром (4-й генотип) (В).
- Пациенты, показавшие неудачный ответ на лечение комбинацией *софосбувира и даклтасвира* или *софосбувира и ледипасвира*, должны получать повторное лечение в течение 24 недель комбинацией:
 - софосбувира с симепревиrom (1-й и 4-й генотипы),
 - софосбувира с даклтасвиром (2, 3, 5 и 6-й генотипы) или
 - комбинацией софосбувира с ледипасвиром (5 и 6-й генотипы) (В).
- В качестве альтернативы, пациенты без срочной необходимости лечения могут ожидать появления новых данных и/или альтернативных вариантов лечения (А).
- Отсутствуют сведения о полезности тестирования на резистентность ВГС (*т.е. определение мутации последовательностей области воздействия ПППД*) перед повторным лечением пациентов, не ответивших на любые схемы лечения с содержанием ПППД (В).

Ведение особых групп

Беременные женщины

РНК ВГС-позитивный статус беременной женщины не должен влиять на ведение родов или стандартные советы по грудному вскармливанию (В).

Дети и новорожденные (В)

- Новорожденным, родившимся от матерей с положительным тестом анти-ВГС и отрицательным РНК ВГС, тестирование на ВГС не проводят.
- У детей, рожденных от матерей с положительным тестом анти-ВГС и РНК ВГС, тест на анти-ВГС (ИФА) для определения инфицированности проводят в 12 мес. и старше.
- При наличии высокого риска инфицирования ребенка ВГС и необходимости раннего уточнения статуса, тест на РНК ВГС (ПЦР) можно назначить с 2-х мес.
- Детям, родившимся от матерей с ко-инфекцией ВГС и ВИЧ, и новорожденным с положительным анти-ВГС, в 12 месяцев проводят обследование ПЦР на РНК ВГС. В случае положительного результата, необходимо подтвердить в повторном анализе.
- У 20-40% детей с положительным тестом анти-ВГС и отрицательным РНК ВГС в 18 мес. наступает спонтанный клиренс вируса.
- Детям ВГС со средней степенью тяжести и другими инфекциями, лечение необходимо сбалансировать между пользой и риском побочных эффектов (С).

Ко-инфекция ВИЧ

Пациентов следует лечить теми же схемами, следуя тем же правилам, что и для пациентов с моноинфекцией ХГС (В).

Ко-инфекция ВГВ

При значительном уровне репликации HBV (*высокой вирусной нагрузке*) до, в течение или после выведения вируса гепатита С может быть назначена одновременная терапия аналогами нуклеозидов и нуклеотидов HBV (В).

Гемодиализные пациенты

- Гемодиализные пациенты, особенно те, которые являются подходящими кандидатами на трансплантацию почки, должны быть рассмотрены для противовирусной терапии (В).
- Гемодиализные пациенты должны получать лечение ПППД, по возможности, без рибавирина в течение 12 недель для пациентов без цирроза и в течение 24 недель для пациентов с циррозом (В).
- Симепрепир, даклатасвир и комбинация усиленного ритонавиrom паритапревира, омбитасвира и дасабувира выводятся в процессе метаболизма через печень и могут применяться у пациентов с тяжелыми болезнями почек (А).
- До появления новых данных, софосбувир не следует вводить пациентам с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR) <30 мл/мин/1.73 м² или с терминальной стадией почечной недостаточности (В).
- Сведения о необходимости корректировки дозы, рекомендованных ПППД у пациентов, получающих гемодиализ отсутствуют. Данные о безопасных дозах и эффективности для этой популяции отсутствуют. Эти препараты должны применяться с особой осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и только в случае особой угрозы жизни, у пациентов на диализе (В).

Рекомендации ВОЗ по оказанию помощи лицам с ВГС – инфекцией

Всем лицам с ВГС-инфекцией рекомендуется проводить оценку уровня употребления алкоголя и в случае выявления умеренного и высокого уровня предлагать вмешательства по модификации поведения, направленные на сокращение потребления алкоголя. (А)

Примечание: Скрининг-тест для выявления употребления алкоголя, табака и других психоактивных веществ (ASSIST) можно использовать для количественной оценки уровня употребления алкоголя как низкого, среднего или высокого на основе ответов на восемь вопросов скрининга, которые оценивают частоту употребления и наличие проблем, связанных с алкоголем.

Профилактика вирусных гепатитов В и С^{1, 5}

Пути передачи⁵:

Передача, связанная с оказанием медицинской помощи

- Нарушение правил безопасности при переливании крови и ее компонентов, почечном диализе, трансплантации органов и внутривенных инъекциях.
- Переливание крови и ее компонентов, трансплантации органов, тканей, спермы и костного мозга, донированных от инфицированного ВГ пациента.
- Передача инфекции среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики.
- Парентеральное распространение при совместном использовании игл/шприцов среди потребителей инъекционных наркотиков.

Передачи инфекции от матери ребенку

- Передача ВГС наблюдается в 4-8% родов, но частота увеличивается до 10,8-25%, если женщина инфицирована ВИЧ. Передача ВГВ наступает более часто во время или после родов.

Передача половым путём частота увеличивается, если указанный пациент является также ВИЧ-инфицированным или женщина вовлечена в оказание коммерческих секс - услуг.

Группы населения, подверженные повышенному риску ВГВ и ВГС-инфекции

- Лица, употребляющие инъекционные наркотики (ЛУИН).
- Лица, которым были введены зараженные препараты крови, или подвергнувшиеся инвазивным процедурам в медицинских учреждениях с неудовлетворительным соблюдением правил инфекционного контроля.
- Дети, рожденные женщинами, инфицированными ВГС, ВГВ.
- Лица, сексуальные партнеры которых инфицированы ВГС, ВГВ.
- Люди с ВИЧ-инфекцией.
- Лица, употребляющие интраназальные наркотики.
- Лица с татуировками или пирсингом.

Профилактика ВГВ¹

Активной иммунизации - вакцинации подлежат: (А)

- все новорожденные (получают бесплатно);
- взрослые лица, с повышенным риском заражения ВГВ, проживающие в высокоэндемичных районах;
- мужчины, имеющие секс с мужчинами (МСМ);
- лица, употребляющие инъекционные наркотики (ЛУИН);
- пациенты на гемодиализе;
- лица, инфицированные ВИЧ и ВГС;
- половые партнеры носителей ВГВ, которые не имеют серологические маркеры ВГВ;
- лица, пребывающие в исправительных учреждениях;
- медицинские работники (бесплатно получают специалисты, имеющие контакт с кровью);

- студенты старших курсов медицинских ВУЗов и училищ.

Пассивной иммунизация– введению специфического иммуноглобулина против гепатита В подлежат: (А)

- ✓ все новорожденные, родившиеся от HBsAg-позитивных матерей (*параллельно с вакциной против гепатита В, в разные участки тела, в дозе 100 - 200 МЕ*). Это уменьшает вероятность вертикальной передачи вируса на 90% особенно при наличии у матери HBeAg-позитивного ХГВ (А);
- ✓ Высокая эффективность отмечается при введении иммуноглобулина в течение 48 часов, а более чем через 7 дней - эффективность низкая.

Вакцинация против гепатита В младенцев и новорожденных

Все младенцы должны получать первую дозу вакцины против гепатита В как можно раньше, в первые 24 часа после рождения; за первой дозой следуют еще три дозы.

В Кыргызской Республике вакцинация детей против гепатита В, в рамках календаря профилактических прививок, началась в 2000 году (Приказ МЗ КР 107 от 06.04.2010г “О внедрении плановой иммунизации против вирусного гепатита В в КР”). Согласно приказу МЗ КР №117 от 13.03.09г “О введении в республике иммунизации детей пентавалентной вакциной” с 2009г. вакцинация детей против гепатита В проводится пентавакциной (ВГВ-вакцина входит в ее состав: АКДС-ВГВ-ХИБ) в сроках: первые 24 часа после родов (моновакциной ВГВ), в 2 мес., 3,5 мес. и 5 мес. Доза для детей – 0,5 мл (1 доза).

Вакцинация против гепатита В взрослых лиц

Все взрослые, а также лица из групп риска могут получить вакцинацию на платной основе по Закону КР «О реализации Закона КР «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» приказ МЗ КР №800 от 21.12.2001 г. «О реализации постановления Правительства КР №472 от 27.12.2001г. (статья 5) и Приказу МЗ КР №457 от 26.10.2005 г. «О реализации Закона КР «О внесении изменений и дополнений в Закон КР «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней».

Вакцинация взрослых должна проводиться по схеме 0 - 1- 6 месяцев, в дозе 1 мл.

Невакцинированные против гепатита В члены семьи пациента с ВГВ-инфекцией должны иммунизироваться по ускоренной схеме: 0-1- 2 и 12 мес.

При аварийной ситуации вакцинацию необходимо проводить по экстренной схеме – специфический иммуноглобулин против гепатита В, однократно + вакцина: 0-7-21 день и 12 мес.

Тактика экстренной (постэкспозиционной/постконтактной) профилактики

Наличие у пострадавшего вакцинации против ВГВ	Результаты исследования на HBsAg источника заражения	Тактика в отношении пострадавшего
Не привит ранее	положительный	вакцинация по экстренной схеме + иммуноглобулин однократно
	отрицательный	плановая вакцинация

Ранее привит (концентрация антител в момент контакта менее 10 мМЕ/мл)	источник заражения не установлен	вакцинация по экстренной схеме + иммуноглобулин однократно
	положительный	однократная ревакцинация + иммуноглобулин
Ранее привит (концентрация антител в момент контакта защитная, более 10 мМЕ/мл)	отрицательный	однократная ревакцинация
	источник заражения не установлен	однократная ревакцинация
Отсутствие иммунитета после 3 доз вакцины	положительный	мероприятия не проводятся
	отрицательный	однократная ревакцинация + иммуноглобулин
	источник заражения не установлен	однократная ревакцинация или меры не проводятся
	положительный	однократная ревакцинация + иммуноглобулин
	отрицательный	однократная ревакцинация или меры не проводятся
	источник заражения не установлен	однократная ревакцинация + иммуноглобулин

Примечание:

- Мероприятия не проводятся лишь в случае, если имеется документальное подтверждение наличия у пострадавшего анти-НВs в достаточных для защиты концентрациях.
- Уверенность в том или ином показателе может дать лишь документальное подтверждение. Если нет уверенности в том, что человек ранее был привит и был привит правильно, следует исходить из того, что у него нет иммунитета.

Если пострадавший не был привит (не получил полный курс плановых прививок) ранее, если концентрация анти-НВs меньше защитной или определить ее нет возможности, однако известно, что источник вероятного заражения является носителем НВsAg – обязательно используется иммуноглобулин и вводится как минимум одна доза вакцины до выяснения всех необходимых показателей. Профилактика передачи ВГВ от матери ребенку с использованием противовирусной терапии

Показания для лечения беременных женщин с моноинфекцией ВГВ не отличаются от показаний для лечения других взрослых лиц, при этом рекомендуется использовать тенофовир. В настоящее время не рекомендуется использование противовирусной терапии с целью профилактики передачи вируса от матери ребенку.

Профилактика передачи ВГВ и меры по уменьшению прогрессирования болезни у лиц с хроническим гепатитом В

- Основные мероприятия по снижению риска передачи ВГВ:
 - ✓ НВsAg-позитивные лица должны правильно и постоянно использовать презервативы при половых контактах,
 - ✓ если у партнера нет иммунитета, и вакцинация не проводилась, он не должен использовать общие бритвенные лезвия, зубные щетки или другие предметы личной гигиены;
 - ✓ не участвовать в донорстве крови, органов или спермы;
 - ✓ соблюдать стандартные универсальные меры предосторожности при открытых повреждениях кожи или кровотечениях.

- Снижение потребления алкоголя для замедления прогрессирования болезни,
- Вакцинация против гепатита В членов семьи и половых партнеров.

Мониторинг эффективности вакцинации: (В)

Оценку напряженности иммунитета к ВГВ, путём исследования анти-НВs рекомендуется проводить всем вакцинированным лицам через 4-12 недель после введения последней дозы вакцины в последующем – каждые 3 года. Лица, не ответившие серологически, должны быть вакцинированы повторно. (А)

Интерпретация результатов исследования на напряженность иммунитета к ВГВ

- При уровне anti-НВs <10МЕ/л, пациент считается неиммунизированным. Уровень anti-НВs может снижаться до <10 мМЕ/мл после 5-10 лет, но эти лица обычно считаются иммунизированными.
- При уровне anti-НВs ≥10МЕ/л, пациент считается иммунизированным, этот титр антител может быть связан с иммунизацией (95% ответов) или перенесенной естественной НВV- инфекцией.

Рекомендации ВОЗ по профилактике ВГВ и ВГС-в лечебно-профилактических учреждениях:

- гигиена рук: включая хирургическую обработку рук, мытье рук и использование перчаток;
- безопасное обращение с острыми предметами и безопасное удаление отходов;
- безопасная очистка оборудования;
- проверка донорской крови;
- улучшенный доступ к безопасной крови;
- обучение медицинского персонала.

Комплексный пакет мер, разработанный ВОЗ, УНП ООН и ЮНЭЙДС по профилактике, лечению и оказанию помощи, в связи с ВИЧ-инфекцией у ЛУИН:

- предоставление стерильного оснащения для инъекций, включая иглы, шприцы и другие принадлежности для введения наркотиков;
- опиоидная заместительная терапия и другие виды лечения наркозависимости;
- консультирование и тестирование на ВИЧ;
- антиретровирусная терапия;
- профилактика и лечение инфекций, передаваемых половым путем;
- программы предоставления презервативов для лиц, употребляющих инъекционные наркотики, и их половых партнеров;
- информация, просветительные мероприятия и коммуникации, специально предназначенные для лиц, употребляющих инъекционные наркотики, и их половых партнеров;
- профилактика (включая вакцинацию), диагностика и лечение вирусного гепатита;
- профилактика, диагностика и лечение туберкулеза.

Рекомендации ВОЗ по предупреждению ВГВ и ВГС-инфекции среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики (дополнительно к предыдущему перечислению):

- предложить людям, употребляющим инъекционные наркотики проведение быстрого курса вакцинации против гепатита В;
- предложить людям, употребляющим инъекционные наркотики стимулы для повышения обращаемости и прохождения полного курса вакцинации против гепатита В;
- внедрять программы по предоставлению стерильных игл и шприцев для лиц, употребляющих инъекционные наркотики, в которых также предоставляются шприцы с малым "мертвым" объемом;
- предложить людям, употребляющим инъекционные наркотики мероприятия по принципу "равные, обучают равных" для снижения заболеваемости вирусным гепатитом;
- предложить заместительную опиоидную терапию для лечения опиоидной зависимости; уменьшить распространение рискованного поведения в отношении инфицирования ВГС и передачи ВГС при употреблении инъекционных наркотиков; повысить приверженность лечению ВГС-инфекции.

Рекомендации ВОЗ по профилактике передачи ВГС и ВГВ-инфекции при сексуальных контактах:

- пропаганда правильного и постоянного использования презервативов;
- проведение регулярного скрининга среди секс-работников на ВГС и ВГВ-инфекции;
- проявлять особое внимание к реализации стратегий по проведению намеренной иммунизации против гепатита среди секс-работников в условиях, где полный охват младенцев иммунизацией еще не достигнут;
- комплексные меры, направленные на ликвидацию дискриминации и гендерного насилия и расширение доступа к медицинским и социальным службам для уязвимых лиц.

Скрининг на ВГС рекомендуется⁵:

- лицам, входящим в состав групп населения с высоким уровнем распространенности ВГС или подвергавшимся в прошлом риску инфицирования ВГС (*практиковавшим рискованные формы поведения*) рекомендуется предлагать серологическое тестирование на ВГС (А);
- категории лиц с высокой распространенностью ВГС-инфекции или с наличием в анамнезе контактов с инфекцией и/или рискованного поведения;
- лицам, получившим медицинскую или стоматологическую помощь в медицинских учреждениях, где применяемые методики не отвечают стандартам инфекционного контроля;
- лицам, получавшим переливание крови и ее компонентов, до внедрения серологического обследования доноров крови на ВГС, или в странах, где не проводится плановое серологическое обследование донорской крови на ВГС;
- лицам, употребляющим инъекционные наркотики (ЛУИН);

- лицам, перенесшим косметические процедуры, такие как татуировки, пирсинг или скарификация кожи, в учреждениях, где применяемые методики не отвечают стандартам инфекционного контроля;
- детям, рожденным от женщин, инфицированных ВГС;
- лицам, живущим с ВИЧ;
- лицам, которые используют/использовали интраназальные наркотики;
- заключенным и лицам, ранее находившимся в местах лишения свободы.

Рекомендации ВОЗ по скринингу на ВГВ:

скринингу подлежат все лица, включенные в «Скрининг ВГС» и дополнительно лица, имеющие бытовые и сексуальные контакты с пациентами ХГВ.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПАРЕНТАРАЛЬНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Цирроз печени

Определение

Цирроз печени – это продвинутая стадия заболевания печени, характеризующаяся обширным фиброзом, появлением узелковых уплотнений ткани печени, изменениями её архитектоники и нарушением печеночного кровообращения.

Этиология цирроза печени (ЦП) может быть самая разнообразная. В данном Клиническом протоколе мы рассматриваем ЦП, развившийся в исходе вирусных гепатитов В, С и D.

Классификация по МКБ-10

K74 Фиброз и цирроз печени

K74.0 Фиброз печени

K74.1 Склероз печени

K74.3 Первичный билиарный цирроз

K74.4 Вторичный билиарный цирроз

K74.5 Билиарный цирроз неуточненный

Классификация цирроза печени

- Компенсированный – класс А по Чайлд-Пью (билирубин <2 мг/дл, альбумин >3,5 г/л, протромбиновый индекс 60-80%, отсутствуют печеночная энцефалопатия и асцит).
- Субкомпенсированный - класс В по Чайлд-Пью (билирубин 2-3 мг/дл, альбумин 2,8-3,4 г /л, протромбиновый индекс 40-59%, печеночная энцефалопатия I-II ст., асцит небольшой, транзиторный).
- Декомпенсированный цирроз - проявление клинических осложнений цирроза, включая желтуху, асцит, спонтанный бактериальный перитонит, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, печеночную энцефалопатию, сепсис и почечную недостаточность. Класс С по Чайлд-Пью: билирубин >3 мг/дл, содержание альбумина <2,7 г/л, протромбиновый индекс <39%, печеночная энцефалопатия III-IV ст., асцит).

Классификация степени тяжести цирроза печени по Чайлду-Пью

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Асцит (тяжесть)	Нет	Небольшой	Умеренный/большой
Энцефалопатия	Нет	I-II	III-IV
Уровень билирубина (мг/дл)	<2,0	2-3	>3
Уровень альбумина (г/л)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Протромбиновое время (с)	1-3	4-6	>6,0

* сумма баллов: Класс А - 5-6 баллов; Класс В - 7-9 баллов, Класс С - 10-15 баллов.

Все лица с циррозом должны пройти скрининг на ГЦК. Кроме того, необходимо изучить семейный анамнез на предмет ГЦК и анамнез в отношении приема лекарственных препаратов.

Синдромы при циррозе печени:

- астенический синдром;
- синдром холестаза: кожный зуд, желтуха;
- синдром портальной гипертензии: варикозное расширение вен пищевода, желудка, прямой кишки, гепато-спленомегалия, асцит;
- геморрагический синдром;
- асцитический синдром;
- гепато-ренальный синдром;
- печеночная энцефалопатия.

Лабораторные критерии диагностики цирроза печени (ЦП):

- развернутый анализ крови с подсчётом тромбоцитов. Для ЦП характерны: лейкопения, лимфоцитопения, тромбоцитопения, макроцитоз, анемия;
- биохимические анализы крови: повышение уровня билирубина, за счёт прямой фракции, повышение АЛТ/АСТ, ЩФ и снижение содержания альбумина.
- коагулограмма: снижение ПТИ, удлинение протромбинового времени.

Инструментальная диагностика:

- УЗИ: увеличение/уменьшение печени, изменение эхогенности паренхимы, увеличение селезенки, расширение сосудов портальной системы, асцит, венозные коллатерали;
- динамическая эластография – определение степени фиброзирования, эластичности печени;
- ЭГДС: варикозное расширение вен пищевода и желудка.
- неинвазивные исследования на фиброз и цирроз: APRI, Fib-4

Таблица 10

Пороговые значения неинвазивных тестов для определения выраженного фиброза и цирроза

	APRI (низкое пороговое значение)	APRI (высокое пороговое значение)	FIB-4	ФиброТест	Динамическая эластография (FibroScan)
Цирроз (F4 по	1.0	2.0	-	0.32-0.48	>11–14 кПа

шкале METAVIR					
Выраженный фиброз ($\geq F2$)	0,5	1,5	1,45 (низкое)	0.58–0,75	>7–8,5 кПа
			3,25 (высокое)		

- кПа - килопаскаль

Осложнения цирроза печени:

- печеночная энцефалопатия;
- кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка;
- асцит (с инфицированием асцитической жидкости или без него);
- гепато-ренальный синдром;
- спонтанный бактериальный перитонит (СПБ);
- синдром гиперспленизма;
- тромбоз портальной (ТВВ) и селезеночной (ТСВ) вен.

Оценка для определения необходимости трансплантации печени по шкале MELD

(Модель для терминальных стадий заболевания печени, США, 2002)

$$\text{MELD} = 9,57 \times \ln(\text{уровень креатинина}) + 3,78 \times \ln(\text{уровень общего билирубина}) + 11,2 \times (\text{МНО}) + 6,43$$

Правила расчета: минимальное значение для любой их трех переменных – 1 мг/дл, максимально возможный уровень креатинина – 4 мг/дл, максимальное значение для индекса MELD – 40. Имеются также on-line калькуляторы.

Противовирусное лечение цирроза печени в исходе ХГВ

В качестве приоритета – противовирусное лечение должно назначаться всем людям с клинически подтвержденным компенсированным или декомпенсированным циррозом печени (или с индексом APRI > 2 у взрослых) независимо от возраста, статуса по HBeAg, уровней АЛТ или ДНК ВГВ.

При отсутствии подтверждения цирроза печени (или при индексе APRI ≤ 2 у взрослых):

- лечение назначается, если возраст > 30 лет и отмечается стойкая активность АЛТ, и высокий уровень репликации ВГВ (ВН по ДНК ВГВ > 20 000 МЕ/мл), независимо от статуса по HBeAg;
- лечение проводится аналогами нуклеоз(т)идов: энтекавир, тенофовир (см. лечение ХГВ, настоящего Протокола);
- препараты ИФН не показаны в лечении цирроза печени;
- противовирусная терапия может вдвое затормозить прогрессирование заболевания и снизить показатели смертности + способствовать регрессии фиброза;
- выбор целенаправленной ПВТ является экономически эффективным подходом;
- ПВТ АН безопасно даже при декомпенсированном циррозе;
- в условиях, когда возможным выбором лечения является пересадка печени, подавление репликации ДНК ВГВ также будет снижать риск рецидива гепатита В после пересадки.

Схемы ПВТ пациентов с циррозом печени в исходе ХВГС в зависимости от генотипа вируса ГС (ранее не получавшихПППД и/или не ответивших на PegIFN и Рибавирин)

	Даклатасвир 60 мг/ Софосбувир 400 мг	Даклатасвир 60 мг/ Софосбувир 400 мг/ Рибавирин*	Ледипасвир 90 мг/ Софосбувир 400 мг	Ледипасвир 90 мг/ Софосбувир 400 мг/ Рибовирин*	Софосбувир 400 мг/ Рибавирин *
Генотип 1	24 недель	12 недель	24 недель	12 недель	
Генотип 2					16 недель
Генотип 3		24 недель			
Генотип 4	24 недель	12 недель	24 недель	12 недель	
Генотип 5			24 недель	12 недель	
Генотип 6			24 недель	12 недель	

Альтернативная схема при генотипе 2: Софосбувир 400 мг/Даклатасвир 60 мг в течение 12 недель.

* Рибавирин - ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела: <75 кг — 1000 мг, ≥75 кг — 1200 мг.

Печеночная энцефалопатия

Печеночная энцефалопатия – комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих как у больных с хроническими заболеваниями печени, так и у пациентов с фульминантным острым гепатитом в результате печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови.

Классификация:

тип А – печеночная энцефалопатия в результате острой печеночной недостаточности;

тип В – портосистемное шунтирование в отсутствие цирроза печени;

тип С – печеночная энцефалопатия у больных циррозом печени.

Проявления печеночной энцефалопатии:

Формы	Проявления
Минимальная (латентная печеночная энцефалопатия)	Отсутствие субъективной и объективной клинической симптоматики. Отсутствие изменений при регистрации спонтанной электроэнцефалограммы
Рецидивирующая	Служит причиной госпитализаций. Наличие триггерных факторов: повышенное потребление белка (богатая белком диета), желудочно-кишечное кровотечение; повышенный катаболизм белка (дефицит альбумина, обширные гематомы, лихорадка, хирургические вмешательства, инфекции, гиперглюкагонемия);

факторы, снижающие детоксикационную функцию печени (алкоголь, лекарственные препараты, инфекции, запор);
увеличение α -фактора некроза опухоли;
связывание ГАМК-рецепторов (препараты: бензодиазепины, барбитураты, фенотиазины);
метаболические нарушения (ацидоз, азотемия, гипогликемия);
электролитные нарушения (уменьшение концентрации калия, натрия, магния в сыворотке крови, увеличение содержания марганца);
циркуляторные нарушения (гиповолемия, гипоксия);
подавление синтеза мочевины (диуретики, уменьшение уровня цинка, ацидоз).

Хроническая персистирующая Наблюдается у больных с выраженными портосистемными коллатеральями, в том числе созданными в результате хирургического вмешательства.
Наличие типичной психоневрологической симптоматики, проявляются симптомы миелопатий – атаксия, хореоатетоз, параплегия (необратимые нарушения, приводящие к церебральной атрофии и деменции).

Таблица 13

Стадии печеночной энцефалопатии

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус, поведение	Неврологический статус
Минимальная (латентная)	Не изменено	Не изменен	Изменения психометрических тестов
Стадия 1 (легкая)	Сонливость, нарушение ритма сна	Снижение внимания, концентрации, забывчивость	Мелкоразмашистый тремор (астериксис), изменение почерка
Стадия 2 (средняя)	Летаргия или апатия	Дезориентация, неадекватное поведение	Астериксис, атаксия
Стадия 3 (тяжелая)	Сомноленция, дезориентация	Дезориентация, агрессия, глубокая амнезия	Астериксис, повышение рефлексов, спастичность
Стадия 4 (кома)	Отсутствие сознания и реакции на боль	Отсутствует	Арефлексия, потеря тонуса

Таблица 14

Шкала комы ГЛАЗГО (оценка состояния сознания больного)

Критерии	Баллы	Критерии	Баллы
Открывание глаз:		Движения:	
Спонтанное	4	По команде	6
На звук	3	Локализация боли	5
На боль	2	Отдергивание конечности на боль	4
Нет ответа	1	Патологические сгибательные движения	3
Речь:			
Связанная	5		

Отдельные фразы	4	Патологические разгибательные движения Отсутствует	2 1
Отдельные слова	3		
Бормотание	2		
Отсутствует	1		
Сумма	3 - 15		

*сумма баллов определяет сознание от ясного (15 баллов) до атонической комы (3 балла).

Клинические проявления минимальной печеночной энцефалопатии:

- нарушение зрительного восприятия;
- снижение внимания и памяти;
- замедление процесса мышления;
- нарушение концентрации внимания;
- снижение работоспособности;
- снижение скорости реакции;
- раздражительность.

Для ранней диагностики ПЭ нужно провести психометрические тесты – связи чисел, число-буква, линии, почерка, пересказ и др.

Клинические признаки печеночной энцефалопатии:

- астериксис, тремор;
- дезориентация в пространстве (в конце 2 стадии);
- поведение спокойное, в 3 стадии агрессивное;
- замедленная моторика;
- речь замедлена, смазана.

Лечение

Немедикаментозное лечение

Ограничение белка до 60 г/сут или 1,2-1,5 г/кг/сут (на 3-4 стадии) (уровень А).

Калорийность пищи (1800 – 2500 ккал/сут или 35-40 ккал/кг/сут), жиры – 70-140 г, углеводы – 280-325 г.

Медикаментозная терапия

Санация кишечника (для удаления азотсодержащих субстанций):

- клизмы с Лактулозой (по 300 мл на 700 мл воды) (В);
- антибиотики для санации патогенной кишечной флоры (рифаксимин) (А).

L-орнитина-L-аспартат (для обезвреживания азотсодержащих субстанций):

Внутривенно капельно, средняя терапевтическая дозировка 4 ампулы (20г. препарата), в тяжелых случаях (кома, прекома) возможно повышение дозировки до 8 ампул в сутки, растворить в 500 мл раствора для инфузий.

Внутрь, после еды, по 1–2 пак. гранул, предварительно растворенных в 200 мл жидкости, 3 раза в сутки.

Мониторинг для выявления гепатоцеллюлярной карциномы

Плановое обследование для выявления ГЦК (один раз в 6 месяцев) с использованием ультразвукового исследования органов брюшной полости и определением альфа-фетопротеина рекомендуется:

- лицам с циррозом, независимо от возраста или наличия других факторов риска (А);
- лицам с ГЦК в семейном анамнезе (А);
- лицам старше 40 лет (или более молодым людям при высокой заболеваемости ГЦК в регионе) без клинических признаков цирроза (или с отсутствием цирроза на основе индекса APRI ≤ 2) и уровнем ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл (если доступно определение ДНК ВГВ). (В).

Асцит

Асцит – патологическое накопление жидкости в брюшной полости.

Классификация асцита по шкале IAC (International Ascites Club, 2003)

1 степень – жидкость в брюшной полости определяется только при УЗИ;

2 степень – проявляется симметричным увеличением живота;

3 степень – напряженный асцит.

Клинические критерии:

- развивается постепенно в течение нескольких месяцев или появляется внезапно;
- увеличение размеров живота;
- одышка;
- при перкуссии над местом скопления свободной жидкости в брюшной полости (более 1,5 л свободной жидкости) – тупой звук.

Диагностические критерии резистентного асцита:

Отсутствие ответа на интенсивную терапию мочегонными средствами (антагонисты альдостерона (верошпирон) – 400 мг в сутки, фуросемида – 160 мг в сутки) в течение 1 нед при соблюдении диеты с ограничением соли до 5,2 г в сутки;

Незначительное снижение массы тела (<800 мг каждые 4 дня).

Ранний рецидив асцита: появление асцита 2-3 степени в течение 4 недель от начала лечения.

Осложнения, связанные с приемом диуретических препаратов (портосистемная энцефалопатия, почечная недостаточность (увеличение уровня креатинина), гипонатриемия, гипокалиемия, гиперкалиемия).

Инструментальная диагностика:

- УЗИ – жидкость в брюшной полости.
- абдоминальный парацентез + анализ асцитической жидкости.

Лабораторная диагностика:

Анализ асцитической жидкости (число клеток, общий белок, концентрация альбумина);

определение градиента альбумина (*соотношение содержания альбумина в сыворотке крови и в асцитической жидкости*); градиент >11 г/л указывает на наличие у пациента портальной гипертензии, градиент <11 г/л отрицает портальную гипертензию.

Лечение

Асцит 1 степени – Ограничение соли до 1,5 г в сутки.

Асцит 2 степени:

- Альбумин 10% раствор по 200-400 мл/сут внутривенно капельно ежедневно или через день № 5-7. Введение альбумина увеличивает объём циркулирующей плазмы за счёт мобилизации тканевой жидкости, оказывает диуретическое действие;

- Глиатилин в физиологическом растворе 1000 мг/сут., внутривенно

Калий-сберегающие мочегонные средства:

- Спиронолактон по 50-200 мг в сутки ИЛИ
- Триамтерен по 150-250 мг/сут или по 100 мг 2 раза в день

+ *Петлевые диуретики:*

- Фуросемид по 20-40 мг в сутки (при наличии периферических отеков) (А)
- Маннитол 30% раствор по 800 мл/сут.

Асцит 3 степени:

- Абдоминальный парацентез
- + 10-20% раствор альбумина (из расчета 8 г на каждый удаленный литр асцитической жидкости) (А);
- L-аргинин 21,07% р-р в физиологическом растворе 200,0-400,0 в/в капельно (способствует оптимизации азотистого баланса и детоксикации печени путем нейтрализации аммиака).

При единичном парацентезе с удалением жидкости менее 4 - 5 л введение альбумина не рекомендуется (С).

Лечение резистентного асцита

Резистентный асцит является показанием для трансплантации печени (на сегодняшний день в Кыргызстане нет положительных результатов по трансплантации печени).

При отсутствии возможностей для трансплантации пациентам можно провести трансъюгулярное портосистемное шунтирование или по необходимости 1 раз в 2-4 нед выполняют парацентез.

Тактика ведения пациентов с резистентным асцитом

Начальная терапия: проведение парацентеза в большом объеме + альбумин (8 г на 1 л удаленной асцитической жидкости) (А);

Поддерживающая терапия: низкосолевая диета, ограничение жидкости у больных с гипонатриемией; объемные парацентезы + раствор альбумина и L-аргинина по необходимости.

Портальная гипертензия

Портальная гипертензия – это клинический симптомокомплекс, который гемодинамически проявляется патологическим повышением портального градиента давления, что сопровождается формированием портосистемных коллатералей, через которые происходит сброс крови из воротной вены в обход печени.

Портальный градиент давления – это разница между давлением в воротной и нижней полой венах, в норме составляет 1-5 мм.рт.ст.

Клинически значимая портальная гипертензия – повышение портального градиента давления >10 мм.рт.ст.

Клинические проявления:

- расширенные вены передней брюшной стенки;
- сосудистые венозные шумы в околопупочной зоне при аускультации;
- увеличение селезенки, плотная печень;
- асцит;
- печеночная энцефалопатия;
- кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода;

- аноректальные кровотечения из варикозно расширенных вен (провести диф. диагностику с геморроем).

Инструментальная диагностика:

- ФЭГДС – Варикозно расширенные вены пищевода;
- УЗИ – расширение воротной вены ≥ 13 мм, снижение скорости кровотока в воротной вене или ретроградный кровоток, появление портокавальных коллатералей.

Классификация варикозно расширенных вен пищевода по их размерам:

степень 1 — единичные вены, уменьшающиеся при надавливании на них эндоскопом;

степень 2 — несколько столбов вен, не сливающихся по окружности пищевода, но не уменьшающихся при надавливании на них эндоскопом;

степень 3 — вены сливаются по всей окружности пищевода.

Корреляция между наличием ВРВП и тяжестью заболевания печени

Класс тяжести ЦП	Частота наличия ВРВП (%)
У пациентов класса А по шкале Чайлд – Пью	в 40% случаев имеются ВРВП
У пациентов класса С по шкале Чайлд-Пью	в 85% случаев имеются ВРВП

Лечение портальной гипертензии

Цель лечения – снижение давления в системе воротной вены и профилактика кровотечений из расширенных вен пищеварительного тракта.

β -адреноблокаторы:

Пропранолол – 10-60 мг 3-4 раза в день внутрь, начальная доза 10 мг 3 раза в день (уровень А) ИЛИ

Надолол – 40-160 мг в день внутрь (А).

Эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен или склеротерапия (*по доступности и возможности*) (А).

Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка

Кровотечения из варикозных вен пищевода – является осложнением портальной гипертензии с высокой летальностью (30-50%), риск развития кровотечения появляется при повышении портокавального градиента на 12 мм.рт.ст.

Кровотечения из варикозных вен желудка – являются причиной 10-30% случаев острых гастро-интестинальных кровотечений у больных с портальной гипертензией, вен локализирующихся в области кардии и дна.

Эктопические варикозные вены – патологическое расширение вен, локализирующихся вне кардио-эзофагальной области (*12-перстная кишка, тощая и подвздошная кишки, толстая кишка, прямая кишка, брюшина, желчевыводящие пути, яичники, матка*).

Диагностика

ЭГДС – оценка степени риска развития кровотечения и необходимость первичной профилактики (1 раз в 2 года, при наличии кровотечения – 1 раз в год).

Классификация варикозных вен желудка в зависимости от локализации:

- 1 тип – вены кардиального отдела желудка, которые являются продолжением вен пищевода;
- 2 тип – вены дна и кардиального отдела желудка в сочетании с венами пищевода;
- 3 тип – вены дна и тела желудка без варикозного расширения вен пищевода.

Клинически значимое кровотечение характеризуется следующими признаками:

- необходимость трансфузии 2 и более единиц крови (1 единица =100 мл) в течение 24 ч от нулевого времени (время поступления в стационар или время манифестации кровотечения в стационаре);
- непрерывное со времени ноль снижение систолического давления (<100 мм.рт.ст) или колебания давления (>20 мм.рт.ст) и/или частота пульса >100 уд/мин.

Определение недостаточности контроля за острым кровотечением в течение 6 ч:

- переливание 4 и более единиц крови;
- неспособность повысить систолическое давление на 20 мм.рт.ст от исходного уровня или до 70 мм.рт.ст и более;
- неспособность к восстановлению частоты пульса (до значений <100 уд/мин или на 20 уд/мин от исходного).

Определение недостаточности контроля за острым кровотечением после 6 ч:

- гематомезис;
- уменьшение систолического давления (на >20 мм.рт.ст от исходного);
- повышение частоты пульса (на 20 уд/мин);
- переливание 2 и более единиц крови для повышения гематокрита (уровень больше 27%) или гемоглобина >90 г/л.

Методы лечения:

- лекарственная терапия (А);
- баллонная тампонада (В);
- зонд Sengstaken-Blakemore (С);
- эндоскопические методы (склеротерапия, облитерация, лигирование) (А);
- хирургические (прошивание варикозных вен, портосистемное шунтирование (А), порто-кавальные анастомозы, транссекция пищевода, трансплантация печени);
- транскоагулярный внутрипеченочный портосистемный шунт (TIPS) (С).

Лечение острого кровотечения из варикозно расширенных вен:

Реанимационные мероприятия:

- обеспечение вентиляции легких;
- восстановление ОЦК;
- переливание эритроцитарной массы, СЗП.

Эндоскопическая терапия (по возможности)

- Пациентам с острым развившимся кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода рекомендуется срочно провести эндоскопическое лигирование (А).
- Пациентам с острым развившимся кровотечением из варикозно расширенных вен желудка рекомендуется срочно провести эндоскопическое лигирование с инъекцией цианоакрилата (В).

Портосистемные шунты

- Трансюгулярный внутрипеченочный порто-системный шунт проводится с целью профилактики повторного кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, при неэффективности эндоскопического шунтирования и медикаментозной терапии (А). Трансюгулярный внутрипеченочный порто-системный шунт рекомендуется пациентам для профилактики кровотечения из варикозно расширенных вен желудка (А)

Лекарственная терапия 3-5 дней

- Вазопрессин по 0,2-0,4 ЕД/мин, можно повысить до 0,8 ЕД/мин, по потребности, медленно в/в болюсно за 20 мин, 0,3-0,6 ед/мин при постоянном введении ИЛИ
- Терлипрессин вначале по 2 мг в/в каждые 4 ч, затем титровать дозу до 2 мг каждые 4 ч до остановки кровотечения (А) ИЛИ
- Соматостатин по 250 мкг в/в болюсно, затем 250 мкг/ч в/в капельно (А) И/ИЛИ +
- Октреотид - сначала 50 мкг в/в болюсно, затем 50 мкг/ч в/в капельно (А)

Антибиотикотерапия рекомендуется пациентам с циррозом и с острым кровотечением из варикозно расширенных вен ЖКТ (А)

- Цефтриаксон - 1 г/сут в/м или
- Норфлоксацин 400 мг 2 раза/сут 7 дней (уровень А).

Профилактика повторного кровотечения

Вазоактивная лекарственная терапия

- Пропранолол – 10-60 мг 3-4 раза в день внутрь, начальная доза 10 мг 3 раза в день (уровень А) ИЛИ
- Надолол – 40-160 мг в день внутрь.

Гепато-ренальный синдром

Гепато-ренальный синдром (ГРС) – функциональная почечная недостаточность, протекающая без органических изменений почек у больных с острым или хроническим заболеванием печени.

Критерии диагноза:

- цирроз печени с асцитом;
- креатинин сыворотки крови >133 ммоль/л;
- отсутствие снижения креатинина сыворотки крови <133 ммоль/л после 2-х дневной отмены диуретиков и введения раствора альбумина (рекомендуемая доза альбумина 1г/кг в сутки до максимальной 100 г в сутки – 10-20% р-р альбумина по 300,0-400,0 в сутки ежедневно, под контролем уровня альбумина в сыворотке крови);
- отсутствие других причин для развития почечной недостаточности (шок, сепсис, уменьшение ОЦК, использование нефротоксических препаратов);
- отсутствие или наличие минимальной протеинурии (<500 мг в сутки), микрогематурии (<50 эритроцитов в п/зр.) и/или изменений почек при УЗИ;
- олигурия.

Классификация ГРС

- ГРС 1 типа – протекает с быстрой декомпенсацией, уровень креатинина превышает 2,5 мг/дл (221 мкмоль/л) в течение последних 2-х недель;
- ГРС 2 типа – развивается у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени и связан с резистентным асцитом; течение медленное, почечная недостаточность выражена в меньшей степени.

Клиническая картина:

- сочетание симптомов почечной недостаточности и портальной гипертензии;
- жажда, апатия, слабость;
- увеличение живота, снижение артериального давления, нарастание желтухи;

- почечные признаки: олигурия, снижение фильтрационной функции почек с умеренным повышением уровня креатинина и азота мочевины сыворотки крови, концентрационная функция почек сохранена.
- в терминальной стадии – присоединяются гиперкалиемия и гипохлоремия.

Таблица 15

Дифференциальный диагноз ГРС

Показатель	ГРС	Преренальная ОПН	Острый канальцевый некроз	Первичная хроническая патология почек
Натрий мочи ммоль/л.	<10	<10	>20	>30
Креатинин плазма/моча ммоль/л	>30	>20	<15	<20
Протеинурия, мг/сут	<500	-	<500	>500
Мочевой осадок	Без патологии/небольшое количество белка, эритроцитов, лейкоцитов и гиалиновых цилиндров	Без патологии/нет мочи	Канальцевый эпителий, клетки с пигментом, зернистые цилиндры, возможно незначительное увеличение кол - ва эритроцитов и лейкоцитов	Увеличение количества лейкоцитов, эритроцитов
Причины и провоцирующие факторы	Цирроз печени, осложненный резистентным асцитом, желудочно-кишечным кровотечением, инфекцией	Уменьшение эффективного ОЦК	Снижение эффективного ОЦК, нефротоксичные вещества, сепсис	Зависит от варианта заболевания
Эффект увеличения ОЦК	Нет эффекта	Улучшение	Следует поддерживать нормоволемию	Следует поддерживать нормоволемию

Лечение ГРС

- Норэпинефрин по 0,5-3 мг/ч в/в (А) ИЛИ
- Вазопрессин 0,01 ЕД/мин ИЛИ
- Октреотид 50 мкг/ч в/в или 100-200 мкг подкожно 3 раза в день (уровень В);
- + альбумин в первый день из расчета 1г/кг массы тела, в последующие дни – по 20-

- 40 г. Продолжительность лечения 1-2 нед;
- ГРС 1 типа часто развивается из-за спонтанного бактериального перитонита, поэтому следует назначать цефтриаксон 1-2 г/сут, рифаксимин 500 мг/сут.

Синдром гипонатриемии

Гипонатриемия разведения, или дилуционная гипонатриемия, у пациентов с циррозом печени – клинический синдром, диагностируемый на основании следующих признаков:

- снижение сывороточного уровня натрия;
 - увеличение внеклеточного объема жидкости;
 - наличие асцита и/или периферических отеков.
- Гипонатриемия разведения встречается, в среднем, у 1/3 (30-35%) госпитализированных больных с циррозом печени и асцитом.
 - Гипонатриемию разведения следует отличать от истинной гипонатриемии, которая развивается при уменьшении объема циркулирующей плазмы, вследствие передозировки диуретических препаратов у больных без асцита и отеков.

Предрасполагающими факторами к развитию дилуционной гипонатриемии считают:

- прием нестероидных противовоспалительных средств;
- выполнение объемного парацентеза без последующего введения плазмозамещающих растворов;
- уровень натрия сыворотки - <130 ммоль/л.

Причина: спонтанный натрийурез или на фоне лечения диуретиками.

Клинические проявления:

- судороги;
- анорексия;
- апатия;
- сонливость;
- редко – спутанность сознания, психозы.

Лечение

Первый шаг в лечении дилуционной гипонатриемии — ограничение введения жидкости и отмена диуретиков.

Спонтанный бактериальный перитонит

Возбудители:

Грамотрицательные бактерии:

Escherichia coli, Klebsiella spp., E. faecalis; Pseudomonas aeruginosa.

Грамположительные бактерии:

Streptococcus pneumoniae; Staphylococcus spp. (Staphylococcus aureus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis, Staphylococcus saprophyticus).

⁹Клиническая картина:

- боли в животе;
- напряжение передней брюшной стенки;
- лихорадка;
- усугубление печеночной энцефалопатии;

- артериальная гипотония;
- резистентность к терапии асцита;
- ухудшение функции почек.

Диагностика

Анализ асцитической жидкости (выявления возбудителей, подсчет нейтрофилов более 250 клеток/мм³).

Таблица 16

Варианты спонтанного бактериального перитонита

Вариант	Нейтрофилы (число/мм ³)	Культуры	Тактика ведения
Классический спонтанный бактериальный перитонит	≥250	+	Лечение
Стерильный нейтрофильный асцит	≥250	-	Лечение
Мономикробный бактериальный перитонит	<250	+	Наблюдение

Лечение

Антибактериальная терапия 5-10 дней

Цефалоспорины 3 поколения, Пенициллины ИЛИ Фторхинолоны

Ципрофлоксацин: 200-400 мг 2 раза в сутки в/в после улучшения состояния через 2 дня перейти на пероральный приём Ципрофлоксацина по 500 мг 2 раза в сутки внутрь ИЛИ Офлоксацин по 400мг 2 раза в сутки внутрь.

Если нет улучшения:

Ванкомицин по 1 г каждые 12 ч. Каждую дозу следует вводить со скоростью не более 10 мг/мин и в течение не менее 60 мин.

Дозу ванкомицина корректировать в зависимости от клиренса креатинина (КК).

Для подавления кишечной аутофлоры больным с бактериальным перитонитом рекомендуется вводить перорально метронидазол, тиберал и рифаксимин, которые воздействуют и на анаэробную флору, а также оказывают иммуномодулирующий эффект.

Список литературы

¹ "Руководство по хроническому гепатиту В: профилактика, помощь и лечение», ВОЗ, Женева, 2015. 166 с.

² Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. - ГЭОТАР МЕДИЦИНА, Москва 1999.

³ Ющук Н.Д. Национальное руководство «Инфекционные болезни», 2010.

⁴ «Технические вопросы и определения случая для повышения эффективности надзора за вирусными гепатитом», ВОЗ, Женева, 2016, 167с.

⁵ "Руководство по скринингу, оказанию помощи и лечению при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С, ВОЗ, Женева, 2016.

⁶ “Клиническое руководство по диагностике, лечению и профилактике вирусного гепатита С в Кыргызской Республике”, утвержденное Экспертным советом по оценке качества клинических руководств и протоколов и Приказом МЗ КР №479 от 25.08.2014г.

⁷ Рекомендации Европейской ассоциации по исследованию печени, EASL, 2015
EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis B, 2015.

⁸ Рекомендации Европейской ассоциации по исследованию печени, EASL, 2016
EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C, 2016.

⁹ Рахманова А.Г., Яковлев А.А. Хронический вирусный гепатит С и цирроз печени.- Санкт-Петербург, 2016.

¹⁰ Ющук Н.Д., Климова Е.А. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение.- ГЭОТАР-МЕДИА, Москва, 2015.