

20

Министерство здравоохранения Кыргызской Республики
Кыргызская государственная медицинская академия
Кыргызско-Российский Славянский Университет
Кыргызский государственный медицинский институт
переподготовки и повышения квалификации



КОПИЯ ВЕРНА
Учёный секретарь
Учёного совета КРСУ
Абрамов Б.В.

КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО
ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И
ПРОФИЛАКТИКЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В
В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Бишкек – 2014

Контакт с кровью или медицинскими инструментами актуален в силу двух свойств вируса гепатита В: очень высокий инфицирующий потенциал и устойчивость к факторам внешней среды. Вакцинации здоровых лиц, строгое соблюдение правил стерилизации инструментов являются методами, позволяющими максимально минимизировать этот риск.

Контактно-бытовой. Несмотря на то, что вирус гепатита В не передается при чихании, кашле, рукопожатии, объятиях, совместном проживании с больным хроническим гепатитом В, повышает риск заражения, поэтому остальным членам семьи настоятельно рекомендуется вакцинация, а бытовые предметы, при использовании которых возможен контакт с кровью, должны быть индивидуальными. Например: предметы личной гигиены (зубные щетки, маникюрные принадлежности, бритвенные приборы, щипчики для бровей) и украшения (в первую очередь серьги).

У пациентов с хроническим ВГВ около 15-40% развивается цирроз печени, прогрессирующий в печеночную недостаточность и гепатоцеллюлярную карциному. Следует отметить, что у некоторых людей хронический вирусный гепатит В является неактивным и не представляет проблем для здоровья, но у других может прогрессировать в печеночный фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. Без противовирусной терапии развитие цирроза в течение 5 лет отмечается от 8 до 20% [4]. Ежегодно во всем мире от гепатоцеллюлярной карциномы погибает около 1 250 000 человек, по частоте встречаемости занимает 6-место среди злокачественных новообразований [3].

Особого внимания заслуживает проблема вирусносительства. К носителям поверхностного HBsAg (вирусоноситель гепатита В) относят практически здоровых лиц, в сыворотке которых находят HBsAg при отсутствии anti-HBc IgM и HBeAg, и повышения активности трансаминаз. Антигеноносительство наблюдается у мужчин в 1,5-2 раза чаще, чем у женщин. Грудные младенцы, перенесшие ОВГВ, в 70-90% случаев становятся антигеноносителями, дети — в 20-30%, взрослые — в 5-10%. У лиц злоупотребляющих алкоголь, антигеноносительство встречается в 2-5 раз чаще, чем в общей популяции. У лица, ставшего вирусносителем с младенческих лет (заразившегося от матери, страдавшей HBV-инфекцией), вероятность развития гепатоцеллюлярной карциномы в 100-200 раз выше.

Вышеизложенное подтверждает необходимость создания руководства, которое улучшит качество медицинской помощи пациентам вирусным гепатитом В.

Это первое национальное руководство, в котором отражены не только лучший мировой опыт и научные достижения в области диагностики, лечения и профилактики вирусного гепатита В, но и международные стандарты адаптированы к особенностям организации медицинской помощи и работы различных уровней здравоохранения в Кыргызской Республике.

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО СОЗДАНИЮ РУКОВОДСТВА

Для создания клинического руководства по диагностике, лечению и профилактике вирусного гепатита В на всех уровнях оказания медицинской помощи была создана мультидисциплинарная рабочая группа. Это было обусловлено следующими причинами:

- Вирусные гепатиты – группа вирусного заболевания, передающиеся парентеральным и половым путем, характеризующиеся преимущественным поражением печени.
- Создание мультидисциплинарной группы позволило включить в процесс разработки рекомендаций все заинтересованные стороны и рассмотреть проблему с разных точек зрения.
- Создание мультидисциплинарной группы позволило исключить личную заинтересованность разработчиков. Разработчики клинического руководства подписали Декларацию о конфликте интересов.

СОДЕРЖАНИЕ

Содержание	3
Список сокращений	4
Введение	5-6
Состав рабочей мультидисциплинарной группы	6-8
Стратегия поиска информации	8-12
Цели и задачи руководства	13
Целевая группа руководства	13
Определения терминов, используемых в данном руководстве	13-15
Шкала уровней доказательности и градации рекомендаций	15
Определение, этиология и характеристики возбудителя вирусного гепатита В	16-18
Диагностические критерии вирусного гепатита В	18-35
• Клинические критерии	18-20
• Лабораторная диагностика	20-29
• Инструментальная диагностика	29-35
Осложнения вирусного гепатита В	35-37
Дифференциальная диагностика вирусного гепатита В	37-39
Принципы лечения вирусного гепатита В	39-46
Первичная профилактика вирусного гепатита В	47-49
Скрининг вирусного гепатита В	49-50
Вторичная профилактика вирусного гепатита В	50-51
Острый вирусный гепатит В	
Определение и классификация острого вирусного гепатита В	52-53
Диагностические критерии острого вирусного гепатита В	53-59
Лечение острого вирусного гепатита В	59-60
Хронический вирусный гепатит В	
Определение и классификация хронического вирусного гепатита В	61
Диагностические критерии хронического вирусного гепатита В	61-64
Лечение хронического вирусного гепатита В	64-75
Список литературы	76-80
Приложение 1: Памятка для больного о питании	81-89
Приложение 2: Фармакологический справочник противовирусных средств	90-116
Приложение 3: Памятка для больного о гепатите В	117-121

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АСТ	- аспартатаминотрансфераза
АТ	- антитела
ВИЧ	- вирус иммунодефицита человека
ВГВ	- вирусный гепатит В
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ГРС	- гепато-ренальный синдром
ГЦК	- гепатоцеллюлярная карцинома
ДНК-НВV	-ДНК вируса гепатита В
ИФА	- иммуноферментный анализ
КТ	- компьютерная томография
ИНФ-а	- интерферон альфа
ЛДГ	- лактатдегидрогеназа
МРТ	- магнитно-резонансная томография
ОВГВ	- острый вирусный гепатит В
ОПЭ	- острая печеночная энцефалопатия
ПЦР	- полимеразно-цепная реакция
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ФТП	- функциональные тесты печени
ХВГВ	- хронический вирусный гепатит В
ЦП	- цирроз печени
ЩФ	- щелочная фосфатаза
НВsAg	- поверхностный антиген гепатита В
BMJ	-British Medical Journal
anti-НВs	- антитела к поверхностному антигену гепатита В
НВV	- вирус гепатита В
НВсAb	- ядерные антитела вирусного гепатита В, позитивный тест может указывать на наличие острого гепатита или перенесенного гепатита
НВсAg	- сердцевинный антиген гепатита В
НВс-IgM	- антитела к сердцевинному антигену вируса гепатита В класса иммуноглобулина М, являются маркером острой инфекции гепатита В
НВс-IgG	- антитела к сердцевинному антигену вируса гепатита В класса иммуноглобулина G, являются маркером контакта с вирусом гепатита В
НВеAg	- нуклеокапсидный антиген вируса гепатита В (антиген репликативной активности)
anti-НВе	- антитела к нуклеокапсидному антигену вируса гепатита В
НВсAb-IgM	- серологический маркер острой инфекции, который появляется рано – первые 2-4 недели и исчезает медленно.
METAVIR	система баллов предусматривает использование стадирования и градации: степенью характеризуют активность инфекции, или уровень воспаления, а стадия (фаза) даёт представление о количестве фиброзной ткани или рубцевания.

ВВЕДЕНИЕ

Обоснование приоритетности проблемы

Вирусный гепатит В – это вирусное заболевание, которое вызывается вирусом гепатита В (HBV) из семейства гепадновирусов.

Гепатит В представляет одну из основных проблем глобального здравоохранения.

На основании частоты выявления HBsAg в популяции различают страны с высокой, средней и низкой распространенностью гепатита В. Благодаря такому разделению **можно прогнозировать риск инфицирования вирусом гепатита В** в течение жизни:

- в регионах с высокой распространенностью он составляет 60-80%
- в странах с умеренной распространенностью – 20-60%
- в странах с низкой распространенностью – менее 20%

Основные факты [1, 2]:

- Гепатит В (ВГВ) — это вирусная инфекция, поражающая печень, которая может вызывать как острое, так и хроническое заболевание.
- Вирус передается при контакте с кровью или другими жидкостями организма инфицированного человека. Основные пути передачи инфекции: перинатальный (от инфицированной матери ребенку), половой, контакт с кровью или инфицированными медицинским инструментами, контактно-бытовой. Необходимо знать, что татуировки и пирсинг связаны с повреждением кожи, плохо стерилизованные инструменты, содержащие кровь, могут служить источником инфекции.
- Более 2 млрд человек во всем мире имеют доказательства перенесенной или имеющейся инфекции ВГВ, из которых 400 млн имеют хронический ВГВ и обладают риском развития осложнений, связанных с вирусом.
- От последствий острого или хронического гепатита В ежегодно умирает около 600 000 человек.
- Гепатит В является одним из основных профессиональных факторов риска для работников здравоохранения.
- Гепатит В предотвратим с помощью доступной в настоящее время безопасной и эффективной вакцины.

Гепатит В может приводить к развитию хронической болезни печени и создавать высокий риск смерти от цирроза печени и рака печени. При инфицировании вирусом гепатита В хронический гепатит формируется у менее 10% взрослых, у 25-30% детей в возрасте 1-5 лет и у более 90% новорожденных и грудных детей.

Перинатальное инфицирование происходит во время родов, когда возможен контакт инфицированной крови матери с кровью ребенка, однако при высокой активности вируса (высокая вирусная нагрузка) инфицирование возможно и до родов - 10-15% случаев. Известна связь частоты инфицирования плода с активностью вируса у матери – при активной инфекции риск заражения малыша достигает 90%, при неактивной – менее 30%. В силу несовершенства иммунной системы новорожденные и грудные дети, очень восприимчивы к инфекции и при попадании вируса в организм хронический гепатит В формируется у них в 90% случаев. Стандартные профилактические мероприятия в виде вакцинации значительно снижают риск инфицирования новорожденного.

Половой путь инфицирования обусловлен высокой концентрацией вируса гепатита В в семенной жидкости и вагинальном отделяемом. В развитых странах именно половой путь является основным путем передачи вируса. При этом пути инфицирования барьерные методы протекции и вакцинация полового партнера являются основными методами профилактики.

Контакт с кровью или медицинскими инструментами актуален в силу двух свойств вируса гепатита В: очень высокий инфицирующий потенциал и устойчивость к факторам внешней среды. Вакцинации здоровых лиц, строгое соблюдение правил стерилизации инструментов являются методами, позволяющими максимально минимизировать этот риск.

Контактно-бытовой. Несмотря на то, что вирус гепатита В не передается при чихании, кашле, рукопожатии, объятиях, совместном проживании с больным хроническим гепатитом В, повышает риск заражения, поэтому остальным членам семьи настоятельно рекомендуется вакцинация, а бытовые предметы, при использовании которых возможен контакт с кровью, должны быть индивидуальными. Например: предметы личной гигиены (зубные щетки, маникюрные принадлежности, бритвенные приборы, щипчики для бровей) и украшения (в первую очередь серьги).

У пациентов с хроническим ВГВ около 15-40% развивается цирроз печени, прогрессирующий в печеночную недостаточность и гепатоцеллюлярную карциному. Следует отметить, что у некоторых людей хронический вирусный гепатит В является неактивным и не представляет проблем для здоровья, но у других может прогрессировать в печеночный фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. Без противовирусной терапии развитие цирроза в течение 5 лет отмечается от 8 до 20% [4]. Ежегодно во всем мире от гепатоцеллюлярной карциномы погибает около 1 250 000 человек, по частоте встречаемости занимает 6-место среди злокачественных новообразований [3].

Особого внимания заслуживает проблема вирусносительства. К носителям поверхностного HBsAg (вирусоноситель гепатита В) относят практически здоровых лиц, в сыворотке которых находят HBsAg при отсутствии anti-HBc IgM и HBeAg, и повышения активности трансаминаз. Антигеноносительство наблюдается у мужчин в 1,5-2 раза чаще, чем у женщин. Грудные младенцы, перенесшие ОВГВ, в 70-90% случаев становятся антигеноносителями, дети — в 20-30%, взрослые — в 5-10%. У лиц злоупотребляющих алкоголь, антигеноносительство встречается в 2-5 раз чаще, чем в общей популяции. У лица, ставшего вирусноносителем с младенческих лет (заразившегося от матери, страдавшей HBV-инфекцией), вероятность развития гепатоцеллюлярной карциномы в 100-200 раз выше.

Вышеизложенное подтверждает необходимость создания руководства, которое улучшит качество медицинской помощи пациентам вирусным гепатитом В.

Это первое национальное руководство, в котором отражены не только лучший мировой опыт и научные достижения в области диагностики, лечения и профилактики вирусного гепатита В, но и международные стандарты адаптированы к особенностям организации медицинской помощи и работы различных уровней здравоохранения в Кыргызской Республике.

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО СОЗДАНИЮ РУКОВОДСТВА

Для создания клинического руководства по диагностике, лечению и профилактике вирусного гепатита В на всех уровнях оказания медицинской помощи была создана мультидисциплинарная рабочая группа. Это было обусловлено следующими причинами:

- Вирусные гепатиты – группа вирусного заболевания, передающиеся парентеральным и половым путем, характеризующиеся преимущественным поражением печени.
- Создание мультидисциплинарной группы позволило включить в процесс разработки рекомендаций все заинтересованные стороны и рассмотреть проблему с разных точек зрения.
- Создание мультидисциплинарной группы позволило исключить личную заинтересованность разработчиков. Разработчики клинического руководства подписали Декларацию о конфликте интересов.

- В состав мультидисциплинарной группы, кроме руководителей проекта, вошли врачи различных специальностей, эксперты по созданию клинических протоколов, а также группа технической поддержки.

Руководители группы

- Ешходжаева А.С.** Начальник Управления организации медицинской помощи Министерства здравоохранения Кыргызской Республики
- Кутманова А.З.** Заведующая кафедрой инфекционных болезней КГМА, д.м.н., профессор

Руководители обеспечивали эффективную работу группы и координацию взаимодействия между членами авторского коллектива.

Ответственные исполнители

- Тобокалова С.Т.** КГМИПиПК, зав. каф. инфекционных болезней, д.м.н., проф.
- Зурдинова А.А.** КРСУ, зав. каф. базисной и клинической фармакологии, к.м.н., доцент
- Джолбунова З.К.** КГМА, доцент кафедры детских инфекционных болезней, к.м.н.
- Суранбаева Г.С.** НПО «Профилактическая медицина», старший научный сотрудник, к.м.н.

Ответственные исполнители осуществляли систематизированный поиск литературы, критическую оценку информации, обобщение данных и составление предварительного и основного текстов руководства.

Медицинские консультанты:

Инфекционные болезни	Кадырова Р.М. – КГМА, зав. каф. детских инфекционных болезней, д.м.н., профессор
Внутренние болезни	Умарова С.И. - КРСУ, доцент кафедры терапевтических дисциплин №1. к.м.н.
Клиническая фармакология	Зурдинов А.З. - член-корр. НАН КР, д.м.н., профессор КГМА
Лабораторная диагностика	Усманов Р.К. - Республиканский центр по контролю вирусных гепатитов, руководитель, д.м.н., профессор Кучук Т.Э. - к.м.н., руководитель Республиканского научно-практического центра контроля качества лабораторной диагностики инфекционных болезней НПО «ПМ»
Средний медицинский персонал	Дооткулова А. – РКИБ, старшая медицинская сестра отделения №10
Пациенты	Акаева Г.А., Усекеев Э.

В эту группу вошли представители специальностей, наиболее часто встречающиеся в повседневной практике с вирусными гепатитами. Они были приглашены из ведущих медицинских учреждений Кыргызской Республики. Приглашение медицинских консультантов в состав разработчиков позволило обсудить достоверность отдельных рекомендаций, для которых не было найдено доказательств, а также вопросы

применимости руководства в лечебно-профилактических организациях всех уровней здравоохранения Кыргызской Республики.

Протоколы согласительных заседаний мультидисциплинарной рабочей группы по разработке клинического руководства велись на базе кафедры инфекционных болезней КГМА. Все члены группы подписали декларацию о конфликте интересов.

Рецензенты:

Шухов В.С.	д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГОУ ВПО «Московского государственного медико-стоматологического университета Росздрава»
Доскожаева С.Т.	д.м.н., профессор, зав.кафедрой инфекционных болезней АГИУВ, г.Алматы, Республика Казахстан
Тё В.Е.	КГМА, доцент, к.м.н.
Рафальский В.В.	Клинический фармаколог, профессор кафедры управления и фармации Смоленской государственной медицинскогo академии, д.м.н, директор АНО Института клинической фармакологии
Брайен Дегнан	Специалист семейной медицины Института технологий и языков в Кыргызстане
Камбаралиева Б.	Клинический фармаколог, эксперт по рациональному использованию лекарственных средств ВОЗ

Процесс апробации клинического руководства

В 2012 г. клиническое руководство было апробировано в Республиканской клинической инфекционной больнице. В процессе апробации клинического руководства были получены комментарии и замечания по форме изложения руководства, которые были учтены при его доработке.

Методологическая экспертная поддержка

Барыктабасова Б.К. К.м.н., консультант МЗ КР по вопросам доказательной медицины и методологии разработки клинических руководств и протоколов

СТРАТЕГИЯ ПОИСКА ИНФОРМАЦИИ

В связи с актуальностью проблемы на сегодняшний день в мире существует большое количество разнообразных клинических руководств, консенсусов, стандартов и пр., посвященных диагностике, лечению и профилактике вирусного гепатита В.

Нашей рабочей группой было принято решение о создании клинического руководства по диагностике, лечению и профилактике вирусного гепатита В для всех уровней здравоохранения Кыргызской Республики путем адаптирования уже существующих международных руководств высокого методологического качества, основанных на принципах доказательной медицины.

ОПИСАНИЕ ПРОЦЕССА ПОИСКА И ОЦЕНКИ СУЩЕСТВУЮЩИХ КЛИНИЧЕСКИХ РУКОВОДСТВ И ДРУГИХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ ПО ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТАМ

Поиск клинических руководств по вирусным гепатитам осуществлялся в национальных и международных электронных базах данных в сети Интернет.

Использованные электронные базы данных по клиническим руководствам и практическим рекомендациям

Страна и название ресурса	Интернет-адрес
<i>Международная ассоциация</i>	
Guidelines International Network (G-I-N)	http://www.g-i-n.net
Hepatitis B Foundation	www.hepb.org
<i>Соединенные Штаты Америки</i>	
US National Guideline Clearinghouse (NGC)	http://www.guideline.gov
American Medical Association	http://www.ama-assn.org
Center for Disease Control and Prevention	http://www.phppo.cdc.gov/CDCRecommends/AdvSearchV.asp
American Association for the Study of Liver Diseases	http://www.aasld.org/practiceguidelines/Pages/default.aspx
<i>Канада</i>	
Canadian Medical Association (CMA)	http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp
Health Canada – Population and Public Health Branch (PPHB)	http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgsp/dpg_e.html
Public Health Agency of Canada	http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-eng.php
<i>Великобритания</i>	
National Institute for Clinical Excellence (NICE)	http://www.nice.org.uk
Clinical Knowledge Summaries (CKS)	http://www.cks.nice.org.uk
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	http://www.sign.ac.uk
eGuidelines	http://www.eguidelines.co.uk
National electronic Library for Health	http://www.nelh.nhs.uk/guidelinesfinder
British Liver Trust	www.britishlivertrust.org.uk
British Association for Sexual Health and HIV (BASHH)	http://www.bashh.org/guidelines
Royal College of General Practitioners, British Association for Sexual Health and HIV (BASHH)	http://www.rcgp.org.uk/clinical-and-research/clinical-resources/sexually-transmitted-infections-in-primary-care.aspx
<i>Австралия</i>	
Australasian Hepatology Association	http://www.health.gov.au/hfs/nhmrc/publicat/cp-home.htm
<i>Новая Зеландия</i>	
New Zealand Guidelines Group (NZGG)	http://www.nzgg.org.nz/library.cfm
<i>Европа</i>	

European Association For The Study Of The Liver	http://www.easl.eu/clinical-practice-guideline
Россия	
Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины (ОСДМ)	http://www.osdm.org
Смоленский государственный институт по антибактериальной терапии	www.antibiotic.ru
По лекарственным средствам	
The Global Drug Database	www.globaldrugdatabase.com
British National Formular	www.bnf.org

Дополнительные источники и способы поиска клинических руководств и доказательств

Поиск клинических руководств, а также результатов мета-анализов, систематических обзоров, РКИ и т.д. по диагностике, лечению и профилактике вирусных гепатитов проводился в Кохрейновской библиотеке, в базе медицинских данных «Медлайн» (*MEDLINE*), а также с использованием англоязычных (*Yahoo, AltaVista, Google, DoctorGuide*) и русскоязычных (*Yandex, Rambler*) поисковых операторов (search engines) с использованием ключевых слов.

Ключевые поисковые слова

Для вирусного гепатита В в MEDLINE проведен поиск в период с 1966 по 2013 годы. Применением MeSH вводили термины гепатит В (“hepatitis B”). Использовали также следующие подзаголовки: осложнения (Complication), лекарственная терапия (drug therapy), диагностика (diagnosis), эпидемиология (epidemiology), этиология (etiology), смертность (mortality), профилактика и контроль (prevention and control), лечение (therapy), пути передачи (transmission), вирусология (virology). Поиск был лимитирован при всех случаях словом «человеческий (human)». Для лекарственной терапии, профилактики и контроля, лечения поиск был ограничен рандомизированными клиническими исследованиями (controlled clinical trials), клиническими исследованиями (clinical trials) или обзорами (reviews). При поиске также использовали комбинацию слов. При поиске лекарственных средств, применяемых для лечения вирусных гепатитов, вводили название препаратов и опирались на рандомизированные клинические исследования.

Критериями включения были:

- Доказательство из РКИ, и при недостатке исследований использовали другие окончательные научные методы.
- Рекомендации, основанные на РКИ или других научных доказательствах и согласно градации.
- Не вредные ожидания.

Предпочтение публикаций для финального чернового руководства основывались на вебсайте NICE, CKS, AASLD, BASHH, BMJ и в течение 2008-2013 гг. по этим данным проводили обзор. По черновому варианту были получены комментарии специалистов. Обновление данного руководства предполагается через 3 года – по мере получения новых рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике гепатита В с учетом доказательных данных.

Критерии включения/исключения публикаций

В связи с тем, что изначально рабочая группа провела четкие ограничения по вопросам, которые необходимо было включать в клиническое руководство, в качестве

опорных клинических руководств нами выбраны только те, которые были выполнены с применением принципов доказательной медицины, с учетом градации рекомендаций и уровнями доказательств и посвященные диагностике, лечению и профилактике вирусного гепатита В на всех уровнях здравоохранения.

Были установлены языковые ограничения, так как рабочая группа имела возможность изучать источники литературы только на английском и русском языках.

Оценка найденных клинических рекомендаций и доказательств

В результате проведенного поиска было найдено 14 клинических руководств по диагностике, лечению и профилактике вирусных гепатитов, которые содержали необходимую информацию, соответствующую задаче рабочей группы.

Характеристика отобранных клинических руководств

	Название руководства	Качество	Новизна	Применимость	Варианты действий
1.	Гепатит В. Практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации (WGO), 2008	+	-	+	Диагностика и лечение гепатитов В
2.	Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С. – Москва, 2010. (www.gastro-j.ru)	+	-	+	Диагностика и лечение гепатита В, публикация на русском языке
3.	Hepatitis B and C: ways to promote and offer testing to people at increased risk of infection. National Institute for Health and Clinical Excellence (NHS Evidence). – NICE, №43. - March 2013.	+	+	+	Диагностика вирусных гепатитов В и С
4.	Hepatitis B (chronic): Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults. – NICE, №165. – June, 2013.	+	+	+	Диагностика и лечение хронического гепатита В
5.	Hepatitis B – Management, 2010. www.cks.nice.uk.org	+	-	+	Диагностика, профилактика и лечение острого и хронического гепатитов В
6	Hepatitis B. Essential Evidence, 2009	-	-	+	Диагностика, профилактика и лечение острого и хронического гепатитов В
7	AASLD practice guidelines: chronic hepatitis B. – 2009.	+	-	+	Распознавание, диагностика и менеджмент хронического гепатита В
8	Overview of the management of hepatitis B and case examples. – Anna SF Lok, R.Esteban, J.Mitty. – UpToDate, 2013.	+	+	+	Лечение вирусного гепатита В
9	National Hepatitis B testing policy. – Australia, 2012	+	+	+	Диагностика вирусного гепатита В
10	Клиническое руководство по диагностике, лечению и профилактике хронических гепатитов у взрослых в первичном уровне здравоохранения. – Ташкент, 2013.	-	+	-	Диагностика, лечение и профилактика хронических вирусных гепатитов

					В и С
11	Рекомендации МЗ РФ по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В. – Москва, 2013. (http://www.rsls.ru)	-	+	+	Диагностика и лечение гепатита В, на русском языке и не требует перевода
12	Практические рекомендации по лекарственному лечению больных первичным раком печени. – RUSSCO, 2013.	+	+	-	Диагностика и лечение ГЦК
13	Hepatitis B. Monograph. BMJ Best Practice. – 31/01/2014. (www.bestpractice.bmjgroup.org)	+	+	+	Диагностика, лечение и профилактика гепатита В
14	EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection, 2012	+	+	+	Ведение больных с ХВГВ

Примечание: жирным шрифтом выделены руководства, которые были приняты за основу при разработке и адаптации клинического руководства.

Декларация конфликта интересов

Перед началом работы в проекте по созданию данного клинического руководства, а также на рабочем совещании согласительной комиссии, проведенном 10 ноября 2012 г., 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.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ РУКОВОДСТВА

ЦЕЛЬ - создание единых подходов к диагностике, лечению и профилактике вирусного гепатита В на всех уровнях здравоохранения, основанного на принципах доказательной медицины.

Задачи руководства

- Разработать единые подходы к диагностике, лечению и профилактике вирусного гепатита В, основанные на принципах доказательной медицины.
- Оказать помощь врачам и медицинским работникам в проведении диагностики, выявления и лечения пациентов вирусным гепатитом В.
- Предоставить наиболее предпочтительные подходы к лечению, которые должны быть достаточно гибкими, и применяться с учетом индивидуальных особенностей и интересов пациентов.

ЦЕЛЕВАЯ ГРУППА РУКОВОДСТВА

Клиническое руководство по диагностике, лечению и профилактике вирусного гепатита В рекомендуется использовать для оказания медицинской помощи пациентам вирусным гепатитом В.

Руководство разработано для медицинских специалистов всех специальностей.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕРМИНОВ

Аминотрансферазы, Трансаминазы (АЛТ, АСТ) - ферменты класса трансфераз, катализируемые ими реакции осуществляют связь между белковым и углеводным обменом.

Вирусный гепатит В – инфекционное заболевание, вызванное вирусом гепатита В, характеризующееся преимущественным поражением печени.

Вирусемия, Виремия (наличие вируса) – присутствие вирусов в крови.

Вирусная нагрузка – показатель количества вируса, определяемый при анализе крови методом ПЦР, измеряется количеством копий в 1 мл. Понятие высокая/низкая нагрузка различается порогом 2 миллиона копий в одном мл. Также в качестве единиц измерения применяются МЕ/мл (международные единицы в 1 мл крови), равные примерно 5 копиям вируса. Например, 10 МЕ/мл=50 копий/мл.

Интерфероны - группа низкомолекулярных гликопротеидов, вырабатываемых клетками человека или животных в ответ на вирусную инфекцию или под действием различных индукторов (например, двухпочечной РНК, инактивированных вирусов и др.) и обладающих противовирусным действием.

Иммуноглобулины - белки, обладающие активностью антител. Содержатся в плазме (сыворотке) крови. Синтезируются лимфатическими клетками и участвуют в создании иммунитета.

Инкубационный период - скрытый период от момента внедрения в организм возбудителя до появления первых признаков инфекционного заболевания.

Инапарантная форма гепатита - форма течения инфекционного процесса, характеризующаяся отсутствием каких-либо клинических проявлений, субъективных недомоганий, патологических изменений биохимических показателей и диагностирующаяся только по наличию маркеров инфицирования.

Клиренс HBeAg – исчезновение HBeAg у пациента, у которого ранее определялся данный маркер.

Маркеры инфицирования — (антигены, антитела и нуклеиновые кислоты вирусов), выявление которых позволяет установить этиологию вирусного гепатита и/или присутствие вируса, характеризовать течение инфекции, прогнозировать ее исход,

оценить эффективность лечения, судить о предыдущей встрече с вирусом, вызывающим гепатит, и поствакцинальном иммунитете.

Острый вирусный гепатит В – острое инфекционное заболевание, вызванное вирусом гепатита В, сопровождающееся значительным повышением уровня трансаминаз (более 10 норм с определением маркеров HBV).

Обострение или рецидив гепатита В - появление признаков активного воспалительного процесса в печени с повышением активности печеночных аминотрансфераз более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы и более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем.

Персистирующая HBV-инфекция («носительство HBsAg») - характеризуется выявлением в сыворотке крови пациента HBsAg на протяжении как минимум 6 мес. Необходимо помнить, что в отдельных случаях процесс элиминации HBsAg из организма после перенесенной острой инфекции может затягиваться и занимать промежуток времени в несколько месяцев, однако HBsAg не должен определяться в сыворотке крови уже через 1 год после перенесенной острой HBV-инфекции.

Размножение (репликация) вирусов - процесс, в ходе которого вирус, используя собственный генетический материал и синтетический аппарат клетки-хозяина, воспроизводит подобное себе потомство.

Разрешившийся гепатит В - перенесенная ВГВ-инфекция с отсутствием в дальнейшем вирусологических, биохимических или гистологических доказательств активности вирусной инфекции или патологического процесса в печени.

Реактивация гепатита В – появление признаков активного воспалительно-некротического процесса в печени у пациентов, находившихся в фазе «носительства HBsAg» или перенесших гепатит В.

Реверсия HBeAg - повторное появление в крови HBeAg у ранее HBeAg-негативных и анти-HBe-положительных пациентов.

Цирроз печени - хроническое прогрессирующее заболевание с признаками функциональной недостаточности печени и портальной гипертензии, т. е. нарушения гемодинамики в системе портальной вены.

Хронический вирусный гепатит В – хроническое воспаление в ткани печени, связанное с персистенцией HBV-инфекции. Делится на 2 подвиды: HBeAg-положительный и HBeAg-негативный.

Элиминация HBeAg - исчезновение HBeAg из крови у ранее HBeAg-положительных пациентов. Старший возраст и повышенный уровень активности АЛТ в сыворотке крови являются предикторами элиминации HBeAg из организма. Исчезновение HBeAg из организма может также наблюдаться после обострения гепатита, которое проявляется повышением активности АЛТ в сыворотке крови.

HBV DNA – показатель вирусной репликации. Высокий уровень HBV DNA обычно связан с высоким риском развития заболевания печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Эффективность противовирусной терапии оценивается по уровню HBV DNA.

HBsAg - поверхностный антиген гепатита В, это вирусный белок, обнаруживаемый в крови при остром и хроническом гепатите.

HBsAg-сероконверсия – исчезновение HBsAg и появление антител к HBsAg.

HBeAg – е антиген гепатита В, является индикатором вирусной репликации, хотя некоторые варианты форм вируса не переходят в HBeAg (например, HBeAg-отрицательный хронический гепатит В). Активная инфекция может быть как HBeAg-положительной или HBeAg-отрицательной в соответствии с выделением HBeAg.

HBeAg-отрицательный хронический гепатит В – характеризуется более низким содержанием HBV ДНК в сыворотке крови и более высокой вероятностью волнообразного течения заболевания с постоянно повышенным или колеблющимся уровнем АЛТ в сыворотке крови, в большинстве случаев пациенты инфицированы

штаммами вируса гепатита В, имеющие мутации в *core promoter* или *precore* участках генома, вызывающие блокирование продукции HBeAg

HBeAg-сероконверсия – исчезновение HBeAg и появление антител к е-антигену (анти-HBe) в крови. Сероконверсия заболевания наступает когда HBeAg исчезает, появляется anti-HBe и уровень HBV DNA меньше чем 10^5 копий/мл (2000 IU/ml).

ШКАЛА УРОВНЕЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ И ГРАДАЦИИ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Все основные рекомендации в данном руководстве имеют свою градацию, которая обозначается латинской буквой от А до D (SIGN-50), данная 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.) [5]. При этом каждой градации соответствует определённый уровень доказательности данных, и это значит, что рекомендации основывались на данных исследований, которые имеют различную степень достоверности. Чем выше градация рекомендации, тем выше достоверность исследований, на которой она основана. Ниже приведена шкала, которая описывает различные уровни градации рекомендаций, включённых в данное руководство.

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	<ul style="list-style-type: none"> • Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или • Высококачественное (++) когортное 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	<ul style="list-style-type: none"> • Когортное 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 не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию
D	<ul style="list-style-type: none"> • Описания серии случаев ИЛИ • Неконтролируемое исследование ИЛИ • Мнение экспертов • Рекомендации, основанные на клиническом опыте членов мультидисциплинарной группы

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вирусный гепатит В (ВГВ) – инфекционное заболевание, вызываемое вирусом гепатита В и характеризующееся преимущественным поражением печени. Вирус гепатита В (HBV) – это ДНК-содержащий вирус, передающийся парентеральным и половым путем. Инфекция может привести к самоограничению заболевания, не требующего лечения, особенно у взрослых с приобретенной инфекцией, но она может также привести к хроническому инфицированию, если оно приобретается перинатально или в раннем детстве.

ВГВ по течению инфекционного процесса классифицируют на острый вирусный гепатит В (ОВГВ) и хронический вирусный гепатит В (ХВГВ).

Пути передачи [6]:

- Передача половым путем происходит у невакцинированных или неиммунизированных лиц (гетеросексуальные контакты, сексуальный контакт мужчин с мужчинами, связь с множеством партнеров, незащищенный анальный секс, а также оро-анальный секс).
- Парентеральный (инфицирование через кровь и продукты крови, у лиц, употребляющих инъекционные наркотики, использующие общие иглы и шприцы, пирсинг, иглоукалывание) и вертикальный (заражение от матери ребенку).
- Спорадическая (единичная) инфекция возникает у людей без очевидных факторов риска, в обществах с трудностями в обучении и также среди детей в высоко-эндемичных странах, но в этих случаях пути передачи являются неустановленными.

Эпидемиология. ВГВ имеет глобальное распространение. Заболеваемость острой ВГВ-инфекцией и распространенность хронического носительства варьируют по всему миру, и различают районы высокой, средней и низкой эндемичности. Почти половина из всех случаев ВГВ находятся в высоко эндемичных областях Юго-Восточной Азии (исключая Японию), Китае и Африке [7, 8]. В районах низкой эндемичности (например, Западная Европа, Северная Америка, Австралия) $\leq 2\%$ населения имеет хронический ВГВ. Кроме того, пожизненный риск ВГВ-инфекции отмечается в мире от 80% в высоко эндемичных регионах до $< 20\%$ в регионах с низким уровнем распространенности. В США – в регионе низкой распространенности, самая высокая заболеваемость встречается среди сексуально активных взрослых (от 25 до 44 лет), афро-американцев (заболеваемость выше в два раза по сравнению другими расовыми/этническими группами), среди мужчин заболеваемость встречается в 1,6 раза чаще чем среди женщин [9].

С 1991 года, HBV иммунизация привела к 80% снижению острой HBV-инфекции, крупнейший спад (98%) среди детей < 15 лет [9].

Уровень распространенности хронической инфекции ВГВ связан с возрастом инфицирования. Оценка шанса хронизации при вертикальном (перинатальном) инфицировании составляет 70-90%, при горизонтальном пути заражения в раннем детстве (до 5 лет) – 20-50%, у взрослых – 1-3% [WGO, 2008].

В Кыргызской Республике заболеваемость ВГВ на 2013 год составляла 8,0 на 100 тыс населения и из них среди детей до 14 лет – 1,7.

Этиология и характеристика возбудителя ВГВ [12, 13]:

Вирус гепатита В (HBV) состоит из наружной оболочки и ядра, включающего ДНК, ДНК-полимеразу и концевой (нуклеидный, коровский) белок.

Внешняя оболочка вируса содержит 3 смежных поверхностных антигенов (HBsAg), самым распространенным из которых, является белок S. Развитие клеточного и гуморального иммунитета к HBsAg является защитной. HBsAg — первый серологический маркер, использующийся в диагностике гепатита В. Термин “австралийский антиген” в настоящее время не употребляется. Антитела к нему (anti-HBs) появляются в конце острой

стадии заболевания и сохраняются до 10 лет. Anti-HBs обладают способностью нейтрализовать вирус и рассматриваются как признак иммунитета.

Сердцевинный белок является вирусным нуклеокапсидом, или ядерным, который содержит частично двуцепочечной круговой ДНК (HBcAg). HBcAg-производные пептиды вызывают стойкий клеточный иммунный ответ против ВГВ. Сердцевинный (ядерный) белок (HBcAg) нерастворим, непосредственно в крови инфицированных не определяется, однако anti-HBc появляются первыми среди других антител. Для ОВГВ характерны высокие титры данной группы антител.

HBеAg служит в качестве маркера для активной репликации, но его функция неизвестна. Под репликацией подразумевается полноценное размножение вируса с использованием всего набора ферментов. Репликация вируса представляет угрозу здоровью носителя или больного. Кровь такого больного особенно заразна. Появление anti-HBe говорит обычно об интенсивном выведении вируса гепатита В из организма, однако в клиниковирусологическом плане значение этого теста не всегда однозначно.

X белок (HBx) может играть определенную роль в развитии гепатоцеллюлярной карциномы.

ДНК-полимераза выполняет функцию обратной транскриптазы для синтеза отрицательных и положительных нитей ДНК HBV.

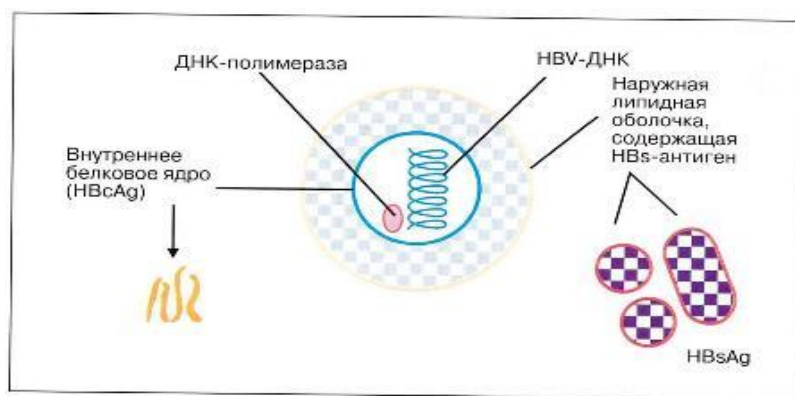


Рис. 2. Схема строения вируса гепатита В (HBV).

Как при острых, так и при активно текущих хронических гепатитах происходит репликация вируса гепатита В. Лабораторными показателями репликации служат anti-HBc IgM, HBеAg, ДНК-полимераза и ДНК HBV. Последний показатель выявляется с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и служит самым надежным показателем репликации.

Наблюдаются также атипичные формы ОВГВ, куда относят, в основном, случаи заболевания с преобладанием у лиц, имеющих в анамнезе гепатит В, обнаруживаются anti-HBs или anti-HBc в невысоких титрах. Обнаружение anti-HBs указывает на наличие иммунитета.

Развитие ВГВ можно разделить на 4 фазы, которые находятся под влиянием возраста, генетических факторов, наличием других вирусов, мутациями ВГВ и уровнем иммуносупрессии.

- У новорожденных с незрелой иммунной системой 95% инфицированных являются бессимптомными хроническими носителями HBV, по сравнению с 30% детей, инфицированных в возрасте старше 6 лет [14].
- Большинство (70%) первичной инфекции ВГВ у взрослых протекает бессимптомно и самоограниченно, с клиренсом вируса из крови и печени, и стойким иммунитетом к повторной инфекции.

- Однако, около 30% взрослых острым ВГВ могут иметь симптоматический желтушный гепатит [14].
- Пациенты с развившимся хроническим гепатитом В имеют от 10 до 30% риск развития цирроза, особенно пациенты пожилого возраста с высоким уровнем ДНК HBV, или пациенты гепатитами С, D или ко-инфекцией ВИЧ [15].

Классификация

HBV генотипы

Определение генотипа вируса гепатита В

Выделяют 8 генотипов ВГВ, которые обозначаются латинскими буквами от А до Н [16]. Для каждого генотипа характерны определенные географические и этнические особенности распространенности.

Клиническое течение и исход ХГВ могут зависеть от генотипа ВГВ. ХГВ, вызванный вирусом генотипов С и D, имеет больший риск прогрессирования, нежели вызванный генотипом А. Было показано, что частота ремиссии после сероконверсии по HBeAg, а также спонтанной элиминации HBsAg выше у пациентов с генотипом А, чем с генотипами С и D [17, 18, 19, 20, 21, 22].

Генотип ВГВ является фактором, от которого может зависеть эффективность противовирусного лечения [17]. Исследования показали различное географическое распространение генотипов ВГВ. Так, генотип А чаще определялся на севере Европы, в Северной Америке, Индии, ряде стран Африки. Генотипы В и С преобладали в Восточной Азии и Тихоокеанском регионе, генотип D – в Центральной Европе, Среднем Востоке, части Центральной Азии, Северной Америки, Индии, Африки. Генотип Е был идентифицирован в Африке, генотипы F и H – в Центральной и Южной Америке, генотип G – во Франции, Германии, Мексике, США. Тем не менее, в связи с активной миграцией населения географическое распределение генотипов ВГВ может варьировать, характеризуя при этом возможную территорию инфицирования.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В (ВГВ)

- I. Клинические критерии
- II. Лабораторные критерии
- III. Инструментальные критерии

I. КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ВГВ

ВГВ имеет циклическое течение, включающее периоды болезни: инкубационный, преджелтушный, желтушный и реконвалесценции. Продолжительность периодов зависит от тяжести течения и исходов, эффективности применяемых методов лечения и т.п.

Инкубационный период — период между внедрением возбудителя в организм и первым проявлением заболевания. Патогенетические процессы, происходящие в инкубационном периоде, в общем виде состоят в:

1. количественном увеличении (размножении) возбудителя;
2. распространении его по организму и достижении органа или органов, являющихся основным объектом поражения (органа-мишени);
3. патологическом воздействии на клетки и ткани.

Длительность инкубационного периода при вирусном гепатите В

Тип вирусного гепатита	Инкубационный период (в днях)	
	среднее	пределы
Гепатит В	80	30-200
Смешанный гепатит В+D (коинфекция)	80	40-200

Преджелтушный период — стадия развития болезни, предшествующая появлению основных, патогномичных симптомов; характеризуется малыми, как правило, субъективными признаками заболевания. Основные клинические признаки, а точнее жалобы больного, встречающиеся в преджелтушный период: тошнота, рвота, потеря аппетита, отвращение к запаху пищи, боли в эпигастрии и правом подреберье, общее недомогание, лихорадка, озноб, мышечные боли, головная боль. Диагностическим признаком ВГ является увеличение размеров печени. Появление желтухи (пожелтение кожи, слизистых, склер; темная моча, обесцвеченный кал) означает конец преджелтушного периода, хотя при безжелтушных формах гепатита болезнь может быть ограничена только упомянутой выше симптоматикой.

Желтушный период — клиническая стадия болезни, характеризующаяся появлением желтушного окрашивания кожи и слизистых больного. Желтуха, как правило, начинается со склер, слизистых оболочек ротоглотки, а затем кожи, она нарастает быстро и в большинстве случаев уже в первую неделю достигает своего максимума. В основе его лежит патологическое повышение содержания в крови желчных пигментов, главным образом, билирубина. При вирусных гепатитах желтуха, являющаяся по своей природе паренхиматозной, считается основным симптомом для клинически выраженных форм заболевания. В желтушном периоде гепатомегалия становится более выраженной, консистенция печени эластичная, мягкая, край заострен, болезненная.

Период реконвалесценции характеризуется быстрым обратным развитием всех патологических изменений: улучшается общее состояние, исчезают симптомы интоксикации, уменьшается желтушность склер, слизистых оболочек, затем кожи, уменьшаются размеры печени, светлеет моча, испражнения приобретают обычную окраску, появляется четкая тенденция к нормализации биохимических показателей крови.

Клинические проявления ВГВ

Данные	Описание
Эпидемиологические	
Представленные факторы риска	перинатальное воздействие, несколько сексуальных партнеров, сексуальные контакты мужчин с мужчинами, лица, употребляющие инъекционные наркотики, семейная история ВГВ или гепатоцеллюлярной карциномы, бытовой контакт с инфицированным лицом.
Клинические	
Нормальные физикальные данные	70% пациентов острым ВГВ являются асимптоматичными
Желтуха	Встречается у 30% пациентов острым ВГВ, и лиц старше 30 лет [14]. Также может быть у пациентов хроническим ВГВ с циррозом и печеночной недостаточностью.
Гепатомегалия	Чаще встречается при острой форме ВГВ, по сравнению с хронической [14].

Асцит	Чаще наблюдается у пациентов хроническим ВГВ с циррозом
Лихорадка/озноб	Как синдром сывороточной болезни и встречается у некоторых пациентов острым ВГВ
Недомогание, ощущение общего дискомфорта	Как синдром сывороточной болезни и встречается у некоторых пациентов острым ВГВ
Макулопапулезная или уртикарная сыпь	Как синдром сывороточной болезни и встречается у некоторых пациентов острым ВГВ
Боли в правом подреберье	Может встречаться у пациентов острым и хроническим ВГВ
Усталость	Встречается у пациентов острым и хроническим ВГВ, включая цирроз печени
Тошнота/рвота	Как синдром сывороточной болезни и встречается у некоторых пациентов острым ВГВ
Артралгия/артриты	Как синдром сывороточной болезни и встречается у некоторых пациентов острым ВГВ
«печеночные» ладони	У пациентов хроническим ВГВ, включая цирроз печени
Телеангиоэктазии	У пациентов хроническим ВГВ, включая цирроз печени
Спленомегалия	У пациентов циррозом печени при хроническом ВГВ
Тремор	У пациентов декомпенсированным циррозом при хроническом ВГВ

ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ:

- узелковый периартериит;
- острый нефрит;
- ревматоидный артрит;
- полирадикулоневрит (синдром Гийена-Баррэ);
- панкреатит и др.

II. ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ВГВ

После установления предварительного диагноза на основании клинических и эпидемиологических данных с целью верификации диагноза осуществляется забор крови для проведения биохимического анализа и определения серологических маркеров гепатита В (методами ИФА и ПЦР).

Основные показания для проведения лабораторные тестов

До проведения тестов на гепатит необходимо собрать анамнез болезни пациента, факторы риска, прививочный статус и любые доступные результаты предыдущих тестов на гепатит. Это позволяет установить инфекцию одним вирусом гепатита не исключая ко-или суперинфекцию другими вирусами гепатита или другими агентами (ЦМВ или вирус Эпштейн-Барра), хотя такие сочетанные инфекции считаются редкими. Другие возможности, которые позволяют рассмотреть гепатотоксические препараты, включая травяные лекарства.

А	<p>Факторы риска развития вирусного гепатита [2, 3, 4, 90]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • употребление инъекционных наркотиков; • несколько сексуальных партнеров; • сексуальный партнер с вирусным гепатитом; • бытовые контакты с инфицированным лицом, совместное использование предметов, таких как бритвы, зубные щетки, щипчики для ногтей и т.д.; • наличие в анамнезе переливаний крови или продуктов крови; • травмы иглами или другие профессиональные риски (медицинские работники);
----------	---

	<ul style="list-style-type: none"> • новорожденные от инфицированных матерей; • татуировки и пирсинг тела; иглотерапия
--	--

А	<p>Группы населения, которые должны подлежать скринингу на ВГВ-инфекцию [2, 3, 4, 6, 90]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • лица, родившиеся в эндемичных регионах с высокой распространенностью ВГВ; • мужчины, имеющие секс с мужчинами; • лица, употребляющие инъекционные наркотики; • пациенты, находящиеся на гемодиализе; • ВИЧ-инфицированные лица; • беременные женщины; • члены семьи и лица, проживающие в тесном контакте с больным; • половые партнеры пациентов с HBV-инфекцией.
----------	--

Определение маркеров гепатита В позволяет выделить три состояния инфекции, которые представлены в таблице.

Состояния вирусной инфекции гепатита В

Состояние	Маркеры вирусов гепатита В
Следы перенесенной инфекции (приобретенный иммунитет)	anti-HBs, anti-HBc (невысокие титры), иногда anti-HBe
Персистирование вирусной инфекции	HBsAg, anti-HBc (невысокие титры), иногда anti-HBe
Репликация вируса	HBeAg, anti-HBc (высокие титры), anti-HBc IgM, ДНК HBV, ДНК-полимераза, HBsAg

МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВГВ

К современным методам диагностики ВГВ относятся:

- иммуноферментный анализ (ИФА) — определение специфических антител к возбудителю гепатита В;
- полимеразная цепная реакция (ПЦР) – определение ДНК вируса гепатита В;
- биохимический анализ крови.

ИММУНОФЕРМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ (ИФА)

ИФА— метод выявления антигенов и антител, основанный на определении комплекса антиген-антитело за счет введения в один из компонентов реакции ферментативной метки с последующей ее детекцией с помощью соответствующего субстрата, изменяющего свою окраску. Основой проведения любого варианта ИФА служит определение продуктов ферментативных реакций при исследовании тестируемых образцов в сравнении с негативными и позитивными контролями.

Иммуноферментный анализ позволяет определить следующее:

- был ли перенесен гепатит в прошлом;
- силу иммунитета после перенесенной инфекции;
- наличие инфекции в настоящее время;
- стадию гепатита;
- была ли сделана прививка против гепатита;

- силу прививочного иммунитета.

Перечень анализов на вирусный гепатит В методом ИФА

Вирус гепатита В (HBV)		
HBs-Ag	антиген	Поверхностный антиген вируса гепатита В
Anti-HBs	антитела	Суммарные антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В
HBe-Ag	антиген	Нуклеокапсидный антиген вируса гепатита В
Anti-HBe	антитела	Суммарные антитела к нуклеокапсидному антигену вируса гепатита В
HBc-Ag	антиген	Сердцевинный (ядерный) антиген вируса гепатита В (core-антиген)
Anti-HBc	антитела	Суммарные антитела к сердцевинному (ядерному) антигену вируса гепатита В
Anti-HBc IgM	антитела	Антитела к ядерному антигену вируса гепатита В класса IgM

ПОЛИМЕРАЗНАЯ ЦЕПНАЯ РЕАКЦИЯ (ПЦР)

ПЦР - диагностический прием, позволяющий определять специфические (вирусные) нуклеиновые кислоты или их фрагменты с высокой степенью разрешения, разработан и впервые применен К. Миллис с соавторами в 1985—87 гг. Позволяют выявлять ДНК ВГВ и РНК ВГД (в плазме крови или ткани печени), определять концентрацию ДНК ВГВ и РНК ВГД в плазме крови (вирусную нагрузку) и генотип ВГВ, обнаруживать мутации в геноме ВГВ, связанные с устойчивостью вируса к противовирусным препаратам.

Обнаружение ДНК ВГВ (качественное исследование)

ДНК ВГВ начинает обнаруживаться в крови в среднем через месяц после инфицирования и является первым диагностическим маркером ВГВ, опережая появление HBsAg на 10-20 дней. Исследование на ДНК ВГВ позволяет проводить раннюю диагностику ОГВ, выявлять скрытые (латентные) формы ГВ и мутантные по HBsAg штаммы вируса. Кроме того, качественное исследование на ДНК ВГВ проводится для оценки вирусологического ответа при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов. Для мониторинга противовирусной терапии необходимо использовать высокочувствительные (ультрачувствительные) тесты, аналитическая чувствительность которых составляет не менее 50 МЕ/мл

Качественное исследование на ДНК ВГВ проводится:

- Контактным лицам в очаге ГВ;
- Донорам крови, органов и тканей;
- Больным с признаками хронического гепатита неуточненной этиологии;
- Больным с подозрением на латентную форму ГВ;
- Лицам, у которых выявляются анти-HBc при отсутствии HBsAg, перед проведением и в процессе иммуносупрессивной терапии (каждые 1-3 месяца);
- Больным ХГВ во время лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов.

Количественное определение ДНК ВГВ

Вирусная нагрузка измеряется в международных единицах на мл (МЕ/мл). Соотношение между ранее использовавшимися единицами (копиями) и МЕ в тест-

системах разных производителей может быть различным - от 1,5 до 8 (при отсутствии данных о коэффициенте принято использовать усредненное значение 5, т.е. 1 МЕ=5 копий). Большинство современных тестов для количественного определения ДНК ВГВ основаны на ПЦР в реальном времени и имеют широкий линейный диапазон измерений – от 5-200 МЕ/мл до 108-109 МЕ/мл.

Количественное определение ДНК ВГВ является принципиально важным условием обследования всех больных ХГВ. Этот анализ используется для уточнения фазы течения заболевания (ХГВ, неактивное носительство ВГВ), а также для мониторинга эффективности противовирусного лечения.

Материал для сдачи ПЦР-анализа - кровь, плазма, сыворотка крови и биоптат печени

Материалы и тип анализа ПЦР

Наименование	Материал	Количество, тип анализа	Время, рабочих дней
<i>Гепатит В</i>			
ДНК вируса гепатита В	биоптат	качественный	7
ДНК вируса гепатита В	кровь	качественный	4
ДНК вируса гепатита В	кровь	п/количественный	4
ДНК вируса гепатита В	кровь	количественный	10
ДНК вируса гепатита В (YMDD мутация устойчивости к лавимудину)	кровь	качественный	10

Интерпретация серологических тестов при ВГВ [2, 3, 14, 17, 35, 39]

Маркеры	Их значение
HBsAg	Положительный Появляется на 2-10 неделе после заражения ВГВ. При остром ВГВ, HBsAg обычно невозможно обнаружить после 4-6 месяцев инфекции. Сохранение HBsAg после 6 месяцев подразумевает хроническую HBV инфекцию [14].
HBsAb	Положительный Появляется после нескольких недель после исчезновения HBsAg и в большинстве случаев обеспечивает пожизненный иммунитет, показывает разрешение инфекции. Также обнаруживается у иммунизированных лиц HBV-вакциной.
HBcAb (IgM)	Положительный Появляется через неделю после острой инфекции и определяется в течение 4-8 мес. во время периода окна (несколько недель до мес) после исчезновения HBsAg и до появления HBsAb, обнаружение IgM HBcAb может быть единственным способом поставить диагноз ВГВ. Некоторые пациенты хроническим ВГВ или неактивные носители становятся положительными для антител IgM в течение острых вспышек или острой реактивации, делая положительными HBcAb IgM не абсолютно надежным маркером для острой инфекции [39].
HBcAb (IgM+IgG)	Положительный Определяется практически у всех пациентов острым и хроническим ВГВ,

	<p>не обеспечивает защитный иммунитет. Он может быть положительным в следующих случаях: острая инфекция - в период окна (в основном IgM HBeAb); хроническая инфекция (IgG HBeAb), когда уровень HBsAg снизился до определенного уровня. Встречается в регионах с высокой распространенностью ВГВ и у пациентов, которые имеют ко-инфекцию ВИЧ или гепатит С. Это лучший из тестов для проверки бытовых контактов ВГВ-инфицированных пациентов для определения необходимости вакцинации [35].</p>
HBeAg	<p>Положительный</p> <p>Растворимый вирусный белок находится в сыворотке в начале острого ВГВ, и обычно исчезает после пика АЛТ в сыворотке. Его присутствие больше 3 мес после начала болезни указывает на высокую вероятность развития хронического ВГВ. Обнаружение HBeAg в сыворотке у HBsAg-носителей свидетельствует о высокой инфицированности с высоким уровнем вирусной репликации. Подавляющее большинство пациентов HBeAg-положительных хроническим ВГВ имеют активное заболевание печени, исключения составляют дети и молодые с перинатальной приобретенной инфекцией, с нормальным уровнем АЛТ. Спонтанная сероконверсия от HBeAg-положительных к HBeAg-отрицательным с положительным HBeAb обычно ассоциируются со снижением ДНК HBV (≥ 3 log).</p> <p>Некоторые пациенты (преимущественно пожилые) могут иметь активные заболевания печени с высоким или обнаруженным ДНК HBV без присутствия HBeAg, в результате HBeAg-отрицательный хронический ВГВ.</p> <p>Статус HBeAg должен проверяться каждые 6-12 мес у HBeAg-положительных пациентов в течение лечения при хроническом ВГВ, особенно если уровни ДНК HBV обнаруживаются в сыворотке, чтобы контролировать сероконверсию [17].</p>
HBV DNA	<p>Не обнаруживается или повышенный</p> <p>Методом ПЦР может определяться качественно или количественно. Новые технологии ПЦР позволили улучшить чувствительность с обнаружения 5-10 МЕ/мл и более широкий динамический диапазон от 8-9 log₁₀ МЕ/мл.</p> <p>ВОЗ рекомендовала универсальный международный стандарт оценки ДНК HBV как МЕ/мл, так и копий/мл (1 МЕ/мл = 5,6 копий/мл).</p> <p>Определение уровня ДНК HBV используется для отбора лиц к противовирусной терапии и для мониторинга ответа на лечение [30, 40]. Значение выше 20000 МЕ/мл (выше 100000 копий/мл) был выбран в качестве диагностического критерия для ВГВ-инфекции [41]. Однако, уровни ДНК HBV могут варьировать у пациентов с хронической ВГВ-инфекцией (выше 2 млн МЕ/мл). таким образом, последовательный мониторинг является более важным, чем одно значение для прогнозирования и определения необходимости лечения.</p>
HBeAb	<p>Положительный</p> <p>Сероконверсия от HBeAg-позитивного к HBeAb-позитивному является показателем клиренса вируса, связанного с лечением. Пациенты с устойчивой сероконверсией имеют улучшение гистологической картины печени. Однако у некоторых пациентов может быть HBeAb-позитивным спонтанно без полного клиренса вируса, из-за мутации ядерного белка или сог-ядра (хронический HBeAg-негативный ВГВ) или развитием бессимптомного носительства.</p>

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ ПЕЧЕНИ [91, 92]

При ВГВ выделяют ряд лабораторных синдромов, отражающих степень повреждения гепатоцитов, нарушения белково-синтетической функции печени, степень иммунопатологических расстройств.

Выделяют следующие синдромы: цитолитический, холестатический, мезенхимально-воспалительный и печеночно-клеточной недостаточности.

Характеристика синдромов

Синдромы	Характеристика синдромов
Синдром нарушения целостности гепатоцитов (синдром цитолиза)	Повышение в плазме крови активности индикаторных ферментов — АСТ, АЛТ, ЛДГ и ее изоферментов — ЛДГ4 и ЛДГ3, билирубина главным образом за счет повышения прямой фракции. В оценке степени выраженности патологического процесса основное значение придается активности АЛТ и АСТ. Повышение их уровня в сыворотке крови при ВГ достигает более чем в 5 и даже 10 раз по сравнению с верхней границей нормы. Повышение активности АЛТ, АСТ свидетельствует о повреждении гепатоцитов (вирусное, токсическое или ишемическое).
Синдром холестаза (нарушение экскреторной функции печени)	Сопровождается повышением уровня в сыворотке крови ЩФ, ЛАП, ГГТФ, холестерина, Р-липопротеинов, конъюгированной фракции билирубина, желчных кислот, фосфолипидов, снижается экскреция бромсульфалеина (вофавердина) и радиофармакологических препаратов.

Мезенхимально-воспалительный синдром	Гипергаммаглобулинемия, повышение показателей белково-осадочных проб, увеличением СОЭ, появление в крови продуктов деградации соединительной ткани (С-реактивный белок, серомукоид и др.). Наблюдаются изменения показателей клеточных и гуморальных иммунных реакций: появляются антитела к субклеточным фракциям гепатоцита, ревматоидный фактор, антимитохондриальные и антиядерные антитела, изменения количества и функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, а также повышение уровня иммуноглобулинов.
Синдром печеночно-клеточной недостаточности	Проявляется уменьшением содержания в сыворотке крови общего белка и особенно альбумина, трансферрина, холестерина, II, V, VII факторов свертывания крови, холинэстеразы, альфа-липопротеинов, но в то же время повышением билирубина за счет неконъюгированной фракции. <i>Протромбиновое время</i> (ПВ) удлиняется при недостаточности протромбина и факторов свертывания V, VII, X. Все они синтезируются в печени и обновляются довольно быстро ($T_{1/2}$ составляет от нескольких часов до нескольких суток), поэтому удлинение ПВ – ранний показатель недостаточности белковосинтетической функции гепатоцитов. Синтез факторов свертывания может быть снижен вследствие дефицита витамина К (например, при недостаточной секреторной функции печени) – в этом случае ПВ нормализуется после инъекции витамина К. <i>Холестерин</i> синтезируется в печени, снижение его сывороточного уровня – признак тяжелого повреждения гепатоцитов. Например, при холестазах уровень холестерина может быть значительно повышен.

Аланинаминотрансфераза (АЛТ) – фермент, катализирующий трансминирование, т.е. межмолекулярный перенос аминогруппы с 1-аланина на альфа — кетоглутаровую кислоту; процесс имеет обратимый характер.

Данный фермент присутствует во многих тканях организма, но преимущественно в печени. В гепатоцитах он локализуется главным образом в цитозольной фракции. Высвобождение АЛТ в кровь происходит при нарушениях внутренней структуры гепатоцитов и повышении проницаемости клеточных мембран, что свойственно как острому вирусному гепатиту, так и рецидивам хронического гепатита.

АЛТ считается индикаторным ферментом, и к его определению прибегают постоянно при постановке диагноза гепатитов любой природы. Количественное содержание АЛТ в сыворотке обычно измеряется по активности фермента, а не по его абсолютной концентрации.

Норма: 7-53 МЕ/л или 0,12-0,88 мккат/л.

Повышение в плазме содержания АЛТ: острый вирусный гепатит или активность хронического гепатита; другие формы гепатитов (лекарственный или алкогольный), прием лекарственных препаратов (тетрациклины, парацетомол, преднизолон, эстрогены и прогестины), механическая желтуха, злокачественное новообразование печени, инфаркт миокарда и другие заболевания сердца (миокардит, сердечная недостаточность и др.); обширные травмы с повреждением мышц, а также ожоги; острый панкреатит.

Снижение в плазме содержания АЛТ: тяжелое поражение печени (массивный некроз, цирроз), а также дефицит витамина В₆.

Аспаргатаминотрансфераза (АСТ) – фермент, который обратимо катализирует трансминирование, конкретно межмолекулярный перенос аминогруппы с 1-аспарагиновой кислоты на альфакетоглутаровую кислоту. АСТ содержится в мышечной

ткани и практически во всех паренхиматозных органах. В гепатоцитах большая часть АСТ (80% активности) обнаруживается в митохондриях, и остальное - в цитозольной фракции. Митохондриальные структуры при этом повреждаются мало, поэтому общее количество попадающего в кровь АСТ невелико, если его сопоставить с количеством аланинаминотрансферазы, или АЛТ, которая целиком локализуется в цитозоле и переходит в кровь при повреждении последнего. Как следствие этого, соотношение АСТ/АЛТ, иначе называемое коэффициентом Де Ритиса, при вирусных гепатитах определяется в пределах 0,6-0,8.

В случаях тяжелого течения гепатитов, особенно при массивных некрозах печеночной ткани, АСТ может высвобождаться из поврежденного митохондрия гепатоцитов.

Норма: 11-47 МЕ/л или 0,18-0,78 мккат/л

Повышение уровня аспартаминотрансферазы (АСТ): инфаркт миокарда, миокардит, тяжелая сердечная недостаточность, острые и хронические поражения печени (вирусные, лекарственный или алкогольный гепатиты), механическая желтуха, злокачественное новообразование печени, цирроз печени, заболевания или повреждения скелетной мускулатуры (дерматомиозит, мышечная дистрофия, травма), острый панкреатит. Изолированное повышение АСТ при заболеваниях печени может встречаться только при ложнонормальном уровне АЛТ, вследствие дефицита витамина В₆, или при декомпенсированном циррозе печени.

Билирубин - желчный пигмент, образующийся из гемоглобина в результате распада эритроцитов в клетках ретикулоэндотелиальной системы печени и костного мозга; в нормальных условиях аккумулируется в печени и экскрецируется с желчью. В кровяном русле билирубин циркулирует, будучи связанным с альбумином, что предохраняет клетки от потенциальной токсичности билирубина: в желчи он присутствует в свободной форме и в виде соединений с глюкуроновой кислотой.

Содержание прямого, т. е. несвязанного с белками, билирубина в крови здорового взрослого человека составляет 1 мг/л (с разбросом от 0,5 до 2,4 мг/л), а общего билирубина - 6 мг/л (с разбросом 2,6—14,0 мг/л); у новорожденных показатели содержания общего билирубина могут достигать 50-60 мг/л.

При вирусных гепатитах отмечается, в первую очередь, повышение концентрации билирубина крови (билирубинемия), главным образом, за счет связанной фракции. Желтуха начинает выявляться при осмотре больного, когда содержание общего билирубина крови превысит уровень порядка 200-400 мг/л. Увеличение концентрации свободной фракции билирубина в крови служит показателем массивного поражения печеночной ткани, что обычно рассматривается как неблагоприятный прогностический признак. На высоте желтухи билирубин может проникать в экскретируемую мочу, где он определяется в растворенном состоянии и в виде характерных кристаллов.

Билирубин общий Норма: 8.5-20.5 мкмоль/л.

Варианты патологии: более 20.5 мкмоль/л.

Интерпретация: острые и хронические гепатиты, гемолиз, функциональные гипербилирубинемии, механическая желтуха, злокачественное новообразование печени, В₁₂-дефицитная анемия.

Билирубин непрямой Норма: до 4.6 мкмоль/л.

Варианты патологии: более 4.6 мкмоль/л.

Интерпретация: желтуха новорожденных, гемолитическая анемия, В₁₂-дефицитная анемия, синдром Жильбера, синдром Ротора.

Билирубин прямой Норма: до 15.4 мкмоль/л

Варианты патологии: больше 15,4 мкмоль/л.

Интерпретация: острый вирусный и медикаментозный гепатит, цирроз печени, злокачественное новообразование печени, стеатогепатит, синдром Дубина-Джонсона, механическая желтуха.

Тимоловая проба - биохимический тест (осадочная проба), оценивающий белково-синтетическую функцию печени.

Проба основана на сравнительном фотометрическом определении степени мутности сыворотки крови и стандартного образца после добавления к ним тимолового реактива, в результате взаимодействия белки крови переходят в более грубое дисперсное состояние. Интенсивность реакции оценивается в единицах светопоглощения.

Норма: 0 – 4 ед.

Интерпретация: при ВГВ показатель тимоловой пробы в большинстве случаев в пределах нормы. Повышение показателя регистрируется при посттрансфузионных гепатитах, тяжелом гепатите В с наличием гепатодистрофии, при ВГД, а также при некоторых других инфекционных (моноклеоз) и неинфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (например, панкреатит).

Щелочная фосфатаза – фермент, содержащийся в печени и в некоторых других органах.

Норма: в пределах от 10 до 45 ед/мл

Интерпретация: увеличение уровня только щелочной фосфатазы при нормальных значениях других печеночных ферментов (ГГТ, АЛТ, АСТ) требует исключения внепеченочных причин. Одновременное повышение уровня щелочной фосфатазы и ГГТ может отражать нарушение оттока желчи по желчным путям печени.

Альфа-фетопrotein (АФП) – белок, который вырабатывается у эмбрионов и в опухолевых клетках. У новорожденных в первые сутки жизни его уровень составляет до 100 МЕ/мл, затем постепенно снижается.

Норма: у взрослых в крови его уровень не превышает 10-14 МЕ/мл. Повышенный уровень АФП у взрослых позволяет заподозрить ГЦК.

Интерпретация функциональных тестов печени при ВГВ [17, 37, 38, 91, 92]

Биохимические тесты	Их значение
АЛТ, АСТ, ЩФ и билирубин	Повышение показателей ферментов и билирубина свидетельствуют об активности патологического процесса. Оценка тяжести заболевания печени. У HBeAg-положительных пациентов с нормальным уровнем АЛТ контроль показателя каждые 3-6 мес и более часто, при повышенном уровне АЛТ. У HBeAg-отрицательных пациентов с нормальным значением АЛТ с ДНК HBV <2000 МЕ/мл контроль показателя каждые 3 мес в течение 1 года для проверки состояния неактивного носительства, а затем каждые 6-12 мес. Биопсию печени и лечение следует рассматривать у больных с постоянным показателем АЛТ у верхней границы нормы или слегка его повышенным, особенно если пациент старше 40 лет [17].
Развернутый анализ крови	У больных ВГВ-ассоциированным циррозом может быть микроцитарная анемия и/или тромбоцитопения. При низком среднем объеме эритроцитов и низком гемоглобине может иметь место кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. Тромбоцитопения свидетельствует о портальной гипертензии.
Уровень электролитов	У больных ВГВ-ассоциированным циррозом наблюдается

	гипонатриемия, увеличение мочевины. Гипонатриемия может быть связана назначением диуретиков при лечении асцита. Мочевина повышается вторично при препочечной азотемии, острой и хронической почечной недостаточности или гепаторенальном синдроме.
Протромбиновое время, международное нормализованное отношение	Определение белково-синтетической функции печени. Может быть нормальным или повышенным.
α-фетопротеин (АФП)	Используют для скрининга гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) параллельно с УЗИ каждые 6-12 мес у ВГВ-носителей с высоким риском. Чувствительность составляет 41-65% и специфичность 80-94% [38]. Уровень АФП больше чем 400 нанограмм/мл имеет специфичность при ГЦК 95%. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность ниже, чем УЗИ, но он может быть использован, когда УЗИ недоступно.

ФАЗЫ ИНФЕКЦИИ

Различают 9 фаз инфекции:

- **Острая инфекция:** положительный HBsAg меньше 6 мес; HBeAg-положительные и с высоким уровнем ДНК HBV; HBcAb-IgM-положительные.
- **Хроническая инфекция:** HBsAg-положительные больше 6 мес; хроническое воспалительное заболевание печени с последующей персистенцией инфекции. Подразделяют на 2 группы хронической ВГВ: HBeAg-положительные и HBeAg-негативные.
- **Неактивные HBsAg-носители:** HBsAg-положительные больше 6 мес, персистенция HBV-инфекции без значительных воспалительных заболеваний печени. HBeAg-негативные, HBeAb-положительные. ДНК HBV <2000 МЕ/мл. Нормальные уровни АЛТ/АСТ. Биопсия печени подтверждает отсутствие изменений печени.
- **Разрешившаяся инфекция:** возникает после предыдущей инфекции без последующей вирусологической, биохимической или гистологической активности. В анамнезе острый или хронический гепатит В или наличие HBcAb с или без HBsAb. HBsAg-негативные. Не определяется уровень ДНК HBV. Нормальные уровни АЛТ.
- **Обострение:** периодическое повышение уровня аминотрансфераз более чем в 10 раз от верхней границы нормы или более чем в два раза от исходного значения.
- **Реактивация:** возобновление некровоспалительной активности заболевания печени у неактивных носителей HBsAg или лиц с разрешившимся гепатитом В.
- **Клиренс HBeAg:** исчезновение HBeAg у HBeAg-положительных.
- **Сероконверсия HBeAg:** исчезновение HBeAg и появление антител к HBe (HBeAb) у ранее HBeAg-положительных и HBeAb-негативных лиц.
- **Реверсия HBeAg:** повторное появление HBeAg у ранее HBeAg-негативных и HBeAb-положительных.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Подразделяются на инвазивные и неинвазивные методы. К инвазивному методу относят биопсию печени, а к неинвазивным – ультразвуковую диагностику и кратковременную эластографию (использование аппарата фиброскан). Золотым стандартом диагностики хронических заболеваний печени в мировой медицинской практике является биопсия печени.

ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Биопсия печени

Биопсия печени - извлечение фрагмента (биоптата) печеночной ткани из живого организма обычно с целью установления или уточнения диагноза заболевания путем последующего патогистологического исследования или выделения вируса.

Биопсия печени помогает определить активность воспаления и выраженность фиброза в ткани печени, что позволяет врачу более точно говорить о прогнозе заболевания, необходимости лечения и требуемой интенсивности лечения.

В процессе этой манипуляции при помощи специальной иглы получают кусочек печени (биоптат) диаметром около 1 мм и длиной около 1,5-2 см. Биопсию проводят под местным обезболиванием и под контролем ультразвукового исследования (УЗИ), так, что врач, проводящий исследование, может контролировать ход иглы. И это позволяет сделать манипуляцию безопасной, т.к. исключает повреждения сосудов и желчных ходов, которые хорошо видны при УЗИ.

Цель биопсии:

- установить активность гепатита и стадию заболевания. Стадия заболевания - это начало гепатита до развития цирроза печени, а активность – это время/скорость его развития.
- определить наличие вирусного гепатита или другого заболевания печени, а также для контроля эффективности лечения гепатита.

Биопсию должен выполнять опытный врач, поскольку у 1 из 200 пациентов возможны серьезные осложнения. Биоптаты исследуются специалистом-патологоанатомом, поскольку даже слабо выраженные различия могут влиять на классификацию тяжести заболевания. Эти ограничения препятствуют широкому применению биопсии у всех пациентов, инфицированных ВГ.

Биопсия печени является важным диагностическим инструментом. На сегодняшний день – это наиболее точный метод оценки состояния печени, позволяющий посредством измерения степени воспаления и определения стадии фиброза прогнозировать развитие болезни и результат лечения.

Проведение биопсии требует соблюдения следующих правил:

1. Перед биопсией необходимо подписать у пациента информированное согласие, в котором доступно описана методика манипуляции и возможные осложнения.
2. Перед проведением биопсии необходимо четко сформулировать показания к ее выполнению. Объем и качество, полученной при биопсии печени информации, должны оправдывать потенциальный риск, который может быть нанесен здоровью пациента.
3. Всем пациентам перед выполнением биопсии печени должно быть выполнено УЗИ брюшной полости. Данное исследование позволяет выявить анатомический вариант строения печени и наличие очаговых образований в ее паренхиме, что может потребовать проведения биопсии под визуальным контролем.
4. В течение недели перед проведением пункции необходимо определить количество тромбоцитов и протромбиновое время (ПВ), либо протромбиновый индекс (ПИ):
 - Если количество тромбоцитов ≥ 90 тыс. мм^3 , то манипуляцию можно выполнить рутинным способом (чрескожная слепая биопсия печени).
 - Если количество тромбоцитов менее указанной цифры, то решение о выполнении биопсии печени принимается на индивидуальной основе, после взвешивания пользы и риска от планируемой манипуляции.
 - Если ПВ удлинено менее чем на 3сек. в сравнении с контрольным значением (предоставляется лабораторией, в которой выполняется исследование образца крови), ПИ не менее 70%, тромбиновое время (ТВ) и активированное частичное

тромбопластиновое время (АЧТВ) не превышают 1,5 нормы, биопсию можно проводить чрескожным доступом. Во всех других случаях решение о выполнении биопсии печени принимается на индивидуальной основе, взвешивания пользы и риска от планируемой манипуляции. В случае необходимости проведения биопсии печени у пациента с гипокоагуляцией или низким количеством тромбоцитов необходима заместительная терапия.

5. Во время выполнения биопсии врач и пациент должны быть в постоянном контакте. Больной четко и своевременно должен выполнять команды врача. При повышенной возбудимости пациента и отсутствии признаков печеночной недостаточности возможно назначение седативных препаратов.

6. В случае «пустой» биопсии (не удастся получить ткань или ее количество недостаточно для морфологического исследования), особенно у больных с выраженным фиброзом ткани или циррозом печени, возможно одномоментное проведение повторного забора, что не сопровождается увеличением риска осложнений.

7. Активное наблюдение пациентов в течение 8 часов и первой ночи после манипуляции должно проводиться в условиях медицинского учреждения согласно правилам его внутреннего распорядка.

Существуют три количественные системы оценки гистологических изменений в печени (то есть активности и стадии гепатита); наибольшее распространение получили две из них — система, разработанная в ходе исследования METAVIR [17, 42-52], и система Исхака [42-52].

Градация и стадирование

Существует целый ряд способов интерпретации биопсии печени. Наиболее распространёнными являются методы Метабир (METAVIR) и индекс гистологической активности (ИГА), известный под названием Кнодель (KNODELL). Важно помнить, что на результат биопсии влияет длина образца печёночной ткани, а также профессиональные знания специалиста, интерпретирующего результаты.

METAVIR

Система баллов METAVIR предусматривает использование стадирования и градации.

Степенью характеризуют активность инфекции, или уровень воспаления, а *стадия (фаза)* даёт представление о количестве фиброзной ткани или рубцевания.

Степени присваивается балл на основе тяжести воспаления, обычно от 0 до 4 баллов (0 означает отсутствие воспаления, а 3 или 4 указывают на тяжёлое воспаление). Количественная оценка воспаления очень важна, поскольку воспаление печени является предшественником фиброза

Индекс гистологической активности

Компоненты	Диапазон цифровой оценки
1. Перипортальный некроз с наличием мостовидных некрозов или без них	0 – 10
2. Интралобулярная дегенерация и фокальный некроз	0 – 4
3. Портальное воспаление	0 – 4
4. Фиброз	0 – 4

Шкала METAVIR. Стадии гистологической активности

Степчатые некрозы	Лобулярное воспаление	ИГА
0 (нет)	0 (нет или мягкое)	A0

	1 (умеренное)	A1
	2 (выраженное)	A2
1 (мягкие)	0, 1	A1
	2	A2
2 (умеренные)	0, 1	A3
	2	
3 (выраженные)	0, 1, 2	

Стадии фиброза также присваивается балл от 0 до 4:

- 0 – отсутствие рубцов
- 1 – минимальное рубцевание
- 2 – рубцевание имеет место и выходит за области печени, содержащие кровеносные сосуды.
- 3 – мостовидный распространяющийся фиброз, фиброзные участки соединяются между собой
- 4 – цирроз или глубокое рубцевание печени.

Эти классификации позволяют получить воспроизводимые показатели оценки тяжести фиброза печени; воспроизводимость показателей оценки воспаления несколько хуже.

Активность гепатита и стадия фиброза по классификации METAVIR

Активность (A)		Внутридольковый некроз		
		Отсутствует (0)	Умеренный (1)	Выраженный (2)
Ступенчатый некроз	Отсутствует (0)	A0	A1	A2
	Минимальный (1)	A1	A1	A2
	Умеренный (2)	A2	A2	A3
	Тяжелый (3)	A3	A3	A3

A0 – активность отсутствует; A1 – минимальная; A2 – умеренная; A3 – высокая; на основании гистологии.

Стадии фиброза печени по METAVIR:

F0 – отсутствие фиброза

F1 – портальный фиброз без септ

F2 – портальный фиброз и единичные септы

F3 – портальный фиброз и множественные септы без фиброза

F4 – цирроз печени

KNODELL

Этот метод, иногда называемый индексом гистологической активности (ИГА), тоже широко используется для определения фазы заболевания печени. Он в какой-то мере сложнее, чем Метабир, однако, некоторые специалисты считают его более точным инструментом для определения тяжести воспаления и поражения печени. Метод заключается в присвоении четырёх отдельных баллов, которые вместе составляют единый индекс.

Первый компонент индекса (перипортальный и/или мостовидный некроз) изменяется в пределах 0-10. Следующие два компонента (некроз долей печени и портальное

воспаление) изменяются от 0 до 4. Комбинация этих трёх маркеров указывает на степень воспаления печени.

- 0 – отсутствие воспаления
- 1- 4 – минимальное воспаление
- 5- 8 – небольшое воспаление
- 9-12 – умеренное воспаление
- 13-18 – значительное воспаление

Четвертый компонент указывает на степень рубцевания печени и изменяется от 0 (рубцы отсутствуют) до 4 (обширное рубцевание или цирроз).

Определение стадии ХВГВ [42, 43, 44]

Стадия	Система METAVIR	Система Исхака
0	Нет фиброза	Нет фиброза
1	Перипортальный фиброз	Фиброз некоторых портальных трактов с короткими фиброзными септами или без них
2	Портопортальные септы (>1 септы)	Фиброз большинства портальных трактов с короткими фиброзными септами или без них
3	Портально-центральные септы	Фиброз большинства портальных трактов с редкими портопортальными септами (мостовидный фиброз)
4	Цирроз	Фиброз портальных трактов с выраженным мостовидным фиброзом (портопортальные или портально-центральные септы)
5	Цирроз	Выраженный мостовидный фиброз (портопортальные или портально-центральные септы) с единичными узлами (ранний цирроз)
6	Цирроз	Цирроз

НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Существенные преимущества современных методов неинвазивной диагностики перед биопсией печени: простота, дешевизна, информативность на любой стадии фиброза, возможность проследить за динамикой фиброза, удобство применения как скрининг-метода для пациентов из групп риска, возможность использования в амбулаторных условиях.

Эластометрия печени - позволяет оценить наличие фиброза печени, генерируя вибрационные импульсы, и путём компьютерного анализа судить об изменении эластических свойств печени и темпов прогрессирования фиброза [42, 43, 44]. В основе метода заложено определение плотности (твёрдости) печени, а плотность со своей стороны зависит от содержания в печени фиброзной ткани.

ФиброТест (компонент диагностической панели Фибро-АктиТест и ФиброМакс) включает 5 некоррелирующих между собой биохимических показателей: α -2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, гамма-глутамилтранспептидазу (ГГТП) и общий билирубин, которые позволяют оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. ФиброТест позволяет дифференцировать фиброз (F1-F3) от цирроза печени (F4) у пациентов ХГС.

Интерпретация результатов ФиброТеста затруднена в случаях:

1. Острого гепатита любой этиологии

2. Внепеченочного холестаза (рак поджелудочной железы, холедохолитиаз).
3. Острого гемолиза
4. Доброкачественной гипербилирубинемии
5. Острого воспалительного заболевания
6. После трансплантации печени

ФиброМетр (компонент диагностической панели ФиброМетр V) включает 5 показателей биохимического и клинического анализов крови: альфа-2-макроглобулин, ГГТП, мочевины, ПИ (%), тромбоциты, которые позволяют оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции.

ФиброМетр позволяет дифференцировать умеренный фиброз (F1-F2) от выраженного фиброза (F3) и от цирроза печени (F4) у пациентов с ХГС.

Интерпретация результатов ФиброМетра затруднена в случаях:

1. Детского возраста (до 18 лет)
2. Острого гепатита любой этиологии
3. В период лечения заболевания печени (допускается только для динамического наблюдения)
4. Почечной недостаточности
5. Беременности

Эластография [42, 43, 44] даёт возможность определить степень фиброза печени, что является основным показателем тяжести течения и критерием прогноза заболеваний печени. Специальной подготовки к процедуре не требуется. Исследование производится в положении пациента лежа на спине с оголенным животом и нижней частью грудной клетки.

Сравнительные данные результатов гистологического исследования и непрямой эластометрии печени у больных с диффузными заболеваниями печени [42, 43, 44]

Гистологические данные	Результаты эластометрии печени с помощью FibroScan	
	Размах значений, кПа	Диагностическая точность, %
Стадии фиброза по METAVIR		
F0	1,5 – 5,8	88,6
F1	5,9 – 7,2	87,2
F2	7,3 – 9,5	93,2
F3	9,6 – 13	90,9
F4	Более 13	95,5

Допплеровское исследование сосудов печени - гемодинамические показатели кровотока в печени также меняются по мере возникновения блока току крови в результате разрастания фиброзной мембраны вдоль синусоидов.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) - исследование брюшной полости с помощью ультразвукового датчика, который прикладывается к коже над органами брюшной полости и перемещается в зависимости от исследуемой области. УЗИ позволяет оценить размеры печени, состояние ткани печени, наличие или отсутствие очаговых образований и признаков портальной гипертензии (диаметр и направление кровотока в портальной и селезеночной венах, размеры селезенки, асцит), патологии желчного пузыря, поджелудочной железы и почек.

С помощью УЗИ печени можно обнаружить:

- Цирроз – характерное изменение размеров и формы печени;
- Жировую дистрофию – повышение эхогенности;
- ГЦК на ранней стадии: одиночный узел, реже - множественные поражения.

Компьютерная томография (КТ) брюшной полости – метод послойного исследования структуры органов брюшной полости множеством параллельных срезов, что позволяет впоследствии сопоставить снимки и воспроизвести изображение в различных плоскостях. Обладает более высокой разрешающей способностью, чем УЗИ и рентгеновское исследование. В некоторых случаях сопоставим с МРТ (см. подробнее “Магнитно-резонансная томография”). Контрастное усиление позволяет более четко различать нормальные ткани и патологические (в том числе опухолевые).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости – один из самых информативных методов визуализации органов брюшной полости. Основан на электромагнитном излучении в постоянном магнитном поле высокой напряженности. Благодаря различной протонной плотности тканей обеспечивает высокую контрастность изображения, позволяя видеть кровеносные сосуды и желчные протоки без введения контрастного вещества. Обладает значительно более высокой разрешающей способностью, чем УЗИ и рентгеновское исследование. МРТ с контрастным усилением является одной из самых чувствительных методов выявления опухолей печени, в том числе гепатоцеллюлярной карциномы.

Ультразвуковое исследование (УЗИ), КТ и МРТ - использование этих методов с целью оценки стадии фиброза затруднено из-за отсутствия критериев оценки на его ранних стадиях развития.

К сожалению, на сегодняшний день не существует методов исследования, кроме биопсии, которые достоверно отражали бы активность или стадию гепатита. Иногда, при сформировавшемся циррозе, ультразвуковая картина печени не отличается от таковой при хроническом гепатите. Более дорогостоящие и современные методы исследования (компьютерная томография, магниторезонансное исследование) не дают каких-либо дополнительных преимуществ в ранней диагностике цирроза и определении стадии гепатита.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

В	Биопсию печени проводят независимо от активности АЛТ для определения тактики ведения пациента; в то же время, проводить биопсию перед началом лечения необязательно [17, 30]
В	К биопсии печени можно прибегнуть для определения прогноза [17].
В	УЗИ печени является методом, который достоверно отражает изменения в печени характерные для ГЦК совместно с а-фетопротеином [53].
В	Эластография является методом, неинвазивной оценки повреждения клеток печени, используют для оценки фиброза печени [42, 43, 44].

ОСЛОЖНЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В [2, 3, 4]

- Цирроз печени (ЦП)
- Гепаторенальный синдром (ГРС)
- Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)

Цирроз печени (ЦП) по определению ВОЗ – это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов. ЦП представляет собой финальную стадию ряда хронических заболеваний печени.

К прогностическим факторам развития цирроза печени относятся:

- наличие в крови HBeAg;
- пожилой возраст пациента;
- повышенная активность АЛТ в сыворотке крови.

Для пациентов с компенсированным циррозом печени 5- и 10-летняя выживаемость составляют соответственно 84 и 68%. У носителей HBsAg с декомпенсированным циррозом 5-летняя выживаемость составляет всего 14%. Факторами риска развития декомпенсации у пациентов с циррозом печени являются наличие в крови HBeAg и отсутствие ответа на лечение интерфероном.

Показатели 5-летней выживаемости при компенсированном циррозе печени оказываются значительно выше у HBeAg-негативных пациентов (97%), чем у HBeAg-позитивных (72%). Спонтанное или связанное с противовирусной терапией исчезновение из крови HBeAg снижает риск развития печеночной недостаточности и повышает выживаемость пациентов.

Гепаторенальный синдром - критерии установки диагноза гепаторенального синдрома (ГРС) представлены Международным обществом по изучению асцита. У пациентов с декомпенсированным циррозом печени в конечном итоге присоединяется и прогрессирует функциональная почечная недостаточность. Примерно у 15% пациентов гепаторенальный синдром развивается в течение 6 мес. от момента первой госпитализации по поводу асцита, у 40% – в течение 5 лет.

Диагностические критерии гепаторенального синдрома для пациентов с циррозом

- Цирроз печени с асцитом
- Креатинин сыворотки крови выше 1,5 мг/дл (>133 ммоль/л)
- Не отмечается снижения сывороточного креатинина ниже 1,5 мг/дл (133 ммоль/л) после 2-х дневной отмены диуретической терапии и введения жидкости с альбумином (рекомендуемая доза альбумина 1 г/кг в сут до максимальной дозировки 100 г/сут)
- Отсутствие других причин для развития почечной недостаточности (шок, сепсис, уменьшение объема циркулирующей плазмы, использование нефротоксичных лекарств)
- Исключены паренхиматозные заболевания почек при наличии протеинурии >500 мг/сут, микрогематурии (>50 эритроцитов в поле зрения) и/или изменений почек при ультрасонографии

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) –

К факторам риска развития ГЦК у пациентов с хронической ВГВ-инфекцией относятся:

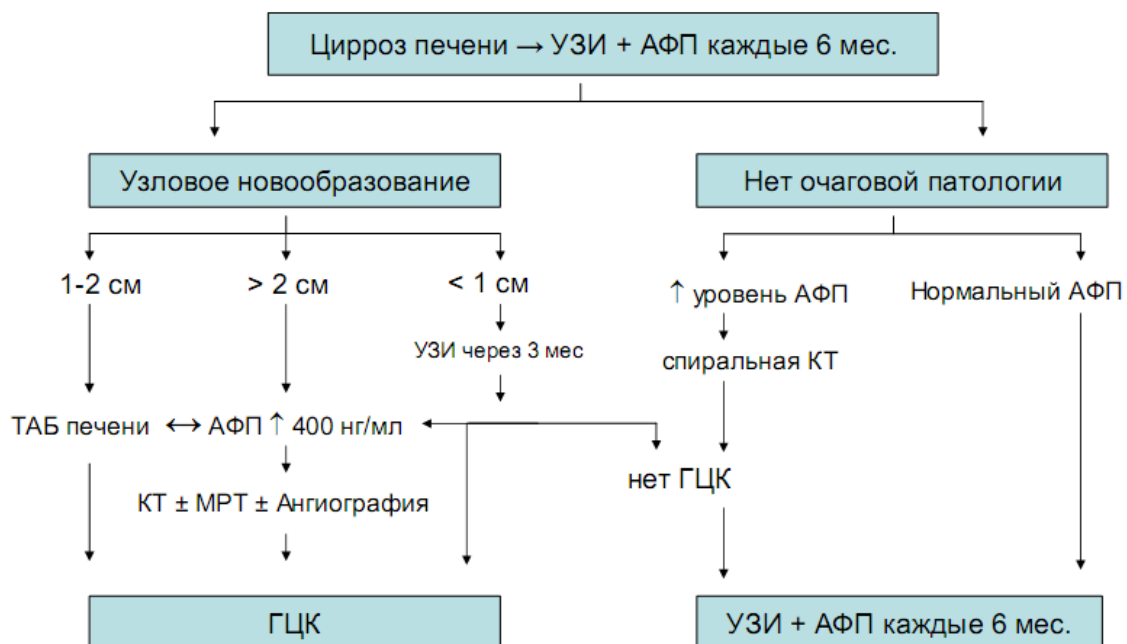
- мужской пол;
- наличие в семейном анамнезе случаев ГЦК;

- пожилой возраст;
- цирроз печени;
- коинфекция вирусом гепатита С (HCV).

ГЦК в 30-50% случаев ассоциируется с HBV и может развиваться при отсутствии цирроза. Элиминация HBsAg снижает риск развития печеночной недостаточности и, возможно, риск возникновения ГЦК, однако последняя может развиваться и у HBsAg-негативных пациентов при условии длительного предшествующего носительства HBsAg.

У пациентов с сочетанной хронической ВГВ- и ВГС-инфекцией быстрее прогрессирует патологический процесс в печени и характеризуется более высоким риском развития ГЦК.

Скрининг ГЦК



ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В [2]

При постановке диагноза ВГ нередко приходится проводить дифференциальную диагностику желтух, используя ряд клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, включающих:

- клиническую оценку заболевания;
- анамнез;
- определение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТФ, содержания холестерина, числа эритроцитов и ретикулоцитов в периферической крови, билирубина в крови и моче, содержание стеркобилина в кале;
- комплекс рентгенологических, эндоскопических, УЗИ, радионуклидных и других исследований.

Заболевания	Признаки и симптомы	Подтверждающие тесты
Острый гепатит А, С	Общие признаки и симптомы для вирусных гепатитов	В сыворотке положительный тест HAV-IgM Положительный тест на антитела HCV, положительный РНК-ПЦР HCV.
Хронический гепатит С	Общие признаки и симптомы для вирусных гепатитов	Пациенты могут иметь нормальные или повышенные печеночные тесты с положительными антителами HCV и РНК-ПЦР HCV.
Гепатит D (ко-инфекция с ВГВ)	Никаких различий в признаках и симптомах. Пациенты могут иметь неожиданный подъем печеночных тестов.	Определение в сыворотке РНК вируса гепатита D и антитела гепатита D IgM.
Острый гепатит E	Симптомы и признаки могут быть идентичными для других острых вирусных гепатитов. Он является наиболее распространенным среди беременных женщин в развивающихся странах с жарким климатом.	Положительные антитела IgM HEV, включая РНК-ПЦР HEV
Цитомегаловирусный гепатит	В анамнезе возможны иммунодефицитные состояния, включая трансплантацию.	Положительные антитела CMV-IgM и CMV ДНК-ПЦР.
Гепатит, связанный с вирусом Эпштейн-Барра	Клинически лихорадка, усталость, фарингит, недомогание, миалгии и лимфаденопатия (особенно заднешейные).	Положительный тест Моноспот и гетерофильные антитела. В сыворотке антитела EBV-IgM и EBV ДНК-ПЦР.
Гепатит, связанный с вирусом простого герпеса	У большинства больных поражение печени сочетается с лихорадкой, тошнотой, рвотой, болями в животе, лейкопенией, тромбоцитопенией, коагулопатией. В ряде случаев гепатит протекает в фульминантной форме. Часто фульминантная форма гепатита, наблюдается у беременных.	Определение антител HSV IgM и HSV ДНК-ПЦР
Острый алкогольный гепатит	Никаких различий в признаках и симптомах. В анамнезе употребление алкоголя в умеренных или	Отрицательные маркеры вирусных гепатитов. Повышение уровня АСТ по сравнению с АЛТ, повышение ГГТП. Критерием

	чрезмерных количествах.	достоверного диагноза являются данные биопсии печени: алкогольный гиалин в центральной зоне печеночной долики, коагуляционные некрозы гепатоцитов с инфильтратами из полиморфно-ядерных лейкоцитов; обнаруживается центрлобулярный фиброз, обычно (но не всегда) сочетающийся со стеатозом.
Токсический гепатит	Нет никаких различий в признаках и симптомах. В анамнезе применение гепатотоксических лекарственных средств или токсинов.	Биопсия печени может показать гепатоцеллюлярное, холестатическое повреждение клеток печени, включая холестаза.
Аутоиммунный гепатит	Нет никаких различий в признаках и симптомах	Имеется повышение в сыворотке уровней глобулинов, антинуклеарных антител, микросомальных антител печени/почек, и/или антитела против антигена печеночно-поджелудочных. Биопсия печени покажет поверхностный гепатит с клеточной инфильтрацией.
Обструкция желчевыводящих путей	Боли в правом подреберье, лихорадка, озноб, желтуха, зуд, тошнота, рвота,	УЗИ, КТ или МРТ с холангиографией – дилатация желчных путей. В случае злокачественной обструкции можно увидеть образование в печени.
Метастатический рак печени	Пациенты могут быть асимптоматичными или иметь симптомы и признаки метастазов из первичных мест опухоли, включая обструкцию желчных путей.	КТ или МРТ – обнаружение метастатических образований в печени
Ишемические поражения печени (ишемические гепатопатии).	Клинические проявления: острый ишемический гепатит; хронический ишемический гепатит (жировая дистрофия печени); неалкогольный стеатогепатит.	ЭКГ – инфаркт миокарда или ишемия. Рентген грудной клетки или эхокардиограмма – наличие сердечной недостаточности. Допплер-исследование печени – портальный венозный тромбоз или острая окклюзия печеночной артерии.
Синдром Бадда-Киара	Нет различия в признаках и симптомах	Допплер-УЗИ – печеночный венозный тромбоз или тромбоз нижней полой вены.
Острый жировой гепатоз беременных	Беременные женщины с желтухой	Исключить другие заболевания с характерными признаками и симптомами у беременных

Болезнь Вильсона	Нет различия в признаках и симптомах	Повышение уровня меди в моче, снижение церулоплазмينا в сыворотке, и кольца Кайзер-Флейшера при обследовании глазного дна.
Гемохроматоз	Нет различия в признаках и симптомах	Высокий уровень насыщения железом (выше 45% насыщения трансферрина) и мутации гена гемохроматоза. Биопсия печени – осадения железа в гепатоцитах.

ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В

Лечение больных вирусными гепатитами включает этиотропную, симптоматическую, а при необходимости — интенсивную терапию.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Рекомендации по режиму и питанию [93]

При острой форме ВГВ больным рекомендуются отдых и сон по мере необходимости. Больным хроническим гепатитом В разрешается заниматься умеренными физическими упражнениями.

Необходима хорошо сбалансированная диета с низким содержанием жиров, углеводов и адекватным содержанием белков, также рацион питания должен содержать все необходимые витамины и минералы (Приложение 1); при этом следует избегать высокие дозы добавок, содержащие витамины А, D, или препараты железа, которые могут быть вредны для печени. Рекомендуется избегать полностью или значительно ограничить потребление алкоголя и наркотиков.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- Лечение острого вирусного неосложненного гепатита в большинстве случаев симптоматическое [2, 3, 4, 54].
- Лечение вирусного гепатита В должно проводиться гепатологом/гастроэнтерологом или инфекционистом.
- Специфическая противовирусная терапия в настоящее время разработана и применяется для лечения прогрессивного (затяжного) и хронического течения ВГВ.

При проведении фармакотерапии вирусного гепатита В необходимо учитывать:

- безопасность и эффективность выбранного препарата;
- риск развития резистентности к препарату;
- стоимость лекарственных препаратов (всего курса, включая любые препараты для резервной терапии);
- предпочтения пациента и врача (наличие у пациента сопутствующих заболеваний, желание лечиться или готовность к многолетней терапии);
- для женщин – планы по рождению детей.

Целью фармакотерапии является:

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

Основная цель лечения хронического гепатита В – предотвращение прогрессирования болезни в цирроз, декомпенсации цирроза, ГЦК и смерти. Эта цель может быть достигнута только при **стойком подавлении репликации вируса**, требующем **непрерывной и длительной по времени терапии**. По ходу лечения имеется необходимость в определении эффективности лечения в установленные периоды по ходу терапии.

Критерии оценки эффективности противовирусной терапии хронического гепатита В:



- **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. Клинические исследования показали, что существует прямая связь между вирусной нагрузкой и риском развития цирроза печени и ГЦК, т.е. чем ниже вирусная нагрузка, тем ниже этот риск.
- **Гистологический** ответ. Достижение биохимического и вирусологического ответов должно отразиться на состоянии ткани печени – уменьшении степени воспаления и снижении уровня фиброза.
- **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, 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.

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ (ПВТ)

Оценка эффективности противовирусной терапии:

- нормализация уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ),
- сероконверсия HBeAg => анти-Hbe (у пациентов с ХГВ),
- подавление репликативной активности вируса,
- улучшение гистологической картины.

Для лечения вирусных гепатитов используют противовирусные препараты:

- интерфероны (Интерферон-альфа-2а, пегилированные интерфероны альфа-2а);
- аналоги нуклеозидов/нуклеотидов (Рибавирин, Ламивудин, Энтекавир, Адефовир, Тенофовир, Эмтрицитабин и др.).

Интерферон-альфа-2а, пегилированные интерфероны альфа-2а, ламивудин, адефовира дипивоксил, энтекавир и тенофира дизопроксил используются для лечения хронического гепатита у взрослых.

Тенофовир или комбинация тенофовира с эмтрицитабином или ламивудином, может использоваться с другими противовирусными препаратами у детей.

Каждая из этих групп препаратов имеют свои преимущества и недостатки, наиболее важные из которых суммированы ниже.

	Нуклеоз(т)идные аналоги	Интерфероны-альфа
Преимущества:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Высокая противовирусная активность независимо от генотипа вируса 2. Хорошая переносимость 3. Применение в виде таблеток или сиропа 4. Могут применяться на любой стадии заболевания 5. Относительно умеренная стоимость 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ограниченный срок лечения, обычно 1 год 2. Не возникает устойчивость к препарату
Недостатки:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Необходимость приема в течение неопределенно долгого времени 2. Риск развития устойчивости к препарату 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Умеренный противовирусный эффект 2. Эффективны только у определенной группы пациентов 3. Плохая переносимость препарата 4. Применение в виде подкожных инъекций 5. Ограниченное применение на стадии цирроза печени 6. Высокая цена препарата

Продолжительность противовирусной терапии

При лечении препаратами интерферона-альфа рекомендованная длительность лечения составляет 1 год, как для HBeAg-позитивных, так и HBeAg-негативных пациентов.

При лечении нуклеоз(т)идными аналогами, у HBeAg-позитивных пациентов лечение продолжается до сероконверсии HBeAg и еще дополнительно в течение 12 месяцев для укрепления достигнутого эффекта (т.н. консолидирующий эффект).

У HBeAg-негативных пациентов терапию продолжают до тех пор, пока не произойдет сероконверсия по HBsAg.

АНАЛОГИ НУКЛЕОЗИДОВ И НУКЛЕОТИДОВ

Аналоги нуклеоз(т)идов – это группа препаратов, обладающих прямым противовирусным действием. Принцип их действия состоит в блокировании ДНК вируса, вследствие чего последний не может размножаться и, тем самым, оказывать негативное влияние на клетки печени.

Аналоги нуклеоз(т)идов	
Преимущества:	Недостатки:
1. Высокая противовирусная активность независимо от генотипа вируса 2. Хорошая переносимость 3. Применение в виде таблеток или сиропа 4. Могут применяться на любой стадии заболевания 5. Относительно умеренная стоимость	1. Необходимость приема в течение неопределенно долгого времени 2. Риск развития устойчивости к препарату

Клиническими исследованиями доказано, что аналоги нуклеоз(т)идов эффективно подавляют размножение вируса гепатита В, однако после прекращения терапии (чаще преждевременного) вирусная нагрузка может снова возрасти. Это связано с особенностями вируса гепатита В и течением заболевания. Учитывая **прямую взаимосвязь между уровнем вирусной нагрузки и риском развития цирроза печени** (чем ниже вирусная нагрузка, тем ниже данный риск), то становится понятной **необходимость долгосрочного подавления размножения вируса**.

Однако длительное лечение аналогами нуклеоз(т)идов может приводить к развитию **резистентности** – появлению устойчивых к противовирусным препаратам мутаций в ДНК вируса. Образованию резистентных мутаций вируса способствуют:

- низкая противовирусная активность (мощность) применяемого нуклеоз(т)идного аналога
- низкий генетический барьер препарата

Для эффективного контроля над вирусом необходимо длительное лечение, но при длительном лечении со временем формируются мутации в ДНК вируса и препарат теряет эффективность.

Однако существуют препараты, которые обладают высокой противовирусной эффективностью и одновременно имеют очень низкий риск развития резистентности даже при длительном лечении (более 5 лет)

Таким образом, в большинстве случаев при выборе препарата из группы аналогов нуклеоз(т)идов, нужно руководствоваться следующими основными критериями:

- **высокая противовирусная активность препарата**
- **низкий риск развития резистентности вируса к препарату**

Прием нуклеоз(т)идных аналогов хорошо переносится. Побочные явления отмечаются редко, чаще всего встречаются головные боли, недомогание, тошнота.

ИНТЕРФЕРОНЫ

Интерфероны - группа низкомолекулярных гликопротеидов, вырабатываемых клетками человека или животных в ответ на вирусную инфекцию или под действием различных индукторов (например, двухцепочечной РНК, инактивированных вирусов и др.) и обладающих противовирусным действием.

Интерфероны представлены тремя классами:

- альфа-лейкоцитарным, вырабатываемыми ядерными клетками крови (гранулоцитами, лимфоцитами, моноцитами, малодифференцированными клетками);
- бета-фибробластным - синтезируемыми клетками кожно-мышечной, соединительной и лимфоидной ткани;
- гамма-иммунным — вырабатываемыми Т-лимфоцитами в кооперации с макрофагами, естественными киллерами.

Антивирусное действие происходит не непосредственно при взаимодействии интерферонов с вирусом, а опосредованно через клеточные реакции. Ферменты и ингибиторы, синтез которых индуцирован интерфероном, блокируют начало трансляции чужеродной генетической информации, разрушают молекулы информационных РНК. Взаимодействуя с клетками иммунной системы, стимулируют фагоцитоз, активность естественных киллеров, экспрессию главного комплекса гистосовместимости. Непосредственно воздействуя на В-клетки, интерферон регулирует процесс антителообразования.

Наиболее широко в качестве противовирусных средств используются рекомбинантные ИНФ- α , которые представляют собой рекомбинантную форму человеческого ИНФ- $\alpha 2$, с чем связано их сходство по фармакологическому действию. В зависимости от содержания аминокислот выделяют ИНФ- $\alpha 2a$ и ИНФ- $\alpha 2b$. В настоящее время не существует доказательных данных, свидетельствующих о клинических преимуществах одной из форм при лечении вирусных гепатитов.

Механизм противовирусного действия ИНФ заключается в подавлении синтеза вирусных белков, репликации вируса. Рекомбинантные ИНФ- α индуцируют в клетках состояние резистентности к вирусным инфекциям и моделируют ответную реакцию иммунной системы, направленную на нейтрализацию вирусов или уничтожение инфицированных ими клеток. ИНФ- α не обладают специфичностью и подавляют репликацию различных вирусов, клиническое значение имеет их активность в отношении вирусов гепатита В, С и D.

Интерфероны-альфа	
Преимущества:	Недостатки:
1. Ограниченный срок лечения, обычно 1 год 2. Не возникает устойчивость к препарату	1. Умеренный противовирусный эффект 2. Эффективны только у определенной группы пациентов (критерии указаны ниже) 3. Плохая переносимость препарата 4. Применение в виде подкожных инъекций 5. Ограниченное применение на стадии цирроза печени 6. Высокая цена препарата

Основными показаниями для лечения рекомбинантными ИНФ:

- наличие активной вирусной репликации, маркерами которой в крови являются: при HBV-инфекции – HBeAg, DNA HBV.

Оценка эффективности ИНФ-терапии:

- нормализация уровня трансаминаз;
- устранение маркеров фазы репликации вирусов гепатита В;
- морфологические изменения ткани печени до и после курса лечения.

Нежелательные лекарственные реакции на ИНФ- α являются дозозависимыми. Их условно подразделяют на ранние (возникают чаще на первой неделе лечения) и поздние (развиваются на 2-6-й неделе лечения) [1, 89, 123, 128].

К ранним относятся гриппоподобный синдром (лихорадка, миалгия, болезненность глазных яблок). Данные симптомы не требуют отмены препарата и для профилактики перед введением препарата назначить жаропонижающие средства.

К поздним относятся: анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, сонливость, заторможенность, депрессия, реже судороги, парестезии, онемение кожи конечностей, зуд, тремор, аритмия, транзиторная кардиомиопатия, артериальная гипотензия, инфаркт миокарда, аутоиммунный тиреодит, кожный зуд, потеря аппетита, тошнота, рвота, изменение вкуса, сухость во рту, потеря массы тела, диарея, боль в животе, повышение активности АЛТ, ЩФ, ЛДГ, гипербилирубинемия.

А	Лечение должно назначаться специалистом (инфекционист или терапевт), имеющим опыт лечения заболеваний печени [2, 3, 4].
----------	--

А	Эффективность пероральных противовирусных средств: энтекавир и тенофовир являются более эффективными, чем ламивудин, пегилированный интерферон альфа-2а, адефовир и телбивудин в качестве монотерапии и как комбинированной терапии [55].
----------	--

В исследованиях показано, что в первый год лечения у HBeAg-положительных, энтекавир является более эффективным в улучшении гистологии печени (вероятность 56%), в то время как тенофовир был наиболее эффективным в отношении уровня ДНК HBV (88%), нормализации АЛТ (66%), сероконверсии (20%) и исчезновения поверхностного антигена гепатита В (5%). Тенофовир был также эффективен в отношении снижения уровня ДНК HBV (94%) и улучшения гистологии печени (65%) у HBeAg-негативных пациентов.

А	Профилактика печеночных осложнений: лечение интерфероном альфа-2а снижает риск печеночных осложнений на 45% и цирроза на 54%, по сравнению с лечением плацебо в течение 1-13 лет [56].
----------	---

Интерфероны являются более полезными в снижении риска развития ГЦК у пациентов с циррозом, в то время как аналоги нуклеозидов/нуклеотидов снижают риск у пациентов с циррозом и HBeAg-положительных пациентов [57]. Интерфероны аналогично уменьшают риск развития ГЦК среди азиатов с HBeAg-положительных пациентов [58].

А	Использование интерферона-альфа у HBeAg-положительных пациентов улучшает серологические, биомедицинские и вирусологические ответы [59].
----------	--

А	Применение пегилированных интерферонов (как монотерапия или в комбинации с ламивудином) более эффективно, чем монотерапия ламивудином для достижения клиренса HBsAg или сероконверсии для HBeAg-положительных и HBeAg-негативных пациентов [60].
----------	---

А	Использование более высоких доз и большая продолжительность лечения поддерживают сероконверсию HBeAg в течение 6 мес после терапии [59, 61].
----------	---

СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

	<i>При наличии у больного боли и дискомфорта в правом подреберье, температуре</i> возможно назначение нестероидных противовоспалительных средств [63]:
--	--

D	<p>Ибупрофен по 400 мг 3 раза в день (взрослые), детям 6–12 мес – 50 мг 3–4 раза в сутки, 1–3 лет – 100 мг 3 раза в сутки, 4–6 лет – 150 мг 3 раза в сутки, 7–9 лет – 200 мг 3 раза в сутки, 10–12 лет – 300 мг 3 раза в сутки.</p> <p>ИЛИ</p> <p>Парацетамол по 500 мг 4 раза в сутки (взрослые), Дети: максимальная суточная доза до 6 мес (до 7 кг) – 350 мг, до 1 года (до 10 кг) – 500 мг, до 3 лет (до 15 кг) – 750 мг, до 6 лет (до 22 кг) – 1000 мг, до 9 лет (до 30 кг) – 1500 мг, до 12 лет (до 40 кг) – 2000 мг.</p> <p>ИЛИ</p> <p>легкие опиоиды – Кодеин по 60 мг</p>
----------	---

Ибупрофен назначается в обычных дозах. Время кровотечения может увеличиваться. Прием ибупрофена в низких дозах безопасен по сравнению с другими НПВП (по риску развития тяжелых поражений верхних отделов ЖКТ).

Парацетамол назначается в обычных дозах, но при тяжелом течении гепатита ограничить его применение. Если уровень билирубина больше 300 ммоль/л или протромбиновое время выше 3 с, необходимо снизить дозу до 1 г 2-3 раза в день. Является эффективным пероральным анальгетиком, эффективность повышается при комбинации с кодеином (60 мг), однако и в комбинации с кодеином уступает ибупрофену.

Легкие опиоиды можно использовать при печеночной недостаточности средней тяжести, но при тяжелой степени избегать его назначения, т.к. они имеют седативные эффекты и снижение клиренса препарата.

D	<p>При тошноте [63]:</p> <p>Метоклопрамид по 5–10 мг 3 раза в сутки до еды (взрослые); в/м или в/в — 10 мг; максимальная разовая доза — 20 мг, максимальная суточная — 60 мг (для всех путей введения). Детям старше 2 лет — в зависимости от возраста. Пациентам с печеночной недостаточностью начальную дозу уменьшают в 2 раза в связи с увеличением $T_{1/2}$.</p>
----------	---

Метоклопрамид назначается в обычных дозах при средней степени тяжести печеночной недостаточности. При использовании метоклопрамида в терапевтических дозах у пациентов любого возраста могут отмечаться экстрапирамидные расстройства.

Пациенты, обладающие повышенной чувствительностью к прокаину или прокаиnamиду, могут иметь повышенную чувствительность к метоклопрамиду.

На фоне метоклопрамида возможно искажение лабораторных показателей — таких как функциональные пробы печени, уровни альдостерона и пролактина в сыворотке крови.

В период лечения метоклопрамидом не следует употреблять алкогольные напитки во избежание риска развития осложнений.

Следует учитывать возможность снижения концентрации внимания и увеличения времени реакции во время лечения (лучше отказаться от вождения автомобиля и работы с потенциально опасным оборудованием).

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В

A	<p>Первичная профилактика проводится при помощи пассивной иммунизации с иммуноглобулином гепатита В (НВIG) или активной иммунизации с вакциной гепатита В (рекомбинантный неактивный HBsAg) [23].</p>
----------	--

В	<p>Вакцинации подлежат лица с повышенным риском заражения ВГВ [23,24]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • рожденные в высокоэндемичных районах; • мужчины, имеющие секс с мужчинами (МСМ); • лица, употребляющие инъекционные наркотики (ЛУИН); • пациенты на гемодиализе; • лица, инфицированные ВИЧ и ВГС; • беременные женщины; • половые партнеры носителей ВГВ, которые имеют отрицательные HBV серологические маркеры; • лица, пребывающие в исправительных учреждениях.
----------	---

Иммунизация HBV вакциной в течение беременности не приводит к тератогенным эффектам или преждевременным родам или спонтанным абортam. Однако исследования в данной области ограничены данными небольшой выборки и их статистическая достоверность низкая [24].

А	Иммуноглобулин гепатита В (HBIG) и HBV вакцина назначается всем новорожденным, которые родились от HBsAg-позитивных матерей, сразу после рождения [25].
----------	--

А	Младенцы, рожденные инфицированными матерями, вакцинируются при рождении, обычно в комбинации со специфическим иммуноглобулином против гепатита В в дозе 200 МЕ, это уменьшает вероятность вертикальной передачи на 90% [24, 25].
----------	--

А	Специфический иммуноглобулин против гепатита В в дозе 500 МЕ можно ввести внутримышечно неиммунизированным лицам после незащищенного полового контакта или парентерального риска/переливания если известно, что донор был инфицированным. Высокая эффективность отмечается в течение 48 часов, а более чем через 7 дней эффективность низкая [23, 24, 25].
----------	---

А	Рекомендуется избегать полового контакта, особенно незащищенного, до наступления эффекта от прививки (титры anti-HBs > 10 МЕ/л) [23, 24, 25].
----------	---

В Кыргызской Республике календарь вакцинации против ВГВ утверждена следующая: 0 – при рождении, 1,5 мес и 5 мес. Вакцинация детям проводится бесплатно.

Лица из групп риска получают вакцинацию на платной основе. Как правило, вакцинация взрослых проводится с интервалом 0 - 1- и 6 месяцев. Пациенты, которые пропустили вакцинацию на 6-месяце, могут получить их на 12-й месяц с равной защитной иммуногенностью [25].

Поствакцинальное серологическое тестирование рекомендуется через 1-2 месяца после последней вакцинации [27]. Лица, неотвечающие серологически, должны быть повторно вакцинированы.

А	Вакцинация должна быть предложена неиммунизированным пациентам, относящихся к вышеупомянутым группам риска [23, 24, 25].
----------	---

В	У ВИЧ-инфицированных лиц титр антител снижается приблизительно на 40% и для повышения эффективности рекомендуется повторный курс тремя дозами вакцины [23, 24, 25].
----------	--

А	Ответ на тест (анти-НВs >10 МЕ/л, идеально >100 МЕ/л) спустя 4-12 недель после последней дозы [23, 24, 25].
----------	--

Одна или две дозы вакцины могут обеспечить иммунитет в 40% при иммунодефицитном состоянии и более чем 90% у иммунокомпетентных пациентов соответственно [25].

В	Вероятно, что поддерживающая доза вакцины не требуется в течение 15 лет у иммунокомпетентных детей и взрослых, которые ответили на начальный курс вакцинации. В эндемичных регионах у вакцинированных детей с момента рождения в 5% случаев есть риск развития хронической инфекции после 14 лет [23, 24, 25].
----------	---

В	ВИЧ-положительным и другим иммуносупрессивным больным необходимо проверить и провести активную иммунизацию когда уровень anti-НВs падает ниже 100 МЕ/л [25].
----------	---

В	Если у иммунокомпетентных пациентов курс вакцинации не закончен, то стартовые дозы могут быть назначены 4 и более лет спустя без необходимости начала с 3-х дозового курса [23, 24, 25].
----------	---

В	Рекомендации по вакцинации против гепатита А пациентов с хронической ВГВ-инфекцией: всем лицам с хроническим гепатитом В, не иммунизированным против гепатита А, следует ввести 2 дозы вакцины против гепатита А с интервалом от 6 до 18 мес [26]. .
----------	---

Схема вакцинации с адаптацией дозы вакцины и частота серологического тестирования может быть необходима для больных с сахарным диабетом на почечном диализе [28]. Однако, не имеется никакой связи между иммунологическим ответом на HBV-вакцину и HCV-позитивные или HCV-негативными пациентами на почечном диализе [29]. HBV-серонегативные лица с воспалительными заболеваниями кишечника должны быть вакцинированы до начала иммуносупрессивной или биологической терапии. Повышение дозы вакцины гепатита В необходимо для иммуносупрессивных пациентов для достижения иммунитета [30].

Обследование для определения иммунитета к ВГВ

Наличие иммунитета к ВГВ может быть установлено с помощью соответствующих лабораторных тестов описанных ниже. При эпидемиологической необходимости, лица, которые не защищены и могут подвергаться опасности инфицирования ВГА и/или ВГВ, им должна быть предложена вакцинация.

В	Тестирование на наличие иммунитета к ВГВ рекомендуется для [1, 2, 3, 6]: <ul style="list-style-type: none"> • лиц с хроническим ВГС или другими хроническими заболеваниями печени; • лиц с повышенным риском инфицирования ВГВ, включая: <ul style="list-style-type: none"> - младенцев, рожденных от матерей-носителей ВГВ (подтвердить эффективность вакцинации); - сексуальных партнеров лиц, инфицированных ВГВ; - лиц с ослабленным иммунитетом; - работников здравоохранения и других групп риска
----------	---

	<p>профессионального характера (например, контакт с кровью, травмы иглами и т.д);</p> <ul style="list-style-type: none"> - лиц, имеющих бытовые контакты с инфицированными ВГВ; - посетителей, или иммигрантов из регионов с высокой распространенностью ВГВ
В	<p><u>Для определения иммунитета к ВГВ определяются следующие маркеры:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • anti-HBs (антитела к поверхностному антигену гепатита В Если подозревается естественная HBV-инфекция, рассмотреть: • anti-HBc (общий) (антитела IgM и IgG к ядерному антигену гепатита В)

Интерпретация результатов

Anti-HBs (Anti-HBs уровни выражаются в международных единицах)

- При уровне <10MIU/мл, пациент считается неиммунизированным. У отдельных лиц, которые получили полный курс HBV вакцины в 90-95% случаях обнаруживаются anti-HBs. Уровень anti-HBs может снижаться до <10 MIU / мл после 5-10 лет, но эти лица обычно считаются иммунизированными.
- При уровне ≥10MIU/мл, пациент считается иммунизированным. Такой иммунитет может быть связан с иммунизацией (95% ответов) или перенесенной естественной инфекции.

Anti-HBc-total (общий) (IgM и IgG)

- Результат отрицательный – ВГВ инфекция исключена.
- Результат положительный – пациент был инфицирован ВГВ, либо после перенесенной инфекции, либо имеет место текущая (при HBsAg положительный).

СКРИНИНГ

Скрининг людей, имеющих повышенный риск инфицирования ВГВ может снизить заболеваемость и распространенность, ранняя диагностика и лечение могут предотвратить развитие цирроза и гепатокарциномы. К лицам подверженным риску включают новорожденных, родившихся от HBV-инфицированных матерей [31]. Сексуальные контакты с инфицированными партнерами является важным методом передачи. У инфицированных людей HBV в сыворотке представлен в большом количестве (10^8 - 10^{10} копий/мл), и может определяться в семени, слюне и лейкоцитах [12]. Инъекции ЛС через общие иглы могут привести к чрезкожной передаче инфекции. Пациенты с семейным анамнезом по ВГВ и/или хроническими заболеваниями печени, или гепатоцеллюлярной карциномой, также имеют высокий риск инфицирования. Непрерывные тесные личные контакты или незамеченные контакты с инфицированными секретами при поражениях кожи или слизистых оболочек считается путем передачи, потому что ВГВ остается жизнеспособным неопределенный период во внешней среде [32]. Скрининг также будет предлагаться для всех пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника до начала их лечения [33].

	<p>Скрининг на ВГВ рекомендуется [2, 3]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • лицам, имеющие повышенный риск заражения парентеральными вирусными гепатитами; • лицам, которые могут стать источником инфекции для других (в силу
--	---

А	<p>выполнения ими профессиональных обязанностей или нахождения в условиях, способствующих передаче инфекции);</p> <ul style="list-style-type: none"> • беременным женщинам; • реципиентам крови и ее компонентов, органов и тканей; • персоналу медицинских организаций; • пациентам на гемодиализе, • пациентам перед выполнением плановых хирургических вмешательств, перед проведением химиотерапии; • пациентам с хроническими заболеваниями, в том числе с поражением печени; • пациентам наркологических и дерматовенерологических стационаров или отделений; • персоналу и лицам в закрытых учреждениях (детсады, приюты, дома престарелых); • лицам, относящиеся к группе риска по заражению ВГВ (см. выше); • лицам, находящиеся в местах лишения свободы (заключенные); • донорам крови, органов и тканей, спермы; • детям, рожденным от инфицированных ВГВ матерей; • больным с иммунодефицитом (больные онкологическими заболеваниями, пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию); • больным с заболеваниями печени неясной этиологии
А	Основным скрининговым маркером является HBsAg (ПЦР-метод) [2, 3]

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Все пациенты с хронической HBV-инфекцией, не имеющие иммунитета против гепатита А, должны быть вакцинированы против гепатита А.

Пациенты должны избегать приема алкогольных напитков, т.к. увеличивается риск прогрессирования в цирроз [34].

Сексуальные партнеры и все члены семьи HBsAg-позитивных лиц должны быть вакцинированы против ВГВ, если они имеют отрицательные HBV серологические маркеры.

HBsAg-позитивные лица должны использовать барьерные методы контрацепции, если их партнеры не вакцинированы или у них естественный иммунитет, должны использовать личные средства гигиены (бритва, зубная щетка), закрывать открытые порезы и царапины, при чистке пятен крови использовать отбеливатели, не сдавать кровь, сперму и органы [35].

Для случайных половых партнеров пациентов с ВГВ для постконтактной профилактики назначается иммуноглобулин HBIG, затем HBV вакцинация по схеме.

Все пациенты с сахарным диабетом 1 и 2 типа в возрасте 19-59 лет должны быть вакцинированы против ВГВ [36]. Пациенты старше 60 лет могут быть вакцинированы по усмотрению врача.

Рекомендации для HBV-инфицированных лиц по профилактике заражения других:

	<p>HBsAg-позитивные лица должны [35]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • настаивать на вакцинации своих половых партнеров, либо использовать барьерные методы контрацепции; • иметь индивидуальные бритвенные, маникюрные наборы, зубные
--	---

А	<p>щетки;</p> <ul style="list-style-type: none"> • обрабатывать детергентами те места, куда попала кровь. <p>HBsAg-позитивные лица не могут быть донорами крови, органов и спермы.</p> <p>HBsAg-позитивные взрослые и дети:</p> <ul style="list-style-type: none"> • могут участвовать в любых формах активности, включая контактный спорт; • дети могут посещать детские сады и школы и не должны быть изолированы от других детей.
В	<p>Пациентам рекомендуется избегать незащищенных половых контактов до полного исчезновения вируса или до получения вакцины их партнерами (см. ниже) [35].</p>
В	<p>Инфицированные матери при отсутствии активности процесса могут продолжать кормление грудью, поскольку нет дополнительного риска передачи [35].</p>
В	<p>Рекомендуется скрининг других инфекций, передающихся половым путем [35].</p>

ОСТРЫЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В

Острый вирусный гепатит В (ОВГВ) – инфекционное заболевание, вызываемое вирусом гепатита В, характеризующееся развитием циклически протекающего паренхиматозного гепатита в различных клинико-морфологических вариантах, с наличием или отсутствием желтухи и возможностью развития хронического гепатита.

Признаки ОВГВ

- Бессимптомная инфекция встречается у 10-50 % взрослых в острую фазу и особенно часто у больных с ко-инфекцией ВИЧ [2].
- Продромальный и желтушный периоды характеризуются астено-вегетативным, диспепсическим, артралгическим синдромами и могут быть выраженными и пролонгированными [7].

Характеристика ОВГВ:

- длительность течения инфекции (менее 6 мес);
- эпидемиологические данные: события, произошедшие в течение инкубационного периода (последних 6 мес до появления симптомов заболевания) - наличие парентеральных манипуляций медицинского и немедицинского характера, сопровождающихся нарушением целостности кожного покрова и слизистых оболочек, включая внутривенное введение психоактивных препаратов, переливание крови или ее компонентов; случайные половые контакты или частую смену половых партнеров, тесный контакт с носителями HBs-антигена;
- клиническая картина (постепенное начало болезни, наличие преджелтушного периода продолжительностью от 1 до 4-5 нед, сопровождающегося астеновегетативным синдромом, слабостью, повышенной утомляемостью, снижением работоспособности, диспептическим синдромом - снижением аппетита, тошнотой, иногда рвотой, чувством тяжести в правом подреберье, артралгиями, экзантемой типа крапивницы, кратковременным повышением температуры тела; ухудшением самочувствия на фоне появившейся желтухи; увеличением размеров печени;
- лабораторных данных: повышение АЛТ и АСТ более чем в 10 раз, общего билирубина за счет связанной фракции при желтушном варианте заболевания, обнаружение маркеров острой ВГВ-инфекции (HBsAg, анти-HBcore IgM) в сыворотке крови.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОВГВ

І. КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОВГВ

Инкубационный период колеблется от 40 до 180 дней.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОВГВ

Нозологическая форма (МКБ 10)	Клиническая форма	Степень тяжести	Характер течения
В16 - Острый вирусный гепатит В В16.2 0 Острый вирусный гепатит В без дельта-агента с печеночной комой В 16.9 – Острый вирусный гепатит В без дельта-агента без печеночной комы В 16.0 – Острый вирусный гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) и печеночной комой В 16.1 – Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) без печеночной комы В 17.0 – Острая дельта(супер)-инфекция вирусоносителя гепатита В	Манифестная: <ul style="list-style-type: none"> • желтушная а) цитолитическая (типичная) б) холестатическая (атипичная) Латентная: (бессимптомная) субклиническая инаппарантная	Легкая Средней тяжести Тяжелая Крайне тяжелая (фульминантная)	Острое Циклическое Острое затяжное (прогредиентное)

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

В зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений болезни выделяют манифестные (желтушные, безжелтушные) и латентные или бессимптомные (субклинические, инаппарантные) формы.

Особенности клинических форм ОВГВ [3]

Клинические формы	Характеристика
<i>Латентные формы</i>	
Субклиническая форма	Отсутствие клинических проявлений болезни, в том числе гепатомегалии, выявление специфических маркеров ВГВ в сочетании с повышенным содержанием трансаминаз, прежде всего АЛТ.
Инаппарантная форма (вирусоносительство)	Выявление только специфических маркеров ВГВ при полном отсутствии клинических и биохимических признаков гепатита. Истинное, так называемое “здоровое” вирусоносительство всегда непродолжительно, транзиторно. Длительное носительство ВГВ, более 6 мес, по существу соответствует развитию хронического гепатита В.
<i>Клинически манифестные формы</i>	
Желтушная типичная	Выраженные клинические проявления цитолитического синдрома с преджелтушным, желтушным и восстановительным периодами и положительными энзимными тестами и специфическими маркерами ВГВ.
Желтушная типичная с холестатическим	Желтуха более интенсивная и продолжительная, интенсивный зуд кожи, разрешение процесса наступает позже. Желтухе

компонентом	соответствует высокий уровень гипербилирубинемии, повышение уровня щелочной фосфатазы.
Желтушная атипичная	По своей характеристике близка к механической желтухе, соответствует “холестатическому” или “холангиолитическому” гепатиту. При ВГВ наблюдается крайне редко у больных пожилого возраста. Ведущим клиническим проявлением становится желтуха с упорным мучительным зудом кожи со следами расчесов на теле. К особенностям атипичной формы следует отнести субфебрилитет в фазу желтухи, а также тенденцию к повышению СОЭ. Лабораторно выявляется увеличение в крови желчных пигментов, холестерина, бета-липопротеидов, экскреторных ферментов — щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтранспептидазы. Характерна билирубин-трансаминазная диссоциация – значительное увеличение содержания билирубина со сравнительно с невысоким повышением АЛТ
Безжелтушная форма	Общие проявления заболевания слабовыражены, включая увеличение печени, полное отсутствие признаков желтухи при положительных энзимных тестах и специфических маркеров ВГВ.

СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ ОВГВ [3]

Разграничение *легких, среднетяжелых и тяжелых форм* болезни важно провести уже на этапе первичного осмотра для проспективного обоснования терапевтической программы. Необходимо ориентироваться на клиническую картину заболевания, степень выраженности интоксикационного синдрома, цитолитического синдрома и снижения белково-синтетической функции печени.

Степень тяжести	Проявления
Легкая форма	слабо выраженные явления интоксикации или их полное отсутствие: слабость, утомляемость, снижение трудоспособности кратковременны, нерезко выражены; умеренное снижение аппетита, тошнота непостоянная, рвота в желтушном периоде не характерна; – при повышении АЛТ и АСТ больше 10 норм показатели белково-синтетической функции остаются без существенных отклонений от нормы; – стойкость и интенсивность желтухи незначительны.
Среднетяжелая форма	умеренно выраженные явления интоксикации: умеренная слабость, усиливающаяся во второй половине дня, непостоянная головная боль, умеренная адинамия с повышенной утомляемостью; плохой аппетит, выраженная тошнота, как правило, без рвоты; – при повышении АЛТ и АСТ показатели белково-синтетической функции остаются без существенных отклонений от нормы, за исключением, протромбинового времени.
Тяжелая форма	нарастание симптомов интоксикации, присоединение головокружения с мушками перед глазами, адинамией, тахикардией, геморрагическим синдромом, болезненностью в области печени, склонностью к задержке жидкости;

	<p>– выраженные явления интоксикации с развитием острой печеночной энцефалопатии (ОПЭ) как проявление острой или подострой дистрофии печени возможны вплоть до печеночной комы;</p> <p>- начальным проявлением ОПЭ являются жалобы на слабость, по мере нарастания тяжести заболевания появляются инверсия сна, вялость, сонливость, заторможенность или возбуждение, негативизм, апатия или агрессия (ОПЭ I), «хлопающий тремор», мелькание «мушек» перед глазами, чувство «провалов» (ОПЭ I–II), эхолалия, отсутствие продуктивного контакта с больным, сопор (ОПЭ III), полное отсутствие сознания, арефлексия (ОПЭ IV).</p> <p>– снижение белково-синтетической функции;</p> <p>– билирубино-ферментная диссоциация (падение уровня АЛТ и АСТ при повышении уровня общего билирубина, как за счёт его связанной, так и свободной фракций).</p>
Фульминантная форма	острое тяжёлое повреждение печени с нарушением её синтетической функции, коагулопатия (международное нормализованное отношение >1,5, ПТИ<40%) и/или энцефалопатией у пациентов с отсутствием указаний на предшествующую патологию печени.

ХАРАКТЕР ТЕЧЕНИЯ ОВГВ [3]

Исходя только из клинических данных и результатов лабораторных исследований функции печени, используется временной критерий определения **острого циклического течения** – до 3 месяцев, **острого затяжного (прогредиентного) затяжного** – до 6 месяцев и **хронического течения** – свыше 6 месяцев.

II. ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ОВГВ

Обследование пациента, подозреваемого на наличие ОВГВ

ОВГ регистрируются при ВГВ и ВГВ+ВГD (ко-инфекция и суперинфекция). Если анамнез болезни и факторы риска соответствуют заражению этими вирусами, необходимые тесты (исследования) для установления окончательного диагноза указаны ниже.

Выбор тестов зависит от перенесенного вирусного гепатита в прошлом или предварительной вакцинации. Например, если пациент в прошлом перенес ВГВ или привит против него, ему должно быть предложено проведение только тестирования на ВГА и ВГС.

Маркеры ОВГВ

В сыворотке крови можно выявить как отдельные антигены, так и антитела к ним. **HBsAg** появляется первым – уже через 1–2 нед после инфицирования, редко позже; на фоне клинических проявлений может персистировать. Если сохраняется более 7 мес, то велика угроза хронизации. Наличие только HBsAg не является доказательством того, что этот больной в настоящее время болен именно ВГВ, т. к. HBs-антигемия может быть всего лишь проявлением носительства.

Антитела класса М к HBsAg появляются на 4–12 нед после заражения, но выявляются позже, обычно после исчезновения HBsAg. Титры анти-HBs IgM растут медленно, в течение нескольких месяцев, затем их сменяют анти-HBs IgG, которые сохраняются до 10 лет и более.

HBcAg можно обнаружить только в печени при пункционной биопсии.

Анти-HBcIgM выявляются в крови с первыми признаками болезни, но титры невысоки и обнаруживаются примерно у 40–45% больных, что объясняет их относительно малую

диагностическую ценность. Анти-НВс IgM могут сохраняться до 1,5 – 2 лет, анти-НВс IgG – 5–7 лет.

НВеAg – антиген инфекционности, показатель остроты процесса. Появляется почти одновременно с HBsAg, но длительность его пребывания в крови определяет особенности течения и прогноз ВГВ. Если НВеAg обнаруживается в крови более 10 нед, часто наступает хронизация.

Анти-НВе IgM появляются после исчезновения НВеAg, что свидетельствует о начавшемся выздоровлении. Эти антитела могут обнаруживаться в крови до 2 лет, что тоже снижает их значимость как маркеров острой фазы. В более поздние сроки выявляются анти-НВе IgG.

А	Маркеры ОВГВ [2, 3, 4]: <ul style="list-style-type: none">• HBsAg (поверхностный антиген вируса гепатита В)• НВеAg (нуклеокапсидный антиген вируса гепатита В)• Anti-НВс IgM (антитела класса IgM к ядерному антигену вируса гепатита В)• АЛТ – основной маркер цитолиза гепатоцитов при вирусных гепатитах• Протромбиновое время (для пациентов с клинической желтухой).
----------	--

Интерпретация результатов

HBsAg

- Результат отрицательный – HBV инфекция исключается.
- Результат положительный – пациент инфицирован HBV, повторить тест через 6 месяцев – устранена ли инфекция или переход в хроническую форму.
- Все лица, имеющие бытовые и сексуальные контакты с носителем хронической HBV-инфекции должны пройти скрининг на ВГВ и по показаниям им должна быть предложена HBV-вакцинация.

НВеAg

- Результат отрицательный – при остром ВГВ возможна сероконверсия.
- Результат положительный – свидетельствует о репликативной активности вируса, длительное персистирование указывает на активность продолжающегося процесса и возможность перехода в хронизацию.

Anti-НВс IgM

- Результат отрицательный – острый ВГВ исключается.
- Результат положительный – острый ВГВ.

АЛТ

У пациентов ОВГВ повышается в 10 и более раз.

Протромбиновое время

Повышение ПТВ у больного с желтухой могут быть признаком нарушения свертывающей функции печени, чаще встречающейся при молниеносном течении гепатита.

Специальные исследования для новорожденных и детей

Есть несколько важных аспектов описания и лабораторной оценки острого или хронического вирусного гепатита В у детей.

С началом острой фазы инфекции в сыворотке крови больных обнаруживается HBsAg и антитела к сердцевинному антигену класса IgM (антиНВсIgM). Длительность антигенемии составляет, в среднем, около 2-6 недель.

Серология гепатита ОБГВ [2, 3, 4]

Стадия инфекции	HBsAg	HBeAg	aHBc-IgM	aHBc-IgG	ДНК HBV	анти-HBe	анти-HBs
Острая (ранняя)	+	+	+*	+	+	-	-
Острая (воспалительная)	+	-	+	+	-	+/-	-

Динамика появления сывороточных маркеров ОБГВ и их интерпретация [4]

HBsAg	anti-HBs	anti-HBcIgM	anti-HBcIgG	HBeAg	anti-HBe	ДНК HBV	Интерпретация результатов
+	-	+	-	+	-	+	Инкубационный или острый период
+	-	+	+	-	+	+	Острый период и начало реконвалесценции
+	+	+/-	+	+/-	+/-	+	Инфекция 2-мя различными подтипами ВГВ или текущая сероконверсия (редко)
-	-	+	-/+	+/-	+/-	+	ОБГВ или анти-HBc "окно"
-	-	+	+	-	+	-	Ранняя реконвалесценция (2-3 мес от начала желтушного периода)
-	+	-	+	-	+	-	Поздняя реконвалесценция (затухающий ОБГВ) и формирование протективного иммунитета (6 мес и более от начала желтушного периода)

Лабораторные тесты для верификации ОБГВ [4]

Лабораторный показатель	Кратность обследования	Комментарии
Билирубин общий, связанный, свободный АЛТ, АСТ, ЩФ	1 раз в 10 дней	При тяжелом течении заболевания – по мере необходимости

ОАК, ОАМ Протромбиновое время Тимоловая проба		
Общий белок и белковые фракции крови		В случае диф.диагностики с аутоиммунным гепатитом или хроническим вирусным гепатитом
HBsAg	1	1 раз в 10 дней
HBeAg Anti-HBe	1	При затяжном течении острого гепатита
Anti-HBc IgM	1	Критерий диагноза ОВГВ
Anti-HDV	1	При наличии у больного HBsAg

III. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ОВГВ

Биопсия печени

Необходимость в биопсии печени при остром гепатите В возникает редко. К изменениям, выявляемым при гистологическом исследовании ткани печени, относятся нарушение нормальной структуры печеночных долек, ацидофильная дегенерация гепатоцитов, фокальный лобулярный некроз, разрыв желчных канальцев и холестаза, инфильтрация портальных трактов и паренхимы воспалительными клетками, а также гипертрофия и гиперплазия клеток Купфера и макрофагов. Воспалительные инфильтраты состоят преимущественно из лимфоцитов и макрофагов, незначительного количества эозинофилов и нейтрофилов, редко - плазматических клеток. При тяжелом течении гепатита отмечаются мостовидные некрозы. Для периода выздоровления характерны уменьшение воспалительной инфильтрации паренхимы печени и регенерация гепатоцитов. В некоторых случаях при выраженной остроте процесса показана биопсия печени для оценки степени выраженности некротических изменений и необходимости выполнения трансплантации печени.

ОСЛОЖНЕНИЯ ОВГВ

- Фульминантный (молниеносный) гепатит возникает <1% у больных при манифестных формах [2, 3, 4, 6, 7, 8].
- Хроническая инфекция (> 6 месяцев) возникает в 5-10 % случаях, но чаще у пациентов с иммунодефицитными состояниями (ВИЧ-инфекция, хроническая почечная недостаточность или получающих иммуносупрессивные средства). Иммуносупрессивная терапия может также реактивировать гепатит В [17]. Более высокая частота хронической инфекции также найдена среди пациентов в обществах с трудностями обучения [17]. Почти все (>90%) младенцы, рожденные от инфицированных матерей (HBeAg положительный) станут хроническими носителями вируса гепатита В если их не иммунизировать [17, 30].
- Ко-инфекция с ВГС может привести к фульминантному гепатиту и увеличивает риск рака печени. Ко-инфекция с ВИЧ-инфекцией повышает риск прогрессирования в цирроз печени и смерть [2, 3, 4, 6, 7, 8].
- При ОВГВ летальность составляет <1%.
- У беременных женщин с ОВГВ увеличивается частота выкидышей/преждевременных родов, риск вертикальной передачи (см. выше) [2, 3, 4].

Примеры постановки диагноза острого вирусного гепатита В:
Острый вирусный гепатит В, желтушная типичная форма, средне-тяжелое течение.

ЛЕЧЕНИЕ ОВГВ

Пациенты с ОВГВ обычно нуждаются в поддерживающей терапии. У более 95% лиц с ОВГВ достигается сероконверсия с появлением анти-НВs в отсутствии лечения [30, 64].

Немедикаментозная терапия

Рекомендации по режиму и питанию [93]

При острой форме ВГВ больным рекомендуются отдых и сон по мере необходимости. Необходима хорошо сбалансированная диета с низким содержанием жиров, углеводов и адекватным содержанием белков, также должна содержать все необходимые витамины и минералы; при этом следует избегать высокие дозы добавок, содержащие витамины А, D, или железо, которые могут быть вредны для печени. Рекомендуется избегать или резко ограничить потребление алкоголя и наркотиков.

Медикаментозная терапия

Противовирусная терапия

В связи с тем, что 90-95% больных ОВГВ выздоравливают, необходимость специфического противовирусного лечения у подавляющего большинства больных отсутствует.

А	У более 95-99% взрослых острой инфекцией ВГВ наступает спонтанное выздоровление с сероконверсией анти-НВs без противовирусной терапии [65].
А	Пациентам с молниеносной или тяжелой формой гепатита показана трансплантация печени [65].
В	При тяжелой форме ОВГВ с развитием печеночной комы могут быть использованы аналоги нуклеозидов [65].
С	Продолжительность лечения аналогами нуклеозидов не установлена. Тем не менее, рекомендуется продолжение противовирусной терапии в течение не менее 3 месяцев после сероконверсии анти-НВs или, по крайней мере 12 месяцев после анти-НВe сероконверсии [65].
А	Интерфероны противопоказаны во время беременности. Ламивудин, адефовир и энтекавир относятся к препаратам категории С, а телбивудин и тенофовир к категории В [65].

ПРОГНОЗ

Присутствие НВsAg в крови в течение 6 мес после дебюта ОВГВ, как правило свидетельствует о формировании персистенции вируса, которая наблюдается у 90-98% новорожденных, 50% детей младшего возраста и 5-8% взрослых.

Персистенция НВV может протекать в виде бессимптомного носительства, хронического гепатита, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы и проявляться системной иммунокомплексной патологией [66].

ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В

Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) - хроническое воспалительно-некротическое заболевание печени, связанное с персистенцией вируса гепатита В более 6 месяцев.

КЛАССИФИКАЦИЯ ХВГВ

Нозологическая форма (МКБ 10)	Фаза/стадия	Степень активности	Нарушение функции печени
<ul style="list-style-type: none">Хронический гепатит В без дельта агента (В 18.1)Хронический гепатит В с дельта агентом (18.0)	<ul style="list-style-type: none">РепликацияИнтеграция	<ul style="list-style-type: none">МинимальнаяСлабовыраженнаяУмереннаяВыраженная	<ul style="list-style-type: none">Без нарушенияНезначительноеУмеренноеЗначительное

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ХВГВ

I. КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ХВГВ

При хронической инфекции часто нет никаких клинических признаков. После многих лет инфекция, в зависимости от активности и продолжительности патологического процесса, может проявляться признаками хронического заболевания печени, включая сосудистые «сосудистые звездочки», «печеночные» ладони, пальцы в виде барабанных палочек, желтуху и гепато-спленомегалию, и в тяжелых случаях: истончение кожи, гематомы, асцит, печеночная кома и энцефалопатия [2, 3, 4].

ФАЗА И СТАДИЯ ХВГВ

Фаза репликации – активная продукция вируса в гепатоцитах, сопровождающаяся развитием цитолитического синдрома.

Фаза интеграции – встраивание вируса в геном гепатоцита без активной репродукции возбудителя, не сопровождающаяся клиническими и лабораторными изменениями.

Стадии обострения и ремиссии зависят от выраженности нарушения функции печени.

СТЕПЕНЬ АКТИВНОСТИ ХВГВ

Устанавливается по результатам гистологического исследования тканей печени (биопсия).

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ при ХВГВ

Определяется по степени активности АЛТ/АСТ (низкая активность - увеличение АЛТ менее 3 норм, умеренная - от 3 до 10 норм, выраженная - больше 10 норм.).

Примеры формулировки диагнозов при ХВГВ:

1. Хронический вирусный гепатит В, репликативная фаза с умеренной активностью.

Обследование пациентов с хронической HBV-инфекцией [2, 3, 4]

Первичное обследование

- *Тщательный сбор анамнеза:* при этом особое внимание следует уделять выявлению факторов риска развития сочетанной инфекции, употребления пациентом алкоголя, а также выявлению в семейном анамнезе случаев HBV-инфекции и рака печени.
- *Физикальное обследование*
- *Лабораторные методы исследования:* развернутый общий анализ крови с определением количества тромбоцитов, активности печеночных ферментов, протромбинового времени
- *Методы определения репликативной активности ВГВ-инфекции:* определение в крови HBeAg/anti-HBe, HBV ДНК
- *Методы обследования, позволяющие исключить другие причины заболевания печени:* определение в крови anti-HCV, anti-HDV, anti-HIV
- *Методы, используемые для скрининга на ГЦК:* тест на α -фетопротеин
- *Инструментальные методы исследования:* УЗИ печени, биопсия печени с целью определения степени активности и стадии процесса у пациентов, соответствующих критериям хронического гепатита.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ХВГВ [2, 3, 4, 17, 30]

A	<p>HBsAg-положительным лицам (взрослые, дети, подростки) необходимо провести следующие лабораторные тесты на первичном уровне здравоохранения [4]:</p> <ul style="list-style-type: none">• HBeAg/anti-HBe;• Уровень ДНК HBV;• anti-HBc IgM;• anti-HCV;• anti-HDV;• anti-HIV;• anti-HAV;• АЛТ, АСТ, ГГТ, альбумин сыворотки, общий билирубин, общие глобулины, общий анализ крови и протромбиновое время;• Тест на ГЦК: УЗИ, α-фетопротеин.
----------	--

- HBsAg - обнаруживается в сыворотке крови через 4-6 нед от момента инфицирования. Выявление HBsAg более 6 мес свидетельствует о формировании хронической инфекции. HBsAg не выявляется при скрытых (латентных) формах гепатита В, однако частота таких форм невелика. Сообщалось о кратковременном (2-3 нед) выявлении HBsAg после вакцинации.
- Определение концентрации anti-HBs используется для оценки напряженности поствакцинального иммунитета. Защитным является уровень антител выше 10 мМЕ/л. При концентрации ниже этого значения рекомендуется ревакцинация.
- Уровень anti-HBc IgM начинает снижаться с конца четвертого месяца, а anti-HBc IgG определяются с момента появления желтухи и остаются на протяжении всей жизни.
- Уровень HBeAg в сыворотке крови значительно ниже, чем HBsAg. После исчезновения HBeAg в сыворотке крови начинают определяться антитела к этому антигену (anti-HBe). Это свидетельствует о начале фазы ранней реконвалесценции. Считается, что если HBeAg определяется свыше 2 месяцев от начала заболевания, это может свидетельствовать об угрозе хронизации вирусного гепатита В.
- ДНК ВГВ начинает обнаруживаться в крови в среднем через месяц после инфицирования и является первым диагностическим маркером гепатита В, опережая

появление HBsAg на 10-20 дней. Исследование на ДНК ВГВ позволяет проводить раннюю диагностику острого гепатита В, выявлять скрытые (латентные) формы гепатита В и мутантные по HBsAg штаммы вируса. Кроме того, качественное исследование на ДНК ВГВ проводится для оценки вирусологического ответа при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов. Для мониторинга противовирусной терапии необходимо использовать высокочувствительные (ультрачувствительные) тесты, аналитическая чувствительность которых составляет не менее 20 МЕ/мл.

- anti-VGD - антитела к дельта-антигену ВГД. Анти-VGD класса IgM являются маркером острой инфекции. При коинфекции обнаруживаются отсроченно (через 2-4 нед после появления клинических признаков острого гепатита) и циркулируют в крови в течение 3-4 мес. При суперинфекции выявляются уже к началу острого периода заболевания и могут циркулировать длительное время. Анти-VGD IgG - маркер как перенесенной, так и хронической инфекции ВГД.

Серология хронического вирусного гепатита В [2, 3, 4, 17, 30]

Стадия инфекции	HBsAg	HBeAg	aHBc-IgM	aHBc-IgG	ДНК HBV	анти-HBe	анти-HBs
Хроническая (повышенная активность)	+	+/-	-	+	+	+/-	-
Хроническая (низкая активность)	+	-	-	+	-	+/-	-
Разрешающая (иммунная)	-	-	-	+	-	+/-	+/-
Успешно вакцинированные	-	-	-	-	-	-	+

**- при очень ранней инфекции анти-HBc IgM может быть отрицательным*

При хронической инфекции - в большинстве случаев могут быть найдены умеренные изменения уровня АЛТ/АСТ (обычно <100 МЕ/л) и во многом функциональные тесты печени (ФТП) будут нормальными. Только при тяжелых последних стадиях болезни печени ФТП будут изменены [136]. Активность болезни коррелирует с уровнями HBV-ДНК и >10⁵ копий/мл расцениваются как существенные и заслуживающие рассмотрения терапии.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Весомыми аргументами в пользу изучения фиброза печени у больных ХВГВ служат следующие обстоятельства [3, 4]:

- Выраженный фиброз влияет на эффективность курса лечения и его обнаружение может потребовать продление сроков терапии и увеличения доз препаратов.
- Определение стадии и риска прогрессирования фиброза у пациентов ХВГВ, у которых на фоне лечения развиваются нежелательные эффекты терапии, оказывают влияние на дальнейшую тактику терапии и приверженность пациента назначенному лечению.
- Наличие фиброза печени на фоне стеатогепатита у больных позволяет обосновать назначение лекарственной терапии.
- Возможность обратного развития фиброза на фоне лечения служит основным критерием эффективности лекарственной терапии и активно изучается в ходе клинических испытаний новых препаратов.

- Пациенты с выраженным фиброзом входят в группу высокого риска развития таких осложнений как цирроз и гепатоцеллюлярную карциному.

ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ

Показания для биопсии печени у пациентов ХВГВ

	Показания для биопсии	Биопсия не требуется
	<ul style="list-style-type: none"> • Коинфекция вирусами гепатитов D и C • Сопутствующие заболевания и состояния: - злоупотребление алкоголем, наркотиками 	<ul style="list-style-type: none"> • Активность АЛТ более чем вдвое превышает верхнюю границу нормы и определяется HBeAg. • Клинические признаки цирроза
В	Биопсию печени проводят независимо от активности АЛТ для определения тактики ведения пациента; в то же время, проводить биопсию перед началом лечения необязательно [17, 30]	

В	К биопсии печени можно прибегнуть для определения прогноза [17].
----------	---

НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ХВГВ

В	УЗИ печени является методом, который достоверно отражает изменения в печени характерные для ГЦК совместно с α-фетопротеином [53].
----------	--

В	Эластография является методом, неинвазивной оценки повреждения клеток печени, используют для оценки фиброза печени [42, 43, 44].
----------	---

ЛЕЧЕНИЕ ХВГВ

Немедикаментозное лечение ХВГВ

Рекомендации по режиму и питанию [93]

При хроническом ВГВ больным рекомендуются отдых и сон по мере необходимости. Больным хроническим гепатитом В разрешается заниматься умеренными физическими упражнениями.

Необходима хорошо сбалансированная диета с низким содержанием жиров, углеводов и адекватным содержанием белков, рацион питания также должен содержать все необходимые витамины и минералы; сократить потребление консервированных, замороженных и других консервированных продуктов. Рекомендуется избегать или ограничить потребление алкоголя и наркотиков.

Медикаментозное лечение ХВГВ

Специфическая противовирусная терапия в настоящее время разработана и применяется для лечения прогрессирующего (затяжного) и хронического течения ВГВ.

Рекомендации по лечению ХВГВ

Показания к противовирусной терапии одинаковы как для HBeAg-положительных, так и для HBeAg-негативных больных ХГВ и основываются на результатах исследования трех основных параметров: уровня вирусной нагрузки, значения активности АЛТ и тяжести поражения печени.

Современная терапия хронического гепатита В обладает ограниченной по продолжительности эффективностью.

Перед принятием решения о необходимости лечения следует тщательно взвесить такие факторы:

- возраст пациента;
- степень тяжести болезни;
- вероятность достижения ответа на терапию;
- возможные нежелательные лекарственные реакции;
- осложнения.

Особенности проведения противовирусной терапии у пациентов с ХВГВ

Хронический ВГВ у взрослых:

Лечение рекомендуется:

- для HBeAg-положительных пациентов с уровнем ДНК HBV >20000 МЕ/мл (>100000 копий/мл) и повышение уровня АЛТ в два раза выше нормы (выше 30 МЕ/мл у мужчин и 19 МЕ/мл у женщин);
- для HBeAg-негативных с уровнем ДНК HBV >2000 МЕ/мл (10000 копий/мл) и АЛТ выше нормы. Конечной точкой лечения является сероконверсия от HBeAg-положительного к HBeAg-негативному, с выработкой HBeAb.
- Интерфероны могут быть лучшим выбором для пациентов HBeAg-негативных, хорошо компенсированным заболеванием печени, особенно с генотипом А и пациентов с высоким уровнем АЛТ и низким уровнем ДНК HBV [73, 74, 75, 76].
- Пациенты с сероконверсией HBeAg с высоким уровнем АЛТ также реагируют на лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов с высокой вероятностью сероконверсии HBeAg к HBeAb при лечении в течение 1 года, но при этом повышается риск развития резистентности.

А	Противовирусную терапию проводят взрослым моложе 30 лет, у которых уровень ДНК HBV выше 2000 МЕ/мл, повышение АЛТ (выше 30 МЕ/мл у мужчин и 19 МЕ/мл у женщин), при наличии доказательств некротического воспаления или фиброза при биопсии печени или кратковременной эластографии по шкале выше 6 kPa [4].
А	Противовирусную терапию проводят взрослым с циррозом печени и определении ДНК HBV, подтверждении HBeAg статуса, ДНК HBV и уровня АЛТ [4].
А	ПРЕПАРАТОМ ВЫБОРА для взрослых HBeAg-положительных и HBeAg-негативных пациентов ВГВ и компенсированными заболеваниями печени является Пегилированный интерферон [2, 4, 73, 74, 75, 76]

А	ПЭГ-ИФН противопоказан пациентам ВГВ с декомпенсированным циррозом или аутоиммунными заболеваниями, неконтролируемой тяжелой депрессией или психозом, и во время беременности [2, 4, 73, 74, 75, 76]: Интерфероны альфа
----------	--

Пегилированный интерферон-альфа

Для пациентов ВГВ HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных и компенсированным заболеванием печени

Стандартный интерферон альфа применяют в дозе 5 млн ЕД ежедневно или 10 млн ЕД 3 раза в неделю. Рекомендованная продолжительность лечения при HBeAg-позитивном ХГВ составляет 16-24 нед, при HBeAg-негативном ХГВ - не менее 48 нед [4].

ПЭГ-ИФН альфа2а применяется в дозе 180 мкг, ПЭГ-ИФН альфа2b дозируется по весу пациента - 1,5 мг/кг, инъекции выполняются 1 раз в неделю в течение 48 нед. Основные предикторы ответа на терапию интерфероном альфа - исходно высокая активность АЛТ, низкий уровень вирусемии, генотип вируса А или В, отсутствие цирроза.

Модификация дозы производится из-за развития побочных реакций средней и тяжелой степени — до 90–135 мкг. Снижение дозы рекомендуется:

- при снижении абсолютного числа нейтрофилов менее 750/мкл (при нейтропении менее 500/мкл лечение следует прервать);
- при тромбоцитопении (при количестве тромбоцитов менее 25 000/мкл препарат отменяют);
- при прогрессирующем повышении активности АЛТ;
- у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих сеансы гемодиализа;
- у пациентов с депрессией средней степени тяжести.

При циррозе печени (класс А по Чайлду-Пью) коррекции дозы не требуется.

Пациентам пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

А	Энтекавир и тенофовир являются мощными ингибиторами ВГВ с высоким барьером к резистентности и они могут быть использованы в качестве монотерапии первой линии [2, 4, 73, 74, 75, 76]
----------	---

У HBeAg-позитивных лиц ВГВ если не достигнута HBeAg-сероконверсия или при повторном возвращении инфекции после ПЭГ-ИФН альфа-2а препаратом второй линии является тенофир дизопроксил.

Энтекавир назначают при резистентности к тенофовиру или при противопоказаниях к нему.

У HBeAg-негативных лиц ВГВ энтекавир или тенофовир являются препаратами 2 линии при определении уровня ДНК HBV после лечения препаратом первой линии.

А	АЛЬТЕРНАТИВНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ являются [2, 4, 73, 74, 75, 76]: Тенофовир – по 300 мг перорально 1 раз в день длительно, продолжить в течение 12 мес после сероконверсии HBeAg у HBeAg-позитивных лиц или клиренса HBsAg у HBeAg-негативных лиц. ИЛИ Энтекавир – по 0,5 мг перорально 1 раз в день в течение 12 мес, продолжить терапию в течение 6 мес после сероконверсии у HBeAg-позитивных пациентов или достижения клиренса HBsAg у HBeAg-негативных лиц
----------	---

В	<p>Препаратами второй линии являются [2, 73, 74, 75, 76]: Интерферон альфа – применяют в дозе 5 млн ЕД ежедневно или 10 млн ЕД 3 раза в неделю продолжительностью лечения при HBeAg-положительном ХГВ 16-24 недели, при HBeAg-негативном ХГВ - не менее 48 недель</p> <p>ИЛИ Ламивудин – по 100 мг перорально 1 раз в день длительно, продолжать 12 мес после появления HBeAb с потерей HBeAg у HBeAg-положительных лиц, или до тех пор, пока клиренс HBsAg достигается у HBeAg-негативных лиц</p> <p>ИЛИ Телбивудин – 600 мг 1 раз в день длительно, продолжать 12 мес после появления HBeAb с потерей HBeAg у HBeAg-положительных лиц, или до тех пор, пока клиренс HBsAg достигается у HBeAg-негативных лиц</p> <p>ИЛИ Адефовир – 10 мг 1 раз в день длительно, продолжать 12 мес после достижения сероконверсии HBeAg у HBeAg-положительных лиц, или пока не достигнут клиренс HBsAg у HBeAg-негативных лиц.</p>
----------	--

Пациенты с компенсированным циррозом:

У пациентов с компенсированным циррозом лечение начинают, если ДНК HBV ≥ 2000 МЕ/мл и/или уровень АЛТ выше нормы в 2 раза. Если ДНК HBV < 2000 МЕ/мл, а уровень АЛТ повышен, то лечение проводится. Противовирусная терапия проводится как подготовка к трансплантации.

А	<p>Препаратом выбора является [30]: Энтекавир – 0,5 мг 1 раз в день</p> <p>ИЛИ Тенофовир – по 300 мг 1 раз в день</p>
----------	---

В	<p>Препаратами второй линии является (комбинированная терапия) [30]: Адефовир по 10 мг 1 раз в день + Ламивудин по 100 мг 1 раз в день</p> <p>ИЛИ Телбивудин по 600 мг 1 раз в день + Адефовир по 10 мг 1 раз в день</p> <p>ИЛИ Тенофовир по 300 мг 1 раз в день + Эмтрицитабин по 200 мг 1 раз в день</p>
----------	--

Пациенты с декомпенсированным циррозом

При декомпенсированном циррозе рекомендуется повышение дозы энтекавира [30]. Тенофовир является альтернативным препаратом. Энтекавир и тенофовир являются безопасными и эффективными [30, 77, 78, 79].

А	<p>Препаратом выбора является [30]: Энтекавир – 1 мг 1 раз в день</p> <p>ИЛИ Тенофовир – по 300 мг 1 раз в день</p>
----------	---

Пациенты с ко-инфекцией ВИЧ (не получающие антиретровирусную терапию)

Предпочтение отдается ПЭГ-ИФН альфа-2а в комбинации с тенофовиром и эмтрицитабином. Альтернативой является ламивудин и адефовир или энтекавир и тенофовир [2, 3, 30].

В	<p>Препаратом выбора является [2, 3, 30]: ПЭГ-ИФН альфа-2а – 180 мкг 1 раз в неделю подкожно</p> <p>ИЛИ</p>
----------	---

	Тенофовир – по 300 мг 1 раз в день + Эмтрицитабин по 200 мг 1 раз в день
--	--

В	Альтернативными препаратами являются [2, 3, 30]: Ламивудин по 150 мг 2 раза в день + Адефовир по 10 мг 1 раз в день ИЛИ Энтекавир – по 0,5 мг 1 раз в день + Тенофовир по 300 мг 1 раз в день
----------	--

Пациенты с ко-инфекцией ВИЧ (получающие антиретровирусную терапию)

Когда пациенты проходят антиретровирусную терапию, препаратами выбора являются комбинация тенофовира с эмтрицитабином, ламивудина и адефовира, или энтекавира и тенофовира [2, 3, 30].

А	Препаратами выбора являются [2, 3, 30]: Тенофовир по 300 мг 1 раз в день + Эмтрицитабин по 200 мг 1 раз в день ИЛИ Ламивудин по 150 мг 2 раза в день + Адефовир по 10 мг 1 раз в день ИЛИ Энтекавир по 0,5 мг 1 раз в день + Тенофовир по 300 мг 1 раз в день
----------	---

Пациенты с ко-инфекцией гепатита D

Основной терапией является применение интерферонов [17]. Рекомендуется длительная терапия [9, 80, 81]. Использование высоких доз интерферона более эффективно, чем низкие дозы [82]. Также применение высоких доз интерферона- α улучшает гистологию печени на 10 лет [83]. Два РКИ показывают эффективное использование пегилированных интерферонов α -2а при хроническом вирусном гепатите D [84, 85]. Применение аналогов нуклеозидов/нуклеотидов не дало положительных результатов.

А	ПЭГ-ИФН является единственным препаратом эффективны против ВГD [65, 84, 85]
----------	--

С	Эффективность ПЭГ-ИФН терапии может быть оценена в ходе лечения (через 3-6 месяцев) определением уровня РНК ВГD [65]
----------	---

Пациенты, получающие химиотерапию или иммуносупрессивную терапию

Профилактическое назначение аналогов нуклеозидов/нуклеотидов рекомендуется в начале химиотерапии или по окончании иммуносупрессивной терапии, и используется 6 мес после завершения химиотерапии [4, 17].

Однако, если у HBV-носителей имеется ДНК HBV >2000 МЕ/мл до начала химиотерапии, то рекомендуется продолжить лечение до достижения терапевтического улучшения.

HBsAg-позитивным лицам с уровнем ДНК HBV <2000 МЕ/мл назначается с профилактической целью ламивудин, если иммуносупрессивная терапия проводилась до 6 мес. Ежемесячно мониторировать уровень ДНК HBV у пациентов, получающих ламивудин, и поменять на тенофовир если через 3 мес лечения будет определяться ДНК HBV.

Пациентам, которым проводили иммуносупрессивную терапию больше 6 мес, назначают энтекавир или тенофовир. Профилактическое назначение начинают до начала иммуносупрессивной терапии и продолжают до 6 мес после прекращения иммуносупрессивной терапии.

Ламивудин, адефовир и телбивудин могут использоваться для краткосрочного лечения. При проведении длительной терапии или нескольких циклов иммуносупрессии, энтекавир или тенофовир с учетом чувствительности и низкой

резистентности [30]. Однако, энтекавир является предпочтительным из-за его высокой эффективности и низкого риска развития резистентности при длительной терапии [17].

С	<p>Препаратами выбора являются [17, 30]: Энтекавир по 0,5 мг 1 раз в день ИЛИ Тенофовир по 300 мг 1 раз в день ИЛИ Ламивудин по 100 мг 1 раз в день ИЛИ Адефовир по 10 мг 1 раз в день ИЛИ Телбивудин по 600 мг 1 раз в день</p>
----------	---

Беременные женщины

Последние данные показывают, что тенофовир является препаратом выбора у беременных женщин с ВГВ, учитывая ее безопасность и высокий барьер резистентности [30, 86]. По FDA относится к категории В. Тенофовир предотвращает передачу ВГВ. Телбивудин и ламивудин могут использоваться в течение 3 триместра беременности, т.к. безопасны и снижают риск перинатальной передачи инфекции, когда назначается с вакциной ВГВ и иммуноглобулином ВГВ [68, 69, 70, 71, 72]. Телбивудин по FDA относится к категории В, и ламивудин к категории С. Рекомендуется после родов в течение 3 мес использовать аналоги нуклеотидов/нуклеозидов, основная цель лечения – предотвращение перинатальной передачи. Грудное вскармливание после иммунопрофилактики не увеличивает риск заражения [30].

В	<p>Тенофовир является предпочтительным и назначается при уровне ДНК HBV выше 10^7 МЕ/мл в третьем триместре для снижения риска передачи ВГВ новорожденному [4]</p>
----------	--

Уровень ДНК HBV мониторируется каждые 2 мес после начала лечением тенофовиром и АЛТ ежемесячно после родов [4].

С	<p>Прием Тенофовира останавливают через 4-12 нед после родов[4].</p>
----------	---

В	<p>Препаратами выбора являются [17, 30]: Тенофовир по 300 мг 1 раз в день ИЛИ Телбивудин по 600 мг 1 раз в день ИЛИ Ламивудин по 100 мг 1 раз в день</p>
----------	---

В	<p>Пегилированные интерфероны противопоказаны в течение беременности. Ламивудин, адефовир и энтекавир по классификации FDA относятся к категории С, а телбивудин и тенофовир к категории В [30].</p>
----------	---

А	<p>Телбивудин и ламивудин назначаются в течение 3 триместра беременности и для снижения вертикальной передачи, когда назначается HB вакцина и иммуноглобулин гепатита В [30, 68, 69, 70, 71, 72].</p>
----------	--

А	Рекомендуется назначение аналогов нуклеозидов/нуклеотидов в течение 3 мес после родов [30, 68, 69, 70, 71, 72].
----------	--

Дети

Хронический гепатит В в большинстве случаев у детей протекает бессимптомно поэтому показания к лечению должны быть очень тщательно оценены. В целом, консервативный метод является оправданным. Не имеется четких показаний к лечению неактивных носителей, и не установлена польза лечения при иммунотолерантной фазе в виду высокого риска развития лекарственной устойчивости [67]. Только стандартные ИФН, ламивудин и адефовир являются безопасными и эффективными [65].

Дети с повышением уровня АЛТ в 2 раза выше нормы в течение последних 6 мес должны рассматриваться в качестве кандидатов для лечения [17]. Для детей с иммунной активностью или реактивной фазой биопсия печени может помочь определить курс лечения, и семейный анамнез в отношении заболеваний печени, особенно ГЦК, может быть показанием для начала ранней терапии [67].

А	Препаратом первой линии у детей является ИНФ-α [67].
----------	---

А	Аналоги нуклеозидов/нуклеотидов, такие как ламивудин или адефовир являются препаратами второго ряда [67].
----------	--

Пациенты с резистентностью к ламивудину

Рекомендуется назначение тенофовира [17, 30]. Комбинация ламивудина и адефовира может использоваться у пациентов с резистентностью к ламивудину, т.к. данная комбинация более эффективна и снижает риск развития резистентности к ламивудину и адефовиру. Также может использоваться комбинация эмтрицитабина и тенофовира. Прием Ламивудина должен быть прекращен до начала терапии эмтрицитабином, энтекавиром или телбивудином. Не рекомендуется монотерапия энтекавиром, т.к. присутствует риск развития резистентности к энтекавиру.

В	Препаратом первой линии являются [17, 30]: Тенофовир по 300 мг 1 раз в день ИЛИ Ламивудин по 100 мг 1 раз в день (без ко-инфекции ВИЧ) и по 150 мг 2 раза в день (с ко-инфекцией ВИЧ) + Адефовир по 10 мг 1 раз в день ИЛИ Тенофовир по 300 мг 1 раз в день + Эмтрицитабин по 200 мг 1 раз в день
----------	--

В	Препаратами второго ряда являются [17, 30]: Энтекавир по 0,5 мг 1 раз в день + Тенофовир по 300 мг 1 раз в день ИЛИ Телбивудин по 600 мг 1 раз в день + Тенофовир по 300 мг 1 раз в день ИЛИ Телбивудин по 600 мг 1 раз в день + Адефовир по 10 мг 1 раз в день ИЛИ Пегилированный интерферон альфа-2а по 180 мкг подкожно 1 раз в неделю
----------	---

Пациенты с резистентностью к адефовиру

У пациентов с резистентностью к адефовиру и ламивудину может использоваться энтекавир из-за его высокой эффективности.

У пациентов с резистентностью к адефовиру выбор зависит от фармакологического анамнеза по использованию аналогов нуклеозидов/нуклеотидов и вирусной ДНК [30]. Для пациентов, плохо поддающихся лечению аналогами нуклеозидов/нуклеотидов, переход на энтекавир или тенофовир является приемлемым. Если у пациентов высокий уровень вирусной ДНК, энтекавир является препаратом выбора, т.к. монотерапия тенофовиром менее эффективна. Кроме того, при мутациях адефовировой резистентности появляется перекрестная резистентность к тенофовиру, в связи, с чем использование тенофовира ограничено при резистентности к адефовиру [87, 88].

В	Препаратом первой линии являются [87, 88]: Энтекавир по 0,5 мг 1 раз в день
----------	--

В	Препаратом второго ряда являются[87, 88]: Тенофовир по 300 мг 1 раз в день
----------	---

Пациенты с резистентностью к адефовиру и ламивудину

Для пациентов с резистентностью к адефовиру выбор терапии зависит от фармакологического анамнеза по использованию аналогов нуклеозидо/нуклеотидов и вирусной ДНК [30]. В лечении пациентов с резистентностью к ламивудину рекомендуется назначение тенофовира в комбинации с другими аналогами нуклеотидов/нуклеозидов [30]. Если используется эмтрицитабин и тенофовир, то необходимо прекратить прием адефовира.

С	Препаратами первой линии являются [30]: Эмтрицитабин по 200 мг 1 раз в день + Тенофовир по 300 мг 1 раз в день
----------	---

Пациенты с резистентностью к энтекавиру

Информации о резистентности к энтекавиру очень мало. Пациентам, у которых доказана резистентность к энтекавиру, необходим прием тенофовира [30, 89]. При недоступности тенофовира назначается адефовир.

С	Препаратами первой линии являются [30, 89]: Энтекавир по 0,5 мг 1 раз в день + Тенофовир по 300 мг 1 раз в день ИЛИ Тенофовир по 300 мг 1 раз в день
----------	---

С	Препаратами второго ряда являются[30, 89]: Энтекавир по 0.5 мг 1 раз в день + Адефовир по 10 мг 1 раз в день
----------	---

Пациенты с резистентностью к телбивудину

Данным пациентам не рекомендуется монотерапия энтекавиром.

С	Препаратами первой линии являются [30, 89]: Телбивудин по 600 мг 1 раз в день + Адефовир по 10 мг 1 раз в день ИЛИ Телбивудин по 600 мг 1 раз в день + Тенофовир по 300 мг 1 раз в день
----------	--

С	Препаратами второго ряда являются [30, 89]: Эмтрицитабин по 200 мг 1 раз в день + Тенофовир по 300 мг 1 раз в день
----------	--

Пациенты, не отвечающие на терапию аналогами нуклеотидов/нуклеозидов
 Определяется когда $<1 \log_{10}$ МЕ/мл снижается ДНК HBV после 6 мес терапии [89]. Этим пациентам необходимо перевести на альтернативную терапию с высокой эффективностью энтекавиром или тенофовиром (к ним резистентность развивается редко) или пегилированные интерфероны альфа [17].

В	Препаратами первой линии являются [17, 89]: Энтекавир по 0,5 мг 1 раз в день ИЛИ Тенофовир по 300 мг 1 раз в день
----------	--

В	Препарат второго ряда [17, 89]: Пегилированный интерферон альфа-2а по 180 мкг подкожно 1 раз в неделю
----------	--

МОНИТОРИНГ БОЛЬНЫХ ХВГВ НЕ ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

НВеAg-позитивные пациенты

- Проверять уровень АЛТ каждые 3-6 мес.
- НВеAg и anti-НВе – каждые 6-12 мес.
- Если уровень АЛТ остается повышенным – АЛТ и ДНК HBV каждые 1-3 мес.
- Если уровень ДНК HBV >20000 МЕ/мл и возраст старше 40 лет или ДНК HBV >20000 МЕ/мл и повышение уровня АЛТ в 2 раза последние 3-6 мес, имеется семейный анамнез по ГЦК – необходимо провести биопсию печени до начала лечения (наличие средней/тяжелой степени воспаления и/или фиброз).

НВеAg-негативные не получающие лечение

- Уровень АЛТ каждые 3 мес в течение 1 года, затем каждые 6-12 мес [17].
- При уровне ДНК HBV >2000 МЕ/мл (<20000 МЕ/мл) и повышении активности АЛТ в 2 раза – необходимо провести биопсию печени и начать терапию [17].

МОНИТОРИНГ БОЛЬНЫХ ХВГВ НА ФОНЕ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

На фоне лечения ИФН/ПЭГ-ИФН форменные элементы крови и уровень сывороточной АЛТ должны исследоваться каждый месяц, уровень ТТГ - каждые 3 мес.

При НВеAg-позитивном гепатите В [65]:

- Исследование НВеAg, anti-НВе, ДНК ВГВ на 6-м и 12-м месяцах лечения, а также через 6 и 12 мес после его окончания.
- Через 12 мес после anti-НВе сероконверсии у пациентов с неопределяемым уровнем ДНК ВГВ необходимо исследовать НВsAg, поскольку у таких пациентов наблюдается отсроченное исчезновение НВsAg.
- Если у пациентов на фоне 3-6 мес лечения ПЭГ-ИФН наблюдается быстрое снижение концентрации ДНК ВГВ и/или НВsAg, вероятность успешного результата повышается.

А	Лечение можно считать успешным, если по его окончании сохраняется
----------	--

	устойчивая сероконверсия в anti-HBe, нормальный уровень АЛТ и уровень ДНК ВГВ ниже 2000 МЕ/мл [65]
--	--

А	Пациенты с сероконверсией в anti-HBe требуют длительного наблюдения из-за вероятности обратной сероконверсии в HBeAg или развития HBeAg-негативного ХГВ [65]
----------	--

С	У HBeAg-положительных пациентов, получающих ПЭГ-ИФН, уровень HBsAg не снижается менее 20 000 МЕ/мл или вообще не происходит какой-либо динамики его уровня к 3-му месяцу лечения, вероятность достижения anti-HBe-сероконверсии можно считать очень низкой, что дает основание рассматривать вопрос о прекращении лечения ПЭГ-ИФН [65]
----------	--

При HBeAg-негативном ХГВ:

- Уровень сывороточной ДНК ВГВ необходимо измерять на 6-м и 12-м месяцах лечения, а также через 6 и 12 мес после его окончания.
- Устойчивый вирусологический ответ с уровнем ДНК ВГВ менее 2000 МЕ/мл обычно ассоциируется с ремиссией заболевания.
- Достижение неопределяемого уровня ДНК ВГВ можно рассматривать как идеальный вариант устойчивого вирусологического ответа с высокой вероятностью последующего клиренса HBsAg, определение которого рационально выполнить через 12 мес после окончания терапии.
- Тем пациентам, которые стали HBsAg-негативными целесообразно исследовать анти-HBs. Частота клиренса HBsAg увеличивается после окончания терапии ПЭГ-ИФН, но только у пациентов с устойчивым вирусологическим ответом

А	HBeAg-негативные пациенты с устойчивым вирусологическим ответом после терапии ПЭГ-ИФН (неопределяемый уровень ДНК ВГВ через 12 мес после ее окончания) все равно должны длительно наблюдаться, поскольку риск реактивации заболевания все-таки остается, хотя и уменьшается с каждым последующим годом [65]
----------	---

В	У HBeAg-негативных пациентов, в частности с генотипом D, на 3-м месяце лечения ПЭГ-ИФН не наблюдается снижения уровня сывороточного HBsAg в сочетании с динамикой вирусной нагрузки ДНК ВГВ $\geq 2\log_{10}$, вероятность устойчивого вирусологического ответа представляется очень низкой, что требует рассмотрения вопроса о прекращении лечения ПЭГ-ИФН (В2). [65]
----------	---

Побочные эффекты для интерферонов: гриппоподобные состояния, лихорадка, озноб, головная боль, усталость, миалгия, недомогание, анорексия, потеря веса, незначительная потеря волос [17]. Также оказывают миелосупрессивный эффект: нейтропения или тромбоцитопения.

Самыми опасными побочными эффектами является эмоциональная лабильность, раздражительность, тревога, депрессия и суицидальные попытки.

Пациенты, получающие аналоги нуклеозидо/нуклеотидов

	Пациенты с HBeAg-положительным хроническим гепатитом В, содержанием в крови HBV ДНК $>10^5$ копий/мл и нормальным уровнем активности АЛТ в сыворотке крови [4, 17, 90]
--	--

А	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Определение уровня активности АЛТ каждые 3-6 мес ▪ При повышении активности АЛТ более чем в 1-2 раза по сравнению с верхней границей нормы - повторный контроль активности АЛТ каждые 1-3 мес ▪ При повышении уровня активности АЛТ более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы в течение 3-6 мес, наличии НВеАg в крови и содержании НВV ДНК в сыворотке крови $>10^5$ копий/мл - рассмотреть вопрос о проведении биопсии печени и назначении ПВТ ▪ Проведение скрининга на ГЦК в группах риска
----------	--

А	<p>Пациенты в фазе «носительства НВsАg» [4, 17, 90]</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Определение уровня активности АЛТ каждые 6-12 мес ▪ При повышении активности АЛТ более чем в 1-2 раза по сравнению с верхней границей нормы - определить концентрацию НВV ДНК в сыворотке крови и исключить другие причины заболевания печени <p>Проведение скрининга на ГЦК в группах риска</p>
----------	--

НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, НЕ НУЖДАЮЩИХСЯ В ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ [4, 17, 90]

НВеАg-позитивные пациенты с высоким содержанием НВV ДНК и нормальной активностью АЛТ в сыворотке крови:

- обследование 1 раз в 3-6 мес;
- биопсия печени не является необходимой процедурой, если пациенту не предполагается назначение противовирусной терапии;
- при повышении активности АЛТ в сыворотке крови более частое обследование.

Имеются сообщения о том, что перед спонтанной элиминацией НВеАg из крови у 40% пациентов может развиваться обострение болезни [146]. У пациентов, которые остаются НВеАg-позитивными и сохраняют уровень НВV ДНК в сыворотке крови более 10^5 копий/мл после периода повышенной активности АЛТ длительностью от 3 до 6 мес, следует рассмотреть вопрос о биопсии печени и назначении противовирусной терапии.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАБЛЮДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВГВ-ИНФЕКЦИЕЙ:

В	НВеАg-позитивные пациенты с повышенным уровнем активности АЛТ в сыворотке крови могут наблюдаться в течение 3-6 мес перед назначением противовирусной терапии в связи с возможностью возникновения у них спонтанной сероконверсии НВеАg на anti-НВе [4, 17, 90].
----------	---

В	Пациенты, соответствующие критериям хронического гепатита В (содержание НВV ДНК в сыворотке крови более 10^5 копий/мл и постоянно или периодически повышенная активность АЛТ), в дальнейшем должны наблюдаться в зависимости от результатов биопсии печени [4, 17, 90].
----------	---

В	Пациенты, являющиеся носителями НВsАg, должны находиться под наблюдением с периодическим определением у них биохимических показателей активности процесса в печени в связи с тем, что заболевание может перейти в активную фазу даже после многих лет неактивного состояния [4, 17, 90].
----------	---

A	Рекомендации по вакцинации против гепатита А пациентов с хронической ВГВ-инфекцией [4, 17, 90]: всем лицам с хроническим гепатитом В, не иммунизированным против гепатита А, следует ввести 2 дозы вакцины против гепатита А с интервалом от 6 до 18 мес.
----------	--

Серология должна быть повторно проведена после шести месяцев, даже если ФТП нормальные [4].

B	Хроническая инфекция (HBeAg-положительные или HBV-ДНК > 10⁵ МЕ/мл): пациенты, не получающие противовирусную терапию должны регулярно наблюдаться с промежутками один раз в год или меньше [4, 17, 90].
----------	---

Хронический ВГВ приводит к развитию цирроза в 10-15% случаях с дальнейшим переходом в рак печени [3, 4, 90].

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ ХВГВ НА ПЕРВИЧНОМ УРОВНЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ [4]

Все взрослые пациенты HBeAg-положительные должны наблюдаться у гепатолога или гастроэнтеролога или инфекциониста по месту жительства.

Беременные женщины HBsAg-положительные должны наблюдаться гепатологом или гастроэнтерологом или инфекционистом каждые 6 недель и получить лечение в третьем триместре беременности.

Взрослые с декомпенсированным заболеванием печени должны наблюдаться гепатологом или гастроэнтерологом или инфекционистом по месту жительства. Симптомы декомпенсации включают в себя асцит, энцефалопатию и желудочно-кишечное кровотечение.

Направить HBsAg-положительных детей и подростков к детскому гепатологу или гастроэнтерологу или инфекционисту.

A	Следующие группы пациентов должны наблюдаться у гепатолога или гастроэнтеролога или инфекциониста [4]: <ul style="list-style-type: none"> • Все взрослые HBeAg-положительные пациенты; • HBsAg-положительные беременные женщины;
----------	---

A	Взрослые с декомпенсированным заболеванием печени немедленно направляются к гепатологу или гастроэнтерологу или инфекционисту [4]. Симптомы декомпенсации: асцит, энцефалопатия и желудочно-кишечное кровотечение.
----------	---

A	HBsAg-положительные дети и подростки направляются к детскому гепатологу или гастроэнтерологу или инфекционисту [4].
----------	--

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ХВГВ НА ВТОРИЧНОМ И ТРЕТИЧНОМ УРОВНЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

A	Все медицинские работники, направляющие пациентов на неинвазивные методы диагностики должны быть обучены интерпретации полученных результатов и оценить печеночную эластичность (например, жировой гепатоз или алкогольный гепатит) [4].
----------	---

В	Назначить кратковременную эластографию как начальный тест для оценки заболевания печени [4].
В	Назначить противовирусную терапию без биопсии печени взрослым пациентам с кратковременной эластографией, данные выше 11 кПа [4].
В	Провести биопсию печени пациентам с результатами кратковременной эластографии по шкале 6-10 кПа. После назначить противовирусную терапию [4].
А	Биопсию проводят взрослым с кратковременной эластографией по шкале ниже 6 кПа, если возраст моложе 30 лет, уровень ДНК HBV выше 2000 МЕ/мл и повышенный уровень АЛТ (выше, чем 30 МЕ/мл для мужчин и 19 МЕ/мл у женщин) при 2-х положительных тестах в течение 3 мес. Назначают противовирусную терапию [4].
А	Биопсия печени не проводится у взрослых с кратковременной эластографией меньше 6 кПа, которые имеют нормальные уровни АЛТ (меньше чем 30 МЕ/мл для мужчин и 19 МЕ/мл у женщин) и ДНК HBV ниже 2000 МЕ/мл, которые не имеют осложнения заболеваний печени или нуждаются в противовирусной терапии [4].
В	У детей и подростков проведение биопсии печени связано с ограничениями и рисками, должны проводиться с согласия родителей и консультации со специалистами, если необходимо [4].
А	Биопсия печени и противовирусная терапия назначается детям и подросткам при ДНК HBV выше 2000 МЕ/мл, повышенном уровне АЛТ (выше, чем 30 МЕ/мл для мужчин и 19 МЕ/мл у женщин) при 2-х положительных тестах в течение 3 мес. Биопсия печени проводится под общей анестезией [4].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hepatitis B. WHO, 2013. – www.who.org
2. Hepatitis B. Monograph. BMJ Best Practice. – 31/01/2014. (www.bestpractice.bmjgroup.org)
3. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С. – Москва, 2010. (www.gastro-j.ru)
4. Hepatitis B (chronic): Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults. – NICE, №165. – June, 2013.
5. Методология разработки и адаптации клинических руководств, основанных на доказательной медицине. – Бишкек, 2008. –
6. BASHH (2008) *United Kingdom national guideline on the management of the viral hepatitis A, B & C 2008*. British Association for Sexual Health and HIV.
7. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol.* 2003;39(suppl 1):S64-S69.
8. Gish RG, Gadano AC. Chronic hepatitis B: current epidemiology in the Americas and implications for management. *J Viral Hepat.* 2006;13:787-798.
9. Wasley A, Miller JT, Finelli L. Surveillance for acute viral hepatitis: United States, 2005. *MMWR Surveill Summ.* 2007;56:1-24.
10. WGO, 2008
11. Стат. Ком. КР, 2013
12. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 1997;337:1733-1745.
13. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection - natural history and clinical consequences. *N Engl J Med.* 2004;350:1118-1129.
14. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis.* 1985;151:599-603.
15. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology.* 2006;43(suppl 1):S173-S181.
16. Mohanty SR, Kupfer SS, Khiani V. Treatment of chronic hepatitis B. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3:446-458.
17. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009;50:661-662.
18. Chu CJ, Lok AS. Clinical significance of hepatitis B virus genotypes. *Hepatology.* 2002;35:1274-1276.
19. Erhardt A, Blondin D, Hauck K, et al. Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut.* 2005;54:1009-1013.
20. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet.* 2005;365:123-129.
21. Kao JH, Wu NH, Chen PJ, et al. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol.* 2000;33:998-1002.
22. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2005;352:2682-2695.
23. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep.* 2006;55:1-25.
24. Makris MC, Polyzos KA, Mavros MN, et al. Safety of hepatitis B, pneumococcal polysaccharide and meningococcal polysaccharide vaccines in pregnancy: a systematic review. *Drug Saf.* 2012;35:1-14.

25. De Schryver A, Verstrepen K, Vandersmissen L, et al. Comparative immunogenicity of two vaccination schedules of a combined hepatitis A and B vaccine in healthy volunteers. *J Viral Hepat.* 2011;18:e5-e10.
26. Beran J, Kervyn D, Wertzova V, et al. Comparison of long-term (10 years) immunogenicity of two- and three-dose regimens of a combined hepatitis A and B vaccine in adolescents. *Vaccine.* 2010;28:5993-5997.
27. Pham H, Geraci SA, Burton MJ, et al. Adult immunizations: update on recommendations. *Am J Med.* 2011;124:698-701.
28. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, et al. Meta-analysis: the impact of diabetes mellitus on the immunological response to hepatitis B virus vaccine in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:815-821.
29. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, et al. Hepatitis C virus and the immunological response to hepatitis B virus vaccine in dialysis patients: meta-analysis of clinical studies. *J Viral Hepat.* 2011;18:871-876.
30. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;57:167-185.
31. Ghendon Y. Perinatal transmission of hepatitis B virus in high-incidence countries. *J Virol Methods.* 1987;17:69-79.
32. Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, et al. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet.* 1981;1:550-551.
33. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2009;3:47-91.
34. Chevillotte G, Durbec JP, Gerolami A, et al. Interaction between hepatitis b virus and alcohol consumption in liver cirrhosis. An epidemiologic study. *Gastroenterology.* 1983;85:141-145.
35. Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Service inter-agency guidelines for screening donors of blood, plasma, organs, tissues, and semen for evidence of hepatitis B and hepatitis C. *MMWR Recomm Rep.* 1991;40:1-17.
36. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60:1709-1711.
37. Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med.* 2002;137:1-10.
38. Matthews SJ. Telbivudine for the management of chronic hepatitis B virus infection. *Clin Ther.* 2007;29:2635-2653.
39. Wasley A, Miller JT, Finelli L. Surveillance for acute viral hepatitis: United States, 2005. *MMWR Surveill Summ.* 2007;56:1-24.
40. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, et al; WHO Collaborative Study Group. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang.* 2001;80:63-71.
41. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000 - summary of a workshop. *Gastroenterology.* 2001;120:1828-1853.
42. Poynard T, Morra R, Halfon P, et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2007;7:40.
43. Arena U, Vizzutti F, Corti G, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology.* 2008;47:380-384.
44. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, et al. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol.* 2011;54:650-659.
45. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:1449-1457.

46. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Marcellin P. Transient elastography in chronic viral hepatitis: a critical appraisal. *Gut*. 2011;60:759-764.
47. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2012;32:612-621.
48. Castéra L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepatol*. 2009;16:300-314.
49. Castéra L, Bernard PH, Le Bail P, et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:455-465.
50. Fraquelli M, Branchi F. The role of transient elastography in patients with hepatitis B viral disease. *Dig Liver Dis*. 2011;43(suppl 1):S25-S31.
51. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2009;29:242-247.
52. Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2003;39:222-230.
53. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:513-523.
54. BMJ, 2014-02-25
55. Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, et al. Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analyses. *Gastroenterology*. 2010;139:1218-1229.e5.
56. Wong GL, Yiu KK, Wong VW, et al. Meta-analysis: reduction in hepatic events following interferon-alfa therapy of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:1059-1068.
57. Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, et al. Meta-analysis: treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:1067-1077.
58. Miyake Y, Kobashi H, Yamamoto K. Meta-analysis: the effect of interferon on development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol*. 2009;44:470-475.
59. Sun X, Qin W, Zhou R, et al. Effect of conventional interferon-alfa in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2010;3:220-225.
60. Li WC, Wang MR, Kong LB, et al. Peginterferon alpha-based therapy for chronic hepatitis B focusing on HBsAg clearance or seroconversion: a meta-analysis of controlled clinical trials. *BMC Infect Dis*. 2011;11:165.
61. Liaw YF, Jia JD, Chan HL, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. *Hepatology*. 2011;54:1591-1599.
62. Locarnini S, Qi X, Arterburn S, et al. Incidence and predictors of emergence of adefovir resistant HBV during four years of adefovir dipivoxil therapy for patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2005;42(suppl 2):17A.
63. CKS.library
64. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, et al. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology*. 1987;92:1844-1850.
65. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2012 vol. 57: 167–185.
66. Рациональная фармакотерапия в гепатологии, 2009
67. Jonas MM, Block JM, Haber BA, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology*. 2010;52:2192-2205.

68. Han GR, Cao MK, Zhao W, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2011;55:1215-1221.
69. Shi Z, Yang Y, Ma L, et al. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116:147-159.
70. Su GG, Pan KH, Zhao NF, et al. Efficacy and safety of lamivudine treatment for chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2004;10:910-912.
71. van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, et al. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat.* 2003;10:294-297.
72. Xu WM, Cui YT, Wang L, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat.* 2009;16:94-103.
73. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2005;352:2682-2695.
74. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1993;119:312-323.
75. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, et al. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 1999;29:971-975.
76. Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, et al. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:297-303.
77. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology.* 2011;54:91-100.
78. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology.* 2011;53:62-72.
79. Shim JH, Lee HC, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;52:176-182.
80. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, et al. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat.* 2010;17:749-756.
81. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet.* 2011;378:73-85.
82. Farci P, Mandas A, Coiana A, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. *N Engl J Med.* 1994;330:88-94
83. Farci P, Roskams T, Chessa L, et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology.* 2004;126:1740-1749.
84. Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology.* 2006;44:713-720.
85. Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology.* 2006;44:728-735.
86. Bzowej NH. Hepatitis B therapy in pregnancy. *Curr Hepat Rep.* 2010;9:197-204
87. Tan J, Degertekin B, Wong SN, et al. Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations. *J Hepatol.* 2008;48:391-398.
88. Choe WH, Kwon SY, Kim BK, et al. Tenofovir plus lamivudine as rescue therapy for adefovir-resistant chronic hepatitis B in hepatitis B e antigen-positive patients with liver cirrhosis. *Liver Int.* 2008;28:814-820.

89. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology*. 2007;46:254-265.
90. Hepatitis B – Management, 2010. (www.cks.nice.uk.org)
91. Справочник по гепатологии. Под ред. акад. РАМН Н.А.Мухина. Москва, Литтерра, 2009
92. Хронический гепатит В. Просто о сложном. Мамонова Н.А. и соавторы. Москва, 2009.
93. A Guide to Hepatitis B. Keeping Your Liver Healthy. (<http://www.hbvadvocate.org>).

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПИТАНИЮ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ В

*Рекомендуемые и исключаемые продукты и блюда
в разгар острого и обострении хронического гепатита*

Продукты и блюда	Приемлемые	Неприемлемые
Хлеб и мучные изделия	Хлеб пшеничный вчерашней выпечки или подсушенный. Несдобное печенье	Ржаной и свежий хлеб, изделия из сдобного и слоеного теста
Мясо и птица	Нежирная, нежилистая говядина, кролик, индейка, курица (кожу удаляют) в виде изделий из котлетной массы, отварные и паровые (пюре, суфле, кнели и др.). Цыпленок отварной, очищенный от кожи допускается изредка в небольшом количестве	Жирные сорта, гусь, утка, дичь, печень, мозги, почки, жареное и тушеное мясо куском, копчености, колбасы, консервы
Рыба	Нежирные виды, отварная и паровая, изделия из котлетной массы, пюре, суфле из вареного продукта, заливная на овощном отваре	Жирные виды, копченая, соленая, тушеная, жареная, консервы, икра
Яйца	Омлет белковый паровой. Половина или один желток в день в блюдах	В виде других блюд, жаренные, вкрутую
Молочные продукты	Молоко (при переносимости), молочнокислые напитки, сметана в ограниченном количестве в основном в блюдах, некислый обезжиренный творог и блюда из него протертые, паровые, сыр неострый, тертый	Молоко в натуральном виде при сопутствующем энтероколите, творог жирный и повышенной кислотности, сливки, острый сыр
Жиры	Масло сливочное и масло растительное рафинированное в небольшом количестве в натуральном виде и в блюдах	Другие жиры
Крупы, макаронные изделия и бобовые	Каши на молоке пополам с водой (манная, хорошо разваренная рисовая, протертые геркулесовая и гречневая, из рисовой и гречневой муки). Суфле манное, рисовое, гречневое. Отварная вермишель	Пшено, ячневая и перловая крупы, рассыпчатые каши, бобовые
Овощи	Отварные, паровые и сырые в протертом виде (пюре, суфле и др.). Тыква и кабачки отварные или тушеные кусочками	Редис, репа, редька, капуста, щавель, шпинат, чеснок, лук, квашеные, соленые и маринованные овощи, грибы

Супы	Молочные пополам с водой, вегетарианские с протертыми овощами и крупами, супы - пюре и супы - кремы. Заправляются сливочным маслом или сметаной	Мясные, рыбные, грибные бульоны, из протертых овощей и круп
Плоды, сладкие блюда и сладости	Спелые сладкие фрукты и ягоды - сырые протертые, запеченные, вареные, кисели, желе, муссы, зефир, пастила, мед, сахар, варенье	Кислые, твердые фрукты, ягоды с жесткими зернами (клюква и др.), шоколад, халва, изделия с кремом, мороженое
Соусы и пряности	На овощном отваре или слизи из круп, молочные, фруктово-ягодные. Муку не поджаривают	Все пряности
Напитки	Чай с лимоном, молоком, кофе-суррогат с молоком, отвар шиповника, томатный сок, сладкие фруктовые и ягодные соки	Натуральный кофе, какао, холодные и газированные

Рекомендуемые и исключаемые продукты при выздоровлении от острого или ремиссии хронического гепатита

Продукты и блюда	Приемлемые	Неприемлемые
Хлеб и мучные изделия.	Хлеб пшеничный и ржаной вчерашней выпечки или подсушенный. Изделия из несдобного теста	Свежий хлеб, в жареном виде, изделия из сдобного теста, торты с кремом
Мясо и птица	Нежирные сорта (говядина, кролик, куры, индейки); отварные, запеченные с предварительным отвариванием, нежирная ветчина, докторская и диетическая колбасы	Жирные сорта, гусь, утка, дичь, мозги, печень, почки, консервы, копчености, жареные блюда
Рыба	Нежирные виды, отварная, запеченная с предварительным отвариванием	Жирные виды, копченая, соленая, консервы, икра зернистая (осетровая, кеты, севрюжья)
Яйца	Омлет белковый запеченный, не более 1 желтка в день в блюдах	Вкрутую, жареные
Молочные продукты	Молоко, кефир, простокваша, сметана как приправа к блюдам, некислый творог и блюда из него, неострый сыр	Сливки, творог с повышенной кислотностью
Жиры	Масло сливочное в натуральном виде и масло растительное: подсолнечное, оливковое, кукурузное	Топленое масло, пережаренные жиры, свиное, говяжье, баранье сало, маргарин, кулинарные жиры
Крупы, макаронные изделия и	Крупы в полном ассортименте (особенно овсяная и гречневая) в виде каш, запеченных	Бобовые

бобовые	пудингов с добавлением творога, моркови, сушеных фруктов, плова с овощами или фруктами. Вермишель и лапша отварные	
Овощи	В любом виде (сыром, отварном, тушеном и запеченном), лук после отваривания, некислая квашеная капуста	Редис, редька, щавель, шпинат, репа, чеснок, грибы, маринованные овощи
Супы	Молочные, на овощном отваре с крупами, вермишелью, лапшой, фруктовые, борщ и вегетарианские щи. Муку и овощи для заправки не поджаривают	На мясном и рыбном бульоне, грибном наваре, зеленые щи, окрошка
Плоды, сладкие блюда и сладости	Фрукты и ягоды некислых сортов, компоты, кисели, желе, муссы из них, мед, пастила	Кислые сорта плодов, шоколад, мороженое, изделия с кремом
Соусы и пряности	Молочные, сметанные, овощные, фруктово-ягодные подливы. Муку для соуса не поджаривают. Петрушка, укроп, корица, ванилин	Острые, на мясном и рыбном бульоне, грибном наваре, перец, горчица, хрен
Напитки	Чай с лимоном, овощные, фруктовые и ягодные соки, отвар шиповника	Кофе, какао, холодные напитки

ПИТАНИЕ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Заболевание является исходом хронического гепатита и характеризуется изменением структуры печени вследствие разрастания в ней рубцовой ткани. Это ведет к нарушению многих важных функций печени, а также нарушению оттока крови от кишечника к печени (портальной гипертензии).

Лечебное питание, как и другие виды комплексной терапии, предупреждает прогрессирование процесса, способствует улучшению функционального состояния печени, нацелено на коррекцию обменных нарушений (в том числе связанных с применением, медикаментозных препаратов), повышению защитных сил организма и обеспечивает профилактику возможных осложнений.

При отсутствии печеночной энцефалопатии, как осложнения цирроза, необходимо обогащение рациона полноценными белками (120 - 140 г). В связи с этим рекомендуется использование творога, молока, простокваши, кефира, тощей говядины, нежирных сортов рыбы, яичного белка, соевой муки, пшена, гречневой крупы. Белок особенно показан при развитии цирроза на почве несбалансированного питания, злоупотребления алкоголем. Белок способствует повышению регенераторных свойств печени, восстановлению функциональной способности гепатоцитов и повышению защитных сил организма.

Напротив, при наличии декомпенсированного цирроза следует ограничить введение белка до 1 г на 1 кг веса больного в сутки (иногда и до 20 - 30 г в сутки), а при развитии печеночной комы белок полностью исключают из питания. После выхода из комы включать в рацион белок необходимо очень осторожно. В этом случае основу питания составляют преимущественно легкоусвояемые углеводы, витамины и повышенное количество жидкости. Больной должен принимать пищу небольшими порциями каждые 2 - 2,5 ч в виде фруктовых, ягодных и овощных соков, отвара шиповника, сладкого чая с

лимоном, фруктово-ягодных компотов, киселей, меда. По мере улучшения самочувствия разрешают протертые супы, молоко, творог, сливочное масло с дальнейшим постепенным расширением диеты.

Тактика в отношении жиров и углеводов такая же, как при хроническом гепатите. Следует заботиться о введении достаточного количества витаминов и минеральных солей. Введение кальция возможно при длительном лечении кортикостероидными гормонами с целью профилактики вымывания кальция из костей и их переломов.

При запорах, особенно при развитии геморроя, показано включение в рацион ряда послабляющих пищевых продуктов (морковь, свекла, абрикосы, чернослив в виде пюре или соответствующих соков, молочнокислые продукты).

ПИТАНИЕ БОЛЬНЫХ С АСЦИТОМ

Диета при асците имеет огромное значение. Иногда только при помощи ограничения количества поступающей в организм поваренной соли и воды можно справиться с этим проявлением цирроза печени. Известно, что 1 грамм соли задерживает в организме около 200 мл воды. Поэтому основные диетические рекомендации при лечении асцита, приведенные ниже [D4], преследуют две основные цели - ограничить потребление соли и воды.

Вместо соли можно использовать некоторые приправы, которые помогут сделать блюда более приятными на вкус. Употребляют бессолевое масло и маргарин. Исключают солёные консервированные продукты, колбасы, балыки и сыр. Из круп рекомендуют есть варёный рис (без соли), или манную кашу. Разрешают любые овощи и фрукты в свежем, отварном или тушеном виде.

Так как содержание калия в организме уменьшается, особенно при лечении асцита некоторыми мочегонными препаратами, важно следить за достаточным введением калия с пищей. В связи с этим целесообразно использование овощей, фруктов, ягод и их соков, которые богаты солями калия (изюм, курага, чернослив, инжир, картофель и т. д.), не забывая при этом, что количество вводимой в организм жидкости при асците должно быть ограничено.

Основные рекомендации по питанию при лечении асцита

<i>Рекомендуются</i>	<i>Исключается</i>
Вместо соли можно использовать такие приправы как лимонный сок, цедра апельсина, бессолевой кетчуп и майонез, перец, горчица, шалфей, тмин, петрушка, майоран, лавровый лист, гвоздика, которые помогут сделать блюда более приятными на вкус	Полное ограничение соли
100 г говядины или мяса домашней птицы (кроме мяса гуся и утки), кролика или постной рыбы в день. Можно съесть одно яйцо в сутки, которое может заменить 50 г мяса	Ветчина, бекон, солонина, язык, копчёная сельдь, мясо или колбаса. Все виды сыров
Сметана	Употребление молока ограничено до 250 мл в сутки
Употребляют бессолевое масло и маргарин (без ограничений)	

Из круп рекомендуется варёный рис (без соли), или манная каша	Любые продукты, содержащие пекарный порошок и питьевую соду (пирожные, бисквитное печенье, крекеры, торты, выпечка и обычный хлеб)
Любые овощи, фрукты, ягоды в свежем, отварном или тушеном виде, а также в виде соков	Солёные консервированные продукты: оливки, грибы, овощи, устрицы, мидии, рыбные и мясные консервы, рыбный и мясной паштет, майонез, различные баночные соусы
Бессолевого хлеб, сухари, галетное печенье и хлебцы	Конфеты, пастилу и молочный шоколад, а также мороженое
	Любые разновидности алкоголя
	Крепкий чай и кофе

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ СПРАВОЧНИК

РИБАВИРИН

Синтетический препарат, близкий по структуре к нуклеотиду гуанозину. Обладает широким спектром активности в отношении многих ДНК- и РНК-содержащих вирусов и высокой токсичностью.

Механизм действия

Механизм противовирусного действия до конца не выяснен. Предполагается, что рибавирин вызывает уменьшение внутриклеточного пула гуанозина трифосфата и, таким образом, опосредовано понижает синтез нуклеиновых кислот вирусов.

Спектр активности

Клиническое значение имеет активность против РСВ, а также вирусов, вызывающих лихорадку Ласса, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом и гепатит С (в комбинации с альфа-ИНФ).

Фармакокинетика

Биодоступность при приеме внутрь - 45%, максимальная концентрация в крови развивается через 1–1,5 ч. При ингаляционном применении высокие концентрации отмечаются в секретах ДП и значительно более низкие - в плазме. Не связывается с белками плазмы крови. Может накапливаться в эритроцитах. Проникает через ГЭБ. Метаболизируется путем фосфорилирования в печени, экскретируется преимущественно с мочой. Период полувыведения при приеме внутрь однократной дозы - 27–36 ч, при достижении стабильной концентрации - 6 сут. После ингаляционного введения 30–55% выводится с мочой в виде метаболита в течение 72–80 ч.

Нежелательные реакции

Гематологические реакции: анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения, тромбоцитопения. Методы контроля: клинический анализ крови каждые 2 нед.

ЦНС: астенический синдром, головная боль, бессонница, ощущение усталости, раздражительность.

Местные реакции: сыпь, раздражение кожи, конъюнктивит (при ингаляционном применении вследствие длительного контакта с препаратом, как у пациентов, так и у медперсонала).

Легкие: пневмоторакс, диспноэ, бронхоспазм, отек легких, синдром гиповентиляции, апноэ (при ингаляционном введении), ателектаз легкого.

Сердце: понижение АД, брадикардия, асистолия. Требуется соответствующий клинический и инструментальный контроль.

ЖКТ: анорексия, тошнота, металлический привкус во рту, боль в животе, метеоризм.

Печень: гипербилирубинемия.

Показания

Инфекции, вызванные РСВ (только серологически подтвержденные): тяжелый бронхиолит и пневмония у новорожденных и детей раннего возраста, относящихся к группе риска по летальному исходу (врожденный порок сердца, иммунодефицит, бронхолегочная дисплазия), на фоне тяжелого муковисцидоза или легочной гипертензии.

Гепатит С (в сочетании с альфа-ИНФ).

Лихорадка Ласса.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

Противопоказания

Абсолютные

Гиперчувствительность к рибавирину.

Тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность.

Анемия.

Гемоглобинопатия.

Тяжелая сердечная недостаточность.

Беременность.

Кормление грудью.

Относительные

Неконтролируемая гипертензия.

Пожилый возраст.

Декомпенсированный сахарный диабет (с приступами кетоацидоза).

Тромбоэмболия легочной артерии.

Сердечная недостаточность.

Заболевания щитовидной железы.

Депрессия, склонность к суициду.

Цирроз печени.

Аутоиммунный гепатит.

Предупреждения

Рибавирин для ингаляционного применения используется только в специализированных ОРИТ. Медицинскому персоналу, работающему с препаратом, следует учитывать его тератогенность.

Применять препарат в виде раствора для ингаляций у грудных детей, находящихся на ИВЛ, должны медицинские работники, хорошо владеющие техникой ингаляционного введения.

В целях защиты медперсонала ингаляционное введение рибавирина допускается только с использованием специального ингалятора (небулайзера).

Беременность. Рибавирин оказывает тератогенное действие, поэтому противопоказан при беременности и представляет опасность в случае беременности у медперсонала.

Кормление грудью. Рибавирин строго противопоказан при кормлении грудью.

Педиатрия. Ингаляционное введение допускается только у детей с серологически подтвержденной РСВ инфекцией.

Нарушения функции почек и печени. Рибавирин противопоказан пациентам с тяжелой почечной и/или печеночной недостаточностью.

Лекарственные взаимодействия

Препараты, содержащие соединения магния и алюминия, а также симетикон, уменьшают биодоступность рибавирина при приеме внутрь.

Не следует сочетать рибавирин с зидовудином вследствие антагонизма: рибавирин подавляет фосфорилирование зидовудина до его активной формы - трифосфата.

Информация для пациентов

Строго соблюдать предписанный режим и схему лечения в течение всего курса терапии, не пропускать дозу и принимать ее через равные промежутки времени. В случае пропуска дозы принять ее как можно скорее. Не принимать, если почти наступило время приема следующей дозы, не удваивать дозы.

Проконсультироваться с врачом, если появляются следующие симптомы: бледность кожных покровов, боль в горле, спине, повышение температуры тела, озноб, необычные кровотечения или кровоизлияния, болезненное или затрудненное мочеиспускание, необычная усталость или слабость и др.

Соблюдать осторожность при чистке зубов, консультироваться с лечащим врачом перед стоматологическими процедурами.

Избегать контакта с пациентами, страдающими бактериальными инфекциями.

Регулярно контролировать картину крови.

Мужчины и женщины детородного возраста во время лечения рибавирином и в течение 7 мес после его окончания должны использовать эффективные контрацептивные средства.

Женщины должны каждые 4 мес проводить тест на беременность.

ЛАМИВУДИН

Ламивудин является синтетическим аналогом нуклеозида дезоксицитидина. Был создан как антиретровирусный препарат. Впоследствии оказалось, что он обладает активностью и в отношении некоторых других вирусов.

Механизм действия

В клетках, пораженных вирусом, активируется, превращаясь в ламивудина трифосфат, который ингибирует ДНК-полимеразу вируса гепатита В и обратную транскриптазу ВИЧ.

Спектр активности

Клиническое значение имеет активность против ретровирусов (ВИЧ) и вируса гепатита В. При монотерапии может довольно быстро развиваться резистентность к ламивудину как вируса гепатита В, так и ВИЧ.

Фармакокинетика

Хорошо и быстро всасывается в ЖКТ. Пища существенно не влияет на биодоступность, но увеличивает время достижения пиковой концентрации в крови и несколько понижает ее уровень (это не имеет клинического значения). Время достижения пиковой концентрации - 0,5–2 ч. Распределяется во многие ткани и секреты, проходит через ГЭБ, плаценту. Связывание с белками плазмы низкое - 36%. Частично метаболизируется, выводится преимущественно почками (около 70%) в неизменном виде. Период полувыведения у взрослых - 2–11 ч, у детей - около 2 ч, при почечной недостаточности возрастает.

Нежелательные реакции

ЖКТ: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.

Печень: повышение активности АЛТ, гепатомегалия со стеатозом (возможно, связана с нарушением функции митохондрий - так называемая митохондриальная цитотоксичность).

Нервная система: утомляемость, головная боль, головокружение, слабость, бессонница, периферическая нейропатия, парестезии (чаще у детей).

Кровь: нейтропения, анемия.

Легкие: кашель, инфекции ДП.

Аллергические реакции: сыпь и др.

Другие: панкреатит, алопеция.

Показания

Хронический гепатит В.

Лечение и профилактика ВИЧ-инфекции.

Противопоказания

Гиперчувствительность к ламивудину.

Беременность.

Кормление грудью.

Предостережения

Беременность. Ламивудин проходит через плаценту. Адекватных исследований безопасности не проводилось. Применение у беременных не рекомендуется.

Кормление грудью. Данных о проникновении ламивудина в грудное молоко нет. Информация о безопасности для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, отсутствует. Рекомендуется прекратить кормление грудью во время приема ламивудина.

Педиатрия. В одном из исследований показана высокая частота развития панкреатита (13%) и парестезий (14%) у ВИЧ-инфицированных детей, получавших монотерапию ламивудином. В другом исследовании выявлено повышение уровня АЛТ у 3% детей, получавших терапию ламивудином. Комбинация ламивудин + зидовудин должна применяться с осторожностью у детей с ВИЧ-инфекцией или панкреатитом в анамнезе. При ХГВ ламивудин разрешен для применения у детей старше 2 лет.

Гериатрия. В связи с возможным возрастным понижением функции почек может потребоваться коррекция режима дозирования ламивудина.

Нарушение функции почек. В связи с тем, что ламивудин выводится почками преимущественно в неизменном виде, у пациентов с почечной недостаточностью возможна кумуляция препарата и повышенный риск развития токсических эффектов. Требуется коррекция режима дозирования.

Панкреатит. Учитывая, что ламивудин может вызывать панкреатит, пациентам, имеющим данные о панкреатите в анамнезе, его следует назначать с большой осторожностью. Требуется тщательный клинический и лабораторный контроль.

Периферические нейропатии. Использование ламивудина у пациентов с периферическими нейропатиями требует осуществления строгого клинического контроля.

Лекарственные взаимодействия

Ламивудин увеличивает длительность действия зидовудина и повышает его концентрацию в крови.

Ко-тримоксазол повышает концентрацию ламивудина в плазме крови на 44% за счет ингибирования его почечной экскреции.

Применение ламивудина в сочетании с зидовудином замедляет появление зидовудиноустойчивых штаммов ВИЧ у пациентов, которые ранее не получали антиретровирусную терапию.

При одновременном применении ламивудина с диданозином, зальцитабином, пентамидином, сульфаниламидами, этанолом повышается риск развития панкреатита.

Дапсон, диданозин, изониазид, ставудин и зальцитабин повышают риск развития периферической нейропатии при сочетании с ламивудином.

Информация для пациентов

Ламивудин применяется независимо от приема пищи (до, во время или после еды).

Строго соблюдать предписанный режим и схему лечения в течение всего курса терапии, не пропускать дозу и принимать ее через равные промежутки времени. В случае пропуска дозы принять ее как можно скорее; не принимать, если почти наступило время приема следующей дозы; не удваивать дозы.

Терапия ламивудином не предотвращает передачу другим людям ВИЧ и вируса гепатита В при половом контакте и через инфицированную кровь, поэтому необходимо соблюдать соответствующие меры предосторожности.

В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Регулярно посещать врача для клинического и лабораторного контроля.

Не принимать никаких других лекарственных препаратов без консультации с врачом.
Не употреблять алкогольные напитки во время лечения.
Проконсультироваться с врачом, если появляются любые новые жалобы или симптомы.

АДЕФОВИР

Адефовир является ациклическим аналогом нуклеотидов, активным в отношении человеческого вируса гепатита В (HBV).

Механизм действия

Адефовир является ациклическим аналогом аденозина монофосфата. Адефовир фосфорилируется под действием клеточных киназ в активный метаболит, адефовира дифосфат. Адефовира дифосфат ингибирует ДНК-полимеразу вируса гепатита В (обратную транскриптазу) конкурируя с естественным субстратом дезоксиаденозина трифосфатом и вызывая обрыв цепи ДНК после его инкорпорации в вирусную ДНК.

Показания: Хронический гепатит В у взрослых с признаками активной репликации вируса и либо с персистирующими повышениями уровня сывороточных аминотрансфераз (АЛТ или АСТ), либо с гистологическими признаками активности заболевания.

Меры предосторожности

Обострения гепатита после прекращения лечения

Есть сообщения о случаях тяжелого обострения гепатита у пациентов, прекративших прием препаратов для лечения гепатита В, в том числе и после прекращения приема Адефовира. После прекращения приема Адефовира необходимо периодически проверять функцию печени. В некоторых случаях может быть оправдано возобновление лечения противогепатитными препаратами. В клинических испытаниях обострение гепатита (подъем АЛТ до уровня, превышающего верхнюю границу нормы в 10 раз, или еще выше) отмечалось приблизительно у 25% пациентов после окончания приема Адефовира. В большинстве случаев обострение развивалось в течение первых 12 недель после отмены препарата. Обострения гепатита наблюдались, главным образом, в тех случаях, когда не было HBeAg сероконверсии, и проявлялись в виде повышения уровня АЛТ в сыворотке в сочетании с возобновлением репликации вируса.

Нефротоксичность

Нефротоксичность, проявляющаяся постепенным повышением креатинина и снижением фосфора в сыворотке крови, была фактором, ограничивающим применение Адефовира дипивоксила в значительно более высоких дозах у ВИЧ-инфицированных пациентов (60 и 120 мг в день) и у пациентов с хроническим гепатитом В (30 мг в день). При длительном приеме препарата (10 мг в день однократно) может проявляться нефротоксический эффект препарата. Риск нефротоксического действия возрастает у пациентов с нарушенной функцией почек и у пациентов, одновременно принимающих другие нефротоксические препараты, например, циклоспорин, такролимус, аминогликозиды, ванкомицин и нестероидные противовоспалительные препараты. Необходимо контролировать функцию почек у всех пациентов, особенно тщательно нужно следить за пациентами с заболеваниями почек в анамнезе и за пациентами с повышенным риском нарушения почечной функции. Пациентам с признаками почечной недостаточности присутствовавшими еще до начала лечения или появившимися во время приема препарата, может потребоваться корректировка дозы.

Устойчивость вируса иммунодефицита человека

Перед началом лечения препаратом Адефовира всем пациентам необходимо предложить сделать анализ на антитела к ВИЧ. Применение препаратов для лечения гепатита В, обладающих противовирусной активностью в отношении ВИЧ (к таким препаратам относится и Адефовир), у пациентов с нераспознанной или нелеченной ВИЧ-инфекцией может привести к развитию лекарственной устойчивости вируса иммунодефицита человека.

Молочнокислый ацидоз / тяжелая гепатомегалия со стеатозом

Есть сообщения о случаях развития молочнокислого ацидоза и тяжелой гепатомегалии со стеатозом, в том числе с летальным исходом, при применении аналогов нуклеозидов в качестве монотерапии или в комбинации с антиретровирусными средствами. В большинстве случаев эти осложнения развивались у женщин. Факторами риска могут быть избыточный вес и длительное воздействие нуклеозидов. Особую осторожность следует соблюдать при назначении аналогов нуклеозидов пациентам, у которых есть факторы риска развития поражения печени. Лечение HEPSERA следует временно прекратить, если у пациента появляются клинические или лабораторные признаки молочнокислого ацидоза или явные признаки гепатотоксичности, которая может проявляться в виде гепатомегалии и стеатоза даже в отсутствие заметного повышения уровня трансаминаз.

Прием ибупрофена в дозе 800 мг три раза в день усиливал действие адефовира приблизительно на 23%. Клиническое значение данного усиления действия адефовира неизвестно.

Адефовир не вызывает угнетения ферментов цитохрома CYP450, однако нет данных о том, может ли адефовир индуцировать ферменты CYP450.

Нет данных о влиянии адефовира на концентрации циклоспорина и такролимуса.

Продолжительность лечения.

Неизвестна оптимальная продолжительность лечения препаратом Адефовир, а также связь между ответом на терапию и отдаленными результатами (в том числе развитие печеночно-клеточной карциномы или декомпенсированного цирроза печени).

Беременность

Адекватных и хорошо контролируемых исследований действия препарата на беременных женщин не проводилось. Поскольку исследования репродуктивной функции животных не всегда позволяют предсказать результат воздействия препарата на человека, во время беременности использовать Адефовир следует только в случае крайней необходимости, после тщательного обсуждения возможного риска и пользы от его применения.

Кормление грудью

Неизвестно, проникает ли адефовир в женское молоко. Необходимо инструктировать матерей о прекращении грудного вскармливания, если они принимают Адефовир.

Применение у детей

Безопасность и эффективность применения Адефовира у детей не изучена.

Применение у пожилых пациентов

В клинических исследованиях не участвовало достаточное количество лиц старше 65 лет, поэтому нельзя установить, отличается ли ответ пожилых пациентов на препарат от ответа более молодых пациентов. В целом, следует соблюдать осторожность при назначении Адефовира лицам старшего возраста, поскольку у них чаще бывают нарушены функции почек или сердца вследствие сопутствующих заболеваний или приема других лекарств.

Побочные явления:

- Нарушения общего самочувствия: астения, боли в животе, головные боли, лихорадка
- Желудочно-кишечные нарушения: тошнота, рвота, диарея, метеоризм, печеночная недостаточность
- Метаболические и трофические нарушения: повышение уровня АЛТ и АСТ, нарушение функции печени
- Респираторные нарушения: усиление кашля, фарингит, синусит
- Кожа: зуд, сыпь
- Мочеполовая система: повышение креатинина, нарушение функции почек, почечная недостаточность.

Способ применения и дозы

Препарат следует принимать внутрь по 10 мг в день однократно, вне зависимости от приема пищи. Оптимальная продолжительность лечения неизвестна.

Форма выпуска

Выпускается в виде таблеток белого цвета, в каждой таблетке содержится 10 мг адефовира дипивоксила. Хранить в оригинальной упаковке при температуре 25°C, разрешаются колебания температуры от 15 до 30°C.

ИНТЕРФЕРОНЫ

Интерфероны - биологически активные белки, которые синтезируются клеткой в процессе защитной реакции. Они секретируются во внеклеточную жидкость и через рецепторы действуют на другие клетки, повышая устойчивость к внутриклеточным микроорганизмам, в первую очередь - вирусам. По структуре и биологическим свойствам ИНФ подразделяются на три вида: альфа-ИНФ, бета-ИНФ и гамма-ИНФ. По способу получения выделяют лейкоцитарные, лимфобластоидные и рекомбинантные ИНФ.

В качестве противовирусных препаратов наиболее широко используются рекомбинантные альфа-ИНФ. Все они представляют собой рекомбинантную форму человеческого альфа₂-ИНФ, поэтому их фармакологическое действие сходно. В зависимости от содержания аминокислот выделяют альфа_{2а}-ИНФ и альфа_{2б}-ИНФ, которые существенно не отличаются по клинической эффективности и безопасности. В последние годы разработаны пегилированные ИНФ, получаемые путем присоединения к молекуле ИНФ полиэтиленгликоля. Пегилированные ИНФ обладают более длительным периодом полувыведения и лучшей клинической эффективностью.

Лейкоцитарные ИНФ в настоящее время практически не применяются в связи с недостаточной стабильностью состава, наличием в препарате других пептидов и медиаторов иммунной системы. Кроме того, невозможно полностью исключить риск контаминирования лейкоцитарных ИНФ вирусами, передающимися через кровь. Интраназальное применение лейкоцитарных ИНФ неоправданно в связи с отсутствием доказательств их эффективности при ОРВИ и гриппе.

Классификация интерферонов

I. Лимфобластоидные: ИНФ-альфа-n1.

II. Рекомбинантные: ИНФ-альфа_{2а}, ИНФ-альфа_{2б}.

III. Пегилированные: пег-ИНФ-альфа_{2а}, пег-ИНФ-альфа_{2б}.

Механизм действия

Основной механизм противовирусного действия ИНФ заключается в подавлении синтеза вирусных белков. Рекомбинантные альфа-ИНФ обладают основными свойствами природных интерферонов человека. Они оказывают противовирусное действие, индуцируя в клетках состояние резистентности к вирусным инфекциям и модулируя ответную реакцию иммунной системы, направленную на нейтрализацию вирусов или уничтожение инфицированных ими клеток.

Спектр активности

Альфа-ИНФ не обладают специфичностью и подавляют репликацию различных вирусов. Основное клиническое значение имеет активность в отношении вирусов гепатита В, С и D.

Фармакокинетика

Являясь белками, интерфероны разрушаются в ЖКТ, поэтому применяются только парентерально. При в/м и п/к введении биодоступность составляет 80%, максимальная концентрация в крови достигается в среднем через 3,8 ч. Отмечены низкие концентрации ИНФ в секретах ДП, тканях глаза, ЦНС. Подвергаются быстрой инаktivации в почках, в меньшей степени - в печени. Период полувыведения - 2-4 ч, при почечной недостаточности не изменяется. Фармакокинетика пег-ИНФ изучена несколько меньше. Максимальная концентрация в крови достигается в течение 15-44 ч, причем она в 10 раз выше, а площадь под фармакокинетической кривой в 50 раз больше, чем у обычного альфа-ИНФ. Период полувыведения - 40 ч.

Недостаточно изучена фармакокинетика оригинальной отечественной формы альфа-ИНФ в виде свечей для ректального введения. Отсутствие данных по биодоступности этой лекарственной формы, а также результатов рандомизированных клинических испытаний, не позволяют рекомендовать этот препарат как противовирусное средство.

Нежелательные реакции

НР на альфа-ИНФ являются дозозависимыми. Условно подразделяются на ранние, возникающие чаще на первой неделе лечения, и поздние, развивающиеся на 2–6-й неделе терапии.

Ранние

Гриппоподобный синдром: лихорадка, миалгия, болезненность глазных яблок. Встречается практически у всех пациентов и обычно не требует отмены препарата. Меры профилактики: прием парацетамола перед введением альфа-ИНФ.

Поздние (нередко бывают причиной отмены препарата)

Гематологические реакции: анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз. Меры профилактики: систематический контроль гемограммы.

ЦНС: сонливость, заторможенность, депрессия, реже судороги. Иногда - головокружение, нарушения зрения, ухудшение психического состояния, спутанность сознания, нарушения памяти и поведения (тревога, нервозность), бессонница. Редко - выраженная сонливость, судороги, кома, нарушения мозгового кровообращения, временная импотенция и ишемическая ретинопатия, суицидальное поведение.

Периферическая нервная система: парестезии, онемение кожи конечностей, зуд, тремор.

Сердечно-сосудистая система: аритмия, транзиторная кардиомиопатия, артериальная гипотензия, инфаркт миокарда. Меры профилактики: контроль ЭКГ.

Легкие (редко): кашель, одышка, отек легких, пневмония, остановка дыхания.

Эндокринная система: аутоиммунный тиреоидит.

Кожа: сыпь различного характера.

ЖКТ: потеря аппетита, тошнота, рвота, изменение вкуса, сухость во рту, похудение, диарея, боль в животе. Редко - запор, метеоризм, усиление перистальтики, изжога, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечение.

Печень: повышение активности АЛТ, щелочной фосфатазы, ЛДГ, гипербилирубемия. Необходим систематический лабораторный контроль.

Другие: гиперлипидемия, алопеция.

Показания

Лимфобластозидный и рекомбинантный альфа-ИНФ

Хронический гепатит В.

Острый гепатит С.

Хронический гепатит С (иногда в сочетании с рибавирином).

Хронический гепатит D.

Пег-ИНФ

Хронический гепатит С.

Противопоказания

Абсолютные

Гиперчувствительность к препаратам ИНФ.

Психоз (на момент лечения или в анамнезе).

Тяжелая депрессия.

Нейтропения или тромбоцитопения.

Декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы.

Декомпенсированный цирроз печени.

Неконтролируемые судороги.

Трансплантация органов (кроме печени).

Беременность.

Цирроз печени (кроме пег-ИНФ).

Относительные

Аутоиммунные заболевания.

Неконтролируемый диабет.

Предупреждения

Беременность. При беременности альфа-ИНФ следует применять только в том случае, когда польза от лечения превышает возможный риск для плода. Хотя исследования на животных не дают указаний на тератогенность препарата, нельзя исключить возможность того, что его применение во время беременности может нанести вред плоду. Выявлена способность ИНФ вызывать аборт у животных (обезьяны). При лечении препаратами альфа-ИНФ рекомендуется использовать надежные методы контрацепции.

Кормление грудью. Адекватные исследования о безопасности отсутствуют. Нет данных о проникновении альфа-ИНФ в грудное молоко. Вопрос о прекращении кормления грудью или об отмене препарата должен решаться в зависимости от важности лечения для матери.

Педиатрия. Эффективность и безопасность интерферонов у детей окончательно не установлены. Альфа-ИНФ не рекомендуется назначать детям до 1 года. Пег-ИНФ у детей не применяются. При назначении альфа-ИНФ непосредственно перед родами или кесаревым сечением следует помнить о возможном токсическом действии на недоношенных детей.

Нарушение функции почек. У пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин необходимо уменьшение дозы альфа-ИНФ в 2 раза.

Лекарственные взаимодействия

Альфа-ИНФ ингибирует микросомальные ферменты печени (цитохром Р-450), поэтому может нарушать метаболизм многих препаратов (теофиллина и др.), повышая их концентрацию в крови. В связи с риском возникновения НР со стороны ЦНС следует с особой осторожностью применять одновременно с альфа-ИНФ алкоголь, наркотические, снотворные и седативные препараты. Альфа-ИНФ может усилить нейротоксическое, гематотоксическое или кардиотоксическое действие препаратов, применявшихся предварительно или одновременно с ним.

Информация для пациентов

В зависимости от режима дозирования и индивидуальной чувствительности пациента альфа-ИНФ может оказывать действие на скорость реакции, влияя на выполнение определенных операций, например, вождение транспортных средств, работу с машинами и механизмами и т.д.

Не рекомендуется употреблять алкогольные напитки во время лечения.

Мужчины и женщины, получающие альфа-ИНФ, должны пользоваться надежными методами контрацепции.

Во время лечения необходимо информировать врача об изменениях самочувствия, появлении новых симптомов.

ПЕГИНТЕРФЕРОН-АЛЬФА 2А

Терапевтический класс АТХ

Иммуностимуляторы.

Механизм действия

Связывается со специфическими рецепторами на клеточной мембране, запускает каскад белковых взаимодействий, ведущий к быстрой активизации генной транскрипции. Стимулирует гены, регулирующие многие биологические процессы: подавление репликации вируса в инфицированной клетке, подавление пролиферации клеток, иммуномодулирующий эффект. Стимулирует продукцию эффекторных протеинов: неоптерина, 2',5'-олигоденилатсинтетазы.

Фармакологические эффекты

Противовирусный, иммуномодулирующий.

Фармакокинетика

Элиминация: С1 94 мл/ч, при уремии снижается до 25—45%. T_{1/2} – 80 ч.

Показания к применению

Хронический гепатит С без цирроза или с компенсированным циррозом (класс А по шкале Чайлда-Пью) у взрослых (монотерапия или комбинация с рибавирином в качестве терапии первой линии).

Хронический гепатит В

-Подкожно: 180 мкг 1 раз в неделю, 48 нед, в область передней брюшной стенки или бедра. Если к концу 12-й недели терапии концентрация вирусной РНК не снижается, достижение вирусологической ремиссии при продолжении лечения маловероятно. Если отмечается эффект — рекомендуется продолжать лечение до 24–48 нед.

-Модификация дозы производится из-за развития побочных реакций средней и тяжелой степени — до 90–135 мкг. Снижение дозы рекомендуется при снижении абсолютного числа нейтрофилов менее 750/мкл (при нейтропении менее 500/мкл лечение следует прервать), при тромбоцитопении (при количестве тромбоцитов менее 25 000/мкл препарат отменяют), при прогрессирующем повышении активности АЛТ, у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих сеансы гемодиализа; у пациентов с депрессией средней степени тяжести.

-При циррозе печени (класс А по Чайлду-Пью) коррекции дозы не требуется.

-У пациентов с анемией требуется коррекция дозы рибавирина при применении в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2а.

-Пациентам старческого возраста коррекции дозы не требуется.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к альфа-интерферонам, продуктам жизнедеятельности *Escherichia coli*, полиэтиленгликолю), аутоиммунный гепатит, декомпенсированные заболевания печени (класс В и С по шкале Чайлда-Пью) до или во время лечения, гипо- или гипертиреоз, декомпенсированный сахарный диабет, гиперкреатинемия (превышает верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза), детский возраст (до 3 лет).

- Для комбинации с рибавирином: гиперчувствительность (в том числе к рибавирину), гемоглинопатия (талассемия, серповидно-клеточная анемия), хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 50 мл/мин), тяжелые или декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы, беременность, мужчины, партнерши которых беременны (рибавирин обладает тератогенным и эмбриоцидным действием).

- С осторожностью! Заболевания сердечно-сосудистой системы, аутоиммунные заболевания, псориаз, депрессия в анамнезе, нейтропения менее 1500/мкл, тромбоцитопения менее 90 000/мкл, гемоглобин менее 10 г/дл, одновременный прием миелотоксичных лекарственных средств.

Побочные эффекты

Обычно исчезают после отмены препарата:

- депрессия, суицидальные попытки;
- нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения, лихорадка;
- анемия;
- бактериальные инфекции: эндокардит, сепсис, остеомиелит, пиелонефрит, пневмония;
- гиперчувствительность;
- гипотиреозидизм;
- алопеция, анорексия;
- артралгия;
- беспокойство, раздражительность;
- боль в спине;
- нарушение внимания, памяти;
- дерматит;
- диарея, боль в животе, тошнота, рвота
- головокружение, головная боль, астения, бессонница;

- воспаление в месте инъекции, некроз, покраснение, отечность, болезненность;
- миалгия;
- зуд кожи;
- ухудшение зрения;
- кашель, одышка;
- экзема, сыпь;
- похудание.

Клинически значимые взаимодействия

- Рибавирин: возможен тератогенный эффект. Комбинация с рибавирином противопоказана беременным женщинам и мужчинам, партнерши которых беременны. Женщины, способные к деторождению, или мужчины, партнерши которых способны к деторождению, должны быть проинформированы о необходимости проведения эффективной контрацепции во время лечения и в течение 6 мес после окончания терапии.
- Теофиллин: подавление цитохрома CYP 3A4 ведет к увеличению концентрации теофиллина. Необходим мониторинг уровня теофиллина в крови.

Беременность

FDA категория C, сведений о безопасности нет, применение не рекомендовано.

Кормление грудью

Сведений о проникновении в грудное молоко нет, при лечении препаратом следует прекратить кормление грудью.

Резюме и дополнительные сведения

- Является ковалентным соединением интерферона-альфа-2а с ветвью цепи бисмонометоксиполиэтиленгликоля (PEG). Относится к рекомбинантным синтетическим интерферонам.
- Применяется для лечения хронического гепатита С и В. См. также *Интерферон альфа2а*.
- Препарат предназначен для длительного применения, лечение должны проводить квалифицированные специалисты.
- 43 КИ с 2000 г.

ИНТЕРФЕРОН-АЛЬФА 2А

Терапевтический класс АТХ

Антинеопластические и иммуномодулирующие средства / иммуностимуляторы.

Механизм действия и фармакологические эффекты

- Антипролиферативный и противовирусный: нарушение синтеза ДНК и РНК, клеточных белков, в том числе онкогенов.
- Противовирусный: подавление репликации вируса в инфицированных клетках.
- Антипролиферативный: подавление пролиферации клеток.
- Антинеопластический: точный механизм не выяснен, вероятно, он связан с перечисленными.
- Иммуномодулирующее действие: стимулирование активности макрофагов и специфической цитотоксичности лейкоцитов в отношении клеток-мишеней.

Фармакокинетика

- Биодоступность: при внутримышечном и подкожном введении > 80%.
- Биотрансформация почечная: полная (подвергается фильтрации и подвергается полному протеолизу во время реабсорбции).
- Элиминация: при системном применении — почками, метаболиты почти полностью реабсорбируются, но только незначительная часть неизмененного интерферона возвращается в кровоток.
- T_{1/2}: при внутримышечном применении — 6–8 ч, при внутривенном введении — 3,7–8,5 ч.

Показания к применению

Раствор для внутримышечного и подкожного введения

- Вирусные заболевания: хронический активный гепатит В (у взрослых, имеющих маркеры вирусной репликации, т.е. положительных по ДНК вируса гепатита В, ДНК-полимеразе или поверхностному антигену вируса гепатита В) – оптимальный режим дозирования не установлен; обычно назначают по 4,5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 6 мес;

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и местного применения; комплексная терапия взрослых

- Острый вирусный гепатит В (среднетяжелые и тяжелые формы в начале желтушного периода до 5-го дня желтухи): по 1 млн МЕ 2 раза в сутки в течение 5–6 дней, затем дозу снижают до 1 млн МЕ в сутки и вводят еще в течение 5 дней. При необходимости (после контрольных биохимических исследований крови) курс лечения может быть продолжен по 1 млн МЕ 2 раза в неделю в течение 2 нед. Курсовая доза – 15–20 млн МЕ.

Лиофилизат для приготовления раствора для приема внутрь

- *Острый гепатит В*: старше 7 лет — по 1 млн МЕ 2 раза в сутки, детям 3–7 лет — 0,5 млн МЕ 1 раз в сутки, 10 дней и более, до полного выздоровления.
- *Хронический гепатит В* в активной и неактивной репликативных формах, хронический гепатит В, осложненный гломерулонефритом, в составе комплексной терапии: дети школьного возраста и взрослые — 1 млн МЕ, дети 3–7 лет — 0,5 млн МЕ, 10 дней 2 раза в сутки, затем 1 мес — через день 1 раз в сутки на ночь.
- Раствор для внутримышечного и подкожного введения: *подкожно* [особенно рекомендуется больным с тромбоцитопенией (менее 50 тыс./мкл) или больным с повышенным риском развития кровотечений], *внутримышечно*.

Хронический вирусный гепатит В: если содержание маркеров вирусной репликации или поверхностного антигена вируса гепатита В после 1 мес лечения не уменьшилось, дозу можно увеличить; дальнейшую коррекцию дозы проводят в зависимости от переносимости препарата. Если через 3–4 мес улучшения не наблюдается, следует рассмотреть вопрос о прерывании терапии. Дети: введение препарата в дозах до 10 млн МЕ/м² вполне безопасно, однако эффективность этой терапии не доказана.

- Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и местного применения: внутримышечно, субконъюнктивально или местно.
- Лиофилизат для приготовления раствора для приема внутрь: внутрь, за 30 мин до еды, непосредственно перед применением к содержимому флакона добавляют 1–2 мл дистиллированной или охлажденной кипяченой воды.

Противопоказания

- Раствор для внутримышечного и подкожного введения: гиперчувствительность, декомпенсированные заболевания сердца (в т. ч. в анамнезе), тяжелая почечная/печеночная недостаточность, угнетение миелоидного ростка кроветворения, судороги и/или нарушения функции ЦНС, хронический гепатит с выраженной декомпенсацией или с циррозом печени, хронический гепатит (у больных, получающих или недавно получавших иммунодепрессанты, за исключением кратковременного лечения глюкокортикоидами), хронический миелолейкоз (в случае предстоящей или возможной аллогенной трансплантации костного мозга в ближайшем будущем), детский возраст (до 2 лет — в качестве консерванта содержит бензиловый спирт).
- Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и местного применения: гиперчувствительность, аллергические заболевания (в том числе поливалентная аллергия), беременность, детский возраст.
- Лиофилизат для приготовления раствора для приема внутрь: гиперчувствительность, тяжелые формы аллергических заболеваний, беременность.

Побочные эффекты

Большинство побочных эффектов — дозозависимые:

- анемия (обычно бессимптомная),
- аутоиммунные состояния: васкулит, артриты, гемолитическая анемия, эритема,

- кардиотоксический эффект: боль в сердце, аритмии (в основном — суправентрикулярные),
- гепатотоксический эффект (обычно бессимптомный),
- гипо- и гипертиреозидизм (обычно бессимптомные),
- преходящее нарушение мозгового кровообращения,
- лейкопения, тромбоцитопения,
- периферическая нейропатия,
- токсическое действие на нервную систему: утомляемость, нарушение сна, депрессия, ступор, кома (особенно — у пожилых, проходит после отмены лечения),
- головная боль, головокружение,
- ухудшение зрения,
- нарушение вкусоощущения, металлический привкус во рту,
- стоматит, сухость во рту,
- диарея, тошнота, рвота (обычно проходят через 3–5 дней после отмены препарата),
- зуд кожи, сыпь,
- гриппоподобный синдром (слабость, дискомфорт, боли в мышцах, суставах, головная боль) — обычно на первой неделе лечения, приводит к тахифилаксии к 4-й неделе лечения,
- судороги в ногах,
- нарастающая потеря аппетита (иногда требует снижения дозы),
- утомляемость, нарастающая слабость (иногда требует снижения дозы),
- снижение массы тела,
- выпадение волос (прекращается после отмены препарата).

Передозировка

Нет данных.

Клинически значимые взаимодействия

- Алкоголь и другие средства, вызывающие депрессию,— подавление ЦНС: усиление депрессивного эффекта.
- Препараты вызывающие лейкопению, тромбоцитопению,— усиление лейко-, тромбоцитопении.
- Воздействия, приводящие к подавлению функции костного мозга, радиотерапия — усиление депрессивного влияния на костный мозг, может потребоваться коррекция дозировок.

Беременность

FDA категория C, сведений о безопасности нет.

Кормление грудью

Сведений о проникновении в грудное молоко нет, кормление грудью должно быть прекращено.

Резюме и дополнительные сведения

- Относится к рекомбинантным синтетическим интерферонам.
- Применяется для лечения тяжелых вирусных (гепатиты В и С^A) и онкологических заболеваний, в том числе гематологических (лейкозы).
- Препарат предназначен для длительного лечения тяжелых заболеваний, лечение должны проводить квалифицированные специалисты: онкологи, гематологи, инфекционисты.
- При лечении прогрессирующих опухолей почек интерфероны альфа умеренно увеличивают выживаемость в сравнении с обычным лечением^A.
- При лечении острого вирусного гепатита С интерфероны альфа ускоряют выздоровление, нормализацию биохимических показателей, эрадикацию возбудителя^A.
- При лечении метастазирующей меланомы эффективность интерферонов сравнима с плацебо, необходимы дальнейшие исследования^A.
- КИ: все интерфероны альфа — 1258 КИ с 1986 г.

ТЕЛБИВУДИН

Фармдействие

Синтетический тимидиновый аналог нуклеозида, блокирует активность фермента ДНК-полимеразы вируса гепатита В. Фосфорилируется клеточными киназами до активной формы телбивудин-5-трифосфата, который конкурентно связывает и ингибирует ДНК-полимеразу (обратную транскриптазу) вируса гепатита В, нарушая взаимодействие фермента с его эндогенным субстратом — тимидин 5'-трифосфатом. Включение телбивудин-5-трифосфата в структуру вирусной ДНК вызывает обрыв ее цепи и подавление репликации вируса. Более выражено ингибирует синтез второй молекулярной цепочки вируса гепатита В, чем первой. Препарат активен только в отношении вируса гепатита В (не эффективен в отношении других ДНК и РНК вирусов).

Фармакокинетика

Абсорбция не зависит от приема пищи. После приема внутрь 600 мг однократно C_{\max} 2,1–4,3 мг/мл, TC_{\max} 2–4 ч, C_{ss} 0,2–0,3 мкг/мл, TC_{ss} 5–7 дней. AUC — 19,5–36,5 мг/ч/мл. Объем распределения превышает общее количество жидкости в организме. Связь с белками — 3,3%. Не метаболизируется. Снижение концентрации препарата в плазме крови происходит биэкспоненциально, $T_{1/2}$ конечной фазы — 41,8–11,8 ч. Почечный клиренс соответствует нормальной скорости клубочковой фильтрации. Выводится почками в неизмененном виде. После приема внутрь однократно 600 мг 42% дозы появляется в моче в течение 7 дней. У пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 50 мл/мин) наблюдается повышение биодоступности (AUC) и снижение общего клиренса.

Показания

Хронический гепатит В у взрослых пациентов с подтвержденной репликацией вируса и активным воспалительным процессом в печени.

Противопоказания

Гиперчувствительность, детский возраст (до 18 лет).

С осторожностью

ХПН (КК менее 50 мл/мин), в т.ч. находящиеся на гемодиализе, одновременный прием нефротоксичных ЛС, состояние после трансплантации печени, возраст старше 65 лет, беременность, период лактации.

Дозирование

Внутрь, не зависимо от приема пищи, 600 мг в сутки. При ХПН: при КК 50 мл/мин и более — 600 мг/сут, 30–49 мл/мин — 600 мг каждые 48 ч, менее 30 мл/мин (состояние, не требующее проведения гемодиализа) — 600 мг каждые 72 ч, терминальная стадия — 600 мг каждые 96 ч. При проведении гемодиализа препарат следует принимать после проведения сеанса гемодиализа.

Побочное действие

Часто — более 1/100 и менее 1/10; иногда — более 1/1000 и менее 1/100.

Со стороны нервной системы: часто — головокружение, головная боль.

Со стороны пищеварительной системы: часто — тошнота, диарея, повышение активности АЛТ, амилазы, липазы крови; иногда — повышение активности АСТ, гепатомегалия со стеатозом (в т.ч. с летальным исходом).

Со стороны кожных покровов: часто — сыпь.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто — повышение активности КФК; иногда — артралгия, миалгия.

Прочие: часто — незначительная утомляемость; иногда — умеренная утомляемость.

Передозировка

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия.

Взаимодействие

Нефротоксичные ЛС повышают концентрацию препарата в плазме крови.

Возможно взаимодействие с др. препаратами на уровне CYP450.

При комбинации с антиретровирусными средствами наблюдались случаи развития лактоацидоза, гепатомегалии со стеатозом, в т.ч. с летальным исходом.

Особые указания

Рекомендуется проводить клинический и лабораторный контроль функции печени в течение нескольких месяцев после прекращения лечения.

При необходимости проведения терапии препаратом у пациентов после трансплантации печени, получавшим или получающим терапии иммунодепрессантами, оказывающими нефротоксическое действие (в т.ч. циклоспорин или такролимус), необходимо контролировать функцию почек во время и после приема препарата. У некоторых пациентов после прекращения лечения отмечалось обострение гепатита В.

Рекомендуется избегать одновременного применения телбивудина с интерфероном альфа. Фармакокинетические параметры телбивудина в равновесном состоянии не изменялись после многократного применения в комбинации с ламивудином.

Фармакокинетические параметры телбивудина в равновесном состоянии не изменялись после многократного применения в комбинации с пэгинтерфероном-альфа 2а.

В пилотном клиническом исследовании, посвященном изучению комбинации телбивудина 600 мг/сут и пэгинтерферона альфа-2а (180 мкг 1 раз в неделю п/к), было отмечено повышение риска развития периферической невропатии. Следует соблюдать осторожность при назначении телбивудина в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2а.

Комбинация телбивудина в дозе 600 мг/сут и пэгинтерферона альфа-2а (40 кДа) в дозе 180 мкг 1 раз в неделю ассоциируется с повышенным риском развития периферической невропатии, механизм развития которой неизвестен. Кроме того, в настоящее время не установлена польза комбинации телбивудина и интерферонов альфа (пегилированных или стандартных).

Фармакокинетические параметры телбивудина в равновесном состоянии не изменялись после многократного применения в комбинации с тенофовиrom.

Фармакокинетические параметры телбивудина в равновесном состоянии не изменялись после многократного применения в комбинации с циклоспорином.

ЭМТРИЦИТАБИН

Эмтрицитабин - фармакокинетические свойства эмтрицитабина приведены в таблице 1. После перорального приема эмтрицитабин быстро абсорбируется и максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–2 часа после приема. Связывание эмтрицитабина с белками плазмы крови составляет менее 4 % и не зависит от концентрации, которая превышает пределы 0,02–200 мкг/мл. После введения радиоактивно меченого эмтрицитабина примерно 86 % его выделяется с мочой и 13 % – в виде метаболитов. Метаболиты эмтрицитабина включают 3'-сульфоксиддиастереомеры и их конъюгат с глюкуроновой кислотой. Эмтрицитабин элиминируется комбинированным путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. После однократного перорального приема дозы период полувыведения эмтрицитабина из плазмы крови составляет примерно 10 часов.

Фармакокинетические параметры эмтрицитабина и тенофовира у взрослых 1 при однократном приеме

	Эмтрицитабин	Тенофовир
Биодоступность при приеме внутрь натощак (%)	92 (83,1–106,4)	25 (НВ – 45,0)
Терминальное время полувыведения из плазмы ² (ч)	10 (7,4–18,0)	17(12,0 – 5,7)
С _{max} ³ (мкг/мл)	1,8 ± 0,724	0,30 ± 0,09
AUC ₀₋₃ (площадь под кривой) (мкг·ч/мл)	10,0 ± 3,124	2,29 ± 0,69
CL/F ₃ (Клиренс / фильтрация) (мл/мин)	302 ± 94	1043 ± 115

С _р почечныйЗ (мл/мин)	213 ± 89	243 ± 33
-----------------------------------	----------	----------

Эмтрицитабин – это синтетический нуклеозид, аналог цитидина, фосфорилируется клеточными ферментами до эмтрицитабин 5-трифосфата. Эмтрицитабин 5-трифосфат ингибирует активность обратной транскриптазы (ОТ) ВИЧ-1, конкурируя с натуральным субстратом дезокситидин 5-трифосфатом и через включения в образующуюся вирусную ДНК, что приводит к обрыву цепи. Эмтрицитабин 5-трифосфат является слабым ингибитором α -, β -, ϵ - полимеразы ДНК и митохондриальной γ - полимеразы ДНК.

ТЕНОФОВИР

Тенофовира дизопроксила фумарат – это фосфонатный сложный диэфир нециклического нуклеозида, аналог аденозин монофосфата. Тенофовира дизопроксила фумарат требует предварительного гидролиза диэфира для преобразования в тенофовир и дальнейшего фосфорилирования клеточными ферментами для образования тенофовира дифосфата. Тенофовира дифосфат угнетает активность ОТ HIV-1, конкурируя с натуральным субстратом дезоксиаденозин 5-трифосфатом и прерывая цепь ДНК после включения в ДНК. Тенофовир дифосфат – это слабый ингибитор α -, β - полимеразы ДНК млекопитающих и митохондриальной γ - полимеразы ДНК.

Тенофовира дизопроксила фумарат. Фармакокинетические свойства тенофовира дизопроксила фумарата приведены в таблице. После перорального приема тенофовира дизопроксила фумарата максимальная концентрация тенофовира в сыворотке достигается через $1,0 \pm 0,4$ часа. Связывание тенофовира с белками плазмы крови составляет менее 0,7 % и не зависит от концентрации, которая превышает 0,01-25 мкг/мл. Около 70-80 % введенной внутривенно дозы тенофовира выводится с мочой в неизменном виде. Тенофовир элиминируется комбинированным путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. После однократного перорального приема дозы тенофовира дизопроксила фумарата терминальный период полувыведения тенофовира составляет примерно 17 часов.

Коррекция дозы у пациентов с измененным клиренсом креатинина

	Клиренс креатинина (мл/мин) ¹		
	≥ 50	30–49	<30 (включая пациентов, которым необходим гемодиализ)
Рекомендуемый интервал между приемами	Каждые 24 часа	Каждые 48 часов	Препарат назначать не следует

При подсчетах использовали идеальную массу тела.

Побочные действия

- головная боль, головокружение
- одышка
- диарея, тошнота, рвота, метеоризм, боли внизу живота, повышение уровня амилазы, панкреатит, диспепсия, повышение уровня липазы, панкреатит
- гипербилирубинемия, повышение уровня печеночных ферментов (наиболее часто АСТ и/или повышенная АЛТ), гепатит
- различные высыпания (сыпь, зуд, макуло-папулезная, везикулярно-буллезная, пустулярная сыпь, крапивница, изменение цвета кожи (в основном на ладонях и/или подошвах стоп), аллергические реакции
- нейтропения, анемия
- гипофосфатемия, лактат-ацидоз, гипертриглицеридемия, гипергликемия

- бессонница, аномальные сновидения
- миопатия и остеомалация (связанные с патологией проксимальных канальцев), повышение уровня креатинкиназы
- почечная недостаточность (острая и хроническая), синдром Фанкони, патология проксимальных канальцев, протеинурия, повышение уровня креатинина, острый некроз канальцев, нефрогенный несахарный диабет, полиурия, интерстициальный нефрит

Противопоказания

- повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата
- период лактации
- почечная недостаточность с уровнем клиренса креатинина менее 30 мл/мин
- детский и подростковый возраст до 18 лет

ЭНТЕКАВИР

Фармакодинамика

Энтекавир является аналогом нуклеозида гуанозина с мощной и селективной активностью в отношении HBV полимеразы. Энтекавир фосфорилируется с образованием активного трифосфата (TP), имеющего внутриклеточный период полужизни 15 часов. Внутриклеточная концентрация TP прямо связана с внеклеточным уровнем энтекавира, причем не отмечается значительного накопления препарата после начального уровня «плато». Путем конкуренции с естественным субстратом, деоксигуанозина-TP, энтекавира-TP ингибирует все 3 функциональные активности вирусной полимеразы: (1) прайминг HBV полимеразы, (2) обратную транскрипцию негативной нити из прегеномной иРНК и (3) синтез позитивной нити HBV ДНК. Энтекавира-TP является слабым ингибитором клеточных ДНК полимераз, ? , ? и ? с K_i 18-40 мкМ. Кроме того, при высоких концентрациях энтекавира-TP и энтекавира не отмечены побочные эффекты в отношении у полимеразы и синтеза ДНК в митохондриях клеток HepG2.

Фармакокинетика

Абсорбция. У здоровых людей энтекавир быстро всасывается, и максимальная концентрация в плазме определяется через 0,5-1,5 часа. При повторном приеме энтекавира в дозе от 0,1 до 1 мг отмечается пропорциональное дозе увеличение максимальной концентрации (C_{max}) и площади под кривой «концентрация - время» (AUC). Равновесное состояние достигается после 6-10 дней приема внутрь один раз в день, при этом концентрация в плазме возрастает примерно в 2 раза. Максимальная (C_{max}) и минимальная (C_{min}) концентрации в плазме в равновесном состоянии составляли 4,2 и 0,3 нг/мл, соответственно, при приеме 0,5 мг, и 8,2 и 0,5 нг/мл, соответственно, при приеме 1 мг. При сравнении биодоступности у здоровых людей таблеток и раствора для приема внутрь биодоступность таблеток была равна 100%, т.е. эти две лекарственные формы взаимозаменяемы. При приеме внутрь 0,5 мг энтекавира с пищей с высоким содержанием жира или с легкой пищей отмечалась минимальная задержка всасывания (1-1,5 часа при приеме с пищей и 0,75 часа при приеме натощак), снижение C_{max} на 44-46% и снижение AUC на 18-20%.

Распределение. Оцениваемый объем распределения энтекавира превышал общий объем воды в организме, что свидетельствует о хорошем проникновении препарата в ткани. Энтекавир примерно на 13% связывается с белками сыворотки человека *in vitro*.

Метаболизм и выведение. Энтекавир не является субстратом, ингибитором или индуктором ферментов системы CYP450. После введения меченного ¹⁴C-энтекавира людям и крысам не определялись окисленные или ацетилированные метаболиты, а метаболиты фазы II (глюкурониды и сульфаты) определялись в небольшом количестве. После достижения максимального уровня концентрация энтекавира в плазме снижалась биэкспоненциально, при этом период полувыведения составлял 128-149 часов. При приеме один раз в день происходило увеличение концентрации (кумуляция) препарата в 2 раза, то есть эффективный период полужизни составил примерно 24 часа. Энтекавир

выделяется главным образом почками, причем в равновесном состоянии в неизменном виде в моче определяется 62% -73% дозы. Почечный клиренс не зависит от дозы и колеблется в диапазоне от 360 до 471 мл/мин, что свидетельствует о гломерулярной фильтрации и канальцевой секреции препарата.

Показания к применению

Хронический гепатит В у взрослых с признаками вирусной репликации и повышением уровня активности сывороточных трансаминаз (АЛТ или АСТ) или при наличии гистологических признаков воспалительного процесса в печени.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к энтекавиру или любому другому компоненту препарата.

- Детский возраст до 18 лет.

Беременность и лактация

Адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Энтекавир должен приниматься во время беременности, только если потенциальная польза применения превышает потенциальный риск для плода. Данных о проникновении энтекавира в женское молоко нет. Кормить грудью при применении препарата не рекомендуется.

Способ применения и дозы

Энтекавир следует принимать внутрь натощак (то есть, не менее чем через 2 часа после еды и не позднее, чем за 2 часа до следующего приема пищи). Рекомендуется доза энтекавира составляет 0,5 мг один раз в день. Резистентным к ламивудину пациентам (то есть, пациентам в анамнезе с вирусемией вирусом гепатита В, сохраняющейся на фоне терапии ламивудином, или пациентам с подтвержденной резистентностью к ламивудину) рекомендуется назначать 1 мг энтекавира один раз в день. Раствор энтекавира для приема внутрь содержит 0,05 мг энтекавира в 1 мл, соответственно 10 мл раствора содержит 0,5 мг, а 20 мл раствора – 1 мг энтекавира.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы Редко ($> 1/1000$, $< 1/100$): диарея, диспепсия, тошнота, рвота.

Со стороны центральной нервной системы Часто ($> 1/100$, $< 1/10$): головная боль, утомляемость; редко ($> 1/1000$, $< 1/100$): бессонница, головокружение, сонливость.

Передозировка

Случаи передозировки энтекавира не зарегистрированы. В случае передозировки за пациентом должны проводиться тщательное медицинское наблюдение и при необходимости стандартная поддерживающая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Поскольку энтекавир выводится преимущественно почками, при одновременном введении энтекавира и лекарств, снижающих функцию почек или конкурирующих на уровне канальцевой секреции возможно увеличение концентрации в сыворотке энтекавира или этих лекарств. При одновременном назначении энтекавира с ламивудином, адефовиром дипивоксилем или тенофовиром дизопроксил фумаратом не выявлено значимых лекарственных взаимодействий. Взаимодействия энтекавира с другими препаратами, выводимыми почками или влияющими на функцию почек, не изучены. За пациентами должно проводиться тщательное медицинское наблюдение при одновременном назначении энтекавира с такими препаратами.

Особые указания

При лечении аналогами нуклеозидов в виде монотерапии и в комбинации с антиретровирусными препаратами описаны случаи лактоацидоза и выраженной гепатомегалии со стеатозом, иногда приводившие к смерти пациента.

Описаны случаи обострения гепатита после отмены противовирусной терапии, в том числе энтекавира. Большинство таких случаев проходили без лечения. Однако могут

развиваться тяжелые обострения, в том числе фатальные. Причинная связь этих обострений с отменой терапии неизвестна. После прекращения лечения необходимо периодически контролировать функцию печени. При необходимости противовирусная терапия может быть возобновлена.

Пациенты, перенесшие трансплантацию печени.

Безопасность и эффективность энтекавира у пациентов, перенесших трансплантацию печени, неизвестны. Следует тщательно контролировать функцию почек перед и во время лечения энтекавиром у пациентов, перенесших трансплантацию печени, и получающих иммунодепрессанты, которые могут влиять на функцию почек, такие как циклоспорин и такролимус.

ИБУПРОФЕН

Терапевтический класс АТХ

Нестероидный противовоспалительный препарат.

Механизм действия

Ингибирует синтез циклооксигеназы 1 и 2.

Фармакологические эффекты

- Противовоспалительный (развивается через несколько дней, до недели, иногда более двух недель).
- Анальгетический (начало действия через 30 мин, продолжительность до 4–6 ч).
- Жаропонижающий (пик эффекта через 2–4 ч, продолжительность: 5 мг/кг – 6 ч, 10 мг/кг – 8 ч и более).

Фармакокинетика

Абсорбция – быстрая. Связь с белками крови – 99%. Биотрансформация – в печени. $T_{1/2}$ – 1,8–2 ч. Элиминация: почками – 100% в течение 24 ч, < 1% в неизменном виде. Не удаляется при диализе.

Показания к применению и дозирование

Прием внутрь:

- Для снижения температуры тела – 5–10 мг/кг/сут. Суспензия: детям 6–12 мес – 50 мг 3–4 раза в сутки, 1–3 лет – 100 мг 3 раза в сутки, 4–6 лет – 150 мг 3 раза в сутки, 7–9 лет – 200 мг 3 раза в сутки, 10–12 лет – 300 мг 3 раза в сутки. Взрослым: по 400 мг 3 раза в сутки. При лихорадке после иммунизации – 50 мг, максимальная суточная доза – 100 мг.

Наружно:

Побочные эффекты

- Диспепсия^B, гастрит, желудочно-кишечное кровотечение^B, желудочно-кишечные перфорации, желудочно-кишечные язвы (в т. ч. пищеводные, желудочные язвы, или пептические язвы, множественные желудочно-кишечные язвы^B) и перфорации уже существующих поражений сигмовидной кишки (дивертикулы, карцинома), панкреатит.
- Задержка воды в организме – отеки, кровотечение из влажной слизистой, необыкновенно обильные менструации, кровь в моче, цистит, полиурия, снижение функции почек или почечная недостаточность, папиллярный или канальцевый некроз почек.
- Носовое кровотечение, аритмии сердца, застойная сердечная недостаточность или ее обострение, повышение артериального давления.
- Спутанность сознания, галлюцинации, асептический менингит, депрессия, периферическая нейропатия.
- Кожная сыпь^B, зуд, буллезная сыпь – волдыри, крапивница, мультиформная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).
- Агранулоцитоз (гранулоцитопения), анемия, апластическая анемия (панцитопения), эозинофилия, гемолитическая анемия, нейтропения, тромбоцитопения.

- Токсические гепатит или желтуха, токсическая амблиопия, пелена перед глазами или диплопия, конъюнктивит, сухость, раздражение или опухание глаз, скотома; звон или гул (шум) в ушах, снижение слуха или другие нарушения слуха.
- Реакции гиперчувствительности: анафилактическая или анафилактоидная реакции, васкулит, ангионевротический отек (отек Квинке), бронхоспастическая аллергическая реакция, аллергический ринит, реакция, похожая на сывороточную болезнь, синдром, похожий на системную красную волчанку.
- Десневые язвы, или афтозный стоматит, одышка или затруднение дыхания.

Противопоказания

Прием внутрь: гиперчувствительность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в стадии обострения), язвенный колит, заболевания зрительного нерва, скотома, амблиопия, нарушение цветового зрения, цирроз печени с портальной гипертензией, «аспириновая» астма (провоцируемая приемом АСК или других НПВП), сердечная недостаточность, отеки, артериальная гипертензия, гемофилия, гипокоагуляция, лейкопения, геморрагические диатезы, снижение слуха, патология вестибулярного аппарата, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; беременность (III триместр).

С осторожностью – гипербилирубинемия, беременность, период кормления грудью; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в анамнезе), гастрит, энтерит, колит; печеночная и/или почечная недостаточность, заболевания крови неясной этиологии, детский возраст (до 12 лет). Наружно: гиперчувствительность, в том числе к другим НПВП, мокнущие дерматозы, экзема, инфицированные ссадины и раны, беременность, период кормления грудью.

Беременность

FDA категория В.

Кормление грудью

Не проникает в грудное молоко, применение возможно.

Резюме и дополнительные сведения

Общие для всех НПВП:

- Время кровотечения может увеличиваться.
- Прием ибупрофена в низких дозах безопасен по сравнению с другими НПВП (по риску развития тяжелых поражений верхних отделов ЖКТ)^A.
- 1075 КИ с 1967 г.

ПАРАЦЕТАМОЛ

Терапевтический класс АТХ

Анальгетики и антипиретики, другие.

Механизм действия

Ингибирование синтеза простагландинов в ЦНС.

Фармакологические эффекты

- Анальгетический^A.
- Жаропонижающий^A.
- Продолжительность действия 3–4 ч.

Фармакокинетика

Абсорбция быстрая и полная. Связь с белками плазмы клинически незначима. Биотрансформация в печени (СУР 2Е1). Промежуточные метаболиты кумулируют при передозировке, гепатотоксичны. Т_{1/2} ~ 1–4 ч. Элиминация почками в виде конъюгатов, 3% – в неизменном виде.

Показания к применению

- «Простудные» и инфекционные заболевания (лихорадочный синдром^A).
- Болевой синдром (слабой и умеренной выраженности): артралгия^D, миалгия^D, невралгия^D, мигрень (500 мг)^B, зубная (1,5 г/сут)^B [после оперативного лечения третьего

коренного зуба равно эффективны 3-дневный прием ибупрофена (600 мг 4 раза в сутки) и парацетамола (1000 мг 4 раза в сутки)]^В и головная^В боль,

-Внутрь, с большим количеством жидкости.

-Взрослым и подросткам (масса тела >40 кг) разовая доза – 500 мг; максимальная разовая доза – 1 г. Кратность – до 4 раз в сутки. Максимально – 4 г/сут; максимальная продолжительность лечения – 5–7 дней.

-Дети: максимальная суточная доза до 6 мес (до 7 кг) – 350 мг, до 1 года (до 10 кг) – 500 мг, до 3 лет (до 15 кг) – 750 мг, до 6 лет (до 22 кг) – 1000 мг, до 9 лет (до 30 кг) – 1500 мг, до 12 лет (до 40 кг) – 2000 мг.

-В виде суспензии: детям 6–12 лет – 10–20 мл (в 5 мл – 120 мг), 1–6 лет – 5–10 мл, 3 мес–1 год – 2,5–5 мл. Кратность – 4 раза в сутки; интервал – не менее 4 ч. Максимальная продолжительность лечения – 3 дня.

-Ректально. Взрослым – 500 мг 1–4 раза в сутки; максимальная разовая доза – 1 г; в сутки – 4 г.

-Детям 12–15 лет – 250–300 мг 3–4 раза в сутки; 8–12 лет – 250–300 мг 3 раза в сутки; 6–8 лет – 250–300 мг 2–3 раза в сутки; 4–6 лет – 150 мг 3–4 раза в сутки; 2–4 лет – 150 мг 2–3 раза в сутки; 1–2 лет – 80 мг 3–4 раза в сутки; от 6 мес до 1 года – 80 мг 2–3 раза в сутки; от 3 мес до 6 мес – 80 мг 2 раза в сутки. После 5 дней лечения проводят анализ периферической крови.

Противопоказания

• Гиперчувствительность.

• С осторожностью – печеночная, почечная недостаточность, синдром Жильбера, беременность, кормление грудью; пожилой возраст, новорожденные; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; заболевания крови; сахарный диабет (для сиропа).

Побочные эффекты

• Агранулоцитоз, анемия, тромбоцитопения, аллергический дерматит, гепатит, почечная колика, почечная недостаточность, асептическая пиурия (темная моча).

Передозировка

• Острая передозировка. Острая печеночная недостаточность, желудочно-кишечные расстройства (диарея, потеря аппетита, тошнота, рвота, спазмы, боль в желудке), увеличение потоотделения.

• Хроническая передозировка. Гепатотоксичность, нефротоксичность. Первые признаки передозировки: симптомы повреждения печени и патологические функциональные пробы печени – на 2–4-й день после передозировки.

• Специфическое лечение. Ацетилцистеин^А, желательно в первые 10–12–24 ч; гемодиализ или гемоперфузия (гемосорбция), трансплантация печени.

Клинически значимые взаимодействия

• Алкоголь, особенно хроническое злоупотребление, индукторы печеночных ферментов, гепатотоксические средства – повышение риска гепатотоксичности.

• Постоянное применение барбитуратов или примидона – уменьшение терапевтического эффекта и повышение гепатотоксичности ацетаминофена.

• Антикоагулянты, производные кумарина и индандиона, при хроническом применении – увеличение антикоагулянтного эффекта.

• НПВС, аспирин или салицилаты – длительная комбинация не рекомендуется из-за значительного повышения риска анальгетической нефропатии, папиллярного некроза почек, терминальной стадии почечной недостаточности, рака почки или мочевого пузыря.

• При кратковременном применении комбинируемые дозы ацетаминофена и салицилатов не должны превышать рекомендуемые для отдельного приема ацетаминофена или салицилата.

• Дифлунисал – увеличение риска ацетаминофениндуцированной гепатотоксичности.

Беременность

FDA категория В. Проходит через плаценту.

Кормление грудью

Концентрация в молоке матери низкая (1–2% от материнской дозы). Проблем для грудных детей не зарегистрировано.

Резюме и дополнительные сведения

- Парацетамол – эффективный пероральный анальгетик (послеоперационная боль – однократный прием)^A при низкой частоте побочных эффектов, эффективность повышается при комбинации с кодеином (60 мг), однако и в комбинации с кодеином уступает ибупрофену^A.
- Опубликованные свидетельства эффективности жаропонижающего действия у детей слабы, однако они не означают, что парацетамол (ацетаминофен) не эффективен^A.
- 1429 КИ с 1956 г.

МЕТОКЛОПРАМИД

Механизм действия и фармакологические эффекты

- прокинетическое, противорвотное, противоишкотное.

Является антагонистом дофаминовых (D₂) рецепторов, а также серотониновых (5-HT₃) рецепторов (в высоких дозах). Стимулирует двигательную активность верхнего отдела ЖКТ (в т.ч. регулирует тонус нижнего пищеводного сфинктера в покое) и нормализует его моторную функцию. Усиливает тонус и амплитуду желудочных сокращений (особенно антрального отдела), расслабляет сфинктер привратника и луковицы двенадцатиперстной кишки, повышает перистальтику и ускоряет опорожнение желудка. Нормализует отделение желчи (повышает давление в желчном пузыре и желчных протоках), уменьшает спазм сфинктера Одди, устраняет дискинезию желчного пузыря.

Противорвотная активность обусловлена блокадой центральных и периферических D₂-дофаминовых рецепторов, следствием чего является торможение триггерной зоны рвотного центра и уменьшение восприятия сигналов с афферентных висцеральных нервов. Подавляет центральное и периферическое действие апоморфина, увеличивает секрецию пролактина, вызывает транзиторное повышение уровня альдостерона (возможна кратковременная задержка жидкости), увеличивает чувствительность тканей к ацетилхолину (действие не зависит от вагусной иннервации, но устраняется холиноблокаторами).

Фармакокинетика

Быстро и хорошо всасывается после приема внутрь, C_{max} достигается через 1–2 ч после приема разовой дозы, биодоступность — 60–80%. Связывание с белками плазмы — примерно 30%. Легко проходит через гистогематические барьеры, в т.ч. через ГЭБ, плацентарный барьер, проникает в грудное молоко. Объем распределения — 3,5 л/кг. Биотрансформируется в печени. T_{1/2} при нормальной функции почек составляет 4–6 ч, при нарушении функции почек — до 14 ч. Выводится почками (при приеме внутрь примерно 85% дозы в течение 72 ч появляется в моче в неизмененном виде и в виде сульфатного и глюкуронового конъюгатов).

Начинает действовать через 1–3 мин после в/в введения, через 10–15 мин после в/м введения, через 30–60 мин после приема внутрь; эффект продолжается 1–2 ч.

Канцерогенность, мутагенность, влияние на фертильность

В 77-недельном исследовании у крыс, получавших пероральные дозы, превышающие МРДЧ примерно в 40 раз, зафиксировано повышение уровня пролактина, который оставался повышенным при хроническом введении. Обнаружено повышение частоты новообразований молочных желез у грызунов при хроническом введении пролактин-стимулирующих нейролептиков и метоклопрамида. Однако в клинических и эпидемиологических исследованиях не обнаружено связи между приемом этих ЛС и образованием опухолей.

В тесте Эймса мутагенных свойств метоклопрамида не обнаружено.

В экспериментах на мышах, крысах и кроликах при в/в, в/м, п/к и пероральном введении метоклопрамида в дозах, в 12–250 раз превышающих дозу для человека, нарушений фертильности не выявлено.

Применение

Тошнота, рвота, икота различного генеза (в некоторых случаях может быть эффективен при рвоте, вызванной лучевой терапией или приемом цитостатиков), функциональные расстройства пищеварения, гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь, атония и гипотония желудка и двенадцатиперстной кишки (в т.ч. послеоперационная), дискинезия желчевыводящих путей, метеоризм, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (в составе комплексной терапии), подготовка к диагностическим исследованиям ЖКТ.

Противопоказания

Гиперчувствительность, кровотечение из ЖКТ, стеноз привратника желудка, механическая кишечная непроходимость, перфорация стенки желудка или кишечника (в т.ч. состояния, когда усиление двигательной активности ЖКТ нежелательно), глаукома, феохромоцитома (возможен гипертензивный криз в связи с выбросом катехоламинов из опухоли), эпилепсия (тяжесть и частота эпилептических приступов могут повышаться), болезнь Паркинсона и другие экстрапирамидные расстройства (возможно обострение), пролактинзависимые опухоли, ранний детский возраст до 2 лет (повышен риск возникновения дискинетического синдрома).

Ограничения к применению

Бронхиальная астма (повышается риск бронхоспазма), артериальная гипертензия (при в/в введении возможно ухудшение состояния вследствие высвобождения катехоламинов), печеночная и/или почечная недостаточность, пожилой возраст, детский возраст до 14 лет (для парентерального введения).

Применение при беременности и кормлении грудью

В экспериментах на мышах, крысах и кроликах при в/в, в/м, п/к и пероральном введении метоклопрамида в дозах, в 12–250 раз превышающих дозу для человека, неблагоприятного действия на плод не выявлено.

При беременности применение возможно только в случае необходимости (адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено).

Категория действия на плод по FDA — В.

Хотя осложнений у человека не зарегистрировано, в период грудного вскармливания следует применять с осторожностью (проникает в грудное молоко).

Побочные действия

Частота побочных эффектов коррелирует с дозой и продолжительностью приема препарата.

Со стороны нервной системы и органов чувств: двигательное беспокойство (около 10%), сонливость (около 10%, чаще при приеме высоких доз), необычная усталость или слабость (около 10%). Экстрапирамидные расстройства, в т.ч. острые дистонические реакции (0,2% при дозах 30–40 мг/сут), такие как судорожное подергивание лицевых мышц, тризм, опистотонус, мышечный гипертонус, спастическая кривошея, спазм экстраокулярных мышц (в т.ч. окулогирный криз), ритмическая протрузия языка, бульбарный тип речи; редко — стридор и диспноэ, возможно обусловленные ларингоспазмом. Паркинсонические симптомы: брадикинезия, тремор, мышечная ригидность — проявление дофамин-блокирующего действия, риск развития у детей и подростков увеличивается при превышении дозы 0,5 г/кг/сут. Поздняя дискинезия, включая непроизвольные движения языка, надувание щек, неконтролируемые жевательные движения, неконтролируемые движения рук и ног (см. также «Меры предосторожности»). Инсомния, головная боль, головокружение, дезориентация, депрессия (симптомы были от средней до тяжелой степени выраженности и включали суицидальные мысли и суицид), тревожность, растерянность, шум в ушах; редко — галлюцинации. Имеются редкие

сообщения о развитии нейролептического злокачественного синдрома (гипертермия, ригидность мышц, нарушение сознания, вегетативные расстройства) (см. также «Меры предосторожности»).

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кровотворение, гемостаз): гипотензия/гипертензия, тахикардия/брадикардия, задержка жидкости.

Со стороны органов ЖКТ: запор/диарея, сухость во рту; редко — гепатотоксичность (желтуха, нарушение функциональных показателей печени — если метоклопрамид применялся вместе с другими гепатотоксичными средствами).

Аллергические реакции: крапивница.

Прочие: учащение мочеиспускания, недержание мочи, при длительном приеме в высоких дозах — гинекомастия, галакторея, нарушение менструального цикла, бессимптомная слабая гиперемия слизистой оболочки носа, агранулоцитоз.

Сообщалось о развитии метгемоглобинемии у недоношенных и родившихся в срок новорожденных, которым в/м вводили метоклопрамид в дозах 1–2 мг/кг/сут в течение 3 дней и более.

Взаимодействие

Нейролептики (особенно фенотиазины и производные бутирофенона) увеличивают вероятность развития экстрапирамидных расстройств. При одновременном применении снижает эффективность леводопы. При приеме с ЛС, вызывающими угнетение ЦНС — усиление седативного эффекта. При совместном приеме с циклоспорином вызываемое метоклопрамидом уменьшение времени опорожнения желудка может повышать биодоступность циклоспорина (может быть необходимо мониторинг концентраций циклоспорина). Может снижать всасывание дигоксина из желудка (может быть необходима корректировка дозы дигоксина). Может ускорять всасывание мексилетина. Ускоряет всасывание парацетамола, тетрациклина. Одновременное применение с алкоголем может усиливать угнетающее действие алкоголя или метоклопрамида на ЦНС, а также ускорять удаление алкоголя из желудка, вероятно повышая таким образом скорость и степень его всасывания в тонкой кишке. Совместное применение с ЛС, содержащими опиоиды, может блокировать действие метоклопрамида на перистальтику ЖКТ. Одновременное применение с метоклопрамидом может снижать эффект циметидина вследствие уменьшения его всасывания.

Передозировка

Симптомы: гиперсомния, спутанность сознания, экстрапирамидные расстройства.

Лечение: прекращение приема препарата (симптоматика исчезает в течение 24 ч после окончания приема).

Способ применения и дозы

Внутрь, в/м, в/в. Взрослым: внутрь — по 5–10 мг 3 раза в сутки до еды; в/м или в/в — 10 мг; максимальная разовая доза — 20 мг, максимальная суточная — 60 мг (для всех путей введения). Детям старше 2 лет — в зависимости от возраста. Пациентам с печеночной недостаточностью начальную дозу уменьшают в 2 раза в связи с увеличением $T_{1/2}$. При нарушении функции почек дозу подбирают в зависимости от клиренса креатинина.

Меры предосторожности

Пациенты, обладающие повышенной чувствительностью к прокаину или прокаинамиду, могут иметь повышенную чувствительность к метоклопрамиду.

Не следует назначать после операций на ЖКТ (таких как пилоропластика или анастомоз кишечника), поскольку мышечные сокращения препятствуют заживлению швов.

Метоклопрамид можно назначать пациентам с депрессией в анамнезе только в случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск.

Экстрапирамидные расстройства могут отмечаться при использовании метоклопрамида в терапевтических дозах у пациентов любого возраста (см. также «Побочные действия»). Однако чаще они возникают при приеме высоких доз. Экстрапирамидные симптомы, выразившиеся, главным образом, как острые дистонические реакции, проявлялись в

первые 24–48 ч лечения, чаще возникали у подростков и взрослых пациентов моложе 30 лет.

Паркинсонические симптомы отмечались обычно в течение первых 6-ти месяцев после начала лечения, но могли проявиться и спустя более длительный период времени. Эти симптомы исчезали, как правило, в течение 2–3 мес после прекращения приема метоклопрамида.

Лечение метоклопрамидом может привести к развитию *поздней дискинезии*, часто необратимой (см. также «Побочные действия»). Риск развития поздней дискинезии и вероятность того, что она станет необратимой, увеличивается с продолжительностью лечения и общей кумулятивной дозой. При развитии у пациентов симптомов поздней дискинезии терапию метоклопрамидом следует прекратить. У некоторых пациентов симптомы могут исчезнуть частично или полностью в течение нескольких недель или месяцев после отмены ЛС. Специальных исследований относительно риска развития поздней дискинезии при терапии метоклопрамидом не проводилось, однако в одном из опубликованных исследований сообщается о том, что распространенность этого осложнения составляет примерно 20% среди пациентов, лечившихся метоклопрамидом по крайней мере 12 недель. В связи с этим длительность непрерывного лечения не должна превышать 12 нед, кроме редких случаев, когда терапевтический эффект, как полагают, перевешивает риск развития этого серьезного осложнения. Поздняя дискинезия чаще развивается у пациентов пожилого возраста, женщин и больных сахарным диабетом.

Имеются редкие сообщения о потенциально фатальном симптомокомплексе — *нейролептическом злокачественном синдроме* (НЗС), связанном с лечением метоклопрамидом (см. также «Побочные действия»). Клинические проявления НЗС включают гипертермию, мышечную ригидность, нарушение сознания, а также вегетативную нестабильность (нерегулярный пульс или нестабильное АД, тахикардию, повышенное потоотделение, аритмию). При развитии НЗС необходима немедленная отмена метоклопрамида и других ЛС, не являющихся необходимыми для сопутствующей терапии, проведение интенсивной симптоматической терапии и мониторинг.

На фоне метоклопрамида возможно искажение лабораторных показателей — таких как функциональные пробы печени, уровни альдостерона и пролактина в сыворотке крови.

В период лечения метоклопрамидом не следует употреблять алкогольные напитки во избежание риска развития осложнений.

Следует учитывать возможность снижения концентрации внимания и увеличения времени реакции во время лечения (лучше отказаться от вождения автомобиля и работы с потенциально опасным оборудованием).

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

Что такое Гепатит?

Вирусные гепатиты — группа инфекционных заболеваний, характеризующихся преимущественно поражением печени. Они могут проявляться различно, но среди основных симптомов выделяют желтуху и боли в правом подреберье. В настоящее время наиболее распространены гепатиты В и С.

Чтобы поставить диагноз гепатита, нужно сделать анализ крови, мочи, а в сложных случаях — биопсию печени.

Пути заражения

Вирусы гепатита попадают в организм человека двумя основными способами. Больной человек может выделять вирус с фекалиями, после чего, тот с водой или пищей

попадает в кишечник других людей. Врачи называют такой механизм заражения фекально-оральным. Он характерен для вирусов гепатита А и Е. Таким образом, гепатит А и гепатит Е возникают в основном из-за несоблюдения личной гигиены, а также при несовершенстве системы водоснабжения. Этим объясняется наибольшая распространённость этих вирусов в малоразвитых странах.

Второй путь заражения — контакт человека с инфицированной кровью. Он характерен для вирусов гепатитов В, С, D, G. Наибольшую опасность, ввиду распространённости и тяжёлых последствий заражения, представляют вирусы гепатитов В и С.

Вот ситуации, при которых чаще всего происходит заражение:

- переливание донорской крови. Во всем мире в среднем 0,01-2% доноров являются носителями вирусов гепатита, поэтому в настоящее время донорская кровь перед переливанием реципиенту исследуется на наличие вирусов гепатита В и С. Риск инфицирования повышается у лиц, нуждающихся в повторных переливаниях крови или ее препаратов.
- использование одной иглы разными людьми во много раз увеличивает риск заражения гепатитами В, С, D, G. Это самый распространённый путь заражения среди людей употребляющих наркотики.
- вирусы В, С, D, G могут передаваться при половом контакте. Чаще всего половым путём передаётся гепатит В. Считается, что вероятность заражения гепатитом С у супругов мала.
- Путь заражения от матери к ребенку (врачи называют его "вертикальный") наблюдается не так часто. Риск повышается, если женщина имеет активную форму вируса или в последние месяцы беременности перенесла острый гепатит. Вероятность заражения плода резко увеличивается, если мать, кроме вируса гепатита, имеет ВИЧ-инфекцию. С молоком матери вирус гепатита не передаётся.
- Вирусы гепатитов В, С, D, G передаются при нанесении татуировки, иглоукалывании, прокалывании ушей нестерильными иглами. В 40% случаев источник заражения остается неизвестным.

Гепатит В

Вирус гепатита В содержится в крови и других биологических жидкостях человеческого организма (сперма, вагинальный секрет). Инкубационный период длится от 50 до 180 дней. Вирус гепатита В передается от инфицированного человека здоровому через кровь и при не защищенном сексуальном контакте. Заразиться можно также при совместном использовании предметов личной гигиены (зубная щетка, бритва, маникюрные принадлежности) и при совместном использовании инструментов (шприц, ложка, и др.) при употреблении наркотиков. В типичных случаях заболевание начинается со слабости, болей в суставах, тошноты и рвоты. Иногда повышается температура тела до субфебрильных цифр, появляются высыпания. Происходит увеличение печени и селезёнки. Также может быть потемнение мочи и обесцвечивание кала. В ряде случаев может протекать бессимптомно, и тогда инфекцию можно выявить только с помощью анализов крови. Специфической реакцией для диагностики гепатита В или его носительства служит выявление HBsAg. Лечение требует комплексного подхода и зависит от стадии и тяжести болезни. При хроническом вирусном гепатите В используется противовирусная терапия — интерферон-альфа и аналоги нуклеозидов, в тяжелых случаях показаны гормоны, антибиотики, ингибиторы протеаз. Для профилактики заражения вирусом гепатита В применяют различные виды вакцин. Для формирования иммунитета прививку повторяют через месяц и через полгода после первой инъекции. От гепатита В существует вакцина, которая эффективно защищает от заражения не менее 5 лет.

Профилактика гепатита

Чтобы уберечься от заражения гепатитами, необходимо соблюдать несложные правила.

Не следует употреблять некипячёную воду, всегда мыть фрукты и овощи, не пренебрегать термической обработкой продуктов. Так можно предотвратить заражение гепатитом А, передача которого связана с загрязнением пищи фекалиями больного человека. Великое правило «Мойте руки перед едой» — залог здоровья и в данном случае.

В целом, необходимо избегать контакта с биологическими жидкостями других людей. Для предохранения от гепатитов В и С — в первую очередь с кровью.

В микроскопических количествах кровь может остаться на бритвах, зубных щётках, ножницах для ногтей. Не стоит делить эти предметы с другими людьми.

В медицинских учреждениях принимают меры профилактики заражения гепатитами. Однако, если Вы делали эндоскопию или лечили зубы десять-пятнадцать лет назад, когда борьба с гепатитом ещё не была тщательно организована, необходимо провериться. Небольшой риск заражения есть и сегодня.

Никогда не пользуйтесь общими шприцами и иглами для приёма наркотиков. Никогда не делайте пирсинг и татуировки нестерильными приборами. Помните — вирус гепатита очень живуч и, в противоположность вирусу СПИДа, долго сохраняется во внешней среде (иногда — до нескольких недель). Невидимые следы крови могут остаться даже на соломинках, используемых при употреблении кокаина, так что и в данном случае следует опасаться заражения.

Половым путём чаще всего передаётся гепатит В, но возможно заражение и гепатитом С. Особенно тщательно необходимо принимать меры предосторожности при сексе во время месячных и анальных контактах, однако и оральный секс также может быть опасен.

Гепатит передаётся и так называемым «вертикальным» путём — от матери ребёнку при беременности, в родах, во время кормления грудью. При должной медицинской поддержке можно попытаться избежать инфицирования младенца — это потребует тщательного соблюдения гигиенических правил и приёма лекарств.

Однако, путь заражения гепатитом очень часто остаётся неизвестен. Чтобы быть совершенно спокойным, необходимо провести вакцинацию.

БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ ГЕПАТИТЕ

Во время беременности женщины с вирусом гепатита В или С выделяют два важных аспекта:

Влияние вируса на здоровье матери.

Риск инфицирования ребенка.

Влияние вируса на здоровье будущей матери, зависит во многом от течения заболевания, вирусной нагрузки, предпринятых мер профилактики, соблюдение рациона питания, диеты, поддерживающей терапии (последнее, при необходимости). Если поднять вопрос о возможных патологиях, то в период беременности заболевание может проходить несколько тяжелее, чем обычно. Острый гепатит может быть причиной выкидыша, при острой фазе, в послеродовой период, организм медленнее восстанавливается, отмечаются кровотечения, в связи с низкой свертываемостью крови. Прерывание беременности, в острой фазе заболевания, также может осложнить течение заболевания, в таком случае, беременность сохраняют.

В период беременности все женщины, болеющие гепатитом, должны находиться под наблюдением врача, с первого триместра, чтобы избежать возможных осложнений, влияния вируса на плод и собственное здоровье.

Инфицирование ребенка от инфицированной матери, возможно, следующим путем:

Внутриутробное инфицирование, через плаценту. Вероятность невысокая, риск инфицирования присутствует, в основном, при остром течении заболевания, и при наличии сопутствующих заболеваний.

Во время родов. Оптимальный способ родов у инфицированных женщин окончательно не определен. По некоторым данным, степень передачи инфекции несколько меньше при плановых родах с помощью кесарева сечения, по сравнению с родами через естественные родовые пути.

При кормлении грудью. Исследования доказали присутствие вируса в молоке инфицированной матери. Риск передачи вируса при гепатите В, через материнское молоко выше, чем при гепатите С. По результатам большинства исследований, при гепатите С, кормление грудью не всегда относится к факторам риска инфицирования ребенка. Однако, в любом случае, травматизация сосков матери и контакт с ее кровью увеличивает риск инфицирования ребенка, особенно, в тех ситуациях, когда у матери наблюдается обострение заболевания в послеродовой период.

Достаточно часто встречается вопрос, передается ли вирус гепатита плоду беременной здоровой женщины от инфицированного отца, на это есть однозначный ответ, напрямую, не передается. Между плодом и отцом, есть связующие звено – женщина, мать будущего ребенка, без которого передача вируса не возможна, т.е. путь передачи вируса идет по схеме «от отца – к матери, от матери – к плоду».

Как правило вирус гепатита не обладает тератогенным действием, т.е. не вызывает пороки развития у плода.

Общие рекомендации во время беременности включают в себя снижение риска заражения гепатитом половым путем (При инфицировании одного из партнеров гепатитом В, проводится вакцинация, от данного вида гепатита, здорового партнера. Вакцинация женщин проводится до момента зачатия, не во время беременности), исключение «бытового» пути передачи вируса через кровь (например, пользоваться личной зубной щеткой и бритвой).

Профилактика передачи гепатита В и С плоду в перинатальный период, сводится к своевременному обследованию женщин и соблюдению мер предосторожности (исключение заболеваний передающихся половым путем, соблюдение правил гигиены, правильное питание (определяется врачом), соблюдение специальной диеты, рекомендаций врача и т.д.), желательное планирование беременности с учетом течения заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТИТОВ

Можно ли вылечить гепатит?

Острый гепатит В, как правило, проходят без специального противовирусного лечения и завершаются выздоровлением. Однако и они нуждаются в наблюдении врача. Тяжелые формы острого вирусного гепатита встречаются редко, но представляют опасность.

Хронический вирусный гепатит В можно вылечить, однако возможность добиться излечения и избавиться от вируса не бывает абсолютной.

В любом случае, лечение хронического гепатита В требует постоянного внимания, постоянного контакта врача и пациента. Только так лечение станет максимально эффективным и заболевший "попадет в хорошие проценты".

Кто может вылечить гепатит?

Любой вирусный гепатит – это инфекционное заболевание печени, и его в принципе могут лечить как специалисты по инфекционным болезням (инфекционисты), так и специалисты по заболеваниям печени (гастроэнтерологи и гепатологи).

Острый гепатит В лучше распознают и лечат инфекционисты, так как их проявления могут напоминать другие инфекционные заболевания, и требуют общепринятых при инфекциях методов лечения и профилактики.

Однако с хроническим гепатитом В нужно обращаться к гепатологу.

Состояние печени, важность не допустить тяжелых и необратимых исходов заболевания при хроническом гепатите выходит на первый план.

Гепатологи – наиболее подготовленные и знающие врачи в диагностике и лечении заболеваний печени. Они располагают наибольшими сведениями и опытом в оценке и ведении всех процессов, протекающих в печени в норме и при любой патологии. Современная гепатология уделяет большое внимание лечению хронических гепатитов. Зная все о печени, врач-гепатолог обеспечивает наибольшую эффективность и безопасность любого метода терапии, направленного на лечение заболеваний печени.

Лечение хронических вирусных гепатитов - это большая ответственность. Она объясняется не только необходимостью избавить заболевшего от вируса, что удастся не всегда, но и побочными эффектами длительной терапии, а также существенными затратами пациента на лечение. Опыт и знания врача-гепатолога позволят провести лечение, минуя все "подводные камни".

Современные методы лечения гепатита

Острый гепатит В не требуют лечения противовирусными средствами.

Современные методы лечения хронического вирусного гепатита В - это комбинированная противовирусная терапия, включающая аналоги нуклеозидов (подменяют нуклеозиды, из которых строится генетический материал вируса) и интерфероны (усиливают борьбу с вирусом в человеческих клетках). Такая комбинация позволяет остановить размножение вирусов и спасти печень от повреждения. Используются именно комбинированные схемы, поскольку в отдельности эти препараты мало эффективны.

Другие методы лечения при хронических вирусных гепатитах не имеют доказанной эффективности.

Какие препараты используются в лечении гепатита?

Эффективных препаратов для лечения хронических вирусных гепатитов сегодня очень немного - 4 аналога нуклеозидов и несколько разновидностей интерферона. Клинические испытания проходят еще несколько новых средств.

Современные противовирусные препараты выпускаются разными производителями под разными названиями. Многие из этих препаратов производятся за рубежом и стоят недешево, особенно с учетом длительного курса лечения.

Сегодня можно увидеть предложения и других методов лечения хронических вирусных гепатитов - от траволечения и средств "нетрадиционной медицины" до "терапевтических" приборов и таблеток с вполне "медицинскими" названиями и сложными описаниями. Их могут рекомендовать известные лица и учреждения, Вы можете услышать рассказы о том, кому и как они "помогли". Однако реально доказанной эффективности при гепатитах все эти средства не имеют. Главное - не опоздать с настоящим лечением. И не принимать ничего без совета врача.

С чего начать лечение гепатита?

Начать надо с визита к врачу.

Вместе с ним оценить состояние изменений в печени, особенности течения инфекции. В зависимости от результатов обследования станет ясно, какое лечение потребуется, сколько по времени придется лечиться.

В ходе лечения хронического гепатита потребуются регулярные визиты к врачу, разные анализы. Будьте готовы к тому, что лечение хронического гепатита займет несколько месяцев, может быть - год. Но это время не пройдет напрасно.

Если начать вовремя и соблюдать предписания врача, лечение будет максимально эффективным. Вы сможете остановить развитие гепатита, спасти печень и жизнь.