

Московский государственный медико-стоматологический университет
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова
Российский государственный медицинский университет
ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Российское общество по изучению печени
НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского
Инфекционная клиническая больница №1 ГУЗ г. Москвы
Институт развития общественного здравоохранения

ПРОЕКТ ПРОТОКОЛА

«Диагностика и лечение пациентов с вирусными гепатитами В и С»

Москва
2010

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ:

ГОУ ВПО “Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава”,
кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии:

Юшук Николай Дмитриевич,
академик РАМН, д.м.н., профессор,
Климова Елена Анатольевна,
доктор медицинских наук, профессор
Знойко Ольга Олеговна,
доктор медицинских наук, доцент
Кареткина Галина Николаевна,
кандидат медицинских наук, доцент
Максимов Семен Леонидович,
кандидат медицинских наук, доцент
Мартынов Юрий Васильевич,
доктор медицинских наук, профессор
Шухов Владимир Семенович,
доктор медицинских наук, профессор
Дудина Кристина Романовна,
кандидат медицинских наук, ассистент
Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии:
Маев Игорь Вениаминович,
доктор медицинских наук, профессор

ГОУ ВПО “Московская медицинская академия
им. И.М. Сеченова Росздрава”,
Клиника пропедевтики внутренних болезней,
гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко
Ивашкин Владимир Трофимович,
академик РАМН, д.м.н., профессор

Маевская Марина Викторовна,
доктор медицинских наук
Федосьина Екатерина Александровна,
кандидат медицинских наук, ассистент

ГУЗ г. Москвы ИКБ №1 ДЗ г. Москвы:
Блохина Наталья Петровна,
доктор медицинских наук, профессор

ГОУ ВПО “Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова Росздрава”, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета №2:
Никитин Игорь Геннадиевич,
доктор медицинских наук, профессор

ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора:
Кравченко Алексей Викторович,
доктор медицинских наук, профессор

Московский городской центр трансплантации печени
НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского:
Чжао Алексей Владимирович,
доктор медицинских наук, профессор

Ответственный редактор:
Научный информационный центр по профилактике
и лечению вирусных инфекций Института развития
общественного здравоохранения, г. Москва
Викулов Георгий Христович,
кандидат медицинских наук

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АсАТ – аспарагиновая аминотрансфераза
АлАТ – аланиновая аминотрансфераза
Анти-НСV – антитела к вирусу гепатита С
Анти-НВscore IgM – антитела к ядерному антигену
вируса гепатита В класса М
Анти-НВscore IgG – антитела к ядерному антигену
вируса гепатита В класса G
Анти-НВs – антитела к поверхностному S антигену
вируса гепатита В
Анти-НВе – антитела к E антигену вируса гепатита В
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВГВ – вирусный гепатит В
ВГС – вирусный гепатит С
ВГ/ВИЧ – коинфекция вирусом гепатита и вирусом
иммунодефицита человека
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИФН – интерферон (ы)
ИФА – иммуноферментный анализ
ОГС – острый гепатит С
ОГВ – острый гепатит В

ОТП – ортотопическая трансплантация печени
ПБП – пункционная биопсия печени
ПЕГ ИФН – пегиллированный интерферон
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПЭ – печёночная энцефалопатия
СААГ – сывороточно-асцитический альбуминовый
градиент
РНК – рибонуклеиновая кислота
ХГД – хронический гепатит дельта
ХГВ – хронический гепатит В
ХГС – хронический гепатит С
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
НВе Ag – E антиген вируса гепатита В
НВsAg – поверхностный S антиген вируса гепатита В
НВ Ig – иммуноглобулин человека против гепатита В
НВV – вирус гепатита В
НСV – вирус гепатита С
НДV – вирус гепатита дельта (D)
MELD – модель терминальной стадии болезни печени
RW – реакция Вассермана

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Острые вирусные гепатиты В и С	4
Критерии диагностики острых гепатитов В и С	4
Клиническая классификация острых гепатитов	6
Критерии тяжести острых гепатитов В и С	6
Лабораторная диагностика острых гепатитов В и С	7
Лечение пациентов с острыми гепатитами В и С	8
Хронические вирусные гепатиты	10
Хронический гепатит В	10
Хронический гепатит С	22
Цирроз печени	30
Асцит	32
Гепаторенальный синдром	35
Портальная гипертензия	36
Диагностика и лечение пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ	37
Диагностика и лечение пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ	41
Трансплантации печени при ко-инфекции (ВГ/ВИЧ)	47
Гепатоцеллюлярная карцинома	50
Приложения	52

ВВЕДЕНИЕ

Данный проект Протокола подготовлен и опубликован экспертным авторским коллективом, состоящим из представителей нескольких медицинских и научно-исследовательских учреждений по запросу Минздравсоцразвития РФ и опубликован при поддержке Института развития общественного здравоохранения.

Данная версия проекта Протокола носит статус рабочего и открыта для обсуждения и дискуссии. Предполагается, что открытое обсуждение проекта Протокола сделает его более приемлемым для практического здравоохранения и сможет стать доказательно-обоснованной базой для создания унифицированного стандарта и порядка оказания медицинской помощи при вирусных гепатитах В и С в России.

Протокол предназначен для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности. Протокол адресован клиницистам в области инфекционных болезней, гастроэнтерологии, гепатологии, эпидемиологии, иммунологии, будет полезен врачам общей практики и организаторам здравоохранения.

Проект Протокола ведения пациентов острыми и хроническими гепатитами В и С включает в себя диагностические и лечебные мероприятия, осуществ-

ляемые по следующим направлениям: клинический и лабораторно-инструментальный мониторинг; базисная терапия; противовирусная терапия; антибактериальная терапия; патогенетическая терапия (включая инфузионную), включая особые группы пациентов с наличием хронического гепатита В и С:

- хроническая микст-инфекция: HBV+HDV, HBV+HCV+HDV, HBV+ВИЧ-инфекция;
- пациенты с хронической HBV-инфекцией, получающие иммуносупрессивную терапию;
- лечение пациентов с острой печеночной недостаточностью, в случае реактивации HBV;
- особенности ведения пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита В и С;
- показания к трансплантации печени пациентов циррозом печени в исходе хронического гепатита В и С и ведение реципиентов печени.

Принципом формирования проекта Протокола диагностики и лечения пациентов острым и хроническим гепатитом В и С является зависимость содержания лечебной тактики от тяжести заболевания в острую фазу инфекции и стадии поражения печени при хронической HBV- и HCV-инфекции.

Предложения и пожелания по содержанию проекта Протокола просьба отправлять по электронной почте в Научный информационный центр по профилактике и лечению вирусных инфекций: info@public-health.ru или по тел.: +7(495) 649-87-33.

ОСТРЫЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В И С

Определение

Острый гепатит В – вирусное заболевание человека с преимущественно парентеральным механизмом передачи возбудителя – вируса гепатита В. Характеризуется развитием циклически протекающего паренхиматозного гепатита с наличием или отсутствием желтухи, заканчивающегося, в большинстве случаев (до 90-95%), выздоровлением, а также возможностью развития хронического гепатита В.

Острый гепатит С – вирусный гепатит с парентеральным механизмом передачи возбудителя – вируса гепатита С, характеризующийся, как правило, отсутствием желтухи, редким выздоровлением, высокой частотой формирования хронических форм болезни (50-80%) и возможностью последующего развития у части пациентов цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Согласно МКБ 10-го пересмотра острые гепатиты В и С регистрируются под кодами:

- В 16. - Острый гепатит В;
- В 16.0 - Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) с печеночной комой;
- В 16.1 - Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) без печеночной комы;
- В 16.2 - Острый гепатит В без дельта агента с печеночной комой;

В 16.9 - Острый гепатит В без дельта агента без печеночной комы;

В 17.0 - Острая дельта (супер)-инфекция вирусоносителя гепатита В;

В 17.1 - Острый гепатит С.

Критерии диагностики острых гепатитов В и С

Острый вирусный гепатит В диагностируют на основании:

– **эпидемиологического анамнеза:** различные парентеральные вмешательства и манипуляции, включая внутривенное введение психоактивных препаратов, переливание крови или её компонентов, операции, нанесение татуировок, пирсинг и т.д.; случайные половые контакты или частая смена половых партнеров, тесный контакт с носителями HBs-антигена в течение последних 6 мес (инкубационный период 30-200 дней) до появления симптомов заболевания;

– **клинических проявлений:** постепенное начало болезни; наличие преджелтушного периода продолжительностью от 1 до 4-5 нед, сопровождающегося снижением аппетита, тошнотой, иногда рвотой, слабостью, повышенной утомляемостью, 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 АлАт и АсАт больше 10 норм, общего билирубина за счёт связанной фракции при желтушном варианте заболевания, обнаружение серологических маркеров острой HBV-инфекции (HBsAg, анти-HBcore IgM) в сыворотке крови и/или обнаружение ДНК вируса гепатита В в цельной крови при ПЦР-диагностике.

Острый вирусный гепатит С диагностируют на основании:

– **эпидемиологического анамнеза** в сроки, соответствующие инкубационному периоду (21-140 дней): наличие парентеральных манипуляций медицинского и немедицинского характера, сопровождающихся нарушением целостности кожного покрова и/или слизистых оболочек, включая внутривенное введение психоактивных препаратов, переливание крови или её компонентов; вертикальная передача вируса гепатита С и заражение половым путём возможны, но реализуется значительно реже, чем при гепатите В;

– **клинических проявлений** (длительность преджелтушного периода составляет 1-2 нед), однако, в 80% случаев при остром гепатите С желтуха не возникает; заболевание характеризуется постепенным началом болезни, сопровождается астеновегетативным синдромом, слабостью, быстрой утомляемостью, диспепсическими расстройствами в виде снижения аппетита, дискомфорта в правом подреберье, тошноты и рвоты; артралгия и экзантема, в отличие от острого гепатита В, встречаются существенно реже, возможно, кратковременное возникновение субфебрилитета; умеренное увеличение размеров печени, имеющей эластическую консистенцию, чувствительную при пальпации, реже – увеличение селезенки; головокружение, выраженная слабость, тошнота и рвота, полное отсутствие аппетита, тахикардия, нарушение ритма сна (сонливость днем и бессонница ночью), кошмарные сновидения, чувство «провалов», боли в животе, сокращение размеров печени, её мягкая (тестоватая) консистенция, «печеночный» запах, и др., свидетельствующие о развитии острой (подострой) дистрофия печени (встречается редко);

– **лабораторных данных:** повышение АлАт и АсАт больше 10 норм, общего билирубина при желтушном варианте течения болезни, обнаружение серологических маркеров острой HCV-инфекции (наличие впервые выявленных маркеров гепатита С - анти-HCV, РНК ВГС); особенную диагностическую ценность для установления диагноза острого гепатита С имеет обнаружение анти-HCV в динамике болезни (через 4-6 нед) при отрицательном результате исследования этого маркера в ранние сроки болезни, а также исключение гепатитов иной природы. Наличие РНК ВГС в фазе «серологического окна» (в период отсутствия анти-HCV) - важный критерий диагноза среди комплекса диагностических признаков ОГС.

Инфицирование вирусами гепатитов В и D может приводить к развитию как острой HBV/HDV-ко-инфекции, так и острой дельта (супер) – инфекции носителя

вируса гепатита В. По сравнению с острым гепатитом В при коинфекции HBV/HDV отмечаются:

– более острое начало заболевания, лихорадка, частое появление полиморфной сыпи, артралгий, спленомегалии, двухволновое течение заболевания с клинико-ферментативным обострениями;

– часто активность АсАт выше активности АлАт, коэффициент де Ритиса более 1;

– наличие в сыворотке крови маркеров гепатитов В и D (HBsAg, анти-HBc IgM в сочетании с анти-HDV IgM и/или РНК HDV, ДНК HBV, анти-HDV IgG);

– преимущественно течение заболевания в средне-тяжёлой и тяжёлой формах;

– при благоприятном течении HBV/HDV ко-инфекции выздоровление ~ в 75% случаев;

– угроза развития хронического гепатита возникает примерно с той же частотой, что и при остром гепатите В (5-10%);

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

При HBV/HDV-суперинфекции:

– клинически острая дельта (суперинфекция) у носителя вируса гепатита В характеризуется коротким (3-5 дней) преджелтушным периодом с лихорадкой, артралгиями, иногда болями в правом подреберье, выраженной интоксикацией и сохраняющейся на фоне появившейся желтухи высокой температуры тела, гепатоспленомегалией;

– у преобладающего большинства пациентов заболевание протекает волнообразно с повторными клинико-ферментативными обострениями, сопровождающимися нарастанием желтухи, симптомов интоксикации, развитием отёчно-асцитического синдрома, кратковременными (1–2-дневными) волнами лихорадки с познанием, появлением эфемерной (кратковременной) сыпи на коже; выраженность клинических симптомов у отдельных пациентов уменьшается при каждой новой волне;

– существенно нарушается белково-синтетическая функция печени, что проявляется повышением тимоловой пробы, снижением протромбинового времени, содержанием альбуминов, повышением содержания γ -глобулиновой фракции;

– обнаружение в сыворотке крови соответствующих маркеров инфицирования вирусами гепатитов В и D (HBsAg в сочетании с анти-HDV IgM и/или РНК HDV, анти-HDV IgG, ДНК HBV, анти-HBcore IgG);

– часто регистрируются тяжёлая и фульминантная формы заболевания;

– неблагоприятные исходы: летальный исход (при фульминантной и тяжёлой формах с развитием подострой дистрофии печени) и формирование хронического гепатита D (примерно у 80%) с высокой активностью процесса и быстрым переходом в цирроз печени.

Также возможно развитие суперинфекции — инфицирование HDV пациентов хроническим гепатитом В. Клинически это проявляется обострением до того благоприятно протекающего хронического гепатита В, появлением симптомов интоксикации, желтухи,

повышением АлАТ/АсАТ, а в последующем - прогрессированием в цирроз печени.

Клиническая классификация острых гепатитов:

- клинические варианты: желтушный, безжелтушный, субклинический (инаппарантный);
- течение: острое (до 3-х мес), затяжное (до 6 мес), хроническое (более 6 мес);
- формы: легкая, среднетяжелая, тяжелая, фульминантная.

В остром периоде гепатиты В и С могут протекать с рецидивами и обострениями (клиническими, ферментативными).

Одной из возможных особенностей желтушного варианта гепатитов В и С является выраженность в ряде случаев холестатического синдрома, при этом:

- основная жалоба пациентов - зуд кожи;
- желтуха интенсивная, с зеленоватым или серо-зеленым оттенком кожи, сохраняется длительно, печень значительно увеличена, плотная, кал ахоличный, моча темная в течение длительного времени;
- уровень АлАт и АсАТ - 5-10 норм, повышены содержание холестерина и активность щелочной фосфатазы, высокий уровень общего билирубина как за счёт связанной, так и за счёт свободной фракций в сыворотке крови;
- желтушный период может затягиваться до 2-4 мес, полная нормализация биохимических показателей происходит еще позже.

Критерии тяжести острых гепатитов В и С

Для оценки тяжести состояния у пациентов острым гепатитом В (с дельта-агентом и без дельта-агента) и острым гепатитом С необходимо ориентироваться на клиническую картину заболевания, в первую очередь, на степень выраженности интоксикационного синдрома, а также – цитолитического синдрома и снижения белково-синтетической функции печени. Синдром печеночной интоксикации включает слабость, адинамию, снижение аппетита, головокружение, диспепсические и вегето-сосудистые расстройства, а в отдельных случаях и нарушение сознания.

Легкая форма ОГВ (В16.1, В16.9, В17.0) и С (17.1) характеризуется:

- слабо выраженными явлениями интоксикации или их полным отсутствием: слабость, утомляемость, снижение трудоспособности кратковременны, не резко выражены; умеренное снижение аппетита, тошнота непостоянная, рвота в желтушном периоде не характерна;
- при повышении АлАт и АсАТ больше 10 норм показатели белково-синтетической функции остаются без существенных отклонений от нормы;
- стойкость и интенсивность желтухи незначительны.

Среднетяжелая форма ОГВ (В16.1, В16.9, В17.0) и С (17.1) характеризуется:

- умеренно выраженными явлениями 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 АлАТ и АсАТ показатели белково-синтетической функции остаются без существенных отклонений от нормы, за исключением, протромбинового времени.

Тяжелая форма ОГВ (В16.0, В16.1, В16.2, В16.9, В17.0) и С (17.1) характеризуется:

- нарастанием симптомов интоксикации, присоединением головокружения с мушками перед глазами, адинамией, тахикардией, геморрагическим синдромом, болезненностью в области печени, склонностью к задержке жидкости;

– выраженными явлениями интоксикации с развитием острой печеночной энцефалопатии (ОПЭ) как проявление острой или подострой дистрофии печени возможны вплоть до печеночной комы; 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).

- снижением белково-синтетической функции;
- билирубино-ферментной диссоциацией (падение уровня АлАт и АсАТ при повышении уровня общего билирубина, как за счёт его связанной, так и свободной фракций).

Фульминантная форма (В16.0, В16.2, В17.0) чаще обусловлена сочетанным действием HBV и HDV (70-90%) и характеризуется острым тяжёлым повреждением печени с нарушением её синтетической функции, коагулопатией (международное нормализованное отношение >1,5, ПТИ<40%) и/или энцефалопатией у пациентов с отсутствием указаний на предшествующую патологию печени.

В зависимости от временного интервала от момента появления желтухи до развития указанных симптомов выделяют сверхострый, острый, подострый, поздно развившийся (вплоть до 24 нед от момента появления желтухи), фульминантный и субфульминантный гепатит. Указанные формы фульминантного гепатита могут иметь клинические особенности и отличаться прогнозом. Так, известно, что при сверхостром фульминантном гепатите, развившемся в пределах 1 недели после появления желтухи, отмечается самый высокий, по сравнению с другими формами фульминантного гепатита, средний показатель выживаемости – до 30-40%. При острой печёночной недостаточности, при которой ОПЭ развивается в период от 8 дней до 4 нед после появления желтухи, выживаемость пациентов самая низкая и составляет 5-10%. При подострой форме печёночной недостаточности ОПЭ развивается в период от 5 до 12 нед после появления желтухи, выживаемость также низкая и составляет 10-20%, несмотря на то, что при данной форме острой печеночной недостаточности реже наблюдается развитие отёка мозга и мягче выражены признаки печёночной недостаточности. В условиях

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

Лабораторная диагностика острых гепатитов В и С (В16.0, В16.1, В16.2, В16.9, В17.0) и С (17.1)

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 острых гепа-

титов В и С (методами ИФА и ПЦР). В таблицах №1, 2 и 3 представлены основные лабораторные показатели, позволяющие установить этиологию острого гепатита, осуществить дифференциальный диагноз с другой патологией гепатобилиарной зоны, выявить гепатит смешанной этиологии, микст-инфекцию вирусных гепатитов с ВИЧ.

Дополнительно при проведении дифференциального диагноза пациентам проводится инструментальное обследование, включающее рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, по показаниям - консультации специалистов.

Таблица №1. Перечень основных лабораторных тестов, выполняемых для верификации диагноза при подозрении на острый вирусный гепатит.

Лабораторный показатель	Кратность обследования*	Комментарии
Билирубин общий, связанный, свободный АлАТ, АсАТ Общий анализ крови, мочи Протромбиновое время Тимоловая проба γ-ГТП, Щелочная фосфатаза	1 раз в 10 дней	При тяжелом течении заболевания – по мере необходимости
Общий белок и белковые фракции крови		В случае дифференциальной диагностики с аутоиммунным гепатитом или хроническим вирусным гепатитом
Глюкоза, амилаза крови	1	Общеклиническое обследование
HBsAg	1	Один раз в 10 дней при остром гепатите В
HBeAg Анти-HBe		Только в случае затяжного течения ОГВ
Анти-HBc IgM	1	Критерий диагноза ОГВ
Анти-HBc суммар.	1	Маркерная диагностика при вирусных гепатитах
РНК ВГС	1	Критерий диагноза ОГС в фазе «серологического окна»
Анти-HDV- IgM Анти-HDV-суммар.	1	При наличии у пациента в крови HBsAg
Анти-HCV	1	Критерий диагноза ОГС – обнаружение анти-HCV в динамике болезни при отрицательном результате исследования этого маркера в ранние сроки болезни
Анти HAV IgM	1	Острофазный маркер вирусного гепатита А
Анти HEV IgM		В случае отсутствия маркеров вирусных гепатитов А, В, С у пациента острым гепатитом
Анти-ВИЧ-1,2	1	Госпитальный комплекс, обязательное обследование
RW**	1	Госпитальный комплекс, обязательное обследование
Группа крови, резус фактор Холестерин крови ЛПВП Триглицериды *КЩС; *Калий, натрий крови *Коагулограмма LE-клетки, ЦИК, СРБ Диастаза мочи		* – При среднетяжелой, тяжелой и фульминантной формах
* в течение острого периода болезни		
** точнее комплекс серологических реакций (КСР)		

Таблица № 2. Клиническая оценка маркеров HCV-инфекции.

Анти-HCV	РНК HCV	Трактовка результатов обследования
-	+	Ранний период ОГС; ХГС на фоне иммуносупрессии; ложно положительный тест на РНК HCV
+	+	Острый или хронический гепатит С (в зависимости от клинических данных)
+	-	Элиминация вируса гепатита С из крови; ОГС в период низкого уровня виремии

Таблица № 3. Динамика появления сывороточных маркеров HBV при остром гепатите В и трактовка лабораторных показателей

HBsAg	Анти-HBs	Анти-HBc IgM	Анти-HBc IgG	HBeAg	Анти-HBe	ДНК HBV	Трактовка результатов обследования
+	-	+	-	+	-	+	Инкубационный или острый период
+	-	+	+	-	+	+	Острый период и начало реконвалесценции
+	+	+/-	+	+/-	+/-	+	Инфекция двумя различными подтипами HBV или текущая сероконверсия (встречается редко)
-	-	+	-/+	+/-	+/-	+	Острый гепатит В или анти-HBc «окно»
-	-	+	+	-	+	-	Ранняя реконвалесценция (2–3 мес от начала желтушного периода)
-	+	-	+	-	+	-	Поздняя реконвалесценция (затухающий острый гепатит В) и формирование протективного иммунитета (6 мес и более от начала желтушного периода)

Лечение пациентов острыми гепатитами В и С

Пациентам с острыми парентеральными вирусными гепатитами обязательна госпитализация.

Базисная терапия (В16.1, В16.9, В17.0, В17.1)

Базисная терапия включает:

- режим (полупостельный режим при легкой и среднетяжелой формах, постельный – при тяжелой форме);
- соблюдение диеты, щадящей по кулинарной обработке и исключающей раздражающие вещества;
- обильное питье до 2–3 л в сут;
- ежедневное опорожнение кишечника;
- охрану печени от дополнительных нагрузок, включая медикаментозные средства, к назначению которых нет абсолютных показаний.

Противовирусная терапия Острый гепатит В (В16.0, В16.1, В16.2, В16.9, В17.0)

В связи с тем, что вероятность перехода острого гепатита В в хронический гепатит не превышает 5-10%, большинству пациентов желтушной формой острого гепатита В нет необходимости назначать противовирусное лечение.

При легкой, среднетяжелой и тяжелой формах острого гепатита В (В16.1, В16.9, В17.0) противовирусная терапия не показана. При тяжелой форме острого ге-

патита В с развитием печеночной комы (В16.0, В16.2, В17.0) показаны аналоги нуклеозидов: ламивудин (100 мг 1 раз в сут внутрь ежедневно), энтекавир (0,5 мг 1 раз в сут внутрь ежедневно), телбивудин (600 мг 1 раз в сут внутрь ежедневно). Лечение должно быть продолжено до исчезновения из крови HBsAg или независимо от этого показателя у пациентов, кому выполняется трансплантация печени, так как редукция уровня ДНК HBV уменьшает риск инфицирования трансплантата.

Применение интерферонов при фульминантном течении острого гепатита В противопоказано.

Острый гепатит С (В17.1)

Показанием для проведения противовирусной терапии является ОГС с наличием виремии. Лечение, начатое после 3-х мес. заболевания, может сопровождаться развитием устойчивого вирусологического ответа более чем у 80% пациентов ОГС. Подобная закономерность отмечается как при использовании «коротких», так и пегилированных интерферонов (Пег-ИФН). В настоящее время окончательно не определены оптимальный режим введения, дозы, длительность и тип ИНФ, т.к. количество исследований, построенных на основании принципов доказательной медицины, невелико.

На основании имеющихся к настоящему времени данных, рекомендации по специфическому лечению пациентов ОГС можно свести к следующему:

- Больным ОГС целесообразно назначать противовирусную терапию препаратами интерферонового ряда;

- Противовирусная терапия может быть отложена на 8-12 нед от дебюта заболевания (отсрочка лечения допустима в связи возможностью спонтанного выздоровления);

- Монотерапия стандартными интерферонами обладает высокой эффективностью, однако предпочтение может быть отдано пегилированным интерферонам, учитывая меньшую кратность их введения;

- Длительность курса лечения должна составлять от 12 нед до 24 нед; при использовании стандартных интерферонов в настоящее время используют схему по 5 млн МЕ ежедневно в течение 4 нед, затем по 5 млн МЕ через день в течение 20 нед. Возможно использование другой схемы: по 10 млн МЕ ежедневно до нормализации уровня трансаминаз (по результатам соответствующих исследований - через 4-6 нед после начала лечения). Пегилированные интерфероны при ОГС назначаются в стандартных дозировках;

- В настоящее время отсутствуют окончательные рекомендации в пользу или против добавления рибавирина к интерферонам при лечении ОГС, решение этого вопроса целесообразно принимать индивидуально для каждого конкретного пациента с учетом противопоказаний к лечению.

Противопоказания к лечению ОГС такие же, как и при ХГС (см. табл. приложения).

Синдромальная терапия (V16.0, V16.1, V16.2, V16.9, V17.0, V17.1)

Показания для инфузионной терапии:

- выраженный диспепсический синдром;
- нарастание симптомов интоксикации;
- развитие холестатического синдрома.

Препараты для проведения инфузионной терапии (растворы глюкозы, солевые растворы): объём и кратность введения указанных препаратов, а также длительность их применения определяются тяжестью состояния пациента.

С целью деконтаминации кишечника и для профилактики развития бактериальных осложнений назначают антибиотики широкого спектра действия.

Большим острыми гепатитами В и С при развитии холестатического синдрома с билирубино-ферментной диссоциацией (уровень АлАТ и АсАТ менее 10 норм при повышении уровня общего билирубина более 10 норм, как за счёт его связанной, так и свободной фракций) для уменьшения зуда кожи назначают: урсодезоксихолевую кислоту (8-10 мг на 1 кг массы тела в сут), адеметионин (400-800 мг/сут в/в или в/м; для поддерживающей терапии - внутрь 800-1600 мг/сут), проводится витаминотерапия – витамин А и витамин Е (аевит по 1 капсуле 2 раза в день).

При тяжелом течении острых гепатитов В и С с развитием печеночной комы должен рассматриваться вопрос о включении пациента в лист ожидания для выполнения неотложной ортотопической трансплантации печени, поскольку проведение этой операции позволяет увеличить выживаемость пациентов с 15% (без трансплантации) до 60-80%. Пациент должен находиться в отделении интенсивной терапии, показан постельный режим, если возможно, предпочтительно энтеральное

питание, которое при ухудшении состояния может быть заменено парентеральным. Следует избегать серьёзного ограничения белков, ежедневно необходимо около 60 г белка, вводятся сбалансированные аминокислотные смеси. Важно следить за полноценным опорожнением кишечника, при отсутствии самостоятельного стула показаны очистительные клизмы. Кроме того, назначается лактулоза по 30 мл 3-4 раза в день. Вводится витамин К (3,0 мл 1% раствора викасола в/м 1 раз в сут). Для профилактики генерализации бактериальной или грибковой инфекции, сепсиса назначают антибиотики широкого спектра действия (например, ампициллин по 1,0 г 4 раза в день в/м, цефалоспорины III-IV поколения, фторхинолоны, карбапенемы и др.), противогрибковые препараты с антибиотикограммой. Поддерживающая терапия основывается на мониторинге состояния пациента, наблюдении за появлением неврологических симптомов, свидетельствующих о повышении внутричерепного давления, за гемодинамикой, функцией почек, уровнем глюкозы, электролитов, показателями кислотно-щелочного равновесия и др. При появлении симптомов отека мозга необходимо произвести интубацию трахеи для перевода пациента в режим искусственной вентиляции легких, приподнять головной конец кровати на 30°. Ранняя искусственная вентиляция легких является одной из наиболее важных составляющих в комплексе интенсивной терапии пациентов с ОПН III и IV стадии. При нарастании симптомов, свидетельствующих о развитии внутричерепной гипертензии (гипертензия, брадикардия, нарушение дыхания, расширение зраков и др.) показано внутривенное введение маннитола из расчета 0,5-1,0 г/кг массы; эта доза при необходимости может быть введена повторно. Использование маннитола для профилактики отека мозга не показано. Снижению внутричерепного давления может способствовать ИВЛ в режиме гипервентиляции (однако этот эффект кратковременен), барбитураты. Для достижения мочегонного эффекта могут использоваться антагонисты альдостерона (верошпирон 100-150 мг/сут). Психомоторное возбуждение может быть купировано низкими дозами бензодиазепинов (диазепам, внутримышечно 2-5 мл 0,5% раствора), вводится натрия оксидбутират в виде 20% раствора внутривенно медленно в дозе 70-120 мг/кг в сут. Для лечения печеночной энцефалопатии показан орнитин 20 г/сут, который предварительно разводят в 500 мл инфузионного раствора, максимальная скорость инфузии – 5 г/ч; возможно повышение дозы до 40 г/сут.

В настоящее время считается, что кортикостероиды, которые часто использовались для предупреждения и лечения внутричерепной гипертензии, сопровождающейся отеком мозга, не способствуют контролю отека мозга и повышению выживаемости пациентов с острой печеночной недостаточностью.

Поскольку пациенты с fulminantным течением гепатита имеют высокий риск развития желудочно-кишечных кровотечений, необходимо в комплекс лечебных мероприятий включать препараты, являющиеся блокаторами гистаминовых H₂-рецепторов или ингибиторами протонной помпы.

При наличии глубоких изменений в коагулограмме, при развитии выраженного геморрагического синдрома, кровотечений различной локализации показана инфузия

свежезамороженной плазмы, этамзилата натрия (2,0 мл 3 раза в сут в/в), для угнетения фибринолиза назначают ингибиторами протеиназ (гордокс, трасилол, контрикал), способствующие также снижению аутолиза гепатоцитов и уменьшению геморрагического синдрома.

Поддержание адекватного внутрисосудистого объема — важный этап в комплексной терапии пациентов с острой печёночной недостаточностью — осуществляется при помощи инфузии коллоидных и кристаллоидных растворов (200–400 мл 10-20% раствора альбумина и водно-солевых растворов, глюкозо-калиевые растворы с инсулином). Гемодинамические сдвиги могут быть скорректированы введением допамина, адреналина.

Необходимо поддерживать метаболический гомеостаз, корригируя часто развивающийся ацидоз, алкалоз, гипогликемию, снижение уровня фосфатов, магния и калия.

Фульминантное течение вирусных гепатитов может приводить к развитию полиорганной недостаточности, часто — почечной недостаточности, что делает необходимым длительное использование гемодиализа, плазмафереза. Возможно проведение альбуминового диализа при помощи системы MARS (Molecular Adsorbent Recycling System), которая позволяет через полупроницаемую мембрану удалить из кровотока токсичные субстанции, в избытке накапливающиеся в организме пациента с печеночно-клеточной недостаточностью.

ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

Хронический гепатит В

Согласно МКБ 10 хронический гепатит В регистрируются под кодами:

В 18.1 - Хронический гепатит В без дельта агента

В 18.0 - Хронический гепатит В с дельта агентом

Определение.

Хронический гепатит В — хроническое некрвоспалительное заболевание печени той или иной степени выраженности, развивающееся при инфекции вирусом гепатита В, длящейся более 6 мес.

Введение

Приблизительно одна треть населения Земли перенесли HBV-инфекцию и около 350 млн. человек имеют маркеры текущей хронической HBV инфекции, характеризующейся широким спектром клинических вариантов течения и исходов заболевания - от неактивного носительства вируса гепатита В с низким уровнем виремии до хронического гепатита В с выраженной активностью и возможностью исхода в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. От неблагоприятных исходов хронического гепатита В (цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы) ежегодно в мире погибает около 1 миллиона человек. Конечные стадии прогрессирующего хронического гепатита В являются причиной 5-10% выполняемых ежегодно трансплантаций печени.

Естественное течение хронической HBV-инфекции

Исследования по длительному наблюдению естественного течения хронического гепатита В показали, что после установления диагноза кумулятивная частота развития цирроза печени в течение ближайших 5 лет составляет от 8% до 20%, декомпенсации цирроза печени в последующие 5 лет — 20%, а вероятность выживаемости пациента компенсированным циррозом печени в течение 5 лет — 80-86%. У пациентов с декомпенсированным циррозом печени прогноз выживаемости в течение 5 лет крайне неблагоприятен и составляет 14-35%. Ежегод-

ная заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой у пациентов с установленным диагнозом цирроза печени в исходе хронического гепатита В составляет 2-5% и различается в ряде географических регионов.

Течение и исходы заболевания печени, вызванного инфекцией вирусом гепатита В, во многом определены взаимоотношениями иммунной системы организма человека и вируса. В ходе естественного течения хронической HBV-инфекции выделяют несколько фаз не обязательно последовательно сменяющих друг друга. Фазы заболевания характеризуются присутствием или отсутствием в крови пациента HBeAg (HBe-позитивный и HBe-негативный варианты хронического гепатита В), степенью активности АлАТ и уровнем виремии, а так же гистологической картиной заболевания: фаза иммунной толерантности, иммунноактивная фаза, состояние неактивного носительства и фаза реактивации.

Фаза иммунной толерантности регистрируемая, как правило, у молодых, инфицированных в детстве людей и длящаяся в среднем до 20-30-летнего возраста, переходит в **иммунноактивную фазу** хронического HBe-позитивного гепатита, который в свою очередь может развиваться по трем сценариям.

- Первый — спонтанная сероконверсия, регистрируемая у 25-50% пациентов до 40 лет и переход пациента в фазу неактивного носительства HBsAg.

- Второй - продолжающееся течение хронического HBe-позитивного гепатита с высоким риском развития цирроза печени.

- Третий — трансформация HBe-позитивного гепатита в HBe-негативный хронический гепатит вследствие развития мутаций в зоне core HBV, последующего прекращения продукции «классического HBeAg», постепенного увеличения в популяции мутантных форм HBV с последующим полным преобладанием данного варианта вируса. При динамическом тестировании уровень виремии колеблется в пределах 10⁴ - 10¹⁰ копий/мл (200 МЕ/мл — 200000 МЕ/мл), продолжается активный воспалительный процесс в печени.

Соответственно фазам течения хронической HBV-инфекции, формулируется диагноз у пациента в конкретный момент времени, однако необходимо учитывать, что одна фаза заболевания может переходить в другую.

В течении ХГВ возможно как спонтанное так и обусловленное лечением прекращение продукции HBeAg и вслед за этим стойко регистрируемое наличие антител к HBeAg (анти-HBe), что диагностируется как «сероконверсия по HBeAg» Спонтанная или обусловленная лечением сероконверсия по HBeAg обычно приводит к снижению уровня ДНК ВГВ до минимальных значений или даже до неопределяемого уровня (<60 МЕ/мл или <300 копий/мл) как у лиц находившихся в иммунотолерантной фазе, так и у пациентов ХГВ; нормализации активности АлАт и АсАТ; значительному улучшению показателей гистологии ткани печени (если пациент находился иммуноактивной фазе HBe-позитивного гепатита В). Спонтанное прекращение активной репликации вируса, сопровождающееся сероконверсией по HBeAg, происходит с частотой 5–20% в год, преимущественно у людей до 30 лет.

Сочетание двух факторов - уменьшение уровня вирусной нагрузки до неопределяемого уровня, а также снижение активности гепатита до минимальной позволяет считать пациента неактивным носителем HBsAg. Исчезновение HBsAg и сероконверсия с наличием анти-HBe в крови может происходить спонтанно в 1–3% случаев в год, обычно после нескольких лет постоянно отрицательного теста на наличие ДНК HBV в крови.

Под воздействием иммуносупрессии пациент из статуса неактивного носительства может перейти в **фазу реактивации** HBV-инфекции и в этом случае вновь будет диагностирован хронический HBe-негативный гепатит В с высоким уровнем вирусемии, повышенной активностью АЛТ и гистологической подтвержденным активным гепатитом. В отдельных случаях возможна реверсия анти-HBe/HBeAg и диагноз пациента будет вновь формулироваться как HBe-позитивный гепатит В.

В таблице №4 представлены опорные лабораторные и морфологические характеристики, позволяющие диагностировать фазу течения хронической HBV-инфекции и вариант хронического гепатита В.

Лабораторная диагностика вирусного гепатита В

Скрининговым маркером для выявления текущей инфекции, вызванной вирусом гепатита В, является поверхностный антиген вируса (HBsAg). Для выявления

HBsAg в сыворотке крови применяют тест-системы на основе иммуноферментного или иммунофлюоресцентного анализа, имеющие регистрационные удостоверения Росздравнадзора. К использованию рекомендуются тест-системы, имеющие аналитическую чувствительность не ниже 0,1 нг/мл. Другие антигены вируса гепатита В и антитела к ним определяют методом ИФА

Разработаны и внедрены в клиническую практику надежные молекулярно-биологические методы, в частности, ПЦР, позволяющая выявить ДНК HBV в крови, в ткани печени и в других тканях организма. Наличие ДНК вируса гепатита В в сыворотке крови, лимфоцитах, клетках печени указывает на репликацию HBV, являясь иногда единственным маркером в случае ее особой формы - скрытой HBV-инфекции. Индикация HBV ДНК также позволяет диагностировать гепатит, вызванный мутантными штаммами HBV, при которых не выявляются другие маркеры - HBeAg-антиген, HBs-антиген и т.д. Исследование крови на наличие антигенов и антител в сочетании с молекулярно-генетическими методами в динамике болезни позволяет не только констатировать наличие HBV-инфекции, но и различать острую инфекцию (HBsAg в сочетании с анти-HBc IgM) от хронической (HBsAg в сочетании с анти-HBc IgG), судить о выздоровлении и сформировавшемся протективном иммунитете (анти-HBs более 10 МЕ/л), регистрировать сероконверсию - HBeAg/анти-HBe), выявить вирусемии (наличие ДНК HBV в крови), определить форму хронического гепатита В (HBeAg-негативный или HBeAg-позитивный), судить об эффективности проводимой терапии.

Стандартизация количественных методов определения ДНК HBV в сыворотке крови привела к появлению Международных Единиц (МЕ). МЕ не отражают истинного количества вирусных частиц (копий ДНК) в образце плазмы крови; в зависимости от используемой тест-системы 1 МЕ/мл соответствует различному содержанию вирусных частиц (2 - 7 копий/мл). Если соотношение копии/МЕ для тест-системы не определено, для ориентировочного пересчета принято использовать усредненный коэффициент, равный 5 (1 МЕ=5 копий вирусной ДНК). Таким образом, 100000 копий/мл (105 копий/мл) равняются приблизительно 20000 МЕ/мл (2x104МЕ/мл). На современном этапе для выявления ДНК HBV в крови наиболее перспективным является

Таблица № 4. Лабораторные показатели и морфологическая характеристика хронической HBV-инфекции в зависимости от фазы течения заболевания и HBe-статуса пациента.

Фаза хронической HBV-инфекции	Активность АЛТ	Гистология печени	Уровень ДНК ВГВ	HBe Ag	HBs Ag
Иммунотолерантная фаза	Норма или минимально повышена	Минимальная активность Минимальный фиброз	Высокий (108–1011 копий/мл)	+	+
HBeAg-позитивный хронический ГВ	Повышена	Степень активности гепатита выше минимальной с различной степенью выраженности фиброза	Высокий (106–1010 копий/мл)	+	+
HBeAg-негативный ХГВ	Повышена постоянно или носит волнообразный характер	Степень активности гепатита выше минимальной с различной степенью выраженности фиброза	Средний, часто волнообразный (103–1010 копий/мл)	–	+
Неактивное носительство HBsAg	Норма	Минимальная активность гепатита или ее отсутствие, минимальный фиброз	Низкий или неопределяемый	–	+

использование тест-систем на основе ПЦР с детекцией сигнала в режиме реального времени (Real-time PCR). Такие тест-системы как правило обладают оптимальными аналитическими характеристиками: наиболее широким линейным диапазоном измерений (для количественной оценки вирусной нагрузки) от 10-100 МЕ/мл до 10⁸-10¹⁰ МЕ/мл, высокой аналитической чувствительностью (10-100 МЕ/мл) и специфичностью.

Морфологическая (гистологическая) диагностика хронического гепатита В

Биопсия печени. Показанием к ПБП является определяемый уровень виремии HBV, наличие РНК HDV в крови (ХГВ с дельта агентом) и наличие РНК HCV в крови (хронический гепатит микст – В+С или В+С+Д) у пациента хроническим гепатитом В. Биопсия печени проводится для уточнения диагноза (степени активности гепатита и стадии фиброза у пациента ХГВ), выявления показаний к лечению.

Активность воспалительного процесса и выраженность фиброза – две основные гистологические характеристики, которые учитываются при принятии решения о необходимости противовирусной терапии пациента ХГВ. С точки зрения морфологии печени «**неактивное носительство HBsAg**» можно определить как персистирующую HBV-инфекцию с минимально выраженным воспалительно-некротическим процессом в печени отсутствием фиброза, **хронический гепатит** как некрозо-воспалительный процесс в печени выше минимальной активности с формированием той или иной стадии фиброза и **цирроз печени** как 4-ю стадию фиброза. Как степень активности, так и стадия гепатита оценивается по трем основным системам полуколичественной оценки METAVIR, Knodell, Ishak, (см. приложения Таблица №№5.1. и 5.2.).

При отсутствии возможности провести пункционную биопсию печени (ПБП), точный диагноз и показания к назначению специфической терапии ХГВ устанавливаются с учетом данных комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования: уровень активности АлАТ, количество тромбоцитов крови, показатели общего белка и белкового спектра, УЗИ печени, неинвазивных методов исследования фиброза печени, а так же уровни ДНК HBV в крови (вирусной нагрузки).

Критерии диагноза при наличии у пациента хронической HBV-инфекции.

- Биохимические показатели крови (уровень активности АлАТ и АсАТ);
- Результаты вирусологических тестов (определение ДНК HBV методом ПЦР качественным и количественным методом («вирусная нагрузка»));
- Результаты морфологического исследования биоптата печени

Согласно современным представлениям:

Критерии бессимптомного носительства HBsAg является сочетание ряда признаков: персистенция HBsAg в течение 6 мес и более при отсутствии серологических маркеров репликации HBV (HBeAg, анти-HBcore IgM), нормальные показатели печеночных трансаминаз, отсутствие гистологических изменений в печени или картина хроничес-

кого гепатита с минимальной некрозо-воспалительной активностью (ИГА 0-3) и неопределяемый уровень ДНК HBV методом ПЦР-качественный анализ);

- **критериями хронического гепатита В** являются три основных показателя: морфология печени (индекс гистологической активности 4 и более баллов по Knodell), уровень АлАТ более нормы или волнообразно повышенный, уровень вирусной нагрузки от 10⁴ копий/мл (2000МЕ/мл) и выше;

- **критериями наличия цирроза печени в исходе ХГВ** является морфологическая характеристика биоптата печени (фиброз 4 стадии) или клинико-лабораторная картина цирроза печени (наличие вторичных печеночных знаков, тромбоцитопения, активность АсАТ превышающая АлАТ, снижение альбумина крови менее нормы), наличие портальной гипертензии, подтвержденной данными УЗИ (расширение портальной или селезеночной вены) и ЭГДС (варикозное расширение вен пищевода).

Лабораторный и инструментальный мониторинг

Неактивные носители HBsAg. Неактивные носители HBsAg не нуждаются в противовирусной терапии вследствие минимального поражения печени и целью лабораторного мониторинга является контроль за уровнем виремии, активностью АлТ и скринингом на наличие маркеров опухолевого роста, что позволяет контролировать течение хронической HBV-инфекции.

Хронический гепатит В. Пациенты хроническим гепатитом В нуждаются в противовирусной терапии при определенном сочетании лабораторных показателей и результатов морфологического исследования биоптата печени. Целью мониторинга лабораторных показателей и результатов инструментального обследования является выявление кандидатов для лечения среди пациентов гепатитом В и оценка эффективности и безопасности лечения, если оно назначено больному.

Цирроз печени в исходе ХГВ. Все пациенты циррозом печени в исходе ХГВ нуждаются в противовирусной терапии и при наличии декомпенсированного цирроза печени в трансплантации печени. Целью мониторинга лабораторных показателей и результатов инструментального обследования является оценка эффективности лечения и выявление кандидатов для трансплантации печени.

Лабораторный мониторинг особых групп пациентов с наличием хронической HBV-инфекции

При ведении пациентов хроническим гепатитом В с дельта агентом, целью мониторинга лабораторных показателей является выявление показаний к лечению (наличие РНК HDV в крови) и оценка эффективности и безопасности противовирусной терапии. При ведении пациентов хроническим гепатитом В с наличием маркеров HCV-инфекции или хроническим гепатитом В с дельта агентом, целью мониторинга лабораторных показателей является выявление показаний к лечению (наличие РНК HDV в крови, РНК HCV) и оценка эффективности и безопасности противовирусной терапии.

Таблица № 7. Рекомендуемые диагностические тесты и кратность обследования лабораторными и инструментальными методами пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита В.

Показатели	Кратность обследования*	Кратность обследования**	Примечания
АсАТ, АлАТ, общий анализ крови развернутый, билирубин общий и фракции	1 раз в 6–12 мес.	Ежемесячно	Кратность обследования может определяться индивидуально в зависимости от клинико-биохимической картины заболевания, предшествующих показателей, наличия цирроза печени и сопутствующих заболеваний
Протромбиновый индекс Общий белок и фракции Железо, Глюкоза Амилаза Холестерин Гаммаглобулинтранспептидаза Щелочная фосфатаза	1 раз в 6 мес. 1 раз в 6–12 мес.	1 раз в 6 мес. 1 раз в 6–12 мес.	
Группа крови и резус-фактор	однократно	однократно	Обязательная лабораторная диагностика при обследовании
Мочевина, креатинин, мочевая кислота, медь крови и мочи, натрий, калий, ферритин, церулоплазмин	1 раз в год	1 раз в 3–6 мес*	* Если терапия проводится нуклеозидными аналогами – для адефовира и тенофовира. Кратность обследования определяется предшествующим уровнем показателя
А-фетопроtein Аутоантитела *** Гормоны щитовидной железы	1 раз в 6 мес однократно	1 раз в 6 мес 1 раз в 3–6 мес*	Кратность обследования определяется предшествующим уровнем показателя * в случае проведения противовирусной терапии *Если терапия проводится препаратами интерферона. Кратность обследования определяется предшествующим уровнем показателя
HBsAg анти-HDV-суммарные▲ анти-HCV▲ анти-ВИЧ-1,2	1 раз в 12 мес*	1 раз в 12 мес*	* Обследование на HBsAg проводится для исключения спонтанного (или вызванного лечением) исчезновения HBsAg и в случае утраты HBsAg, контроль анти-HBs ▲Обследование на анти- HDV-суммарные и анти-HCV проводится для исключения острого гепатита D и С в случае ферментативного обострения
HbeAg анти-HBeAg	1 раз в 12 мес	1 раз в 6–12 мес*	Проводится однократно, и если после первого обследования диагностируется Hbe-негативный ХГВ далее повторяется в случае ферментативного обострения. Если HBeAg-позитивный ХГВ – 1 раз/12 мес контроль HBeAg/анти-HBeAg. *Если в результате лечения достигнута сероконверсия HBeAg/ анти-HBe в последующем контроль HBeAg проводится только в случае возврата виремии и ферментативного обострения
ДНК ВГВ качественный анализ	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес	При выявлении ДНК ВГВ на фоне лечения (в начале терапии 1 раз в 12 нед, а после достижения авиремии или использовании препаратов с высоким генетическим барьером 1 раз в 6 мес) следует провести количественный анализ ДНК ВГВ, так как в данном случае следует рассматривать вопрос о резистентности к лечению ▲Количественный анализ не проводится, если результат качественного анализа отрицательный
ДНК ВГВ количественный анализ	1 раз в 12 мес▲	1 раз в 6 мес*	*На фоне лечения, как аналогами нуклео(т)зидов, так и препаратами интерферона, иммуноглобулинами. После окончания курса лечения интерфероном и последующего шестимесячного периода наблюдения контроль осуществляется 1 раз в год в случае достижения ремиссии заболевания

Показатели	Кратность обследования*	Кратность обследования**	Примечания
УЗИ органов брюшной полости	1 раз в 6-12 мес	1 раз в 6–12 мес	При циррозе печени и при циррозе печени в фазе декомпенсации кратность обследования зависит от клинической ситуации и может быть большей при необходимости исключения асцита
Копрограмма, анализ кала на скрытую кровь Общий анализ мочи	однократно 1 раз в 6 мес	однократно и по показаниям 1 раз в 6 мес.	Обязательное лабораторное обследование при подозрении или при наличии вирусного гепатита Обязательное лабораторное обследование при подозрении или при наличии вирусного гепатита и при проведении противовирусной терапии
Иммуноглобулины сыворотки крови А, М, G	однократно	1 раз в 6 мес.	При снижении белковосинтетической функции печени, при длительной терапии интерферонами и аналогами нуклеозидов, а также при первичной диагностике вирусного гепатита
ФГДС	1 раз в 12 мес	1 раз в 12 мес.	При наличии признаков портальной гипертензии по данным УЗИ и/или диагностированном ВРВП, исследование может повторяться чаще для исключения угрозы кровотечения из ВРВП.
ЭРХПГ, КТ	однократно	1 раз в 12 мес.	Дополнительные методы диагностики при дифференциальном поиске
Биопсия печени с последующим морфологическим исследованием пунктата	В первые 6–12 мес наблюдения пациента	В первые 6 мес наблюдения пациента	Биопсия печени проводится всем пациентам с уровнем виремии более 2000 МЕ
Консультация специалистов	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес	Обязательно – гастроэнтеролог-гепатолог, инфекционист, иммунолог; Дополнительно (по показаниям) – дерматовенеролог, офтальмолог, уролог, гинеколог, хирург и др.
* при динамическом наблюдении пациента в отсутствие антивирусной терапии; ** в случае проведения противовирусной терапии; *** антигладкомышечные, антимитохондриальные и антинуклеарные антитела (если исследования на вирусные маркеры отрицательные и имеется подозрение на аутоиммунный гепатит и первичный билиарный цирроз печени)			

Таблица № 8. Рекомендуемые диагностические тесты и кратность обследования лабораторными и инструментальными методами пациентов хроническим гепатитом В с дельта агентом (хронический гепатит дельта) и пациентов хроническим гепатитом смешанной этиологии (HBV+HCV или HBV+HCV+HDV)

Показатели	Кратность обследования*	Кратность обследования**	Примечания
АсАТ, АлАТ, общий анализ крови развернутый, билирубин общий и фракции	1 раз в 6–12 мес.	Ежемесячно	Кратность обследования может определяться индивидуально в зависимости от клинико-биохимической картины заболевания, предшествующих показателей, наличия цирроза печени и сопутствующих заболеваний.
Протромбиновый индекс	1 раз в 6 мес.	1 раз в 12 мес.*	
Белковые фракции Железо, глюкоза, амилаза, холестерин, ГТП	1 раз в 6–12 мес.	1 раз в 6–12 мес	
Мочевина крови Креатинин	1 раз в год	1 раз в 12 мес	Кратность обследования определяется предшествующим уровнем показателя
А-фетопроtein Аутоантитела***	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	Кратность обследования определяется предшествующим уровнем показателя * В случае проведения противовирусной терапии

Показатели	Кратность обследования*	Кратность обследования**	Примечания
<p>Гормоны щитовидной железы</p> <p>HBsAg анти-HDV-суммарные▲ анти-HCV▲ анти-ВИЧ-1,2▲</p> <p>HbeAg анти-HBeAg</p> <p>ДНК ВГВ качественный анализ</p>	<p>1 раз в 12 мес*</p> <p>1 раз в 12 мес.*</p> <p>1 раз в 12 мес*</p>	<p>1 раз в 3–6 мес.*</p> <p>1 раз в 12 мес*</p> <p>1 раз в 12 мес.*</p> <p>1 раз в 12 мес.*</p>	<p>* Если терапия проводится препаратами интерферона. Кратность обследования определяется предшествующим уровнем показателя</p> <p>* Обследование на HBsAg проводится для исключения спонтанного (или вызванного лечением) исчезновения HBsAg и в случае утраты HBsAg, рекомендуется контроль анти-HBs</p> <p>▲Обследование на анти-HDV-суммарные проводится двукратно для верификации диагноза, обследование на анти-HCV и анти-ВИЧ проводится для исключения суперинфицирования вирусом гепатита С и ВИЧ</p> <p>В случае выявления HBeAg далее рекомендуется ежегодный контроль данного показателя для констатации сероконверсии, если она наступила спонтанно или в результате лечения</p> <p>Исследование повторяется только в случае положительного теста при первичном обследовании</p>
<p>ДНК ВГВ количественный анализ</p>	<p>1 раз в 12 мес▲</p>	<p>1 раз в 6 мес*</p>	<p>▲Количественный анализ не проводится, если результат качественного анализа отрицательный</p> <p>*После окончания курса лечения интерфероном и последующего шестимесячного периода наблюдения контроль осуществляется 1 раз в год в случае достижения ремиссии заболевания.</p>
<p>РНК HDV качественный анализ</p> <p>РНК HCV качественный анализ</p>	<p>1 раз в 12 мес</p> <p>1 раз в 12 мес</p>	<p>1 раз в 12 мес▲</p> <p>1 раз в 12 мес</p>	<p>▲После окончания курса лечения интерфероном и последующего шестимесячного периода наблюдения контроль осуществляется 1 раз в год для подтверждения или исключения ремиссии заболевания.</p> <p>▲После окончания курса лечения комбинацией интерферона и рибавирина и последующего шестимесячного периода наблюдения контроль осуществляется 1 раз в год в течение 2-х лет в случае достижения ремиссии заболевания.</p>
<p>УЗИ органов брюшной полости</p>	<p>1 раз в 6–12 мес</p>	<p>1 раз в 6–12 мес</p>	<p>При циррозе печени и при циррозе печени в фазе декомпенсации кратность обследования зависит от клинической ситуации и может быть большей при необходимости исключения асцита</p>
<p>ФГДС</p>	<p>1 раз в 12 мес</p>	<p>1 раз в 12 мес</p>	<p>При наличии признаков портальной гипертензии по данным УЗИ и/или диагностированном ВРВП, исследование может повторяться чаще для исключения угрозы кровотечения из ВРВП.</p>
<p>Биопсия печени с последующим морфологическим исследованием пунктата</p>	<p>однократно в начале наблюдения пациента*</p>	<p>по клиническим показаниям</p>	<p>*Допустимо повторять биопсию печени не ранее чем через 2–3 года от начала лечения, если клиническая ситуация требует подтверждения улучшения или ухудшения гистологии печени, исключения ЦП.</p>
<p>* при динамическом наблюдении пациента в отсутствие противовирусной терапии;</p> <p>** в случае проведения противовирусной терапии;</p> <p>*** антигладкомышечные, антимиохондриальные и антинуклеарные антитела (если исследования на вирусные маркеры отрицательные и имеется подозрение на аутоиммунный гепатит и первичный билиарный цирроз печени) + см. Табл. 7</p>			

Показания для проведения противовирусной терапии

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации по изучению печени (EASL Clinical Practice Guidelines 2009), показания к лечению базируются на комбинации трех показателей определяющих прогрессию заболевания:

- уровень вирусной нагрузки
- сывороточная активность АЛТ
- гистологически установленная степень активности и стадия гепатита

Пациенту рекомендуется противовирусная терапия при наличии следующих условий:

- уровень ДНК HBV в крови более 10000 копий/мл (2,000 МЕ/мл)
- и/или активность АЛТ выше верхней границы нормы
- по результатам ПБП (шкала METAVIR) диагностирована высокая активность гепатита и/или значительно выраженный фиброз (A2* или F2**)

* METAVIR A2 = Knodell \geq 6 баллов и Ishak \geq 7 баллов

**METAVIR F2 = Knodell и Ishak 3 балла

Если недоступно исследование уровня ДНК HBV, но положителен качественный анализ на ДНК HBV, то основными критериями назначения терапии должны быть данные биопсии печени — активный некрозо-воспалительный процесс (A2) и/или стадия фиброза печени 2 и более (A2F2 и более по METAVIR). Необходимо учитывать повышение уровня АЛТ (при отсутствии иных, кроме HBV-инфекции, причин для повышения АЛТ по данным биопсии печени и других специальных исследований). Нормальные значения АЛТ при наличии фиброза печени 2-3 стадии и положительном тесте на ДНК HBV, не являются препятствием для назначения противовирусной терапии. При отсутствии данных о гистологических результатах биопсии печени и уровне ДНК HBV назначение противовирусной терапии нецелесообразно. Пациента следует направить для полного обследования в медицинские учреждения, располагающие необходимыми методиками.

Противовирусная терапия хронического гепатита В

В России для лечения ХГВ зарегистрированы пегилированный ИФН (ПЭГ-ИФН) α 2a, α 2b, ИНФ α -2a или α -2b короткого действия, ламивудин, энтекавир, телбивудин.

У каждой группы противовирусных препаратов, применяемых для лечения ХГВ, есть определенные достоинства и недостатки.

Пег-интерфероны демонстрируют наибольшую эффективность при наличии у пациента повышенного уровня АЛТ более 2—3-х норм, выраженного воспаления по данным морфологического исследования печени и уровня вирусемии менее 2×10^6 МЕ/мл. На эффективность лечения влияет генотип вируса (наибольшая эффективность при генотипах А и В, наименьшая — при генотипе D). Преимуществом интерферонотерапии является полное отсутствие генотипической резистентности к

лечению, максимальная частота достижения сероконверсии HBeAg/анти-HBeAg при HBeAg-позитивном гепатите (30%) и HBs/анти-HBs (5—6%), по сравнению с другими препаратами при определенной стандартной длительности лечения 48 нед. Недостатком является широкий спектр противопоказаний к лечению (в том числе декомпенсированный цирроз печени) и побочных эффектов терапии. Устойчивого вирусологического ответа удается достичь у 30% пациентов закончивших 48 нед лечения.

Преимуществом современных нуклеозидных аналогов (энтекавир, телбивудин) является высокая частота достижения неопределяемого уровня ДНК HBV в крови через 48 нед лечения (быстрое подавление репликации HBV): в 60—67% случаев при HBeAg-позитивном гепатите В и 74—78% случаев при HBe-негативном гепатите В, возможность применения у пациентов циррозом печени (в том числе декомпенсированным). В случае энтекавира показана возможность 90% подавления репликации HBV через 48 нед терапии. Однако, недостатком является неопределенная к настоящему времени длительность лечения HBe—негативного ХГВ, возможность развития генотипической резистентности и необходимость перехода на лечение другим препаратом (при этом риск развития резистентности выше по сравнению с риском у пациентов, ранее не получавших лечение нуклеози(ти)дными аналогами), или необходимость добавление еще одного препарата (комбинированная противовирусная терапия препаратами из группы нуклеозидных и группы нуклеотидных аналогов).

Противовирусная терапия хронического гепатита В

В России для лечения ХГВ зарегистрированы пегилированный ИФН (ПЭГ-ИФН) α 2a, α 2b, ИНФ α -2a или α -2b короткого действия, ламивудин, энтекавир, телбивудин.

У каждой группы противовирусных препаратов, применяемых для лечения ХГВ, есть определенные достоинства и недостатки.

Пег-интерфероны демонстрируют наибольшую эффективность при наличии у пациента повышенного уровня АЛТ более 2—3-х норм, выраженного воспаления по данным морфологического исследования печени и уровня вирусемии менее 2×10^6 МЕ/мл. На эффективность лечения влияет генотип вируса (наибольшая — при генотипах А и В, наименьшая — при генотипе D, однако генотип вируса обладает меньшим предсказательным фактором успешности лечения по сравнению с уровнем АЛТ и не может определять выбор препарата для начала терапии). Преимуществом интерферонотерапии является полное отсутствие генотипической резистентности к лечению, недостатками — широкий спектр противопоказаний к лечению (в том числе декомпенсированный цирроз печени) и побочных эффектов терапии.

Преимуществом современных нуклеозидных аналогов (энтекавир, телбивудин) является высокая частота достижения неопределяемого уровня ДНК HBV в крови через 48 нед лечения (быстрое подавление репликации HBV) в 60—67% случаев при HBeAg-позитивном гепатита В и 74—78% случаев при HBeAg-негативном

гепатите В, возможность применения этих препаратов у пациентов циррозом печени (в том числе декомпенсированным). К недостаткам можно отнести неопределенную к настоящему времени длительность лечения НВеАg-негативного ХГВ, возможность развития генотипической резистентности и необходимость перехода на лечение другим препаратом (при этом риск развития резистентности выше по сравнению с риском у пациентов, ранее не получавших лечение нуклеози(ти)дными аналогами), а также добавления еще одного препарата (комбинированная противовирусная терапия препаратами из группы нуклеозидных и группы нуклеотидных аналогов).

Лечение хронического НВеАg-положительного хронического гепатита В

Основной целью лечения НВеАg-положительного ХГВ является достижение сероконверсии по НВеАg, неопределяемого (современными методами) уровня ДНК НВV и нормализация уровня АЛТ.

Лечение НВеАg-положительного хронического гепатита В возможно препаратами стандартного и пегилированного интерферонов и аналогами нуклеозидов.

1. Стандартный интерферон применяется в дозе 5 млн ЕД ежедневно или в дозе 10 млн ЕД через день в течение 16 нед.

2. ПЭГ-ИФН применяется в течение 48 нед в стандартных дозах 1 раз в нед. При применении Пег-интерферонов устойчивого ответа удается достигнуть у 25–30% пациентов. В случае отсутствия ответа на лечение или рецидива после его окончания возможно длительное лечение нуклеозидными аналогами (предпочтительнее применение препарата с высоким генетическим барьером к резистентности (энтекавир), так как при НВеАg-положительном гепатите, как правило, уровень вирусемии очень высок).

3. Нуклеози(ти)дные аналоги: энтекавир (Бараклюд), телбивудин (Себиво), ламивудин (Зеффикс).

Длительность лечения нуклеозидными аналогами хронического НВеАg-положительного гепатита В определяется НВеАg-статусом пациента на фоне лечения. В том случае, если удалось достигнуть сероконверсии, рекомендуется продолжить лечение после ее наступления (консолидирующая терапия) в течение 24–48 нед (48 нед предпочтительно) и затем, если сохраняется неопределяемый уровень вирусемии, возможна отмена противовирусной терапии. Если на фоне лечения сероконверсии не удается достигнуть, но сохраняется неопределяемый уровень вирусемии, лечение рекомендуется продолжать неопределенно долгий период, так как отмена препарата может привести к вирусологическому и биохимическому обострению.

Лечение хронического НВеАg-негативного хронического гепатита В

Основной целью терапии НВеАg-негативного гепатита В являются клиренс ДНК НВV и нормализация активности АЛТ. Лечение НВеАg-негативного хронического гепатита В возможно препаратами пегилированного интерферона и аналогами нуклеози(ти)дов.

1. ПЭГ-ИФН и стандартный интерферон применяются в течение 48 нед. Кратность применения и дозы аналогичны таковым при НВеАg-положительном ХГВ. В случае отсутствия ответа на лечение или рецидива после его окончания возможно длительное лечение нуклеозидными аналогами (предпочтительнее применение энтекавира (бараклюд) вследствие максимально высокого генетического барьера к развитию резистентности у данного препарата).

2. Нуклеозидные аналоги: энтекавир, телбивудин или ламивудин. Длительность лечения нуклеозидными аналогами при НВеАg-негативном хроническом гепатите В в настоящее время не определена и возможны различные подходы:

— до наступления клиренса НВsАg (частота клиренса НВsАg составляет в среднем 2–5% в течение 2–4 лет лечения)

— пожизненная терапия (недостатки: неизвестна безопасность, высокая стоимость лечения, неизвестен риск развития лекарственной резистентности)

— на протяжении 2–3 лет после наступления авиремии (при этом сохраняется риск рецидива заболевания, частота которого пока не определена).

Особенности лечения препаратами отдельных групп

Лечение интерферонами (пэгинтерфероном) α2a (Пегасис®) проводят в течение 48 нед в дозе 180 мкг 1 раз в неделю подкожно. Пэгинтерферон α2b (ПегИнтрон®) вводят в дозе 0,5 или 1,0 мкг/кг 1 раз в неделю в течение от 24 до 52 нед. Дозу выбирают с учетом предполагаемых эффективности и безопасности. Лечение препаратами пегилированного интерферона к настоящему времени демонстрирует максимальную частоту достижения сероконверсии НВеАg/анти-НВеАg при НВеАg-положительном гепатите (30%), сероконверсии НВsАg/анти-НВs (3–4%), устойчивого вирусологического ответа (30%) после отмены лечения по сравнению с другими группами препаратов при определенной стандартной длительности лечения 48 нед. В течение периода лечения неопределяемого уровня вирусемии удается достигнуть у 25% и 63% пациентов, нормализации уровня АЛТ у 38% и 39% пациентов при НВеАg-положительном и НВеАg-негативном ХГВ, соответственно. Улучшение гистологии печени регистрируется у 52% и 48% пациентов закончивших 48 нед лечения при НВеАg-положительном и НВеАg-негативном ХГВ, соответственно.

Лечение ламивудином (Зеффикс®) проводят в дозе 100 мг ежедневно per os. Ламивудин характеризуется хорошим профилем безопасности. У пациентов НВеАg-положительным хроническим ВГВ удается достичь сероконверсии НВеАg/анти-НВеАg в 16–18% случаев в течение года терапии и в 27% случаев при применении этого препарата в течение 2 лет. Улучшение гистологической картины печени зафиксировано независимо от сероконверсии приблизительно у 50% пациентов уже через год от начала терапии. Комбинированная терапия интерфероном и ламивудином не показала преимуществ перед монотерапией пегилированными интерферонами по частоте развития устойчивого вирусологического ответа. Существенный недостаток

терапии ламивудином — высокая вероятность развития генотипической резистентности к препарату (17—30% через 2 года).

Лечение энтекавиром (Бараклюд®) проводят в дозе 0,5 мг ежедневно per os у пациентов ранее не получавших лечение аналогами нуклеозидов. Для пациентов с развившейся резистентностью или рефрактерностью к ламивудину или телбивудину лечение проводят в дозе 1,0 мг ежедневно. Энтекавир характеризуется хорошим профилем безопасности. Энтекавир эффективно и быстро подавляет репликацию HBV в течение 48 нед лечения (67% и 90% эффективности при HBeAg-позитивном и HBeAg-негативном хроническим ВГВ, соответственно). Частота достижения нормализации АлАТ при HBeAg-позитивном и HBeAg-негативном хроническим ВГВ составляет 68% и 78% соответственно. Гистологический ответ регистрируют у 70%-72% пациентов при HBe-позитивном и HBeAg-негативном хроническом гепатите В уже через 48 нед лечения. Частота сероконверсии HBeAg/анти-HBeAg через год терапии — 21%, но повышается до 31% при продолжении лечения до 2-х лет. Существенным преимуществом энтекавира служит низкая вероятность развития резистентности к лечению (1,2% через 6 лет терапии). Однако у пациентов, которым энтекавир назначен вследствие уже развившейся резистентности к ламивудину или телбивудину, риск развития генотипической резистентности к энтекавиру повышается до 6% и 15% через год и два года терапии, соответственно.

Лечение телбивудином (Себиво®) проводят в дозе 600 мг ежедневно per os. Телбивудин характеризуется хорошим профилем безопасности. Телбивудин характеризуется эффективным подавлением репликации HBV в течение 48 нед лечения (60% и 88% эффективности при HBeAg-позитивном и HBeAg-негативном хроническим ВГВ соответственно и с более чем 70% эффективностью формирования биохимической ремиссии при той и другой форме хронического ВГВ). Гистологический ответ регистрируют у 65—67% пациентов при HBeAg-позитивном и HBeAg-негативном хроническом ВГВ. Частота сероконверсии HBeAg/анти-HBeAg через год терапии — 23%, но повышается до 29,6% при продолжении лечения до 2-х лет. Риск развития резистентности к телбивудину существенно меньше, чем к ламивудину, но выше, чем при лечении энтекавиром (11—25% через 2 года терапии при HBeAg-негативном и HBeAg-позитивном ХГВ, соответственно).

Противопоказания для проведения противовирусной терапии

Противопоказания к лечению интерфероном

Противопоказания к противовирусной терапии интерфероном обусловлены побочными действиями данного препарата и в основном сводятся к состояниям,

* одинаково при лечении ламивудином, телбивудином и энтекавиром (таблица 10); допустимо применение при беременности, однако необходимо тщательно взвесить соотношение польза-риск при назначении препарата. Женщинам, которым назначена терапия ламивудином или телбивудином следует отказаться от кормления грудью.

при которых нельзя осуществлять интерферонотерапию (см. таблицу № 9 в приложении).

Противопоказания к лечению аналогами нуклеозидов

1. Повышенная чувствительность к конкретному нуклеозидному аналогу или любому другому компоненту препарата. 2. Возраст до 18 лет. 3. Беременность и лактация *

Нуклеозидные аналоги следует с осторожностью применять при нарушении функции почек, пациентам после трансплантации печени, пациентам пожилого возраста.

Лечение энтекавиром

Таблица №10. Рекомендуемые дозы энтекавира у пациентов ХГВ с почечной недостаточностью

Клиренс креатинина (мл/мин)	Пациенты, ранее не получавшие нуклеозидные препараты	Резистентные к ламивудину пациенты
>50	0,5 мг один раз в день	1,0 мг один раз в день
30—< 50	0,5 мг каждые 48 ч	1,0 мг каждые 48 ч
10—< 30	0,5 мг каждые 72 ч	1,0 мг каждые 72 ч
<10 Гемодиализ * или длительный амбулаторный перитонеальный диализ	0,5 мг каждые 5—7 дней	1,0 мг каждые 5—7 дней

* Энтекавир следует принимать после сеанса гемодиализа. У пациентов с печеночной недостаточностью коррекция дозы энтекавира не требуется.

Лечение телбивудином

У пациентов с нарушениями функции почек при клиренсе креатинина >50 мл/мин коррекция дозы не требуется. У пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин необходима корреляция интервала между приемами, как показано в таблице № 11, 12.

Таблица №11. Рекомендуемые дозы телбивудина у пациентов ХГВ с почечной недостаточностью

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза Себиво
>50	600 мг 1 раз/сут
30—49	600 мг каждые 48 ч
< 30 (состояние, не требующее проведения гемодиализа)	600 мг каждые 72 ч
Терминальная стадия заболевания почек	600 мг каждые 96 ч

Лечение ламивудином. У пациентов с нарушениями функции почек умеренной и тяжелой степени тяжести концентрации ламивудина в сыворотке возрастают из-за снижения его почечного клиренса. Поэтому пациентам с КК менее 50 мл/мин дозу препарата рекомендуется снижать. Пациентам находящимся

на гемодиализе следует принимать телбивудин после проведения сеанса гемодиализа (таблица 12).

Противопоказания к лечению ламивудином:

С осторожностью следует применять ламивудин у пациентов с почечной недостаточностью, панкреатитом (в т.ч. в анамнезе), периферической нейропатией (в т.ч. в анамнезе). У пациентов с нарушениями функции почек умеренной и тяжелой степени тяжести концентрации ламивудина в сыворотке возрастают из-за снижения его почечного клиренса. Поэтому пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин дозу препарата рекомендуется снижать.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Начальная доза раствора для приема внутрь	Поддерживающая доза
от 30 до <50	20 мл (100 мг)	10 мл (50 мг)
от 15 до <30	20 мл (100 мг)	5 мл (25 мг)
от 5 до <15	7 мл (35 мг)	3 мл (15 мг)
<5	7 мл (35 мг)	2 мл (10 мг)

Критерии эффективности лечения ХГВ

Лечение считается эффективным, если достигается:

- ремиссия болезни; первичная ремиссия — нормализация АсАТ и АлАТ в ходе лечения, подтвержденная повторными исследованиями с интервалом в 1 мес; стабильная ремиссия — нормальный уровень АсАТ и АлАТ удерживается в течение 6 мес после лечения; длительная ремиссия — нормальный уровень АсАТ и АлАТ удерживается в течение 2 лет после лечения;
- отсутствие ремиссии — случаи, при которых продолжительная динамика в отношении АсАТ и АлАТ отсутствует в ходе 3-месячного лечения;
- рецидив — повторное повышение уровня АсАТ и АлАТ после наступления ремиссии;
- стойкое подавление репликации ДНК HBV (снижение концентрации до неопределяемых значений к 24 нед лечения). Наилучшим результатом лечения ХГВ является также исчезновение HBsAg с последующей сероконверсией HBsAg/анти-HBs, что регистрируется крайне редко.

Мониторинг лабораторных показателей на фоне терапии

Лечение интерферонами. У пациентов, получающих терапию интерфероном (как пегилированным, так и стандартным) необходимо контролировать показатели общего клинического анализа крови и активность АсАТ и АлАТ ежемесячно.

Исследование крови на гормоны щитовидной железы необходимо выполнять до начала терапии и контролировать на 12, 24, 36 и 48 нед терапии.

Уровень сывороточной ДНК HBV должен быть исследован на 12-й нед терапии (EASL) для оценки первичного ответа, если к 12-й нед терапии не зарегистрировано снижение уровня ДНК HBV на 1 log₁₀ и более, то лечение интерфероном считается неэффективным и отменяется.

У HBeAg-положительных пациентов, HBeAg и анти-HBeAg должны быть исследованы на 12, 24, 48 нед лечения и через 24 нед после отмены терапии. Сероконверсия по HBeAg в сочетании со снижением уровня ДНК HBV ниже 2000МЕ (104 копий/мл) расценивается как достижение эффекта терапии. Неопределяемый уровень ДНК HBV в период наблюдения после отмены терапии считается оптимальным ответом на лечение и ассоциируется с высоким шансом на исчезновение из крови HBsAg. Наличие HBsAg в крови должно контролироваться с интервалом в 6 мес после сероконверсии по HBeAg, если тест на ДНК HBV негативен.

У HBeAg-негативных пациентов мониторинг эффективности терапии аналогичен. Снижением уровня ДНК HBV ниже 2000МЕ (103 копий/мл), как правило, ассоциируется с ремиссией заболевания. Неопределяемый уровень ДНК HBV в период наблюдения после отмены терапии считается оптимальным ответом на лечение и ассоциируется с высоким шансом на исчезновение из крови HBsAg. Наличие HBsAg в крови должно контролироваться с интервалом в 6 мес, если тест на ДНК HBV негативен.

Все пациенты, получающие лечение интерфероном должны быть обследованы на наличие известных побочных эффектов интерферонотерапии (цитопении, нарушение функции щитовидной железы, развитие депрессии, потеря веса, аллопеция и т.д.). В случае развития, выраженных побочных эффектов терапии, решение об отмене терапии рассматривается индивидуально в каждом конкретном случае и принимается коллегиально (заклучения дерматолога, иммунолога, эндокринолога, терапевта и т.д.).

Длительное лечение аналогами нуклеозидов

Уровень сывороточной ДНК HBV должен быть исследован на 12, 24-й нед терапии для оценки первичного ответа, если к 12 и 24-й нед терапии не зарегистрирован неопределяемый уровень ДНК HBV, то в случае лечения энтекавиром допускается продолжение лечения до 48 нед, если уровень ДНК HBV снизился до 4 log₁₀ (104 копий/мл). Если лечение проводится ламивудином или телбивудином, то наличие определяемого уровня ДНК HBV (положительный качественный анализ на наличие ДНК HBV в крови), то ситуация расценивается как высокий риск развития резистентности к лечению и если вирусная нагрузка не превышает 20 000 МЕ/мл (105 копий/мл) возможна его замена на энтекавир. Если на фоне лечения телбивудином на 24-й нед терапии ДНК HBV в крови не определяется, то риск резистентности расценивается, как минимальный и терапия может быть продолжена. Сероконверсия по HBeAg в сочетании со снижением уровня ДНК HBV ниже 2000МЕ (104 копий/мл) расценивается как достижение эффекта терапии.

Диагностика резистентности к аналогам нуклеозидов

Возникновение резистентности следует подозревать в случаях:

- повышения активности АЛАТ на фоне противовирусной терапии, выше значений достигнутых в процессе лечения;
- субоптимального ответа на лечение (обнаружение ДНК вируса методом РТ-ПЦР на 24 нед лечения ламивудином или телбивудином или на 48 нед лечения энтекавиром или тенофовиром) с интервалом в 1 мес;
- увеличения вирусной нагрузки в процессе лечения на $1 \log_{10}$ МЕ/мл по сравнению с предыдущим минимальным значением, подтвержденного как минимум двумя определениями.

Если у пациента диагностирована резистентность к лечению нуклеозидными аналогами, то дальнейшая тактика лечения определяется коллегиально в условиях специализированного гепатологического центра, куда необходимо направить пациента не прерывая текущую терапию.

Лечение хронического гепатита В у пациентов с микст-инфекцией ВГВ/ВГС

Стратегия и тактика лечения при микст-инфекции ВГВ/ВГС окончательно не разработана. Учитывая, что пегилированный ИФН ПЭГ-ИФН эффективен и зарегистрирован для лечения как ХГВ, так и ХГС, он рассматривается в качестве препарата первой линии у пациентов с микст-инфекцией.

Тактика лечения определяется спектром выявляемых маркеров HBV— и HCV-инфекции при наличии хронического гепатита смешанной этиологии. У пациентов с преимущественной репликацией HCV (РНК HCV+, ДНК HBV-) или доказанной репликацией и HCV и HBV (РНК HCV+, ДНК HBV+) рекомендуется лечение по программе хронического гепатита С (ПЭГ-ИФН + рибавирин в течение 48 нед). В ряде случаев после стойкой элиминации вируса гепатита С и прекращения лечения у первой категории пациентов может наблюдаться реактивация HBV-инфекции (вследствие устранения ингибирующего действия вируса гепатита С), данная ситуация может потребовать назначения пациенту нуклеозидных аналогов. У пациентов с выявлением репликативной активности только HBV (ДНК HBV+, РНК HCV-) рекомендуется монотерапия ПЭГ-ИФН в течение 48 нед.

Лечение ХГВ с дельта агентом

ХГВ с дельта агентом характеризуется, как правило, неуклонно прогрессирующим течением и возможностью быстрого (в течение 10 лет) формирования цирроза печени, в связи с чем большинству пациентов показана противовирусная терапия. Эффективность лечения показана только на фоне лечения интерфероном.

Целесообразность назначения ИФН-терапии определяется индивидуально для каждого пациента только после исследования маркеров фазы репликации как HDV, так и HBV. ИФН-терапия предусматривает вве-

дение больших доз стандартного интерферона (5—10 млн МЕ в день) трижды в неделю длительным курсом (не меньше 12 мес) или терапию пегиллированными интерферонами в стандартных для ХГВ дозах. Оценка эффективности проводится не ранее чем через 24—48 нед лечения и оценивается по наличию или отсутствию РНК HDV в крови или ее урону в крови. При плохой переносимости интерферонотерапии допустимо снижение дозы интерферона или подбор индивидуальной дозы в каждом конкретном случае.

Лечение пациентов с острой печеночной недостаточностью в случае реактивации HBV-инфекции

Лечение острой печеночной недостаточности, вызванной реактивацией HBV-инфекции предусматривает посиндромное патогенетическое лечение с заместительной и дезинтоксикационной целью, лечение нуклеозидными аналогами, ортотопическую трансплантацию печени.

Эффективность лечения нуклеозидными аналогами фульминантной формы гепатита В строго не доказана, однако этиологически и патогенетически обоснована.

Лечение нуклеозидными аналогами следует начинать при снижении уровня протромбинового индекса ниже 40%, МНО более 1,5. Преимуществом обладают нуклеозидные аналоги с высокой противовирусной активностью и способностью быстро подавлять репликацию HBV (ламивудин, энтекавир, телбивудин) в стандартной суточной дозировке.

Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию

Пациенты с хроническим вирусным гепатитом В, получающие иммуносупрессивную терапию, являются тем контингентом пациентов, где отношение к традиционным рекомендациям по лечению хронического гепатита В может и должно быть существенно пересмотрено. Ведение таких пациентов должно осуществляться врачами нескольких специальностей. Это чрезвычайно широкий круг конкретных клинических ситуаций, так как маркеры хронического гепатита В могут определяться у пациентов ревматологических, онкогематологических клиник, стационаров, осуществляющих трансплантацию солидных органов. Данный контингент пациентов, как правило, в течение длительного времени получает иммуносупрессивную терапию, жизненно необходимую либо для достижения ремиссии заболевания, либо просто по жизненным показаниям для продления предстоящей продолжительности жизни. Чрезвычайно важен вид и продолжительность предполагаемого иммуносупрессивного лечения. Очевидно, что длительные курсы иммуносупрессивной терапии и вид лечения, осуществляемого комбинацией иммуносупрессивных агентов — два независимых предиктора высокого риска активации хронической HBV — инфекции. Проведенные многоцентровые международные исследования демонстрируют высокий процент реактивации хронического гепатита В у пациентов практически с любым имму-

нологическим профилем маркеров HBV — инфекции: от «простого» носительства HBsAg до изолированного выявления в сыворотке анти — HBcore. Продемонстрировано, что у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями риск реактивации HBV — инфекции в процессе проведения лечения иммуносупрессантами приближается к 80%, значительно ухудшая дальнейшее развитие клинической ситуации, предполагая и развитие, и усугубление гепатотоксичности на фоне продолжающейся курсовой иммуносупрессивной терапии. В связи с этими предпосылками профилактика реактивации хронического гепатита В приобретает очень важное значение. Известно, что у 5 из 7 реципиентов с трансплантированными солидными органами от доноров, в сыворотке крови которых изолированно определяется лишь анти — HBcore, развивается острый гепатит В на фоне проводимой терапии иммуносупрессорами. Таким образом, пациенты с «носительством» HBsAg, изолированным определением анти — HBcore и, тем более пациенты, с маркерами хронического гепатита вне зависимости от степени виремии и являющиеся кандидатами на проведение иммуносупрессивного лечения должны рассматриваться как кандидаты для противовирусной терапии с целью профилактики реактивации хронического гепатита В и минимизации потенциальной гепатотоксичности самой иммуносупрессивной терапии.

Отдельный вопрос противовирусного лечения хронического гепатита В — назначение альфа — ИФН, как коротких, так и пегилированных. В обсуждаемой популяции лиц назначение альфа — интерферонов становится весьма проблематичным: наличие фонового соматического заболевания по поводу которого планируется иммуносупрессивное лечение является если не абсолютным противопоказанием, то, по меньшей мере, существенно ограничивает его применение. Невозможно использование интерферонотерапии у пациентов, например, с активной формой болезни Крона, язвенного колита, ревматоидного артрита. Однако, существуют ситуации, когда альфа — интерферон (как правило, стандартный) непосредственно входит в состав иммуносупрессивной терапии (меланомы, гипернефроидный (светлоклеточный) рак почки, некоторые варианты миелолипролиферативных заболеваний). В этих случаях целесообразно с момента старта такой терапии мониторировать вирусную нагрузку и данные биохимических тестов и, если развивается усугубление цитолитического синдрома и усиление активности гепатита по данным биопсии, что связано по мнению исследователей с реактивацией HBV, то в этом случае целесообразно рассмотреть присоединение к терапии нуклеозидных/нуклеотидных аналогов. При этом подчеркивается, что терапия нуклеозидными аналогами, назначаемыми на фоне использования альфа-ИФН, ассоциирована с меньшим риском развития специфических мутаций вируса.

Неактивные носители HBsAg

У пациентов, которым предполагается проведение иммуносупрессивного лечения курсами и в течение определенно фиксированного срока, предпочтительно использование ламивудина в стандартной дозировке

100 мг в сут. Продолжительность лечения ламивудином обычно продолжается в течение дополнительно 6 мес после окончания иммуносупрессивной терапии вне зависимости от степени виремии как на старте лечения, так после окончания полного курса иммуносупрессивного лечения.

Если иммуносупрессивная терапия планируется использоваться неопределенно длительный срок целесообразно назначение ламивудина с тщательным контролем его эффективности и мониторингом возможного риска развития специфических мутаций и развития резистентности. В связи с этим определен строгий порядок мониторинга таких пациентов:

- клинический и биохимический анализы крови — не реже одного раза в месяц
- уровень ДНК HBV — один раз в шесть месяцев; дополнительное исследование при повышении уровня АлАТ, выявляемого при рутинном исследовании (определение специфических мутаций при повышении уровня ДНК HBV на 1 log, сочетающееся с повышением уровня АлАТ).
- При выявлении резистентности к ламивудину должна быть произведена смена нуклеозидных аналогов на энтекавир в суточной дозе 1 мг или тенофовир (проходит регистрацию в России) в суточной дозе 300 мг.

Изолированное определение в сыворотке крови анти — HBcore

При использовании фиксированного курса иммуносупрессивной терапии предпочтительно использование ламивудина в стандартной дозировке 100 мг в сут. Продолжительность лечения ламивудином обычно продолжается в течение дополнительно 6 мес после окончания иммуносупрессивной терапии.

Если иммуносупрессивная терапия планируется на неопределенно длительный срок целесообразно назначение ламивудина с тщательным контролем всех маркеров, характеризующих течение хронического гепатита В, особенно тщательно должна мониторироваться ДНК HBV.

Мониторинг включает:

- клинический и биохимический анализы крови — не реже одного раза в месяц
- уровень ДНК HBV — один раз в два месяца, а так же во всех ситуациях повышения уровня АлАТ, определение маркеров хронического ГВ: HBsAg, HBeAg/анти-HBeAg.

При выявлении реактивации хронического гепатита В терапия осуществляется по принципам лечения хронического гепатита В. Принимая во внимание, что реактивация произошла даже на фоне использования ламивудина, целесообразно рассмотреть «резервные» аналоги нуклеозидов/нуклеотидов, таких как энтекавир в дозе 1 мг в сут или тенофовир в дозе 300 мг в сут.

Хронический гепатит В

Хронический гепатит В характеризуется развитием различного профиля клинико-лабораторных проявлений активности от минимальной до выраженной преимущественно в виде цитолитического синдрома, выявлением в сыворотке крови HBsAg,

HBsAg/анти — HBe и уровнем ДНК HBV выше порога чувствительности.

Если иммуносупрессивная терапия планируется на неопределенно длительный срок целесообразно назначение ламивудина с тщательным контролем его эффективности и мониторингом возможного риска развития специфических мутаций и развития резистентности. В связи с чем определен строгий порядок мониторинга таких пациентов (таблица 13):

Таблица № 13. Группы пациентов, у которых возможна реактивация HBV-инфекции.	
Пациенты с онкогематологическими заболеваниями	
ВИЧ-инфицированные	
Оперированные пациенты	Трансплантация печени Трансплантация почки Трансплантация костного мозга
Прием лекарственных препаратов	Химиотерапия Иммуносупрессия
Пациенты с HCV-инфекцией	После проведенного противовирусного лечения возможна реактивация латентной HBV-инфекции

- клинический и биохимический анализы крови — не реже одного раза в месяц

- уровень ДНК HBV — на 12 ой и 24 нед терапии, затем не реже одного раза в три месяца; дополнительное исследование при повышении уровня АлАТ, выявляемого при рутинном исследовании, определение специфических мутаций при повышении уровня ДНК HBV на 1 log, сочетающееся с повышением уровня АлАТ.

- Исследование уровня альфа-фетопротеина и ультразвуковое исследование органов брюшной полости

При выявлении резистентности к ламивудину должна быть произведена смена нуклеозидных аналогов на энтекавир 1 мг или тенофовир в дозе 300 мг в сут.

Цирроз печени в исходе ХГВ

Особенность противовирусного лечения цирроза печени в исходе гепатита В характеризуется, как минимум, двумя обстоятельствами. Во-первых, цирроз печени — морфологически продвинутая стадия заболевания, когда, как правило, невозможно полноценное использование альфа — интерферонов, особенно на фоне предшествующей или проводимой противовирусной терапии. Во-вторых, назначение нуклеозидных аналогов должно быть ассоциировано с быстрым и эффективным подавлением виремии и максимально низкой частотой прогнозирования развития резистентности, поскольку каждый вариант реактивации инфекции на этой стадии процесса сопряжен с высоким риском декомпенсации заболевания.

Мониторинг включает:

- клинический и биохимический анализ крови — не реже одного раза в месяц, при наличии цитопении на старте противовирусного лечения — не реже одного раза в две недели

- исследование уровня ДНК HBV — на 12-ой и 24-ой нед терапии, затем не реже одного раза в три месяца; дополнительное исследование при повышении уровня АлАТ, выявляемого при рутинном исследовании, определение специфических мутаций при повышении ДНК HBV на 1 log, сочетающееся с повышением уровня АлАТ

- исследование уровня альфа-фетопротеина и ультрасонографическое исследование органов брюшной полости

В качестве препаратов «первой» линии на стадии цирроза печени в исходе цирроза печени целесообразно назначение нуклеозидных аналогов с изначально низким потенциалом развития специфических мутаций — энтекавир в дозе 0.5—1.0 мг однократно в сут (в зависимости от предшествующей истории лечения), тенофовир 300 мг однократно в сут).

При проведении курса иммуносупрессивной терапии (таблица 14) и на 6-ти месячный срок после ее окончания всем HBsAg-позитивным пациентам показано профилактическое лечение ламивудином, телбивудином или энтекавиром. При сроках лечения более 6 мес предпочтительно назначение энтекавира.

Таблица № 14. Список препаратов, на фоне приема которых возможна реактивация HBV-инфекции.

Глюкокортикостероиды Преднизолон/Дексаметазон и др.	Средства растительного происхождения Винкристин Винбластин
Алкилирующие цитостатики Циклофосфамид Ифосфамид Хлорамбуцил Карбоплатин	Противоопухолевые антибиотики Блеомицин Митомицин Актиномицин

Хронический гепатит С

Хронический гепатит С — инфекция вирусом гепатита С, длящаяся более 6 мес и вызывающая некрозо-воспалительные и фибротические изменения печеночной ткани различной степени тяжести.

1. Естественное течение HCV-инфекции.

Вирус гепатита С — одна из главных причин хронических заболеваний печени. Диапазон исходов HCV-инфекции широк и колеблется от минимального до тяжелого поражения печени, включая развитие цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. В настоящее время насчитывается более 180 млн. хронических носителей вируса гепатита С.

Выделен ряд факторов, оказывающих отрицательное влияние на естественное течение ГС: возраст более 40 лет к моменту инфицирования, мужской пол, раса (не европейская), злоупотребление алкоголем, ожирение, нарушение обмена железа, метаболический синдром. Среди них несомненная связь с прогрессированием ГС в ЦП доказана в отношении злоупотребления алкоголем.

Через 20—30 лет после инфицирования вирусом гепатита С вероятность развития ЦП колеблется от 4% до 45%. Считается, что прогрессирование в цирроз печени может наступать быстро (менее, чем за 20 лет), средними темпами (за 20—50 лет) и медленно (более, чем за 50 лет). У части пациентов ХГС не прогрессирует.

На основании данных, полученных в ретроспективных и проспективных исследованиях в последние 5 лет, можно сформулировать следующие положения в отношении естественного течения ХГС:

- Первые 20 лет ХГС может персистировать без выраженной прогрессии.
- Прогрессия фиброза печени имеет не линейный характер и может наступить между 20—40 годами от момента инфицирования.
- Злоупотребление алкоголем повышает риск прогрессирования ХГС. Влияние других факторов (нарушение обмена железа, стеатоз) также может способствовать прогрессии заболевания в цирроз.
- Хроническое заболевание печени у HCV-инфицированных лиц снижает качество жизни и является причиной смерти не более чем у 15 % пациентов.

2. Лабораторный мониторинг

Настоящий протокол имеет целью обосновать рекомендации по мониторингу ведения пациентов острым и хроническим гепатитом С. При его создании учитывались результаты, опубликованные в виде обзоров данных мировой литературы, рекомендаций Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, Американской ассоциации гастроэнтерологов (таблица 15).

Для диагностики и мониторинга инфекции, вызванной вирусом гепатита С, используется два вида исследований:

серологические — для определения антител к вирусу гепатита С (анти-HCV) молекулярно-биологические — для детекции РНК вируса гепатита С (РНК HCV). Эти исследования не имеют значения для оценки тяжести поражения печени и определения прогноза заболевания.

Антитела к вирусу гепатита С определяются в плазме или сыворотки крови методом иммуноферментного анализа. Специфичность современных диагностических тестов достигает 90% и выше. Подтверждающим для анти-HCV тестом является рекомбинантный иммуноблот (RIBA).

Таблица №15. Рекомендуемые диагностические тесты и кратность обследования лабораторными и инструментальными методами пациентов с хроническим гепатитом С, не получающих противовирусное лечение.

Показатели	Кратность исследования	Примечание
АсАТ, АлАТ Билирубин общий и фракции Общий анализ крови развернутый	1 раз в 6–12 мес.	Кратность исследования может определяться индивидуально в зависимости от предшествующих показателей, течения заболевания, наличия цирроза и сопутствующих болезней
Общий белок и фракции Железо Глюкоза Амилаза	1 раз в 12 мес.	Кратность обследования может определяться индивидуально, в зависимости от предшествующих показателей
Мочевина Креатинин	Однократно и по показаниям	Кратность обследования может определяться индивидуально, в зависимости от предшествующих показателей
Альфа-фетапротеин	1 раз в 6 мес.	При повышении показателя назначается УЗИ и КТ
Аутоантитела**	Однократно	При измененных показателях кратность обследования индивидуальная, в зависимости от предшествующих показателей
Гормоны щитовидной железы	Однократно	При измененных показателях кратность обследования индивидуальная, в зависимости от предшествующих показателей
Анти-HCV HBsAg	1 раз в 12 мес.	Обследование на HBsAg проводится для исключения микст-гепатита и острого гепатита В (в случае ферментативного обострения)
РНК HCV	1 раз в 12 мес. (качественный анализ)	Количественный анализ не проводится, если результат качественного анализа отрицательный
УЗИ брюшной полости	1 раз в 12 мес.	При появлении признаков портальной гипертензии кратность обследования определяется индивидуально
ЭФГДС	однократно*	При выявлении ВРВП, кратность обследования определяется индивидуально
Пункционная биопсия печени	1 раз в 5–6 лет	При стабильных показателях – 1 раз в 5–6 лет
* при выявлении клинических и биохимических признаков прогрессирования заболевания		
** см. табл. 7		

В сыворотке крови и плазме, РНК ВГС тестируется как качественным методом (определяется ее наличие — ПЦР), так и количественным (измеряется уровень вирусии — ПЦР в реальном времени). Специфичность используемых тестов достигает 98-99%. Современные диагностические тесты позволяют определять РНК HCV в количестве 10-50 МЕ/мл (качественными тест-системами) и 25—7000000 МЕ/мл (количественными). Широкий диапазон показателей связан с особенностями тест-систем разных производителей. При использовании высокочувствительных тестов определения РНК ВГС в режиме реального времени, возможно, сразу определять уровень вирусной нагрузки, минуя качественный анализ. Во время противовирусной терапии, важно проводить анализы в одной и той же лаборатории.

Известно 6 генотипов вируса гепатита С. Наиболее распространенным является 1 генотип (субтипы 1a и 1v), далее следуют генотипы 2 и 3. Редко (менее 5% случаев) не удается определить какой-либо известный генотип в исследуемом образце крови.

Общепринятым является проведение генотипирования перед противовирусным лечением, т.к. схема терапии определяется генотипом вируса гепатита С.

2.1 Серологическая и вирусологическая диагностика острого и хронического гепатита С и интерпретация результатов (таблица 16).

Для диагностики острого (ОГС) и хронического

Таблица №16. Клиническая интерпретация маркеров HCV-инфекции		
Анти-HCV	РНК HCV	Интерпретация
Обнаружены	Обнаружена	Острый или хронический гепатит С (в зависимости от клинических данных)
Обнаружены	Не обнаружена	Выздоровление; ОГС в период низкого уровня вирусии
Не обнаружены	Обнаружена	Ранний период ОГС; ХГС на фоне иммуносупрессии; или ложно положительный тест на РНК HCV
Не обнаружены	Не обнаружена	Отсутствие HCV-инфекции

(ХГС) гепатита С требуется определение в сыворотке и антител к HCV и РНК HCV. При подозрении на острую или хроническую HCV-инфекцию необходимо исследовать анти-HCV. Тест на РНК HCV проводят следующим категориям пациентов :

- лицам с выявленными анти-HCV;
- пациентам с острым вирусным гепатитом, у которых не обнаружены анти-HCV, но имеются клинические и эпидемиологические данные, требующие исключения ОГС,
- больным, у которых решается вопрос о проведении противовирусной терапии, при возможности одновременно определяя количественный уровень РНК HCV.

Дифференциальной диагностике ОГС и ХГС способствует анализ клинических, биохимических и эпидемиологических данных, например, наличие симптомов интоксикации и появление желтухи, высокий уровень цитолиза, особенно в сочетании с данными о недавнем переливании крови, инъекционном введении наркотических средств или других факторах риска инфицирования. Обычно после заражения РНК ВГС может определяться в крови уже через 2 нед, до появления анти-HCV, которые могут не выявляться в течение первых 8—12 нед. Оба маркера HCV-инфекции могут выявляться в крови в различных сочетаниях, что требует правильной клинической интерпретации. Для формирования окончательного диагноза целесообразно при выявлении только одного из двух маркеров ВГС, проводить повторное тестирование анти-ВГС и РНК ВГС.

2.2 Морфологическая диагностика ХГС: диагностическая ценность пункционной биопсии печени (ПБП) и неинвазивных маркеров фиброза.

Данные, полученные при ПБП, позволяют охарактеризовать текущее поражение печени, в том числе выявить выраженный фиброз или цирроз и принять решения в выборе терапии. Кроме того, морфологическое исследование позволяет выявить различные гистологические признаки, которые могут оказывать влияние на прогрессирование ХГС: стеатоз, избыточное накопление железа. Выявление этих состояний не препятствует назначению противовирусной терапии ХГС, но дает дополнительную информацию о прогнозе эффективности терапии. Как и всякий инвазивный метод, ПБП, являясь «золотым стандартом» диагностики хронических гепатитов, требует исполнения правил ее проведения в специализированных учреждениях и наличия квалифицированного персонала для правильной интерпретации результатов.

Для оценки данных ПБП используются полуколичественные шкалы определения фиброза (Knodell, Ishak, Metavir) (см. таблицы №5, №6 в приложении). В последние годы предприняты и внедрены в клиническую практику неинвазивные методы оценки фиброза, прежде всего транзитная эластография. Однако информативность этого метода ограничена для разделения стадий фиброза (F1-F2 и F2— F3), но позволяет достаточно точно диагностировать отсутствие фиброза или его минимальные значения, а также конечную стадию фиброза F4 (цирроз). Эластография имеет высокий уровень ошибочных результатов у пациентов с наличием стеатоза печени и чрезмерным развитием подкожно-жировой клетчатки, так как возможно искажение результатов в сторону увеличения степени фиброза печени. **ПБП проводится:**

- больным в отсутствии противовирусной терапии, вне зависимости от генотипа вируса ГС для получения информации о стадии фиброза и прогнозе заболевания;
- у пациентов с 1 генотипом вируса гепатита С для решения вопроса о проведении противовирусной терапии. Лица с минимальным фиброзом (0—2 балла по Ishak, 0—1 балл по Metavir) имеют низкий риск развития осложнения ХГС и смерти от этого заболевания (в течении 10—20 ближайших лет), более выраженные

стадии фиброза являются признаком прогрессирующего заболевания и показанием к назначению противовирусной терапии;

- при согласии пациента на процедуру.

ПБП не обязательна:

- больным со 2 и 3 генотипами вируса гепатита С, т.к. более 70—80% из них эффективно лечатся стандартной противовирусной терапией;

- у пациентов с 1 генотипом при выраженной, стойкой мотивации к лечению.

Если ПБП не выполнена, и лечение не назначено, пациент продолжает обследоваться всеми доступными методами ежегодно и ПБП проводится, если появляются признаки прогрессии заболевания.

Существующие неинвазивные тесты определения фиброза могут быть использованы для определения минимального или выраженного фиброза печени у пациентов с ХГС, но они не могут заменить ПБП в рутинной клинической практике для диагностики фиброза F2 и F3.

3. Лечение хронического гепатита С.

3.1. Показания к проведению противовирусной терапии

Принятие решения о целесообразности лечения пациента ХГС должно быть индивидуализировано и основано на степени поражения печени, потенциальных рисках побочных эффектах терапии, вероятности успеха противовирусного лечения, наличия сопутствующих заболеваний и готовности пациента начать лечение. Поскольку установить индивидуальный для пациента риск развития прогрессирующего заболевания печени в настоящее время невозможно, то можно считать, что каждый пациент ХГС с вирусемией является потенциальным кандидатом для лечения. В настоящее время для разработки строгих показаний к лечению используются показатели морфологического исследования печени: пациентам с отсутствием или минимальным фиброзом (Ishak 0-1, METAVIR 0-1) противовирусная терапия может быть отложена в связи с низким риском развития неблагоприятных исходов заболевания. Противовирусная терапия строго показана пациентам с мостовидным фиброзом или компенсированным циррозом при отсутствии противопоказаний к терапии.

3.2. Комбинированное противовирусное лечение.

Целью терапии является профилактика неблагоприятных исходов хронического гепатита С (цирроза печени и ГЦК).

В настоящее время для лечения ХГС используется сочетание пегилированного интерферона альфа-альфа 2а (Пегасис) и альфа 2b (Пегинтрон) с рибавирином, которые зарегистрированы в России. Ключевыми факторами успеха терапии являются оптимальная доза препаратов и достаточная продолжительность лечения.

Доза Пегинтрона определяется из расчета 1,5 мг/кг/нед. Доза рибавирина также зависит от веса: менее 65 кг — 800 мг/сут, 65—85 кг — 1000 мг/сут, 85 — 105 кг — 1200 мг/сут, более 105 кг — 1400 мг/сут. Доза Пегасиса является фиксированной — 180 мкг/нед. При этом доза рибавирина составляет 1000 мг/сут для пациентов с

массой тела до 75 кг и 1200 мг/сут при массе тела более 75 кг.

Оптимальная продолжительность лечения зависит от генотипа вируса гепатита С: при инфицировании 1 генотипом продолжительность лечения составляет 48 нед, при 2 и 3 генотипах — 24 нед. При 4 и 6 генотипах рекомендуется 48-нед курс, по генотипу 5 информация недостаточна для формулировки рекомендаций по лечению.

В России используется также комбинированная терапия ХГС стандартным интерфероном (3 млн МЕ 3 раза в нед в/м или п/к) в сочетании с рибавирином (из расчета на массу тела), однако необходимо учитывать, что эффективность такой схемы лечения ниже, чем при применении пегилированного интерферона в сочетании с рибавирином.

3.3. Предикторы ответа на противовирусное лечение ХГС:

- Генотип вируса не-1
- Вирусная нагрузка менее 600,000МЕ/мл
- Пол женский
- Возраст моложе 40 лет
- Раса европейская
- Вес менее 75 кг
- Отсутствие резистентности к инсулину
- Повышенная активность трансаминаз
- Отсутствие выраженного фиброза или цирроза по данным морфологического исследования печени.

3.4 Побочные эффекты лечения.

Общая частота побочных эффектов, по поводу которых лечение должно быть прекращено, составляет 10—14%. Наиболее распространены гриппоподобные симптомы (слабость, головная боль, температура) и психиатрические нарушения (депрессия, раздражительность, бессонница), которые отмечаются у 22—31% пациентов. Среди лабораторных изменений наиболее часто отмечается нейтропения (18—20%). При выраженном снижении количества нейтрофилов, инфекционные осложнения крайне редки, поэтому применение гланулоцитарных колониестимулирующих факторов показано лишь в отдельных случаях. При развитии психиатрической симптоматики показана консультация психиатра.

Пегилированные интерфероны могут индуцировать развитие аутоиммунных заболеваний (аутоиммунный тиреоидит) или ухудшать течение предшествовавших аутоиммунных расстройств. Необходимо различать пациентов, у которых гепатит С протекает с чертами аутоиммунного гепатита (показано противовирусное лечение) и пациентов с первичным аутоиммунным гепатитом, на который наложен гепатит С (показана иммуносупрессивная терапия).

Наиболее частым побочным эффектом рибавирина является гемолитическая анемия. Модификация дозы рибавирина требуется у 9—15% пациентов. Эритроцитарные факторы роста (эритропоэтин) несколько улучшают самочувствие пациентов и уменьшают необходимость в снижении дозы рибавирина, но их благоприятное влияние на частоту достижения СВО доказано не было и безопасность окончательно не ус-

тановлена. Их использование, хотя и редко, может сопровождаться такими побочными эффектами, как тромбоемболия, красноклеточная аплазия, прогрессирование ряда онкологических заболеваний и смерть. На сегодняшний день применение факторов роста на фоне комбинированной противовирусной терапии гепатита С не может быть рекомендовано к широкому практическому использованию. Предпочтительным методом коррекции цитопений остается модификация дозы соответствующих препаратов.

Поскольку рибавирин выводится через почки, необходимо соблюдать осторожность при назначении его пациентам с почечной патологией. Рибавирин обладает тератогенным действием, поэтому на протяжении лечения и в течении 6 мес после его завершения необходимо избегать наступления беременности, мужчинам, чьи партнерши беременны, лечение рибавирином также не проводится.

Рекомендации по коррекции дозы при возникновении серьезных нежелательных явлений

При возникновении серьезных нежелательных явлений или отклонений в лабораторных показателях во время применения монотерапии Пег-ИНФ-ами или комбинированной терапии Пег-ИНФ-ами и рибавирином дозу следует скорректировать или приостановить прием препаратов (таблицы 17, 18).

Если после коррекции дозы переносимость терапии не улучшится, применение Пег-ИНФ-а и/или рибавирина следует прекратить.

Возникновение серьезных аутоиммунных нарушений и депрессивных состояний, требует индивидуального подхода в коррекции дозы ИНФ и /или решения вопроса (коллегиального) о прекращении лечения.

3.5 Отбор пациентов на противовирусное лечение.

При решении вопроса о противовирусной терапии конкретного пациента необходимо учитывать соотношение потенциальной пользы и риска, связанного с терапией. Основные ориентиры, которые могут помочь в решении выбора терапии, изложены в таблице 19.

3.6. Повторное лечение пациентов, не ответивших на противовирусную терапию

Определение тактики лечения пациентов с неэффективным курсом противовирусной терапии в анамнезе требует учета ряда факторов. Эта разнородная группа пациентов — среди них те, кто не ответил на лечение, те, у кого репликация вируса гепатита С возобновилась на фоне терапии и те, у кого после окончания лечения развился рецидив гепатита. Необходимо учитывать характер предшествовавшего лечения — стандартный или пегилированный ИНФ, монотерапия или комбинация с рибавирином.

Повторное лечение пациентов, не ответивших на комбинированное лечение пегинтерферонами и рибавирином приводит к достижению СВО дополнительно менее, чем у 5% пациентов. Эффективность применения невысоких доз пегинтерферонов с антифибротической целью заключается в снижении некротовоспалительной составляющей гепатита на фоне пег-ИНФ альфа

Таблица №18. Коррекция схемы лечения при возникновении нежелательных явлений при монотерапии ХГС

Лабораторные показатели	Снижение дозы пегинтерферона до половины терапевтической дозы, если	Прекращение инъекций пегинтерферона, если
Нейтрофилы	<0,75·10 ⁹ /л	<0,5·10 ⁹ /л
Тромбоциты	<50·10 ⁹ /л	<25·10 ⁹ /л

Таблица № 17. Коррекция схемы лечения при возникновении нежелательных явлений при комбинированной терапии ХГС.

Лабораторные показатели	Снижение только дозы рибавирина до 600 мг/день*, если	Снижение только дозы пегинтерферона до половины терапевтической дозы, если	Прекращение приема рибавирина и пегинтерферона, если
Гемоглобин	<10 г/дл	-	<8,5 г/дл
Гемоглобин у пациентов с заболеваниями сердца в стадии компенсации	Уровень гемоглобина снизился на ≥ 2 г/дл в течение любых 4 нед в ходе лечения (постоянное использование пониженной дозы)		<12 г/дл через 4 нед после снижения дозы
Лейкоциты	-	<1,5·10 ⁹ /л	<1,0·10 ⁹ /л
Нейтрофилы	-	<0,75·10 ⁹ /л	<0,5·10 ⁹ /л
Тромбоциты	-	<50·10 ⁹ /л	<25·10 ⁹ /л
Билирубин связанный	-	-	2,5 × ВПН**
Билирубин свободный	>5 мг/дл	-	>4 мг/дл (более 4 нед)
Креатинин	-	-	>2 мг/дл
АЛТ/АСТ	-	-	2 × (базовое значение) и >10 × ВПН**

* Пациенты, которым сократили дозу рибавирина до 600 мг/день, должны принимать 1 капс. утром и 2 капс. вечером;

** Верхний предел нормальных значений.

Таблица №19. Критерии отбора пациентов для противовирусной терапии

Пациенты, которым терапия показана	Пациенты, требующие индивидуального подхода	Пациенты, которым терапия не показана
<p>Возраст больше 18 лет</p> <p>Позитивная РНК HCV в крови</p> <p>Хронический гепатит с выраженным фиброзом по данным морфологического исследования</p> <p>Компенсированное поражение печени</p> <p>Приемлемые гематологические и биохимические показатели (гемоглобин 130 г/л для мужчин и 120 г/л для женщин, нейтрофилы в количестве не ниже 1500/мл, креатинин ниже 15 мг/л)</p> <p>Желание лечиться</p> <p>Отсутствие противопоказаний</p>	<p>Неэффективный курс лечения в анамнезе (отсутствие ответа, рецидив) с использованием «коротких» ИФН с или без рибавирина, либо пегинтерферонов в качестве монотерапии</p> <p>Мотивированные к лечению наркоманы и лица, злоупотребляющие алкоголем при абстиненции не менее 6 мес</p> <p>Отсутствие или минимальный фиброз по данным морфологического исследования</p> <p>Острый гепатит С</p> <p>Коинфекция ВИЧ/ВГС</p> <p>Возраст моложе 18 лет</p> <p>Хроническая почечная патология</p> <p>Декомпенсированный цирроз</p> <p>Пациенты после трансплантации печени</p>	<p>Неконтролируемая депрессия</p> <p>Трансплантация солидных органов (почка, сердце, легкое)</p> <p>Аутоиммунный гепатит или другое аутоиммунное заболевание, обостряющееся на фоне применения пегинтерферона или рибавирина</p> <p>Нелеченное заболевание щитовидной железы</p> <p>Беременность или нежелание применять адекватную контрацепцию</p> <p>Тяжелое сопутствующее заболевание (сердечно-сосудистая патология, некомпенсированный сахарный диабет, хроническое обструктивное легочное заболевание).</p> <p>Возраст менее 2 лет</p> <p>Гиперчувствительность к препаратам</p>

2а (90 мкг/нед), при сохранении сопоставимых темпов и степени фиброзирования у пациентов, получавших и не получавших лечение.

Если первый курс состоял из «коротких» ИФН (с или без рибавирина), то частота УВО при повторном курсе пегинтерферонами ИФН возрастает примерно на 20-40% и на 8-10% соответственно, у пациентов, которые не ответили на курс монотерапии «коротким» ИФН и курс комбинации «короткого» ИФН с рибавирином.

Чаще всего рецидивы отмечаются в течение первых 12 нед после прекращения лечения. Имеются данные об эффективности повторного курса пегинтерферонами и рибавирином — частота СВО 40—42% (при предшествующей терапии «коротким» интерфероном с или без рибавирина).

Данных об эффективности повторного лечения пациентов, у которых рецидив развился после курса комбинированной терапии пегинтерфероном и рибавирином нет.

Рекомендации в отношении пациентов, не ответивших на терапию или развивших рецидив, сводятся к следующему:

- Повторная терапия пациентов, получивших курс пегинтерферона с рибавирином и не достигших УВО, не рекомендуется.

- Повторное лечение пегинтерфероном и рибавирином может рассматриваться для пациентов, которые прежде лечились «коротким» интерфероном с или без рибавирина и не достигли УВО. Особенно это актуально для пациентов с выраженным фиброзом печени.

- Поддерживающая терапия пациентам с тяжелым фиброзом или циррозом, не ответившим на лечение пегилированным интерфероном с рибавирином может рассматриваться индивидуально с целью снижения некрозовоспалительной составляющей гепатита.

3.7 Специальные группы пациентов

Пациенты с заболеванием почек

- Все пациенты с почечной недостаточностью, которым планируется проведение гемодиализа или трансплантации почки, должны быть обследованы на предмет инфицирования ВГС.

- Пациентам, которым необходимо оценить тяжесть поражения печени и принять решение о противовирусном лечении ХГС проводят ПБП.

- Пациенты с ХГС и минимальным поражением почек могут получать стандартную комбинированную терапию, аналогичную больным без заболевания почек.

- Больным с тяжелым поражением почек, не получающим гемодиализ, следует назначать редуцированные дозы пегинтерферона (135 мкг/нед) и рибавирина (200—800 мг/день) с тщательным мониторингом побочных эффектов.

- Пациентам, находящимся на гемодиализе, может быть назначен или «короткий» интерферон в дозе 3 МЕ/день 3 раза в нед или пег-ИФН в уменьшенной дозе (135 мкг/нед). Рибавирин может быть использован в значительно редуцированных дозах при тщательном контроле за анемией и развитием других побочных эффектов.

• Лечение не рекомендовано больным после трансплантации почки, до тех пор пока нет признаков развития прогрессирующего ХГС.

• Пациенты с криоглобулинемией, слабой протеинурией и медленно прогрессирующим заболеванием почек могут лечиться «короткими» интерферонами или редуцированными дозами пегилированного интерферона-альфа с рибавирином.

• Пациентам с криоглобулинемией, выраженной протеинурией, прогрессирующим поражением почек или обострением криоглобулинемии, следует назначать иммуносупрессивную терапию (цитостатики и кортикостероиды) и/или плазмаферез. При стихании острого почечного процесса, в индивидуальном порядке, можно рас-

сматривать вопрос назначения противовирусной терапии ХГС.

Лечение пациентов, употребляющих наркотические средства

Рекомендации в отношении лиц, употребляющих наркотики можно свести к следующему:

• Лечение гепатита С может проводиться больным, употребляющим наркотики с учетом тяжести поражения печени и приверженности пациентов к лечению.

• Во время лечения ХГС у пациентов, употребляющих наркотические средства, целесообразно противовирусную терапию проводить с участием специалистов психиатрического профиля.

Таблица № 20. Рекомендуемые диагностические тесты и кратность обследования лабораторными и инструментальными методами пациентов с хроническим гепатитом С, получающих противовирусное лечение.

Показатели**	Кратность обследования	Примечание
Билирубин общий и фракции АсАТ, АлАТ Общий анализ крови развернутый	Ежемесячно	Кратность исследования может определяться индивидуально в зависимости от предшествующих показателей, течения заболевания, наличия цирроза и сопутствующих болезней
Общий белок и фракции железо, глюкоза, амилаза	до лечения	Кратность исследования может определяться индивидуально, в зависимости от предшествующих показателей
Мочевина Креатинин	до лечения	Кратность исследования может определяться индивидуально, в зависимости от предшествующих показателей
Альфа-фетапротеин	1 раз в 6 мес.	При повышении показателя назначается УЗИ и КТ
Аутоантитела**	1 раз в 3 мес.	При измененных показателях кратность обследования индивидуальная, в зависимости от предшествующих показателей
Гормоны щитовидной железы	1 раз в 3 мес.	При измененных показателях кратность обследования индивидуальная, в зависимости от предшествующих показателей
Анти-НСV HBsAg	1 раз в 12 мес.	Обследование на HBsAg проводится для исключения микст-гепатита и острого гепатита В (в случае ферментативного обострения)
РНК НCV*	– 4, 12 нед кач. анализ – 12 нед колич. анализ – 24, 48 нед кач. анализ – 24 нед после лечения: кач. анализ	* Количественный анализ не проводится, если результат качественного анализа отрицательный
УЗИ органов брюшной полости	1 раз в 12 мес	При появлении признаков портальной гипертензии кратность обследования определяется индивидуально
ЭФГДС	Однократно (при появлении признаков портальной гипертензии)	При выявлении ВРВП, кратность обследования определяется индивидуально
Пункционная биопсия печени	до лечения	При отсутствии эффекта от лечения и стабильных показателях – 1 раз в 4–5 лет

* до лечения (количественный анализ ПЦР – «вирусная нагрузка»);

** см. Табл. 7

Лечение пациентов с психиатрическими заболеваниями

Рассматривать лечение ХГС у пациента с психиатрическим диагнозом целесообразно:

- только в случаях тяжелого поражения печени, всестороннего анализа рисков, связанных с усугублением основного психиатрического заболевания, при наличии условий для постоянного психиатрического мониторинга в течении всего курса противовирусной терапии.

4. Противопоказания к проведению противовирусной терапии

4.1. Противопоказания к альфа-интерферонам см. в разделе «Хронический гепатит В».

4.2. Противопоказания к рибавирину:

- Гиперчувствительность к компонентам препарата
- Острые заболевания печени и почек
- Патология щитовидной железы
- Беременность, кормление грудью

- Тяжелые заболевания сердца
- Гемоглобинопатии
- Детский и юношеский возраст

5. Мониторинг пациентов на фоне противовирусной терапии.

Перечень диагностических процедур, обеспечивающих наблюдение за состоянием пациента и течением процесса на фоне противовирусной терапии, приведен в таблице №20.

Критерии ответа на противовирусное лечение:

- Биохимические (нормализация активности трансаминаз),
- Вирусологические (исчезновение РНК HCV из крови),
- Гистологические (снижение некротовоспалительной активности более, чем на 2 балла при отсутствии нарастания фиброза).

Характеристика вирусологического ответа в зависимости от времени его наступления представлены в таблице №21.

Таблица № 21. Критерии эффективности противовирусного лечения.

Вирусологический ответ	Определение	Клиническое значение
Быстрый вирусологический ответ (БВО)	РНК HCV исчезает через 4 нед от начала лечения	Имеет позитивное прогностическое значение в плане стабильного вирусологического ответа. Пациенты с 1-м и 4-м генотипами, достигшие БВО, могут получать более короткий курс лечения – 24 нед. При 2-м и 3-м генотипах курс терапии также может быть сокращен (до 12-16 нед). При этом повышаются риски развития рецидива гепатита. Отсутствие БВО не должно служить основанием для прекращения лечения
Ранний вирусологический ответ (РВО)	Снижение уровня РНК HCV на 2 и более десятичных логарифма (частичный РВО) или исчезновение РНК HCV из крови через 12 нед от начала лечения (полный РВО)	Предиктор устойчивого вирусологического ответа. Отсутствие РВО у пациентов с 1 генотипом с высокой вероятностью свидетельствует о том, что такой пациент не достигнет устойчивого вирусологического ответа (УВО). Лечение может быть прекращено. Удлинение курса лечения до 72 нед оправдано у пациентов с частичным РВО. При инфицировании 2 и 3 генотипами значение РВО несущественно, поскольку большинство пациентов элиминируют вирус к 12 нед
Ответ на момент окончания лечения	РНК HCV не определяется через 24 или 48 нед лечения	Не используется для прогноза устойчивого ответа на лечение, но необходим для его развития
Вирусологическое обострение	Повторное появление РНК HCV с крови до окончания лечения	Повторный курс терапии пегилированным ИФН с рибавирином рассматривается только для пациентов, которые прежде лечились «коротким» ИФН (с или без рибавирина).
Рецидив	Повторное появление РНК HCV в крови после окончания лечения	Повторный курс лечения пегилированным ИФН с рибавирином рассматривается только для пациентов, которые прежде лечились «коротким» ИФН (с или без рибавирина).
Вирусологический ответ отсутствует	Продолжающееся выявление РНК HCV в сыворотке крови через 24 нед лечения или снижение уровня РНК HCV менее, чем на 2 десятичных логарифма через 12 нед от начала лечения	Повторная терапия пациентов, получивших комбинированный курс пег-ИФН с рибавирином, не рекомендуется. Повышение дозы пегинтерферона (до 3 мгк/кг/нед) не сопровождается значительным возрастанием эффективности лечения в сравнении со стандартной дозой (1,5 мгк/кг/нед) Применение высоких доз рибавирина (1600–3600 мг/сут) лимитируется развитием выраженных побочных эффектов (анемия) и не может быть рекомендовано

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Определение.

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.

Диагностика ЦП

Клинические данные, позволяющие предположить диагноз цирроза печени

Жалобы: на увеличение живота в объеме, периферические отеки, желтуху, общую слабость, тяжесть в правом подреберье, носовые кровотечения, повышение температуры тела, снижение массы тела, кожный зуд.

Осмотр: сосудистые звездочки, увеличение печени и селезенки, асцит, гидроторакс, отеки, геморрагические проявления, желтуха, пониженное питание, гинекомастия

Лабораторные данные: тромбоцитопения, макроцитоз, анемия, снижение уровня альбумина, протромбинового индекса, повышение уровня билирубина, активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП), положительные маркеры вирусов гепатитов

Инструментальные данные: увеличение/уменьшение печени, изменение эхогенности паренхимы, увеличение селезенки, расширение сосудов портальной системы (vv. portae, lienalis), асцит, венозные коллатерали.

Необходимые обследования на амбулаторном этапе для подтверждения ЦП:

- Клинический анализ крови (с подсчетом тромбоцитов)
- Биохимический анализ крови (альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ)
- Коагулограмма
- Маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, anti-HCV)
- УЗИ органов брюшной полости
- ЭГДС

По получении результатов необходимо решить, действительно ли это цирроз печени, какой этиологии, какова тяжесть состояния (есть ли декомпенсация заболевания и какие осложнения имеются у пациента) и есть ли необходимость в срочной госпитализации (для уточнения диагноза или лечения), трудоспособен ли пациент, какое лечение можно назначить на амбулаторном этапе.

Чаще всего для оценки тяжести состояния пациентов с ЦП применяется классификация по Child-Turcotte-Pugh (табл. № 22 приложения). При сумме баллов менее 5 средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 года, а при сумме 12 и более — 2 мес. Класс А — амбулаторные пациенты, В и С — как правило — госпитализируются в стационар.

Другая оценочная шкала — MELD (Model for End-stage Liver Disease) используется при определении очередности проведения трансплантации печени (см. приложение трансплантология).

Прогноз жизни пациентов с ЦП во многом зависит от развития его осложнений, среди которых к наиболее важным относятся следующие:

- Печеночная энцефалопатия
- Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка
- Асцит (с наличием или без инфицирования асцитической жидкости)
- Гепаторенальный синдром
- Гипонатриемия разведения

Лечение цирроза печени вирусной этиологии в результате хронической инфекции вирусом гепатита В

Показания для проведения противовирусной терапии

Лечение пациентов с циррозом печени вирусной В этиологии не зависит от уровня АЛТ, который может быть нормальным при декомпенсации заболевания. Препараты интерферонового ряда могут использоваться у пациентов с ЦП класса А по шкале Child-Pugh, однако необходимо помнить о риске развития инфекционных осложнений и декомпенсации функции печени у этой группы пациентов. Предпочтение следует отдавать аналогам нуклеоти-(зи)-дов, среди которых в России зарегистрированы ламивудин, телбивудин, энтекавир. Наиболее мощной противовирусной активностью обладают телбивудин и энтекавир, самый низкий барьер резистентности наблюдается у энтекавира. Если в процессе лечения телбивудином у пациента на 24-й нед отрицателен качественный тест HBV DNA, то риск развития резистентности к телбивудину в последующем минимален, следовательно, лечение этим препаратом может быть продолжено. Наблюдение за состоянием пациента, лабораторный контроль за показателями клинического, биохимического анализов крови и спектром вирусных маркеров, включая метод ПЦР, проводится так же, как и у пациентов ХГВ. В случае развития лекарственной резистентности, изменение лечения проводится также, как при ХГВ. Пациентам с нарушением функции печени (ЦП классов В и С по шкале Child-Pugh) лечение проводится аналогами нуклеоти-(зи)-дов, режим наблюдения за пациентами и оценка эффективности лечения не отличается от пациентов с ХГВ.

Лечение цирроза печени вирусной этиологии в результате хронической инфекции вирусом гепатита С

Показания для проведения противовирусной терапии: стадия заболевания (цирроз печени) и определяемый уровень HCV RNA

Пациенты с ЦП класса А по Child-Pugh могут получать лечение в стандартном режиме пегилированным или стандартным интерфероном и рибавирином, но требуется тщательный мониторинг побочных эффектов. При декомпенсации ЦП пациенты долж-

ны находиться в листе ожидания трансплантации печени.

Большим ЦП классов В и С по шкале Child-Pugh препараты интерферона могут быть назначены в низких дозах, при развитии анемии и лейкопении, связанной с противовирусной терапией, возможно использование факторов роста. Лечение и наблюдение за этими пациентами должно проводиться в специализированных лечебных учреждениях.

Лечение цирроза печени вирусной этиологии в результате хронической инфекции вирусом гепатита D

Показания к противовирусной терапии: стадия заболевания (цирроз печени) и определяемый уровень HDV RNA.

Пациенты с ЦП класса А по Child-Pugh могут получать лечение в стандартном режиме пегилированным или стандартным интерфероном с тщательным мониторингом побочных эффектов. При декомпенсации ЦП пациенты должны находиться в листе ожидания трансплантации печени.

Большим ЦП классов В и С по шкале Child-Pugh препараты интерферона могут быть назначены в низких дозах, при развитии анемии и лейкопении, связанной с противовирусной терапией, возможно использование факторов роста. Лечение и наблюдение за этими пациентами должно проводиться в специализированных лечебных учреждениях.

Принципы терапии осложнений цирроза печени

Печеночная энцефалопатия. Формы печеночной энцефалопатии (ПЭ) в зависимости от причин, которые привели к ее развитию:

- А — Печеночная энцефалопатия в результате острой печеночной недостаточности
- В — Портосистемное шунтирование в отсутствие цирроза печени
- С — Печеночная энцефалопатия у пациентов циррозом печени

При хронических заболеваниях печени ПЭ проявляется в следующих формах:

- Минимальная (ранее носившая название латентной ПЭ)
- Рецидивирующая
- Хроническая

Хроническая рецидивирующая ПЭ чаще всего служит причиной госпитализаций пациентов с циррозом печени.

В 90 % случаев в реализации очередного эпизода ПЭ участвуют разрешающие (триггерные) факторы, такие как повышенное поступление белка (богатая белком диета, желудочно-кишечное кровотечение), повышенный катаболизм белка (дефицит альбумина, обширные гематомы, лихорадка, хирургические вмешательства, инфекции, гиперглюкогонемия), наличие факторов, снижающих детоксицирующую функцию печени (алкоголь, лекарства, экзо- и эндотоксины, инфекция, обстипации), повышение уровня фактора некроза опухоли α (TNF α), повышенное связывание

ГАМК-рецепторов (прием производных бензодиазепина, барбитуровой кислоты, феноптиазина), метаболические нарушения (ацидоз, азотемия, гипогликемия), электролитные нарушения (снижение концентрации калия, натрия, магния, повышение марганца), циркуляторные нарушения (гиповолемия, гипоксия), нарушение синтеза мочевины (прием диуретиков, снижение уровня цинка, ацидоз).

Основным критерием для определения стадии ПЭ служит состояние сознания пациента (таблица № 23 приложения). После появления клинически выраженной ПЭ в течение 1 года выживает 42% пациентов, а в течение 3 лет — всего 23%. С целью оценки состояния сознания пациента с ПЭ, в том числе в динамике на фоне терапии, может также применяться шкала Глазго (таблица №24 приложения). Сумма баллов определяет сознание пациента от ясного (15 баллов) до атонической комы (3 балла).

Диагноз ПЭ устанавливают на основании клинических симптомов и клинико-лабораторных признаков нарушения функции печени. Необходимо оценить сознание, поведение, интеллект, неврологический статус (тремор, изменение почерка, психометрические тесты).

К клиническим проявлениям минимальной ПЭ относятся:

- Нарушение зрительного восприятия
- Снижение внимания и памяти
- Замедление процесса мышления
- Нарушение концентрации внимания
- Снижение работоспособности
- Снижение скорости реакции
- Раздражительность

С целью ранней диагностики ПЭ (табл. № 23 приложения) в клинической практике широко применяются психометрические тесты: связи чисел, число-буква, линии, почерка, арифметический, пересказа и др. При выполнении теста связи чисел пациент соединяет линией цифры от 1 до 25, напечатанные вразброс на листе бумаги. Оценка теста служит время, затраченное пациентом на его выполнение и исправления ошибок (табл. № 25 приложения). Чувствительность психометрических тестов в выявлении ПЭ — 70—80%.

Кто подлежит скринингу для выявления ранних стадий печеночной энцефалопатии среди пациентов с ЦП?

Группа риска	Водители автотранспорта, профессии, требующие концентрации внимания и координации движений «Я испытываю трудности в выполнении привычной работы ...»
Пациенты, предъявляющие жалобы на когнитивные расстройства	Снижение внимания: «Я часто путаю ...»
Пациенты, неспособные выполнять рутинную работу	Снижение памяти: «Я часто забываю ...» Опросить родственников и сослуживцев

Всем пациентам с анамнестическими указаниями на хроническое злоупотребление алкоголем требуется обязательное исключение поражения печени, которое нередко протекает без какой-либо клинической симптоматики.

Общие принципы лечения

1. Элиминация этиологического фактора заболевания печени — в тех случаях, когда это возможно (например, в случае алкогольного цирроза).

2. Элиминация триггерных и отягощающих факторов ПЭ: остановка кровотечения, коррекция гиповолемии, поддержание кислотно-щелочного и электролитного баланса, ликвидация инфекции и т.д.

3. Санация кишечника необходима для удаления азотсодержащих субстанций. Эффективно применение высоких клизм, в качестве растворов предпочтительнее применение лактулозы (300 мл на 700 мл воды).

4. Диета. У пациентов с любой стадией ПЭ целесообразно ограничение поступления белка с пищей. При латентной ПЭ белок рекомендуется ограничить приблизительно до 40 г/сут (0,6 г/кг массы тела), на I–II стадиях — до 30 г/сут (0,4 г/кг). На III–IV стадиях возможен перевод пациента на зондовое и парентеральное питание с содержанием белка около 20 г/сут. Белок в рационе пациента ПЭ должен быть представлен преимущественно протеинами растительного происхождения и лактальбумином ввиду их лучшей переносимости. После ликвидации признаков ПЭ суточное количество белка может быть увеличено до 80–100 г/сут (1–1,5 г/кг). **Калорийность пищи** (1800–2500 ккал/сут) обеспечивается адекватным поступлени-

ем жиров (70–140 г) и углеводов (280–325 г). Пища пациента циррозом печени должна также содержать адекватные количества витаминов и микроэлементов; при нарушении всасывания витаминов показано их парентеральное введение.

Медикаментозная терапия

Лактулоза назначается 2–3 раза в сут, дозировка препарата индивидуальна; в качестве простого, но надежного критерия эффективности рассматривается увеличение частоты стула до 2–3 раз в сут.

Рифаксимин (суточная доза 1200 мг, длительность курса 1–2 нед).

L-орнитин-L-аспартат 20–30 г препарата в течение 7–14 дней с последующим переходом на пероральный прием 9–18 г в сут. Для достижения более быстрого и стойкого результата возможна комбинация внутривенного и перорального способа применения.

При побочном действии бензодиазепинов показано назначение антагониста бензодиазепиновых рецепторов — флумазенила (внутривенно струйно в дозе 0,2–0,3 мг, затем капельно 5 мг/ч, после улучшения состояния — пероральный прием в дозе 50 мг/сут).

Для коррекции аминокислотного равновесия при ПЭ показано энтеральное или парентеральное назначение препаратов аминокислот с разветвленной боковой цепью для уменьшения белкового катаболизма в печени и мышцах и улучшения обменных процессов в головном мозге. Рекомендуемая дозировка — 0,3 г/кг/сут. Эффективность проведенной терапии определяется по обратному развитию клинической симптоматики.

АСЦИТ

Клинические проявления

Клиническая картина асцита может развиваться постепенно в течение нескольких месяцев или появиться внезапно. Чаще всего увеличение в размерах живота служит первым симптомом, который заставляет пациента с асцитом обратиться к врачу. Иногда появляется одышка, что связано с подъемом диафрагмы при выраженном скоплении жидкости в брюшной полости.

Классификация асцита

Классификация Международного Асцитического общества (International Ascetic Club) — 3 степени в зависимости от его выраженности: 1 степень — жидкость в брюшной полости определяется только при ультразвуковом исследовании; 2 степень проявляется симметричным увеличением живота; 3 степень представляет собой напряженный асцит. Если правильное назначение мочегонных препаратов не приводит к уменьшению асцита, то его называют резистентным, что встречается в 10% случаев среди пациентов с циррозом печени и асцитом. Выживаемость таких пациентов в течение 1 года не превышает 50%. Диагностические критерии резистентного асцита указаны в таблице 26.

Таблица №26. Диагностические критерии резистентного асцита (Moore K.P.)

Длительность лечения: интенсивная терапия мочегонными препаратами (максимальные дозировки: антагонисты альдостерона 400 мг/сут, фуросемид 160 мг/сут) в течение 1 нед при соблюдении диеты с содержанием соли до 5,2 г/сут
Отсутствие ответа на лечение: снижение массы тела менее 0,8 кг каждые 4 дня
Ранний рецидив асцита: возврат асцита 2-3 степени в течение 4 нед от начала лечения
Осложнения, связанные с приемом диуретических препаратов:
портосистемная энцефалопатия, развившаяся в отсутствие других провоцирующих факторов
почечная недостаточность — повышение сывороточного креатинина более чем на 100% до уровня > 2 мг/дл у пациентов, отвечающих на лечение
гипонатриемия — понижение уровня сывороточного Na больше, чем на 10 ммоль/л до уровня менее 125 ммоль/л
гипокалиемия — понижение уровня сывороточного K меньше 3,5 ммоль/л
гиперкалиемия — повышение уровня сывороточного K выше 5,5 ммоль/л

При обращении к врачу пациента с впервые выявленным асцитом ему обязательно проводится исследование асцитической жидкости (АЖ) — абдоминальный парацентез. Цель исследования АЖ — выявление причины возникновения асцита, поэтому АЖ направляется на биохимическое и цитологическое исследование.

Если пациенту с асцитом ранее уже был установлен и доказан диагноз цирроза печени, то показаниями к проведению диагностического парацентеза служат:

- факт госпитализации пациента
- признаки перитонита или инфекции
- печеночная энцефалопатия
- ухудшение функции почек
- желудочно-кишечное кровотечение (перед назначением антибиотиков)

Больным с напряженным асцитом для облегчения их состояния и уменьшения одышки выполняется лечебный объемный парацентез. При исследовании АЖ обычно прозрачна и имеет соломенный цвет, примесь крови наблюдается при злокачественном процессе в брюшной полости либо малом тазу, недавно проведенном парацентезе или выполнении инвазивных процедур. Электролитный состав АЖ аналогичен другим внеклеточным жидкостям. При биохимическом исследовании в АЖ обычно определяют уровень общего белка, альбумина, глюкозы, амилазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и триглицеридов.

Всем пациентам необходимо выполнять посев АЖ на стерильность. Для исследования на аэробную и анаэробную культуру, полученную АЖ следует немедленно поместить во флаконы с питательной средой и отправить в лабораторию. Так же в АЖ подсчитывают количество лейкоцитов (и их процентное соотношение), эритроцитов, осуществляют поиск атипичных клеток и бактерий. На основании полученных при исследовании АЖ данных необходимо провести дифференциальный диагноз асцита.

Если цирротическая этиология асцита доказана, как правило, достаточно оценки содержания общего белка, альбумина, количества нейтрофилов в 1 мл АЖ и ее посева на стерильность.

Со степенью портальной гипертензии тесно коррелирует сывороточно-асцитический градиент (СААГ), который рассчитывается по следующей формуле:

СААГ = альбумин сыворотки — альбумин АЖ

Значения СААГ 1,1 г/дл и больше в 80 % случаев свидетельствуют в пользу портальной гипертензии как причины развития асцита (таблица № 27).

Таблица № 27. Дифференциальный диагноз причин развития асцита в зависимости от уровня сывороточно-асцитического градиента (по Rimola A.).

Градиент $\geq 1,1$ г/дл (портальная гипертензия)	Градиент $< 1,1$ г/дл
Цирроз печени	Карциноматоз брюшины
Алкогольный гепатит	Туберкулезный перитонит
Сердечная недостаточность	Панкреатический асцит
Тромбоз портальной вены	Билиарный асцит
Синдром Бадда-Киари	Нефротический синдром
Метастазы в печень	Серозит

В соответствии с рекомендациями Международного общества по изучению асцита, пациентам с первой степенью асцита назначается только диета с ограничением соли до 1,5 г/сут.

При второй степени выраженности асцита в дополнение к диете назначается спиронолактон в начальной дозировке 50—200 мг/сут или амилорид 5—10 мг/сут. Больным с периферическими отеками дополнительно назначают 20—40 мг фуросемида ежедневно. Целью диетических и терапевтических мероприятий служит снижение веса на 0,5 кг в день до полного исчезновения асцита или отеков.

Пациентам с третьей степенью асцита проводят тотальный парацентез с назначением альбумина — 8 г на каждый удаленный литр АЖ, для профилактики циркуляторных расстройств. Это процедура безопасна, эффективна и имеет меньше побочных эффектов, чем диуретическая терапия. При эвакуации жидкости объемом более 5 л предпочтительнее назначение альбумина, а не плазмозамещающих растворов (декстран, полиглюкин и др.). В дальнейшем, ввиду задержки натрия у таких пациентов, им назначаются достаточно высокие дозы мочегонных препаратов в сочетании с бессолевой диетой.

Учитывая, что при приеме диуретических препаратов часто развивается портосистемная энцефалопатия в отсутствие других провоцирующих факторов, а также почечная недостаточность и электролитные нарушения (гипонатриемия, гипо-, гиперкалиемия) необходим ежедневный контроль уровня сознания и биохимического анализа крови 1 раз в нед. У мужчин применение высоких доз спиронолактона приводит к развитию гинекомастии и эректильной дисфункции.

Мочегонная терапия считается адекватной при снижении массы тела на 1000 г в день у пациентов с асцитом и периферическими отеками и на 500 г в день при наличии лишь одного асцита.

Радикальный метод лечения ЦП, осложненного резистентным (рефрактерным) асцитом — трансплантация печени, что часто сопряжено с длительным наблюдением пациента в листе ожидания пересадки печени. Поэтому в течение периода, предшествующего операции, пациенты подвергаются TIPS (транскатетерная портосистемная шунтирование) или им по необходимости выполняется парацентез, который проводится в сочетании с внутривенной трансфузией альбумина и выполняется 1 раз в 2—4 нед. Не следует забывать, что нередко асцит ошибочно расценивается как резистентный. Причинами неэффективности диуретической терапии может быть несоблюдение гипонатриемической диеты, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, приводящих к задержке жидкости, назначение низких доз диуретиков.

Инфицирование асцитической жидкости

Цирроз печени часто служит причиной вторичного иммунодефицита. Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) — возможно, самое характерное инфекционное осложнение ЦП: по данным литературы, его выявляют у 7-31% пациентов с асцитом.

Клиническая картина СБП

Клиническая симптоматика СБП — разлитая боль в животе различной интенсивности, без четкой локализации; лихорадка и нарастание печеночной энцефалопатии (ПЭ) без видимых провоцирующих факторов. У 8-10 % пациентов определяется положительный симптом раздражения брюшины. Ригидность брюшных мышц редко встречается при напряженном асците. Лихорадка отмечается у 50 % пациентов с СБП и может быть связана с септическим шоком, нередко имеется повышение температуры тела только до субфебрильных цифр. У 10-15 % пациентов возникают рвота, диарея, признаки пареза кишечника. У ряда пациентов заболевание манифестирует признаками септического шока с выраженной гипотензией, тахикардией, олигурией.

Вместе с тем у 10-33 % пациентов начальная симптоматика отсутствует и заболевание выявляют случайно при исследовании асцитической жидкости (АЖ). Это может быть связано с тем, что обычно у таких пациентов преобладает клиника печеночной энцефалопатии, что затушевывает другую симптоматику.

Большинство эпизодов инфицирования АЖ вызывается кишечными бактериями. В 70% случаев, возбудителями бактериального асцита служат грам-отрицательные бактерии: *Escherichia coli* и *Klebsiella spp*; 10-20% составляют грамположительные кокки (*Streptococcus pneumoniae*), часто встречается *Candida albicans*. Анаэробную флору высевают в 3—4 % случаев.

Ввиду того, что клинические проявления инфицирования асцитической жидкости нередко неспецифичны, диагноз этого осложнения основывается на исследовании асцитической жидкости.

Спонтанный бактериальный перитонит характеризуется положительным результатом посева асцитической жидкости (обычно это мономикробная культура), содержанием нейтрофилов асцитической жидкости более 250 в 1 мм³ и отсутствием интраабдоминального источника инфекции.

Мономикробный ненейтрофильный бактериальный асцит характеризуется положительной культурой посева асцитической жидкости, в которой содержание нейтрофилов составляет меньше 250 в 1 мм³. Этот вариант встречается у пациентов с менее тяжелым поражением печени. У 62% пациентов АЖ самопроизвольно становится стерильной.

При культуронегативном нейтрофильном асците посев АЖ не сопровождается бактериальным ростом, но число нейтрофилов в асцитической жидкости превышает 250 в 1 мм³ при отсутствии интраабдоминального источника инфекции. В этом случае необходимо исключать другие причины нейтрофильного асцита — карциноматоз брюшины, панкреатит, туберкулезный перитонит и другие.

Вторичный бактериальный перитонит может быть заподозрен при получении полимикробной культуры посева АЖ в сочетании с обнаружением нейтрофилов в асцитической жидкости в количестве ≥ 250 в 1 мм³. Этот вариант инфицирования АЖ возникает в случае перфорации кишки и этим пациентам требуется срочное хирургическое вмешательство. Биохимические характеристики АЖ следующие: уровень общего белка

выше 1 г/дл, глюкозы ниже 50 мг/дл, активность лактатдегидрогеназы выше 225 ед/мл (или больше верхней границы нормы в сыворотке). Кроме того, если при повторном парацентезе, проведенном через 48—72 ч после начала адекватной антибактериальной терапии, количество нейтрофилов повышается, можно думать о вторичном перитоните.

Полимикробный бактериальный асцит — ятрогенное состояние, вызванное повреждением кишечника во время выполнения парацентеза. Результат посева положителен, но полимикробный бактериальный асцит обычно не вызывает увеличения содержания нейтрофилов и разрешается самостоятельно. Таким больным целесообразно выполнить повторный парацентез через 6—12 ч для исключения вероятности развития вторичного перитонита.

Спонтанный бактериальный асцит плевры возникает у пациентов с гидротораксом в отсутствие пневмонии и имеет такие же характеристики, развитие и лечение, что и СБП.

Показаниями к экстренному проведению диагностического парацентеза при ЦП служат симптомы инфицирования асцитической жидкости (боль в животе, лихорадка, лейкоцитоз, появление или нарастание глубины энцефалопатии или выраженности почечной недостаточности); желудочно-кишечное кровотечение или гипотензия.

Собственно спонтанный бактериальный перитонит характеризуется положительным результатом посева асцитической жидкости, содержанием нейтрофилов АЖ более 250 в 1 мм³ и отсутствием интраабдоминального источника инфекции.

При мономикробном ненейтрофильном бактериальном асците культура посева АЖ положительна, а содержание нейтрофилов составляет меньше 250 в 1 мм³.

При культуронегативном нейтрофильном асците посев АЖ не сопровождается бактериальным ростом, но число нейтрофилов в асцитической жидкости превышает 250 в 1 мм³ при отсутствии интраабдоминального источника инфекции.

Вторичный бактериальный перитонит может быть заподозрен при получении полимикробной культуры посева АЖ в сочетании с нейтрофилами асцитической жидкости ≥ 250 в 1 мм³. Этот вариант инфицирования АЖ возникает в случае перфорации кишки, таким пациентам требуется срочное хирургическое вмешательство.

Полимикробный бактериальный асцит — ятрогенное состояние, вызванное повреждением кишечника во время выполнения парацентеза. Результат посева положителен, но полимикробный бактериальный асцит обычно не вызывает увеличения содержания нейтрофилов и разрешается самостоятельно.

Спонтанный бактериальный асцит плевры возникает у пациентов с гидротораксом в отсутствие пневмонии и имеет такие же характеристики, развитие и лечение, что и СБП.

Антибактериальная терапия назначается пациентам с собственно СБП, культуронегативным нейтрофильным асцитом и мономикробным ненейтрофильным бактериальным асцитом с клиническими проявлениями инфекции. Препаратом выбора служит антибиотик из

группы цефалоспоринов 3-го поколения цефотаксим, который назначается по 2 г каждые 8 ч в течение 5–7 дней (эффективен в 90% случаев). Из других препаратов этой группы применяются цефтриаксон и цефоницид. В качестве альтернативного метода лечения назначается комбинация 1 г амоксициллина и 0,2 г клавулановой кислоты каждые 6 ч, данная терапия эффективна у 85% пациентов. Назначение офлоксацина по 400 мг 2 раза в день перорально у пациентов с неосложненным течением СБП так же эффективно, как и назначение цефотаксима внутривенно. Пациентам, профилактически получавшим хинолоны, назначают цефотаксим.

Неэффективность антибиотикотерапии определяют по отсутствию клинического эффекта и уменьшения количества нейтрофилов в асцитической жидкости через 2 дня от начала лечения. Заменять антибиотик следует с учетом чувствительности выделенного микроорганизма. Также в случае неэффективности лечения необходимо помнить о возможности развития вторичного перитонита.

Назначение альбумина в дозе 1,5 г/кг массы тела в день постановки диагноза и 1 г/кг в течение последующих 3 дней позволяет снизить смертность с 30% до 10%, связанную с развитием острой почечной недостаточности. К другим факторам, связанным с повышением смертности у пациентов с СБП, относятся: наличие почечной недостаточности до эпизода СБП, пожилой возраст, положительный результат посева асцитической жидкости и высокий уровень билирубина.

Так как повторные эпизоды СБП отмечаются у 70% пациентов и служат основной причиной смерти этих пациентов, они должны быть включены в лист ожидания трансплантации печени. Таким больным показано проведение профилактики инфицирования АЖ препаратами группы фторхинолонов (норфлоксацин, ципрофлоксацин) постоянно, до исчезновения асцита или пересадки печени. Профилактика антибактериальными препаратами проводится и в случае кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта независимо от наличия или отсутствия асцита. Препаратом выбора у таких пациентов считается норфлоксацин в дозе 400 мг/2 раза в сут per os или через назогастральный зонд в течение минимум 7 дней. Перед началом профилактического курса необходимо исключить наличие СБП или другой инфекции.

Европейское общество по изучению асцита рекомендует повторить исследование АЖ через 2 дня. Эффективность антибиотикотерапии определяют по исчезновению клинической симптоматики и уменьшению количества нейтрофилов АЖ более чем на 25%. Заменять антибиотик следует с учетом чувствительности выделенного микроорганизма. Также в случае неэффективности лечения необходимо помнить о возможности развития вторичного перитонита. Продолжительность жизни пациентов после эпизода СБП составляет 1 год в 30–50% случаев и 2 года — в 25–30%.

Гепаторенальный синдром

Критерии установки диагноза гепаторенального синдрома (ГРС) представлены Международным обществом по изучению асцита (таблица 28). У пациентов с декомпенсированным циррозом печени в конечном итоге присоединяется и прогрессирует функциональная

Таблица 28. Диагностические критерии гепаторенального синдрома для пациентов с циррозом (Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Gut 2007)

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

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.

Возможно развитие двух типов ГРС. ГРС 1 типа протекает с быстрой декомпенсацией, уровень сывороточного креатинина обычно превышает 2,5 мг/дл. Этот синдром чаще возникает на фоне СБП, алкогольного гепатита или выполнения объемного парацентеза без последующего восполнения альбумином. Без лечения или пересадки печени пациенты с ГРС 1 типа живут не более 2 нед.

ГРС 2 типа развивается у пациентов с декомпенсацией заболевания печени и тесно связан с резистентным асцитом. ГРС 2 типа имеет медленное течение, почечная недостаточность менее выражена (креатинин сыворотки не превышает 1,5–2,5 мг/дл).

Специфических клинических симптомов ГРС нет. Клинические признаки определяются сочетанием симптомов острой почечной недостаточности с прогрессирующей печеночной недостаточностью и портальной гипертензией. Для гепаторенального синдрома характерны жажда, апатия, слабость. Увеличивается в объеме живот, падает артериальное давление, возможно нарастание желтухи. К типичным почечным признакам гепаторенального синдрома относятся олигурия, снижение фильтрационной функции почек с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина и азота мочевины крови. При этом концентрационная способность почек достаточно сохранна. Протеинурия, изменения в мочевом осадке при гепаторенальном синдроме минимальны и обнаруживаются редко. В терминальной стадии гепаторенального синдрома может присоединиться гиперкалиемия, гипохлоремия.

При наличии у пациента выраженного асцита без ответа на проводимую терапию, артериальной гипотензии, гипонатриемии необходимо помнить о вероятности развития у него ГРС. Диагностика ГРС основывается на критериях IAC (1996 г.). Для постановки диагноза необходимо наличие всех критериев. После выявления почечной недостаточности диагностика ГРС осуществляется методом исключения.

Лечение ГРС осуществляется на фоне продолжающейся терапии печеночной недостаточности. При необходимости проводится парацентез с последующим введением альбумина, однако лучшим методом лечения ГРС, несомненно, служит пересадка печени. Из фармакологических средств препаратами выбора считаются системные вазоконстрикторы и плазмозаменители.

Альбумин назначается по 1 г/кг в первый день, затем 20–40 г/день, мидодрин — 2,5–7,5 мг (максимальная доза 12,5 мг) перорально 2 раза в день в комбинации с октреотидом 100 мг (максимальная доза 200 мг) подкожно 2 раза в день. Также вместе с альбумином может применяться норадреналин, в дозировке 0,5–3 мг/час внутривенно через инфузоматор, либо дофамин — 100 мг за 12 ч, при отсутствии увеличения диуреза за указанное время, необходимо прекратить введение дофамина.

Длительность лечения составляет 1–2 нед, цель — снижение уровня сывороточного креатинина ниже 1,5 мг/дл. Во время лечения необходимо контролировать гемодинамические показатели (пульс, АД).

Профилактика гепаторенального синдрома: при СБП назначают альбумин в дозе 1,5 г/кг массы тела внутривенно в день постановки диагноза, через 48 ч — 1 г/кг массы тела. Введенный альбумин снижает частоту развития ГРС у таких пациентов с 30 до 10 % и соответственно улучшает выживаемость. Назначение пентоксифиллина 400 мг 2–3 раза в день перорально в течение месяца у пациентов с алкогольным гепатитом снижает частоту ГРС и смертность с 35% и 46 % до 8 и 24 % соответственно.

Портальная гипертензия и кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка

Варикозное расширение вен (ВРВ) пищевода и желудка с кровотечением из них — клиническое проявление портальной гипертензии (ПГ). Классификация ПГ основана на локализации портального блока (таблица № 29 приложения).

При осмотре пациента можно выявить увеличение селезенки, расширенные вены передней брюшной стенки, расходящиеся от пупка (голова медузы), однако, чаще видны одна или несколько подкожных вен в эпигастральной области. Иногда в околопупочной зоне можно выслушать сосудистые венозные шумы. Плотная печень свидетельствует в пользу ЦП, мягкая — за внепеченочный портальный блок. Наличие асцита при ЦП подразумевает развитие печеночной недостаточности. Аноректальные варикозно расширенные вены необходимо дифференцировать с геморроем, не имеющим отношения к ПГ.

У пациента с заболеванием печени о развитии ПГ свидетельствуют следующие клинические признаки: спленомегалия, асцит, печеночная энцефалопатия и варикозное расширение вен пищевода. И, наоборот, при выявлении любого из этих симптомов необходимо исключить ПГ и цирроз печени.

Косвенным подтверждением диагноза ПГ служит обнаружение ВРВ пищевода при выполнении эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС). Отсутствие ВРВ требует выполнения ЭГДС не реже 1 раза в 2 года, при наличии ВРВ эндоскопическое исследование выполняется еже-

годно. Кроме того, при проведении ЭГДС обязательно оценивается риск кровотечения из ВРВ пищевода и/или желудка и необходимость профилактического лечения.

Классификация варикозных вен пищевода по их размерам:

Степень I — единичные вены, уменьшающиеся при надавливании на них эндоскопом

Степень II — несколько столбов вен, не сливающихся по окружности пищевода, но не уменьшающихся при надавливании на них эндоскопом

Степень III — вены сливаются по всей окружности пищевода.

В случае непереносимости ЭГДС возможно применение видеокапсулы, однако, этот метод в диагностике степени тяжести ПГ пока еще требует совершенствования.

При проведении УЗИ признаками ПГ служат расширение воротной вены до 13 мм и более, снижение в ней скорости кровотока либо ретроградный кровоток, появление портокавальных коллатералей (параумбиликальная вена, варикозные расширения селезеночной вены и др.). В целях диагностики ПГ реже выполняются такие исследования как компьютерная томография органов брюшной полости, радионуклидное сканирование печени, венография и т.д.

При небольшом по объему кровотечении из варикозных вен пищевода и стабильных показателях гемодинамики целесообразно проведение эндоскопической склерозирующей терапии. Паравазальное или интравазальное введение склерозантов (полидоканола или этоксисклерола) способствует остановке кровотечения более чем у 70% пациентов.

При массивном кровотечении, когда проведение склерозирующей терапии оказывается невозможным из-за плохой видимости, прибегают к баллонной тампонаде варикозных узлов пищевода с помощью зонда Сенгстейкена—Блейкмора или (при локализации варикозных вен в фундальном отделе желудка) зонда Линтона—Нахласса. Зонд устанавливают на срок не более 12–24 ч. У некоторых пациентов после удаления зонда возможно возобновление кровотечения.

Невозможность остановки кровотечения из варикозных вен пищевода, его быстрые рецидивы после первоначального гемостаза, а также необходимость применения больших доз консервированной крови (свыше 6 доз в течение 24 ч) служат показаниями к хирургическому лечению (шунтирующие операции, транссекция пищевода).

Суммировать рекомендации по лечению острых варикозных кровотечений можно следующим образом:

1. Лучше всего использовать комбинацию вазоактивных препаратов (как можно раньше, желательнее еще во время транспортировки в клинику) и эндоскопические процедуры

2. Возможно применение октреотида, вазопрессина в комбинации с нитроглицерином. Вазопрессин вначале вводят внутривенно (в течение 20 мин) в дозе 20 ЕД на 100 мл 5% раствора глюкозы, после чего переходят на медленное вливание препарата, вводя его в течение 4–24 ч со скоростью 20 ЕД в 1 ч до полной остановки кровотечения. Комбинация вазопрессина с глицерил-тринитратом позволяет уменьшить выраженность системных побочных явлений вазопрессина. Октреотид вводится болюсно в дозе 25–50 мкг, затем

путем длительной инфузии 25—50 мкг/ч. Лекарственное лечение может продолжаться до 2—5 дней.

3. Эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода либо склеротерапия — тактика выбора при острых кровотечениях из вен пищевода. При кровотечении из ВРВ желудка лучше использовать эндоскопическую обтурацию тканевым адгезивом.

4. Эндоскопическое исследование (и лечение) должно быть выполнено в течение 12 ч от начала кровотечения.

5. Всем пациентам необходимо профилактическое назначение антибиотиков широкого спектра действия.

6. При неэффективности эндоскопических и лекарственных методов лечения рекомендуется наложение трансъюгулярного портосистемного шунта.

Первичная профилактика кровотечений проводится у пациентов циррозом печени класса А и В по Child-Pugh с ВРВ малой степени и/или при портальной гипертензионной гастропатии. Для этого используются неселективные бета-адреноблокаторы (пропранолол, надолол, тимолол), которые позволяют снизить риск первого кровотечения приблизительно на 30—40%. Препараты назначаются в дозе, снижающей частоту пульса в покое на 25%, либо, при исходно низком пульсе, до 55 ударов в мин. Дозы пропранолола варьируют от 80 мг/сут внутрь (начальная доза) до 320 мг/сут (максимальная доза). При наличии противопоказаний альтернативой служит применение изосорбида 5-мононитрата. При достижении целевых дозировок β -блокаторов градиент портального давления снижается <10 мм рт ст, что уменьшает риск кровотечения.

Эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода показано с целью профилактики кровотечения у пациентов с ВРВ пищевода средней и большой степени.

Вторичная профилактика варикозных кровотечений должна начинаться как можно скорее, т.к. первый эпизод желудочно-кишечного кровотечения у пациентов ЦП в 60% случаев сопровождается его рецидивом. Пациентам без первичной профилактики назначают бета-блокаторы, либо проводят эндоскопическое лигирование, либо рекомендуют комбинировать оба метода лечения. Пациенты, получавшие бета-блокаторы, подвергаются эндоскопическому лигированию ВРВ с 6-х сут от момента первого кровотечения.

Дилуционная гипонатриемия

Гипонатриемия разведения или дилуционная гипонатриемия у пациентов с ЦП — клинический синдром и диагностируется на основании следующих признаков:

- снижение уровня сывороточного натрия ≤ 130 ммоль/л
- увеличение внеклеточного объема жидкости
- наличие асцита и/или периферических отеков.

Гипонатриемия разведения встречается в среднем у трети (30—35 %) внутригоспитальных пациентов с циррозом печени и асцитом. Гипонатриемии разведения следует отличать от истинной гипонатриемии, которая развивается при уменьшении объема циркулирующей плазмы вследствие передозировки диуретических препаратов у пациентов без асцита и отеков.

Предрасполагающими факторами к развитию дилуционной гипонатриемии считаются прием нестероидных противовоспалительных препаратов и выполнение объемного парацентеза без последующего введения плазмозамещающих растворов.

У пациентов ЦП дилуционная гипонатриемия как правило развивается в течение нескольких дней — недель, хотя возможны и острые состояния. У большинства пациентов уровень натрия сыворотки крови колеблется от 125 до 130 ммоль/л, однако у части пациентов этот показатель может снижаться до 110—125 ммоль/л. Клинически гипонатриемия проявляется тошнотой, рвотой, апатией, анорексией, летаргией, судорогами, дезориентацией, головной болью. Неврологические симптомы, возникшие при этом состоянии бывают трудно отличимы от проявлений печеночной энцефалопатии.

Для лечения дилуционной гипонатриемии рекомендуется ограничение ведения жидкости до 1 л в сут, бессолевая диета, отмена диуретических препаратов (уровень Na ниже 125 ммоль/л). В некоторых случаях, определяемых индивидуально в зависимости от состояния пациента необходима коррекция гипонатриемии.

В настоящее время проходят мультицентровые клинические исследования III фазы по применению антагонистов специфических V2 рецепторов антидиуретического гормона (сатаваптан, толпаваптан).

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ВГВ/ВИЧ

I. Введение.

Вирус гепатита В (ВГВ) и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) имеют общие пути передачи, однако заразительность ВГВ примерно в 100 раз выше. В связи с этим, более чем у 70% ВИЧ-инфицированных лиц обнаруживаются серологические маркеры текущей или перенесенной HBV-инфекции. У мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ), частота сочетанной инфекции ВГВ/ВИЧ выше, чем у потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) или гетеросексуалов. Риск развития хронического гепатита В (ХГВ)

выше у ВИЧ-инфицированных, как и при врожденных или приобретенных иммунодефицитах. Связанные с HBV-инфекцией заболевания печени, в том числе цирроз и его осложнения, у ВИЧ-инфицированных пациентов протекают тяжелее.

II. Естественное течение сочетанной инфекции ВГВ/ВИЧ.

Во всех разделах данного протокола, под сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ подразумевается хроническая фаза HBV-инфекции.

2.1. Влияние ВИЧ-инфекции на прогрессирование HBV-инфекции.

• У ВИЧ-инфицированных пациентов гепатит В встречается чаще и протекает тяжелее.

• У пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ некрвоспалительные процессы в ткани печени, обычно, менее выражены. Однако, активная репликация ВГВ усугубляет развитие фиброза и повышает риск развития цирроза (в 4,2 раза чаще); при этом быстрее наступает терминальная стадия заболевания печени (ТСЗП).

• У пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ и циррозом печени ГЦК возникает раньше и прогрессирует быстрее, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции. Кроме того, при сочетанной инфекции чаще наблюдаются многоочаговые поражения печени.

• ВИЧ-инфекция, особенно сопровождающаяся тяжелым иммунодефицитом, повышает у пациентов риск реактивации гепатита В после сероконверсии по HBsAg.

• При сочетанной инфекции ВИЧ-1 и ВГВ, особенно при малом числе CD4+Т-лимфоцитов, повышается риск смерти от заболеваний печени.

2.2. Влияние HBV-инфекции на прогрессирование ВИЧ-инфекции.

• В большинстве клинических исследований, не удалось обнаружить влияния HBV-инфекции на прогрессирование ВИЧ-инфекции.

• Однако, при сочетанной инфекции ВГВ/ВИЧ возрастает риск заболеваемости и смертности, связанных с поражениями печени, а также более выражена гепатотоксичность на фоне проведения антиретровирусной терапии (АРВ-терапии) и после одновременного прекращения АРТ и начала лечения гепатита В.

III. Диагностика ВГВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов.

3.1. Первичная лабораторная оценка HBV-статуса.

Все ВИЧ-инфицированные пациенты должны быть:

• обследованы на наличие HBsAg (присутствие HBsAg на протяжении, по крайней мере, 6 мес. указывает на хронический гепатит В);

• обследованы на наличие антител к HBcAg;

• обследованы на наличие антител к HBsAg (в сочетании с антителами к HBcAg указывают на перенесенную в прошлом HBV-инфекцию; без сочетания с ними — проведенную в прошлом вакцинацию против гепатита В).

Наличие только антител к HBcAg при отсутствии HBsAg может свидетельствовать о латентной инфекции. В этих редких случаях рекомендуется провести определение ДНК HBV.

3.2. Активность АЛАТ.

• Предпочтительно исследовать активность АЛАТ несколько раз, так как этот показатель подвержен значительным колебаниям.

• При нормальной активности АЛАТ исследование проводят 1 раз в 6 мес. Если повышение активности

печеночных ферментов сохраняется в течение хотя бы 3 мес, решают вопрос о начале лечения гепатита В.

3.3. Определение HBeAg, антител к HBeAg, ДНК HBV.

• У пациентов с HBeAg, независимо от активности АЛАТ, концентрация ДНК HBV почти всегда высокая.

• Прогрессирование заболевания печени возможно и в отсутствие HBeAg.

• Независимо от выявления HBeAg или антител к HBeAg, показано количественное определение ДНК HBV, так как результаты серологических тестов вместе с концентрацией ДНК HBV могут определять тактику лечения.

• Если первоначальная концентрация ДНК HBV <2000 МЕ/мл (10 000 копий/мл), особенно при наличии повышенной активности АЛАТ или других признаков нарушения функции печени, исследование повторяют, по крайней мере, 1 раз в 6 мес. Это необходимо, поскольку у таких пациентов концентрация ДНК HBV может значительно колебаться.

• В процессе наблюдения у каждого конкретного пациента используют какой-то один метод определения ДНК HBV. Если планируется использовать другой метод, необходимо хотя бы дважды провести параллельные исследования старым и новым методом.

IV. Показания и противопоказания для противовирусной терапии сочетанной инфекции ВГВ/ВИЧ.

4.1. Показания для начала терапии.

При принятии решения о начале лечения пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ основываются на данных следующих параметров:

• концентрация ДНК HBV;

• стадия заболевания печени;

• число CD4+Т-лимфоцитов и наличие показаний для АРВ-терапии ВИЧ-инфекции.

Лечение HBV-инфекции, независимо от числа CD4+Т-лимфоцитов, показано при наличии признаков активного заболевания печени (высокая активность АЛАТ, высокая концентрация ДНК HBV в сыворотке крови, наличие некрвоспалительных изменений или фиброза по данным пункционной биопсии печени или эластографии печени).

4.2. Противопоказания для проведения терапии HBV-инфекции.

Противопоказания для проведения противовирусной терапии такие же, что и при моноинфекции ВГВ. Следует иметь в виду, что имеются ограничения применения ряда препаратов из группы нуклеозидных аналогов для лечения HBV-инфекции у ВИЧ-инфицированных из-за их одновременного ингибирования репликации ВИЧ.

V. Лечение пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ.

5.1. Лечение острого гепатита В у пациентов ВИЧ-инфекцией.

Тактика ведения пациентов острым вирусным гепатитом у ВИЧ-инфицированных пациентов не отличается от таковой у пациентов моноинфекцией ВГВ.

5.2. Лечение хронического гепатита В у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

По результатам клинического и лабораторного исследований пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/хронический гепатит В — кандидатов для проведения терапии, можно разделить на три группы:

1. лечение гепатита В и ВИЧ-инфекции не требуется;
2. требуется лечение только гепатита В;
3. требуется лечение ВИЧ-инфекции или обоих заболеваний.

1 группа: пациенты с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ, которые не нуждаются в лечении.

Лечение пациентам с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ не требуется при наличии следующих условий:

- число CD4+Т-лимфоцитов ≥ 350 /мкл;
- РНК HIV < 100 000 копий/мл;
- отсутствие клинических симптомов вторичных заболеваний;
- ДНК HBV < 2000 МЕ/мл; активность АлАТ в норме; отсутствие тяжелого поражения печени по данным биопсии печени или неинвазивного метода диагностики фиброза (ИГА не более 8 баллов или стадия фиброза не более 2).

Этой группе пациентов требуется наблюдение, включающее:

- определение числа CD4+Т-лимфоцитов каждые 3—6 мес;
- клиническое обследование для исключения симптомов ВИЧ-инфекции каждые 3—6 мес;
- определение активности АлАТ каждые 6 мес, определение уровня α -фетопротейна или проведение УЗИ печени для исключения развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).
- при наличии HBeAg, повышенной активности АлАТ и компенсированной функции печени наблюдение в течение 3—6 мес перед началом лечения, поскольку возможна спонтанная сероконверсия по HBeAg.

2 группа: пациенты с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ, которые нуждаются в лечении только гепатита В. Лечение только гепатита В у пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ показано в следующих случаях:

- число CD4+Т-лимфоцитов > 350 /мкл;
- РНК HIV < 100 000 копий/мл;
- отсутствие клинических симптомов вторичных заболеваний;
- концентрация ДНК HBV > 2000 МЕ/мл;
- клинические проявления цирроза печени при определяемой концентрации ДНК HBV (> 200 МЕ/мл);
- гистологические признаки активного гепатита [оценка по системе METAVIR $\geq A2$ (активность) или $\geq F2$ (фиброз)], либо постоянно повышенная активность АлАТ в отсутствие других причин ее повышения.

2.1. Препараты для лечения гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов, которым не требуется назначение АРВ-терапии (дозы и схемы).

Широкомасштабных рандомизированных контролируемых испытаний эффективности лечения гепатита В у пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ не проводилось, за исключением назначения энтекавира (протокол ETV-038). Рекомендации по лечению и наблюдению основываются на имеющемся опыте и на данных о лечении пациентов с моноинфекцией ВГВ.

В РФ для лечения HBV-инфекции зарегистрированы пегилированный ИФН (ПЭГ-ИФН) α -2a или α -2b, ИНФ α -2a или α -2b короткого действия, ламивудин, энтекавир, телбивудин.

2.1.1. ПЭГ-ИФН и ИФНы короткого действия. ПЭГ-ИФН показан HBeAg-положительным пациентам с активностью АлАТ, более чем в 2 раза превышающей верхнюю границу нормы, низкой концентрацией ДНК HBV и числом CD4+Т-лимфоцитов > 500 клеток/мкл.

Дозы и режим введения ПЭГ-ИФН: 180 мкг или 1,5 мкг/кг в неделю в течение 48 нед, независимо от наличия или отсутствия HBeAg и антител к нему.

Дозы и режим введения ИФН α -2a или α -2b короткого действия:

- При HBeAg — положительном гепатите — подкожное введение 10 млн. МЕ 3 раза в неделю или 5 млн. МЕ ежедневно в течение 4—6 мес;
- При HBeAg — отрицательном гепатите — те же дозы в течение 12 мес.

2.1.2. Нуклеоз(т)идные аналоги. Назначение препаратов ламивудин и энтекавир больным ВИЧ-инфекцией возможно только в сочетании с АРВ-терапией. У пациентов ВИЧ-инфекцией, не нуждающихся в назначении АРВ-терапии, в качестве препарата выбора для терапии ХГВ можно использовать телбивудин, который обладает специфичной антивирусной активностью против ВГВ и не эффективен в отношении других РНК и ДНК вирусов, включая вирус иммунодефицита человека. Для лечения ХГВ рекомендуемая доза телбивудина составляет 600 мг (1 табл.) 1 раз в сут внутрь независимо от приема пищи. Длительность курса терапии не установлена. Целесообразность назначения телбивудина коинфицированным пациентам оспаривается (AASLD-2009).

3 группа: пациенты с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ, которым показано лечение ВИЧ-инфекции или обоих заболеваний.

Пациентам, имеющим клинические симптомы вторичных заболеваний или снижение количества CD4+Т-лимфоцитов менее 350 клеток/мкл, показано назначение АРВ-терапии. Назначение АРВ-терапии показано также больным ВИЧ-инфекцией с количеством CD4+Т-лимфоцитов 350-500 клеток/мкл при уровне РНК HIV более 100 000 копий/мл. При обнаружении в плазме крови пациентов ДНК HBV в схему АРВ-терапии, в качестве одного из компонентов, следует включить препарат, обладающий активностью, как в отношении ВИЧ, так и ВГВ, например ламивудин. Ламивудин назначают в стандартной дозе для лечения ВИЧ-инфекции (150 мг 2 раза в сут или 300 мг 1 раз в сут).

В соответствии с рекомендациями Федерально-го научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора основной схемой ВААРТ для начала лечения пациентов инфекцией ВИЧ является режим, включающий ламивудин + зидовудин + эфавиренз. При наличии исходно повышенных уровней аминотрансфераз (более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы — 2 степень гепатотоксичности) целесообразно эфавиренз заменить усиленным ингибитором протеазы ВИЧ (лопинавир/ритонавир, атазанавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, фосампренавир/ ритонавир, саквинавир/ритонавир).

VI. Критерии эффективности проводимой противовирусной терапии.

Критерии ответа на проводимую терапию хронического гепатита В при ВИЧ-инфекции те же, что и при лечении моноинфекции ВГВ (сероконверсия HBeAg на анти-HBe, снижение активности АлАТ, подавление репликации ДНК HBV, улучшение гистологической картины в печени).

VII. Побочные эффекты противовирусной терапии и их коррекция.

Побочные эффекты ИФН-терапии и гепатотоксичность АРВ-препаратов, проявляющаяся при их назначении лицам с заболеваниями печени, описаны в разделе терапии сочетанной инфекции ВГС/ВИЧ. Нуклеоз(т)идные аналоги очень редко вызывают побочные реакции при их назначении в терапевтической дозе. Нет данных о проявлении/усилении гепатотоксичности при одновременном назначении их с АРВ-препаратами.

VIII. Ведение пациентов с терминальной стадией болезни печени, связанной с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ.

Всем пациентам с клинико-лабораторными признаками цирроза печени показано лечение гепатита В. Пороговое значение ДНК HBV для начала лечения гепатита В ниже, чем у пациентов без цирроза (>200 МЕ/мл, то есть, как только начинает определяться ДНК). Возможно раннее назначение АРВ-терапии (при количестве CD4+Т-лимфоцитов > 350 клеток/мкл) с включением в схему ламивудина. При компенсированном циррозе печени (класс А по Child-Pugh) не существует противопоказаний к применению каких-либо препаратов. При декомпенсированном циррозе печени показано паллиативное лечение. У пациентов с циррозом необходимо периодически проводить клиническое обследование, исследование функции печени и определение концентрации препаратов в сыворотке. Может потребоваться коррекция доз АРВ-препаратов, которые метаболизируются в печени. Если это невозможно, необходимо избегать назначения диданозина и ставудина и тщательно наблюдать за пациентами, получающими схемы с ингибиторами протеазы.

Показания для трансплантации печени у пациентов сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ такие же, как и

у пациентов моноинфекцией ВГВ. После трансплантации печени выживаемость пациентов сочетанной патологией составляет 86%, достоверно не отличаясь от частоты выживаемости у пациентов моноинфекцией ВГВ — 93% (P = 0.58).

IX. Лечение особых групп пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ.

9.1. При количестве CD4+Т-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл, у пациента существует высокий риск развития тяжелого обострения гепатита В (вплоть до летального исхода) из-за возникновения выраженной реакции воспаления при развитии синдрома восстановления иммунитета на фоне АРВ-терапии. В этом случае, независимо от показаний к лечению гепатита В, схема АРВ-терапии должна включать ламивудин.

9.2. При подозрении на развитие устойчивости ВИЧ к ламивудину и сохранении чувствительности к ламивудину ВГВ, проводят соответствующие лабораторные исследования. Если это невозможно, появление устойчивости к АРВ-препаратам диагностируют по росту концентрации РНК HIV в крови (повторное определение РНК HIV более 400 копий/мл после ранее не определяемой концентрации). При выявлении устойчивости к ламивудину используют следующую тактику: подбор препаратов в схему АРВ-терапии осуществляют на основе исследования резистентности ВИЧ, при этом, в качестве 4 препарата оставляют ламивудин, к которому сохранена чувствительность ВГВ (предпочтительный вариант).

9.3. У пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ устойчивость ВГВ к ламивудину развивается быстрее даже при назначении препарата в высоких дозах (300 мг/сутки). После 2 и 4 лет лечения она наблюдается почти у 50 и 90% пациентов соответственно. При подозрении на устойчивость к ламивудину проводят соответствующие лабораторные исследования. Если это невозможно, устойчивость диагностируют по росту концентрации ДНК HBV в крови (более чем в 10 раз при соблюдении режима лечения). При выявлении устойчивости к ламивудину к схеме АРВ-терапии добавляют энтекавир в дозе 1,0 в сут.

9.4. Дельта-гепатит у пациентов ВИЧ-инфекцией.

При хронической HBV-инфекции, особенно у ПИН, проводят определение серологических маркеров инфекции, вызванной вирусом гепатита D (ВГD). Применение АРВ-терапии, включающую нуклеозидные ингибиторы с двойной активностью (против ВИЧ и ВГВ) — ламивудин, тенофовир, эмтрицитабин), позволяет добиться не только контроля над репликацией ВГВ, но и существенного снижения уровня РНК HDV и нормализации уровня АлАТ у большинства пациентов. Эффективность и переносимость терапии ПЭГ-ИФН дельта-гепатита у ВИЧ-инфицированных не установлена.

9.5. Тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ/ВГС/ВИЧ.

К настоящему времени стратегия и тактика лечения при микст-инфекции ВГВ/ВГС при ВИЧ-инфекции не разработана. Учитывая, что ПЭГ-ИФН эффективен и зарегистрирован для лечения как ВГВ, так и ВГС, он может рассматриваться в качестве препарата первой линии у пациентов с микст-инфекцией.

У пациентов с доминированием ВГС (РНК HCV+, ДНК HBV-) или активностью обоих вирусов (РНК HCV+, ДНК HBV+) рекомендуется лечение по схеме терапии хронического гепатита С (ПЭГ-ИФН+рибавирин в течение 48 нед).

У пациентов с доминированием ВГВ (ДНК HBV+, РНК ВГС-) рекомендуется монотерапия ПЭГ-ИФН в течение 48 нед. Возможно добавление аналогов нуклеозидов, если не наблюдается подавление виремии HBV.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ВГС/ВИЧ

I. Введение.

До начала применения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) поздние осложнения хронических болезней печени, обусловленных вирусами гепатитов В, С и D, у пациентов ВИЧ-инфекцией встречались редко, поскольку пациенты умирали от вторичных заболеваний терминальной стадии ВИЧ-инфекции. Разработка схем ВААРТ позволила значительно снизить заболеваемость и смертность среди ВИЧ-инфицированных пациентов, вследствие чего в настоящее время на первый план выходят осложнения болезней печени, обусловленные, в основном, хронической HCV-инфекцией. Несмотря на существование эффективных методов лечения хронических вирусных гепатитов, большинство пациентов не получают лечения, что еще больше подчеркивает необходимость разработки соответствующих клинических рекомендаций, повышения доступности лечения и расширения сферы его применения путем комплексного медицинского обслуживания.

II. Естественное течение сочетанной инфекции ВГС/ВИЧ.

Все пункты протокола относятся к хронической фазе сочетанной инфекции ВГС/ВИЧ.

2.1. Влияние ВИЧ-инфекции на прогрессирование HCV-инфекции.

- У пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ фиброз печени прогрессирует быстрее, чем у пациентов с моноинфекцией ВГС с учетом таких факторов, как возраст, пол и употребление алкоголя.

- У людей с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ могут наблюдаться качественные и/или количественные нарушения иммунного ответа на ВГС. ВИЧ-инфекция ускоряет прогрессирование, связанной с ВГС, болезни печени, особенно у пациентов с более выраженным иммунодефицитом.

- Вирус иммунодефицита человека способствует повышению:

- концентрации ВГС в крови (в 2—8 раз), что значительно снижает частоту спонтанного выздоровления при остром гепатите С у пациентов ВИЧ-инфекцией;

- риска передачи ВГС от матери ребенку (в среднем, с 6 до 20%), а также половым путем (с 0 до 3%);

- частоты развития выраженного фиброза печени (в 2—5 раз), цирроза, печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), а также связанной с этими заболеваниями смертности.

- У пациентов с сочетанной инфекцией часто наблюдаются сопутствующие патологические процессы, усугубляющие поражение печени (лекарственный гепатит, гепатит В, жировая дистрофия печени, злоупотребление алкоголем и/или употребление наркотиков), что может увеличить частоту развития осложнений болезни печени, связанной с ВГС. Вероятность развития тяжелого поражения печени особенно высока, если число CD4+T-лимфоцитов составляет < 200 клеток/мкл.

- Спонтанная элиминация ВГС гораздо реже наблюдается в острой фазе гепатита С (ОГС) у ВИЧ-инфицированных пациентов, чем у лиц с нормальным иммунитетом. Поскольку в острой фазе HCV-инфекции РНК HCV может временно не определяться, элиминация вируса должна быть подтверждена не менее чем двукратно (с интервалом 6 мес) при условии определения вирусной РНК с помощью чувствительного метода.

- У пациентов хроническим гепатитом С (ХГС) и с тяжелым иммунодефицитом, серологическое исследование крови на антитела к ВГС (анти-HCV) иногда дает ложноотрицательный результат.

2.2. Влияние HCV-инфекции на течение ВИЧ-инфекции.

HCV — инфекция практически не влияет ни на иммунологические, вирусологические и клинические проявления ВИЧ-инфекции, ни на эффективность ВААРТ.

III. Диагностика HCV — инфекции у пациентов ВИЧ-инфекцией.

3.1. Лабораторная диагностика HCV — инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов.

1 этап: всех ВИЧ-инфицированных пациентов необходимо обследовать на anti-HCV.

- У пациентов с ОГС, анти-HCV могут не определяться в первые 3—8 нед после заражения. При отрицательном результате тестирования на анти-HCV и инфицировании ВИЧ при гетеросексуальном контакте, отсутствии других поведенческих факторов риска заражения, повторное обследование на HCV-инфекцию проводить необязательно. При сохранении риска заражения вирусом С, например, у принимающих психоактивные вещества или мужчин, практикующих секс с мужчинами, имеющих многочисленных половых партнеров, исследование на антитела к вирусу С рекомендуется повторять каждые 1—2 года.

- Наличие анти-HCV свидетельствует об имеющейся или перенесенной инфекции. При хронической инфекции антитела персистируют неопределенно долгое время. Обнаружение анти-HCV в течение 6 мес и более в большинстве случаев свидетельствует о наличии

хронического заболевания печени. При спонтанной или ставшей следствием противовирусной терапии элиминации вируса С из организма пациентов, титры антител могут снижаться иногда вплоть до полного их исчезновения.

- ВИЧ-инфекция может ослаблять антительный ответ на HCV-инфекцию, поэтому для выявления анти-HCV у пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ следует использовать тест-системы для иммуноферментного анализа (ИФА) третьего поколения.

- Если у пациентов ВИЧ-инфекцией с тяжелым иммунодефицитом анти-HCV отсутствуют, но имеются отклонения в биохимических показателях функции печени или клинические признаки заболевания печени, рекомендуется провести определение РНК HCV.

2 этап: при обнаружении антител к вирусу С необходимо провести определение РНК HCV для подтверждения или исключения активной репликации вируса.

- РНК HCV может быть обнаружена в крови через несколько дней после заражения.

- Персистенция РНК HCV на протяжении более 6 мес после заражения свидетельствует о наличии/развитии ХГС.

- РНК HCV в крови можно определить методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или методом транскрипционной амплификации (ТА).

- РНК HCV можно определять качественными или количественными методами:

- для диагностических целей достаточно качественного анализа;

- количественный анализ имеет значение для решения вопроса о длительности и эффективности лечения гепатита С.

- Следует учитывать, что у пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ уровень вирусной нагрузки ВГС, в среднем, в 5–10 раз выше, чем у пациентов, инфицированных только ВГС.

3 этап: при обнаружении РНК HCV определяют генотип вируса, вирусную нагрузку (ПЦР, количественный анализ).

- При обнаружении генотипов 2 или 3, всем больным при отсутствии противопоказаний к лечению, предлагают лечение без проведения пункционной биопсии печени.

- При генотипе 1 или 4 необходимо определить концентрацию РНК HCV, поскольку успех лечения зависит от уровня вирусной нагрузки: при вирусной нагрузке менее 400 000 МЕ/мл (менее 2 млн. копий/мл) лечение можно начинать без проведения биопсии печени.

При наличии комплекса неблагоприятных факторов, оказывающих влияние на достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) (генотипы 1 и 4, нормальный уровень АлАТ, вирусная нагрузка более 400 000 МЕ/мл, индекс массы тела более 30) рекомендуется определение стадии болезни (фиброза) на пункционной биопсии печени или непрямои транзитной фиброэластографии печени (таблица 30): при выявлении фиброза в стадии F2–F4 у пациентов с генотипом 1 или 4 вируса С лечение начинают немедленно.

Таблица №30. Показания для биопсии печени у пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ

Показания для проведения пункционной биопсии печени	
Биопсия требуется	Биопсия не требуется
Генотипы 1 и 4 при высокой концентрации РНК HCV (>400 000 МЕ/мл), нормальном уровне АлАТ, индексе массы тела более 30. Сопутствующие заболевания и состояния: – злоупотребление алкоголем – сочетанная инфекция HBV и/или HDV – подозрение на гепатотоксичность лекарственных препаратов	Генотипы 2 и 3 Генотип 1 (и, возможно, 4) при низкой концентрации РНК HCV (≤400 000 МЕ/мл) Клинические признаки цирроза Отказ пациента от процедуры

3.2. Морфологические методы обследования.

Используются те же методы, что и у пациентов моноинфекцией ВГС. Ниже приводится таблица показаний для пункционной биопсии печени у пациентов сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ.

IV. Показания и противопоказания для проведения противовирусной терапии гепатита С у пациентов ВИЧ-инфекцией.

4.1. Показания к лечению гепатита С у пациентов ВИЧ-инфекцией.

- Острый вирусный гепатит С (если в течение 3 мес от начала болезни не произошло спонтанного исчезновения из крови РНК HCV).

- Хронический гепатит С:
– генотип HCV 2 или 3, независимо от концентрации РНК HCV или гистологических изменений.

- генотип HCV 1 при концентрации РНК HCV ≤ 400 000 МЕ/мл, независимо от гистологических изменений.

- генотип HCV 1 или 4 при концентрации РНК HCV > 400 000 МЕ/мл, нормальном уровне АлАТ, индексе массы тела более 30 и умеренном/тяжелом фиброзе.

4.2. Противопоказания к лечению гепатита С у пациентов ВИЧ-инфекцией.

Противопоказания к лечению гепатита С те же, что и при моноинфекции HCV.

V. Лечение пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ.

Для лечения вирусного гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов на территории РФ зарегистрированы пегилированный ИФН альфа-2а или альфа-2b и рибавирин.

Ключевые вопросы, возникающие при ведении пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ, — необходимость лечения каждого из заболеваний, и когда начинать лечение, если оно необходимо. По результатам клинического и лабораторного обследования пациентов можно разделить на следующие четыре группы:

1. лечение гепатита С или ВИЧ-инфекции не требуется;

2. лечение только гепатита С;
3. лечение только ВИЧ-инфекции;
4. лечение гепатита С и ВИЧ-инфекции.

1 группа: пациенты с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ, которые не нуждаются в лечении гепатита С и ВИЧ-инфекции.

Пациенты с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ не нуждаются в лечении ни того, ни другого заболевания при наличии следующих условий:

- число CD4+Т-лимфоцитов >500/мкл, симптомы ВИЧ-инфекции отсутствуют;
- имеются анти-НСV, но отрицательный результат обследования на РНК НСV.

Обследование состояния пациента проводят каждые 6 мес (клиническое обследование и показатели функции печени) и каждые 3 года исследуют признаки поражения печени (с использованием неинвазивных методов обследования).

2 группа: пациенты с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ, которые нуждаются в лечении только гепатита С.

Пациенты с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ нуждаются в лечении только гепатита С при наличии следующих условий:

- число CD4+Т-лимфоцитов >500/мкл, симптомы ВИЧ-инфекции отсутствуют;
- выявлен хронический гепатит С.

У всех пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ необходимо рассмотреть возможность лечения ВГС-инфекции (когда польза от лечения перевешивает возможные риски возникновения тяжелых нежелательных явлений) по двум основным причинам:

- у ВИЧ-инфицированных пациентов заболевание печени прогрессирует до терминальной стадии быстрее и в более раннем возрасте, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции.
- у пациентов с сочетанной инфекцией риск гепатотоксического действия АРВ-препаратов после начала АРВ-терапии выше, чем у пациентов с моноинфекцией ВИЧ. Следовательно, успешное лечение гепатита С облегчает последующее ведение пациентов, получающих АРВ-терапию.

5.1. Лечение острого гепатита С у пациентов ВИЧ-инфекцией.

- Рекомендуется использование ПЭГ-ИФН-альфа на протяжении 6 мес.
- Применение комбинированной терапии при остром гепатите С в этой группе пациентов в настоящее время изучается.

5.2. Лечение хронического гепатита С у пациентов ВИЧ-инфекцией (дозы и схемы).

- Назначают комбинированную терапию с использованием ПЭГ-ИФН альфа-2а или альфа-2b и рибавирина. Для ПЭГ-ИФН альфа-2а стандартная доза составляет 180 мкг 1 раз в неделю, для ПЭГ-ИФН альфа-2b — 1,5 мкг/кг 1 раз в нед.
- Для пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ вне зависимости от генотипа ВГС начальная доза рибавирина составляет ежедневно 1000 мг в сутки (400

мг утром и 600 мг вечером) при массе тела менее 75 кг и 1200 мг в сут при массе тела более 75 кг (по 600 мг утром и вечером). У пациентов с массой тела менее 50 кг возможно использование суточной дозы рибавирина 800 мг (400 мг x 2 раза в сут).

• Тактика лечения пациентов определяется результатами качественного определения РНК НСV через 4 нед, количественного определения через 12 нед, а затем качественного определения через 24 и 48 нед:

а. если через 4 нед после начала лечения РНК НСV не определяется (качественный тест), то у пациентов с 2 и 3 генотипами вируса продолжительность лечения может составить 24 нед, а у пациентов с 1 и 4 генотипами — 48 нед (при исходно низком уровне РНК НСV и отсутствии или минимальных признаках фиброза).

б. если через 12 нед после начала лечения РНК НСV не определяется или снизилась более чем на 2 log, то у пациентов с 2 и 3 генотипами вируса продолжительность лечения может составить 48 нед, а у пациентов с 1 и 4 генотипами — 72 нед.

в. если через 12 нед после начала лечения концентрация РНК НСV снизилась менее чем на 2 log, лечение прекращают, поскольку вероятность успеха, независимо от генотипа вируса, не превышает 1—2%; в противном случае — лечение продолжают.

г. через 24 нед после начала лечения проводят качественное определение РНК НСV; при определяемом уровне РНК НСV лечение прекращают.

д. Отрицательный результат определения РНК НСV через 48—96 нед после начала лечения (через 24 нед после окончания терапии) свидетельствует о достижении УВО.

3 группа: пациенты с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ, которые нуждаются в лечении только ВИЧ-инфекции.

Пациенты, которым требуется лечение только ВИЧ/СПИДа, должны соответствовать хотя бы одному из условий, представленных ниже:

- наличие симптомов вторичных заболеваний; число CD4+Т-лимфоцитов \leq 350/мкл; концентрация РНК HIV >100 000 копий/мл при CD4+Т-лимфоцитов 350—500/мкл;
- есть анти-НСV, но репликация РНК НСV отсутствует, либо при наличии гепатита С имеются противопоказания к его лечению.

4 группа: пациенты с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ, которые нуждаются в лечении обоих заболеваний.

5.3. Начало ВААРТ.

АРВ-терапию у пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ начинают в соответствии с современными рекомендациями по лечению пациентов с моноинфекцией ВИЧ.

- У пациентов с сочетанной инфекцией при тяжелом иммунодефиците (число CD4+Т-лимфоцитов <200 клеток/мкл) или при наличии клинических симптомов вторичных заболеваний лечение гепатита С начинают только после того, как число CD4+Т-лимфоцитов будет повышено с помощью ВААРТ и полностью регрессируют симптомы вторичных заболеваний.

- Если число CD4+Т-лимфоцитов составляет 200–350 клеток/мкл, при отсутствии клинических симптомов вторичных заболеваний, лучше начать с лечения гепатита С, чтобы избежать взаимодействий между АРВ-препаратами и препаратами, используемыми для лечения гепатита, а также чтобы облегчить соблюдение режима лечения. После окончания курса лечения гепатита С, начинают ВААРТ.

- При снижении числа CD4+Т-лимфоцитов до уровня менее 200 клеток/мкл в процессе лечения ХГС целесообразно решить вопрос о назначении ВААРТ и профилактики вторичных заболеваний (пневмоцистоз и др.).

- Если ВААРТ необходима или уже начата, нужно удостовериться в стабильности ее проведения на протяжении нескольких мес (приверженность лечению, отсутствие побочных эффектов, число CD4+Т-лимфоцитов >200 клеток/мкл) и только затем приступить к лечению гепатита С. ВААРТ при этом продолжают, но перед началом приема рибавирина заменяют диданозин, зидовудин или ставудин другими препаратами (абакавир, фосфазид и т.п.).

- В некоторых случаях, по просьбе пациента, можно прервать ВААРТ на период лечения гепатита С (но только при условии, что число CD4+Т-лимфоцитов никогда не опускалось ниже 200 клеток/мкл). После окончания терапии гепатита С или при снижении числа CD4+Т-лимфоцитов до уровня менее 200 клеток/мкл, обычно, возвращаются к первоначальной схеме ВААРТ.

- Некоторые АРВ-препараты не следует включать в схемы лечения ВИЧ-инфекции, если одновременно проводится терапия ХГС.

5.4. Антиретровирусные препараты.

Зидовудин. При одновременном приеме с рибавирином зидовудин чаще вызывает анемию, но не тяжелую нейтропению. Желательно, в период лечения гепатита С зидовудин следует заменить другим НИОТ, например, фосфазидом или тенофовиром (в настоящее время тенофовир находится в стадии регистрации на территории РФ).

Диданозин. Назначение диданозина в сочетании с рибавирином ассоциировалось со значительным повышением риска молочнокислого ацидоза и панкреатита, а также с неожиданной высокой частотой печеночной недостаточности у пациентов с циррозом печени. Поэтому, при циррозе печени диданозин противопоказан, а при менее тяжелом поражении печени препарат надо применять с осторожностью, если пациент одновременно получает ПЕГ-ИФН и рибавирин. Противопоказано одновременное назначение ставудина и диданозина в сочетании с рибавирином.

Эфавиренз. Эфавиренз и ПЕГ-ИФН могут сочетаться в одной схеме лечения, но начинать прием препаратов нужно последовательно, поскольку оба они могут вызывать психические расстройства. Если эфавиренз переносится хорошо, к нему можно добавить ПЭГ-ИФН. При исходно повышенном уровне АлАТ/АсАТ более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы (2 степень токсичности), целесообразно заменить эфавиренз усиленным ингибитором протеазы (лопинавир/ритонавир или атазанавир/ритонавир и др.).

Ингибиторы протеазы. Убедительных доказательств отрицательного влияния ИП на достижение устойчивого вирусологического ответа при лечении гепатита С ПЕГ-ИФН и рибавирином нет, поэтому ИП можно не исключать из схем АРВ-терапии, рекомендованных для пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ.

5.5. Гепатотоксичность АРВ-препаратов.

Все современные АРВ-препараты оказывают гепатотоксическое действие, но четкой связи между отдельными препаратами или их классами и развитием гепатотоксичности не выявлено. Сравнение разных схем ВААРТ (с использованием одного ИП, нескольких ИП, или ННИОТ) дает противоречивые результаты в выборках, где было недостаточно пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ.

Тем не менее, риск гепатотоксического действия АРВ-препаратов (повышение активности АлАТ или АсАТ, по крайней мере, вдвое по сравнению с верхней границей нормы) при сочетанной инфекции ВГС/ВИЧ выше, чем при наличии только ВИЧ-инфекции. В нескольких исследованиях были выявлены независимые факторы риска гепатотоксичности:

- предшествовавшее лечению повышение активности аминотрансфераз;
- коинфицирование другими вирусами;
- высокие уровни АРВ-препаратов в сыворотке;
- выраженность иммунодефицита.

5.6. Коррекция дозы АРВ-препаратов у пациентов с циррозом печени.

- При циррозе печени, ухудшается метаболизм АРВ-препаратов (ИП, ННИОТ) в печени.

- Зависимость между высокой сывороточной концентрацией и токсическим действием четко показана для некоторых ИП (например, нелфинавира, лопинавира, ампренавира) и такого ННИОТ, как эфавиренз.

- Зидовудин и абакавир (НИОТ) метаболизируются в печени ферментами, не относящимися к изоферментам цитохрома Р 450 (СУР). Следовательно, при декомпенсированном циррозе печени нужно снижать дозы ИП, ННИОТ, зидовудина и абакавира во избежание риска накопления препаратов.

- При компенсированном циррозе печени АРВ-препараты, обычно, назначают в полной дозе (если нет особых рекомендаций).

- При декомпенсированном циррозе печени и невозможности контроля сывороточной концентрации препаратов следует избегать назначения ННИОТ, снизить суточную дозу зидовудина и абакавира и ряда ИП.

VI. Критерии эффективности проводимой противовирусной терапии.

6.1. Оценка вирусологического ответа.

Через 4 нед лечения проводят качественный тест на наличие РНК HCV. Отсутствие РНК HCV после 4 нед терапии (сверхранний вирусологический ответ) является хорошим прогностическим признаком достижения УВО и определяет продолжительность терапии.

Определяют концентрацию РНК HCV в сыворотке перед началом лечения и через 12 нед после начала лече-

ния, используя один и тот же метод с нижним порогом чувствительности 50 МЕ/мл.

- Если после 12 нед лечения концентрация РНК HCV уменьшилась, по крайней мере, на 2 log (ранний вирусологический ответ), лечение продолжают.

- В противном случае лечение прекращают, поскольку достижение УВО маловероятно (прогностическая ценность отрицательного результата составляет 99–100%). Это правило применимо независимо от выявленного генотипа ВГС.

Определение снижения концентрации РНК HCV через 12 нед после начала терапии имеет большое значение для оптимизации лечения. Такой подход позволяет начинать лечение во всех случаях, когда нет противопоказаний, поскольку при неудаче его можно прекратить через 12 нед.

Позднее проводят качественные определения РНК HCV по следующей схеме:

- Через 24 нед: если в сыворотке по-прежнему обнаруживается РНК HCV, лечение прекращают, так как достижение УВО маловероятно (прогностическая ценность отрицательного результата — 100%).

- Через 48 нед: после окончания курса лечения.

- Через 72 нед: отрицательный результат качественного определения РНК HCV через 6 мес после окончания лечения указывает на достижение УВО. Рецидив гепатита С в дальнейшем маловероятен.

- Через 12–24 мес после окончания лечения целесообразно провести дополнительное определение РНК HCV.

6.2. Оценка гистологического ответа.

Повторную биопсию печени или эластографию проводят не ранее чем через 6 мес после окончания лечения. В тех случаях, когда не достигнут УВО также показано проведение повторной биопсии печени или эластографии, так как результат исследования может повлиять на дальнейшую тактику ведения пациента.

VII. Наблюдение за переносимостью лечения.

Через 1, 2 и 4 нед лечения исследуют общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, определяют активность аминотрансфераз и уровень билирубина; затем эти исследования повторяют ежемесячно. Ежемесячно определяют также общее число лейкоцитов, лимфоцитов, CD4+Т-лимфоцитов. По усмотрению врача могут проводиться дополнительные лабораторные исследования, в том числе определение уровня ТТГ (по крайней мере, 1 раз в 3 мес).

VIII. Побочные эффекты противовирусной терапии и их коррекция.

У большинства пациентов терапия ПЭГ-ИФН и рибавирином дает нежелательные явления, в некоторых случаях тяжелые. Необходимо корректировать/предупреждать появление нежелательных явлений, не снижая дозы препаратов. Применение оптимальных доз рибавирина и ПЭГ-ИФН важно на протяжении

всего курса лечения, особенно, в первые 12 нед терапии. Избегать снижения дозы рибавирина можно назначением эритропоэтина. Однако, если во время лечения развились тяжелые нежелательные явления или обнаружены резкие отклонения от нормы лабораторных показателей и нет возможности назначить препараты гемопоэтических ростовых факторов, необходимо снижать дозу каждого из препаратов до исчезновения побочных эффектов.

8.1. Анемия и нейтропения.

- анемия (уровень гемоглобина <10 г/дл) наблюдается у 30% пациентов, получающих препараты ПЭГ-ИФН в сочетании с рибавирином.

- при одновременном приеме зидовудина, а также при низком исходном уровне гемоглобина анемия выражена сильнее.

- зидовудин необходимо заменить другим АРВ-препаратом.

- при развитии анемии (уровень гемоглобина <10 г/дл) у пациентов, получающих в схеме ВААРТ фосфазид, целесообразно заменить его абакавиром или тенофовиром без уменьшения дозы рибавирина.

- нейтропения (число нейтрофилов <1000/мкл) может наблюдаться у половины пациентов, но тяжелые бактериальные инфекции развиваются редко.

- при развитии нейтропении 2 степени и более (менее 1000 клеток/мкл) показано назначение колонийстимулирующего фактора (филграстим и др.).

8.1.1. Коррекция доз ПЭГ-ИФНа и рибавирина.

Смотрите таблицу 31 в Приложении.

- Дозу рибавирина необходимо снизить до 600 мг в сутки (200 мг утром и 400 мг вечером) в любом из следующих случаев:

- уровень гемоглобина в отсутствие серьезного сердечно-сосудистого заболевания падает до <10 г/дл, но остается ≥8,5 г/дл;

- уровень гемоглобина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (стабильное состояние) падает на ≥2 г/дл в течение любых 4 нед лечения (возвращение к исходной дозе не рекомендуется).

- Прием рибавирина необходимо отменить в любом из следующих случаев:

- уровень гемоглобина в отсутствие серьезного сердечно-сосудистого заболевания падает до <8,5 г/дл;

- уровень гемоглобина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (стабильное состояние) остается <12 г/дл после 4 нед приема сниженной дозы рибавирина.

Если уровень гемоглобина нормализовался, можно вновь назначить рибавирин в дозе 600 мг в сутки; по усмотрению лечащего врача дозу можно повысить до 800 мг в сутки (возвращение к исходной дозе не рекомендуется).

- в случае непереносимости рибавирина продолжают монотерапию ПЭГ-ИФН.

- если число нейтрофилов <750/мкл, дозу ПЭГ-ИФН снижают, как указано в таблице № 12. При снижении абсолютного числа нейтрофилов <500/мкл лечение следует приостановить, пока этот показатель не возрастет до >1000/мкл. Затем лечение возобновляют, назначая

половинную дозу ПЭГ-ИФН, и постоянно следят за числом нейтрофилов.

- Если число тромбоцитов <50 000/мкл, дозу ПЭГ-ИФН снижают вдвое. Если число тромбоцитов <25 000/мкл, рекомендуется прекратить лечение.

8.2. Гриппоподобные симптомы.

- При появлении гриппоподобных симптомов назначают парацетамол (можно, в сочетании с нестероидными противовоспалительными средствами), предпочтительно перед инъекцией ПЭГ-ИФН.

- Низкое количество тромбоцитов — относительное противопоказание к применению ацетилсалициловой кислоты, диклофенака или ибупрофена, поскольку эти препараты подавляют агрегацию тромбоцитов.

- Если тяжелые побочные эффекты сохраняются, несмотря на симптоматическое лечение, необходимо снизить дозу ПЭГ-ИФН. Обычно, достаточно снижения до 75 или 50% от исходной дозы.

8.3. Тошнота. Для устранения тошноты назначают метоклопрамид (10 мг 3 раза в сут).

8.4. Депрессия.

- у пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ, особенно имевших прием психоактивных препаратов в анамнезе, депрессия развивается часто и требует профилактической симптоматической терапии. При наличии в анамнезе невротической или малой депрессии антидепрессанты назначают до начала терапии ПЭГ-ИФН. Кроме того, антидепрессанты часто приходится назначать при появлении клинических признаков депрессии. Применяют следующие препараты и дозы:

- ингибиторы обратного захвата серотонина (например, циталопрам, пароксетин) или трициклические антидепрессанты — все в начальной дозе 20 мг в сут;

- такие антидепрессанты, как доксепин; начальная доза 50 мг в сут.

- при подборе схемы лечения необходима консультация психиатра.

- при депрессивных или других тяжелых невротических расстройствах в анамнезе для смягчения дестабилизирующего действия препаратов ИФН требуется специализированное медикаментозное лечение.

- если в прошлом пациент госпитализировался по поводу большой депрессии или психоза, препараты ИФН, как правило, противопоказаны. Выбор тактики лечения необходимо согласовать с психиатром.

- если в прошлом пациент употреблял инъекционные наркотики, следует избегать назначения бензодиазепинов, поскольку они могут вызвать привыкание.

8.5. Дисфункция щитовидной железы.

Примерно у 7% пациентов применение препаратов ИФН приводит к нарушению функции щитовидной железы, однако отменять лечение не требуется.

- при гипотиреозе назначают заместительную терапию тиреоидными гормонами.

- для облегчения состояния при тиреотоксикозе используют β-адреноблокаторы.

IX. Ведение пациентов, не ответивших на противовирусную терапию.

Любая схема лечения HCV-инфекции может оказаться неэффективной. Под неэффективностью подразумевается целый спектр вариантов — от отсутствия снижения концентрации РНК HCV в процессе лечения, до рецидивов после достижения вирусологического ответа. Решение о проведении повторного курса лечения ПЭГ-ИФН и рибавирином следует принимать с учетом таких факторов, как:

- тип ответа на лечение;
- переносимость первого курса;
- тяжесть поражения печени;
- генотип ВГС.

Если у пациентов с подтвержденным биопсией тяжелым фиброзом или циррозом реакция на лечение через 12—24 нед отсутствует, для замедления либо предотвращения прогрессирования болезни, можно продолжать монотерапию ПЭГ-ИФН. Ранее, в четырех крупных исследованиях было установлено, что при отсутствии вирусологического ответа, у 35% пациентов можно достигнуть гистологического ответа. Однако, сведений о дозах, продолжительности такого поддерживающего лечения и его преимуществах у пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ крайне мало; для выяснения этих вопросов необходимы дальнейшие исследования.

X. Ведение пациентов с терминальной стадией заболевания печени.

10.1. Выявление гепатоцеллюлярной карциномы. Для выявления ГЦК у пациентов с циррозом печени каждые 4—6 мес проводят УЗИ и измеряют уровень α-фетопротейна. Показано, что на фоне ВИЧ-инфекции ГЦК развивается раньше и прогрессирует быстрее. При обнаружении ГЦК, пациента направляют в специализированный центр для определения стадии болезни и лечения (лечение возможно на ранней стадии ГЦК).

10.2. Выявление варикозного расширения вен пищевода. Рекомендуется ежегодно проводить эндоскопию, в частности, для выявления варикозно расширенных вен пищевода и желудка. При выраженном варикозном расширении вен пищевода для профилактики кровотечения назначают неселективные β-адреноблокаторы (при варикозном расширении >2 степени рекомендуется перевязка варикозных вен). Чаще всего назначают пропранолол в дозе 40—160 мг в сут, что позволяет добиться снижения частоты сердечных сокращений на 30%.

XI. Поддержка приверженности лечению.

Даже в отсутствие противопоказаний к лечению препаратами ИФН приверженность лечению в популяции пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ низкая, в основном, из-за развития нежелательных явлений и токсичности препаратов. Однако, некоторые пациенты, первоначально отказавшиеся от лечения, соглашаются на него позднее, после соответствующего обучения и участия в программах взаимопомощи. При необходимости, пациенты могут продолжать работать,

но продолжительность рабочего дня корректируют с учетом особенностей лечения и его побочных эффектов. Существенную роль в повышении приверженности лечению играет консультирование. Необходимо, чтобы врач:

- прислушивался к жалобам пациента;
- объяснял ему, как распознавать нежелательные явления и бороться с ними;
- обсуждал с пациентом, как улучшить соблюдение режима лечения.

Повысить уровень приверженности лечению помогает комплексный подход с участием разных специалистов. В лечении должны участвовать врачи, медицинские сестры, психиатры (при необходимости), социальные работники и/или представители других служб. Эффективными оказались такие методы, как прием препаратов под наблюдением медработника, создание дискуссионных групп и руководств для пациентов, «горячих линий» и служб психологической поддержки.

ХП. Лечение особых групп пациентов.

12.1. Психические расстройства. Необходимо провести исходную оценку психического состояния пациента, поскольку лечение препаратами ИФН может вызвать и обострить депрессию. До начала лечения показана консультация психиатра для исключения депрессии или решения вопроса о назначении антидепрессантов. При умеренной и тяжелой депрессии лечение гепатита С откладывают до тех пор, пока состояние пациента не улучшится.

12.2. Употребление алкоголя.

- Употребление больших количеств алкоголя (50 г/сут и более в пересчете на чистый спирт) при гепатите С способствует развитию фиброза печени.
- Злоупотребление алкоголем — относительное противопоказание к лечению препаратами ИФН, поскольку известно, что такие пациенты пренебрегают врачебными назначениями, и без того трудно выполнимыми из-за побочных эффектов препаратов ИФН.
- Необходимо консультация нарколога или психиатра для оказания пациентам психологической, социальной и медицинской помощи и решении вопроса о возможности назначения противовирусной терапии.

12.3. Употребление психоактивных веществ.

- Употребление психоактивных веществ может приводить к снижению приверженности пациентов лечению и его эффективности.
- Эпизодическое употребление психоактивных веществ не является противопоказанием для назначения терапии ХГС.
- Вопрос о лечении гепатита С у лиц, употребляющих наркотики, решается индивидуально после консультации нарколога или психиатра. Таким пациентам следует обеспечить комплексную медицинскую, психологическую и социальную помощь.

12.4. Другие сопутствующие заболевания и состояния.

- Необходим тщательный сбор анамнеза, обращая особое внимание к тем факторам, которые усугубляют поражение печени.

ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ПАЦИЕНТАМ С ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ И КО-ИНФЕКЦИЕЙ (ВГ/ВИЧ)

Пациенты с терминальными стадиями цирроза печени в исходе вирусных гепатитов составляют до 45% в Листах ожидания трансплантации печени (ЛО ТП). Большую часть составляют пациенты с циррозом печени (ЦП) HCV-этиологии, меньшую — пациенты с ЦП HBV или HBV/HDV-этиологии. В 1–2% случаев острый гепатит В и острый гепатит D протекают в форме фульминантной печеночной недостаточности, что может потребовать выполнения срочной трансплантации печени (ТП).

Терминальный цирроз печени в исходе вирусных гепатитов развивается в среднем через 10–20 лет от момента инфицирования. Проявлениями конечной стадии цирроза печени являются: желтуха, резистентный асцит, рецидивирующая энцефалопатия, спонтанный бактериальный перитонит, кожный зуд, дефицит питания, хроническая утомляемость вплоть до полной утраты трудоспособности, коагулопатия, синдром портальной гипертензии, проявляющийся рецидивирующими кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода, спленомегалией и трехростковой цитопенией, геморрагическим синдромом. О степени тяжести цирроза печени судят на основании

классификации Child-Turcotte-Pugh. Пациентов со стадией цирроза печени В и С необходимо направлять в специализированные трансплантационные центры для постановки в ЛО ТП и выполнения ТП.

Все пациенты в ЛО ТП должны быть вакцинированы против гепатита А. По рекомендациям AASLD — все пациенты должны получить 2 дозы вакцины против гепатита А с интервалом в 6–18 мес. Все пациенты в ЛО ТП с циррозом печени, не ассоциированным с HBV-инфекцией, должны быть вакцинированы против гепатита В. Вакцинация может быть проведена по «быстрой» или стандартной схеме в зависимости от степени неотложности оперативного лечения.

С 2002 г. кроме шкалы Child-Turcotte-Pugh для определения очередности проведения трансплантации печени в зависимости от тяжести состояния пациентов с циррозом печени стала применяться числовая шкала MELD (model for end-stage liver disease) с исчислением от 6 до 40 баллов, которые определяются по формуле:

$$\text{MELD} = 10 \times (0,957 \times \text{Log } e (\text{креатинин. mg/dL}) + 0,378 \times \text{Log } e (\text{общий билирубин mg/dL}) + 1,12 \times \text{Log } e (\text{МНО}) + 0,643 \times X);$$

X = 0 при алкогольной или холестатической этиологии

X = 1 при другой причине заболевания

Автоматизированный вариант расчета MELD располагается на сайте www.unos.org

При MELD > 20 баллов пациентам отдается приоритет в очередности проведения трансплантации печени.

Трансплантация печени при ЦП HCV-этиологии.

Наличие репликации вируса гепатита С в крови пациента не является противопоказанием для трансплантации печени. Реинфекция трансплантата вирусом гепатита С после пересадки печени развивается в 100% случаев (возвратная HCV-инфекция). Фиброз в пересаженной печени на фоне медикаментозной иммуносупрессии развивается быстрее; у 30% пациентов через 5 лет регистрируется цирроз печеночного трансплантата, что служит показанием для выполнения ретрансплантации печени. Факторами риска быстрого прогрессирования гепатита С в печеночном трансплантате с исходом в цирроз являются:

Возраст донора старше 40 лет

Цитомегаловирусная инфекция

Проведение пульс-терапии большими дозами глюкокортикостероидов при развитии реакции острого отторжения трансплантата

Прием кортикостероидов

Уровень вирусной нагрузки до операции > 10*6 копий/мл.

Длительное (>10 часов) время холодной ишемии трансплантата

Противовирусная терапия (ПВТ) до и после трансплантации позволяет снизить риск прогрессирования болезни после операции.

Профилактика и лечение возвратной HCV-инфекции при трансплантации печени. Целью ПВТ в дотрансплантационном периоде является снижение вирусной нагрузки. Возможность проведения ПВТ пациентам до ТП определяется степенью компенсации функции печени и решается в индивидуальном порядке. Противопоказания к ПВТ у пациентов с ЦП общеизвестны. Только 25% пациентов с циррозом печени HCV-этиологии не имеют противопоказаний для ПВТ. В большинстве случаев у пациентов с ЦП класса В и С по СТР от проведения ПВТ приходится отказываться ввиду наличия противопоказаний к ее проведению. Перед ТП ПВТ стандартными дозами можно рекомендовать только при компенсированных циррозах класса А по СТР (предпочтительно при генотипе вируса гепатита С 2 и 3). ПВТ у пациентов с ЦП, класс В и С по СТР, редуцированными дозами препаратов возможна под постоянным контролем врачей, имеющих опыт лечения такого контингента пациентов. У этих пациентов возможно использование эритро- и лейкопоэтинов, позволяющих снизить вероятность развития анемии, лейко- и тромбоцитопении.

Иммуносупрессия, проводимая реципиенту после ТП, усиливает некро-воспалительные процессы в печени, индуцированные возвратной HCV-инфекцией. При этом у 23% пациентов в течение 3-х лет после ТП развивается цирроз печеночного трансплантата. ПВТ после ТП может начинаться еще до развития клинических признаков острого гепатита С при морфологическом подтверждении активности процесса в печени. Препаратами выбора являются пегилированные интерфероны и рибавирин. Примерно 40% пациентов после трансплантации печени могут стать кандидатами для раннего начала противовирусной терапии (отсутствие цитопении). Комбинация peg INF с RBV позволяет добиться устойчивого вирусологического ответа в 9–39% случаев, при этом лучшие результаты отмечены при 2 и 3 генотипах вируса гепатита С.

Многочисленные исследования свидетельствуют о большом количестве осложнений при раннем начале (1–2 мес после операции) ПВТ, что в 50% случаев требует снижения доз IFN и RBV. В связи с этим рекомендовать профилактическое назначение противовирусных препаратов после ТП в настоящее время не представляется возможным.

ПВТ HCV-инфекции в трансплантате следует начинать с 3 мес после операции, когда снижаются и окончательно подбираются дозы иммуносупрессивных препаратов, стабилизируется состояние пациентов. У ряда пациентов приходится снижать стандартные дозировки INF и RBV ввиду развития осложнений. Противовирусная терапия позволяет достичь стойкого вирусологического ответа менее, чем у 50% пациентов. В то же время она оправдана для снижения интенсивности фиброза печени. Показаниями для проведения ПВТ после ТП являются: постоянное повышение уровня АЛТ (для мужчин >30 ЕД/л, для женщин >19 ЕД/л), которое нельзя объяснить другими, кроме возвратной HCV-инфекции, причинами или значимый фиброз печени по данным пункционной биопсии печени (Metavir >=2 или Ishak >=3). Ввиду плохой переносимости рибавирина большинством исследователей не подтверждены преимущества комбинированной терапии по сравнению с монотерапией пегилированным интерфероном в остром периоде гепатита С после ТП. Лечение следует проводить стандартными дозировками пегилированного интерферона на протяжении 24–48 нед. У 48% пациентов после ТП с легким течением гепатит С и 19%-с тяжелым течением удается достичь устойчивого вирусологического ответа (УВО) при комбинированной терапии пегилированным интерфероном альфа-2в и рибавирином. Предпочтительной является комбинированная ПВТ, в случае отсутствия или незначительно выраженных побочных эффектов рибавирина (анемия). Контролировать анемию часто удается применением эритропоэтинов. При отсутствии вирусологического и морфологического ответа на 12 нед лечения следует решать вопрос о прекращении противовирусной терапии. В рандомизированных исследованиях показано, что риск развития острой клеточной реакции отторжения при назначении комбинированной ПВТ составляет от 0% до 5%.

Трансплантация печени при ЦП HBV-этиологии

В большинстве трансплантационных центров активная инфекция при ЦП HBV-этиологии является противопоказанием для выполнения ТП ввиду высокого риска возврата инфекции с быстрым развитием цирроза печеночного трансплантата и его потери. В то же время при фульминантной печеночной недостаточности и при сочетании цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака репликация вируса не является противопоказанием для пересадки печени.

В соответствии с международными рекомендациями 2000 г. высокой вирусной нагрузкой является уровень репликации HBV ДНК $>20\,000$ МЕ/мл (>105 копий/мл). Без проведения профилактики инфицирования печеночного трансплантата вирусом гепатита В, реинфекция трансплантата развивается в 80% случаев после ТП, что на фоне иммуносупрессии сопровождается высокой частотой потери трансплантата, особенно при HBeAg+ гепатите.

Дотрансплантационное ведение пациентов с ЦП HBV-этиологии

Все пациенты с ЦП HBV-этиологии в дотрансплантационном периоде должны получать ПВТ аналогами нуклеоз(т)идов, целью которой является прекращение (или, как минимум, снижение $<10^5$ копий/мл) репликации инфекции HBV. Это позволяет в дальнейшем (в интра— и послеоперационном периоде) с успехом применить стратегию профилактики инфицирования пересаженной печени вирусом гепатита В и увеличить срок выживания трансплантата и реципиента. Аналоги нуклеоз(т)идов не вызывают выраженных побочных реакций, их назначают в стандартных дозировках, при этом следует учитывать наличие или отсутствие у пациента мутантных штаммов вируса гепатита В, а также HBeAg статус. Следует принимать во внимание наличие перекрестной устойчивости YMDD мутантных штаммов вируса гепатита В к ламивудину и телбивудину. Основными препаратами для противовирусной монотерапии при HBV-инфекции являются ламивудин и энтекавир. Эти препараты назначаются вплоть до ТП вне зависимости от прекращения репликации HBV ДНК. Стандартная доза ламивудина — 100 мг/сут, энтекавира — 0,5 мг/сут (1 мг — если ранее проводилась терапия ламивудином), дозы должны корректироваться при снижении клубочковой фильтрации ниже 50 мл/мин. Вирусологический контроль эффективности лечения следует проводить каждые 3 мес.

Зачастую пациенты с сопутствующей инфекцией вирусом гепатита D не нуждаются в назначении аналогов нуклеоз(т)идов, так как вирус D является супрессирующим для вируса гепатита В. Так, при наличии репликации вируса гепатита D репликация вируса гепатит В бывает подавлена. Однако, у таких пациентов необходимо регулярное вирусологическое обследование (определение ДНК HBV — каждые 3 мес) с индивидуальным решением вопроса о терапии аналогами нуклеоз(т)идов.

Профилактика инфицирования печеночного трансплантата вирусом гепатита В в интра— и послеоперационном периоде.

Во время агепатического периода операции трансплантации печени пациентом вводится 10 000 МЕ иммуноглобулина человека против гепатита В (HB Ig). В течение 7 дней послеоперационного периода HB Ig назначается ежедневно внутривенно по 2 000 МЕ. В последующем HB Ig назначается по 2 000 ЕД 2 раза в мес на протяжении 12 мес. Одновременно в течение 12—24 мес продолжается прием аналогов нуклеоз(т)идов (ламивудина или энтекавира). Вирусологический контроль проводится 1 раз в 3 мес, уровень HBs-Ab в течение первых 12 нед определяется еженедельно, затем — 1 раз в 2 нед (для определения последующей дозы введения HB Ig) вплоть до окончания терапии HB Ig. Доза HB Ig должна корректироваться в течение лечения. Считается, что на первой неделе терапии уровень HBs-Ab должен быть не ниже 500 МЕ/мл, с 2 по 12 нед — 250 МЕ/мл, после 12 нед уровень HBs-Ab должен поддерживаться 100 МЕ/мл.

Применение HB Ig в сочетании с аналогами нуклеозидов позволяет снизить частоту реинфекции до 2-10% и достичь 5-летней продолжительности жизни реципиентов в 80% случаев. Лимитирующим фактором такого лечения является высокая стоимость HB Ig. Профилактика инфицирования печеночного трансплантата у пациентов с фульминантным гепатитом В не требуется.

В случае возврата инфекции HBV (HBs-Ag, ДНК HBV) после ТП показана длительная (пожизненная?) терапия аналогами нуклеоз(т)идов. Препаратом выбора является ламивудин в дозе 100 мг/сут. При развитии возвратной инфекции HBV, обусловленной YMDD-мутантным штаммом вируса, препаратом выбора становится энтекавир в дозировке 1,0 мг в сут. Длительность лечения аналогами нуклеозидов при HBeAg позитивном хроническом гепатите продолжается до 6 мес после HBeAg сероконверсии, при HBeAg негативном — до момента исчезновения HBsAg.

Профилактика и лечение de novo HBV инфекции при трансплантации печени

Опасность de novo HBV инфекции при назначении компонентов крови, а также трансплантации солидных органов (кроме печени) от анти-HBc-позитивных доноров составляет от 0% до 13%. В то же время при трансплантации печени эта вероятность возрастает до 75%. При трансплантации печени от анти-HBc-позитивного донора HBV серонегативному реципиенту показано назначение противовирусной терапии аналогами нуклеоз(т)идов. Длительность терапии составляет не менее 12 мес. Необходимость назначения HB Ig до сих пор остается неясной.

Трансплантации печени у ВИЧ инфицированных пациентов

Трансплантация печени у ВИЧ инфицированных пациентов при условии проведения высокоактивной противовирусной терапии имеет такие же отдаленные результаты, как и у реципиентов без сопутствующей

ВИЧ-инфекции. Противопоказания для трансплантации печени такие же, как и для реципиентов без ВИЧ-инфекции: наличие активной инфекции (пневмония, сепсис, внепеченочные воспалительные очаги, острый пиелонефрит), тяжелое кардио-респираторное заболевание, онкологические заболевания, гепатоцеллюлярный рак, не входящий в Миланские критерии, непонимание пациентом необходимости проведения операции и пожизненного приема иммуносупрессоров.

Отдаленные результаты трансплантации печени по поводу цирроза печени вирусного генеза

По данным UNOS (от 26 июня 2009 г.) 1, 3 и 5-летняя продолжительность жизни после трансплантации печени по поводу нехолеstaticких циррозов печени составляет соответственно 89,8%, 76,8%, 69,8%.

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) во всем мире представляет собой важную проблему для системы здравоохранения по причине высокой заболеваемости, смертности (ежегодно в мире погибает более 1 250 000 человек) и быстрого прогрессирования. На сегодняшний день ГЦК по частоте встречаемости занимает 6 место среди всех злокачественных опухолей у человека, и считается, что частота продолжит повышаться в ближайшие десятилетия. К причинам повышения частоты ГЦК в популяции можно отнести в первую очередь увеличение числа пациентов циррозом печени, особенно страдающих вирусными гепатитами С (HCV) и В (HBV), а также увеличение продолжительности жизни у пациентов циррозом печени за счет широко внедренных и эффективных методов патогенетической и симптоматической терапии).

Международное агентство по изучению рака в Лионе признало, что вирусы гепатита В и С, являются канцерогенными факторами. В разных странах у пациентов ГЦК anti-HCV обнаруживаются с частотой 20—75%. Риск развития ГЦК у инфицированных вирусом гепатита С повышен более чем в 12 раз по сравнению со здоровыми людьми.

В последние годы благодаря программам активного наблюдения групп риска увеличивается частота выявления ГЦП на ранних стадиях. Несмотря на это, имеющиеся на сегодня методы радикального лечения немногочисленны и большинство пациентов не восприимчивы к терапии, на стадиях когда опухоль уже обнаружена.

Классификация. В клинической практике используются различные классификации ГЦК: система TNM; классификации по Okuda K. и CLIP (The Cancer of the Liver Italian Program), классификация Child-Pugh (для оценки функционального резерва печени); а также Барселонская классификация ГЦК, на наш взгляд наиболее практичная для оценки прогноза заболевания. В последней классификации различают 5 стадий, каждой из которой соответствует определенная тактика лечения. В последние годы проводится работа по созданию молекулярной классификации.

Скрининг. Факторами риска развития ГЦК являются наличие HBsAg и/или анти-HCV, крупноузловой цирроз печени любой этиологии, мужской пол. Больным из группы риска необходимо проводить скрининговое обследование (рис. 1).

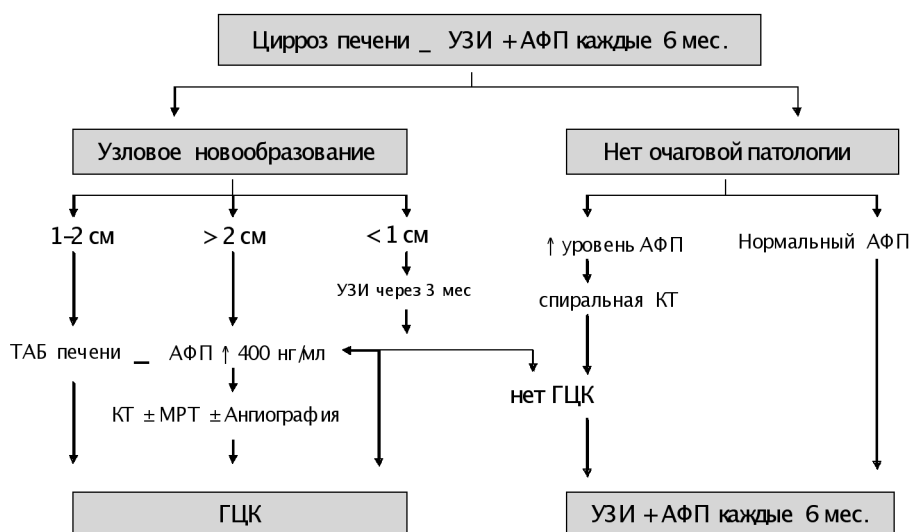


Рисунок 1. Скрининг ГЦК. Врачебная тактика по El-Serag 2007.

ТАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия, АФП — альфа-фетопротейн, КТ, МРТ — компьютерная и магнитно-резонансная томография.

Лечение при гепатоцеллюлярной карциноме

1. Хирургическое лечение (резекция печени) — у пациентов без цирроза может быть методом выбора — 5 летняя выживаемость по данным разных авторов составляет 30–50%. У пациентов ГЦК и циррозом необходим тщательный отбор кандидатов на резекцию, с учетом стадии болезни, факторов риска, функциональных резервов печени. Частота рецидивов ГЦК — за 5 лет после резекции около 70%.

2. Трансплантация печени — метод выбора у пациентов без цирроза печени с мелкими многоочаговыми опухолями, при выраженных нарушениях функции печени.

У пациентов ГЦК и циррозом печени — класса А по Child-Pugh, в отсутствие клинически значимой портальной гипертензии, при уровне билирубина в сыворотке крови < 1 мг/дл.

3. Чрескожная деструкция опухоли (этанолом или радиочастотная) — при опухолях менее 3 см в диаметре и при невозможности провести резекцию печени. Положительные результаты зависят от размера опухоли и колеблются в пределах 50–80%.

4. Химиоэмболизация применяется при неоперабельной ГЦК. Используется липиодол и доксорубин, митомицин, цисплатин. Частичный ответ у 15–55% пациентов. При декомпенсации функции печени метод не пригоден, высок риск тяжелых осложнений.

5. Системная химиотерапия не увеличивает выживаемость, частично эффективны доксорубин (около 10% пациентов дают ответ) и цисплатин. В целом не рекомендуется.

6. Молекулярные методы. Сорафениб (нексавар) новый мультитаргетный препарат, подавляющий клеточную пролиферацию и ангиогенез. Одобрен FDA для лечения поздних стадий ГЦК, требуются дальнейшие изучения по использованию его в качестве адъювантной терапии после радикальных методов лечения.

Стратегия предотвращения. Уменьшить заболеваемость ГЦК и увеличить выживаемость пациентов ГЦК можно только применяя методы первичной профилактики — вакцинации (HBV), лечение фоновых заболеваний печени (в первую очередь противовирусная терапия у пациентов с HCV и HBV), активный скрининг в группах риска. Обнадеживают результаты исследований, свидетельствующие об уменьшении вероятности возникновения ГЦК, связанной с HCV в группах пациентов, получающих современные препараты ИФН.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Диагноз гистологический	METAVIR	Knodell (IV)	Ishak
ХГ минимальной активности	A1	0–3	0–3
ХГ слабовыраженной активности	A1	4–5	4–6
ХГ умеренной активности	A2*	6–9*	7–9*
ХГ выраженной активности	A3*	10–12*	10–15*
ХГ выраженной активности с мостовидными некрозами	A3*	13–18*	16–18*
*показание к лечению при ХГВ			

Диагноз гистологический	METAVIR	Knodell (IV)	Ishak
Нет фиброза	F0	0	0
Портальный фиброз нескольких портальных трактов	F1	1	1
Портальный фиброз большинства портальных трактов	F1	1	2
Несколько мостовидных фиброзных септ	F2*	3*	3*
Много мостовидных фиброзных септ	F3*▲	3*▲	4*▲
Неполный цирроз	F4*▲	4*▲	5*▲
Полностью сформировавшийся цирроз	F4*▲	4*▲	6*▲
*показание к лечению ХГВ ▲ показание к лечению ХГС			

Заболевания или состояния, являющиеся противопоказанием к интерферонотерапии	Комментарии
Нарушение функции щитовидной железы (как с гипо- так и гиперфункцией)	В случаях, когда не удастся поддерживать функцию на нормальном уровне путем медикаментозной терапии;
Психическое заболевание или выраженные психические нарушения в анамнезе	Препарат абсолютно противопоказан при наличии депрессия, суицидальных мыслей или попытках;
Декомпенсированные легочно-сердечные заболевания	Тяжелое заболевание сердечно-сосудистой системы, нестабильное или неконтролируемое в течение предыдущих 6 мес;
Беременность и период лактации	Препарат противопоказан при беременности, можно применять препарат у женщин репродуктивного возраста в том случае, если на протяжении всего лечения они пользуются эффективными методами контрацепции. Женщинам, кормящим грудью, следует прекратить лечение препаратами ИФН
Аутоиммунный гепатит Другие аутоиммунные заболевания(за исключением аутоиммунного тиреоидита, когда вопрос о возможности назначения интерферона рассматривается индивидуально в зависимости от течения тиреоидита) декомпенсированный цирроз печени декомпенсированный сахарный диабет цитопении – лейкопения, тромбоцитопения (нейтрофилы < 1500 в мм ³ , тромбоциты < 100 000 в мм ³); эпилепсия, эпизиндром в анамнезе состояние после трансплантации органов (исключая печень); гиперчувствительность к препаратам интерферона или компонентам препарата	

Таблица № 22. Классификация тяжести цирроза печени по Child- Turcotte-Pugh

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Небольшой	Умеренный/большой
Энцефалопатия	Нет	Небольшая/умеренная	Умеренная/выраженная
Уровень билирубина (мг/дл)	< 2.0	2–3	> 3.0
Уровень альбумина (г/л)	> 3.5	2.8–3.5	< 2.8
Удлинение ПВ (сек.)	1–3	4–6	> 6.0
Общее количество баллов			Класс
5–6			A
7–9			B
10 – 15			C

Таблица № 23. Стадии печеночной энцефалопатии

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

Таблица № 24. Шкала комы Глазго

Критерии	Баллы
Открывание глаз	
спонтанное	4
на звук	3
на боль	2
нет ответа	1
Речь	
связанная	5
отдельные фразы	4
отдельные слова	3
бормотание	2
отсутствует	1
Движения	
по команде	6
локализация боли	5
отдергивание конечности на боль	4
патологические сгибательные движения	3
патологические разгибательные движения	2
отсутствуют	1

Таблица №25. Интерпретация результатов теста связи чисел

Время, с	Баллы	Стадия ПЭ
< 40	0	Нет
41-60	1	0-I
61-90	2	I, I-II
91-120	3	II
> 120	4	II-III

Таблица № 29. Классификация портальной гипертензии.

Надпеченочная
Тромбоз печеночных вен (синдром Бадда-Киари, инвазия опухолью)
Обструкция нижней полой вены (мембрана в просвете нижней полой вены (НПВ), инвазия опухолью)
Заболевания сердечно-сосудистой системы (констриктивный перикардит, выраженная трикуспидальная регургитация)
Внутрипеченочная
Пресинусоидальная
Болезнь Рандю-Ослера-Вебера (врожденный ангиоматоз)
Врожденный фиброз печени
Тромбоз ветвей портальной вены (тяжелый бактериальный холангит, злокачественные новообразования)
Первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит
Гранулематозы (шистосоматоз, саркоидоз, туберкулез)
Хронический вирусный гепатит
Первичный билиарный цирроз
Миелопролиферативные заболевания
Нодулярная регенераторная гиперплазия
Идиопатическая (нецирротическая) портальная гипертензия
Болезнь Вильсона
Гемохроматоз
Поликистоз
Амилоидоз
Воздействие токсичных веществ (медь, мышьяк, 6-меркаптопурин)
Синусоидальная
Все случаи ЦП
Острый алкогольный гепатит
Тяжелый вирусный гепатит
Острая жировая печень беременных
Интоксикация витамином А
Системный мастоцитоз
Печеночная пурпура
Цитотоксичные лекарства
Постсинусоидальная
Венооклюзионная болезнь
Алкогольный центроlobулярный гиалиновый склероз
Подпеченочная
Тромбоз воротной вены
Кавернозная трансформация воротной вены
Тромбоз селезеночной вены
Висцеральная артериовенозная фистула
Идиопатическая тропическая спленомегалия

Таблица № 31. Коррекция доз ПЭГ-ИФНа и рибавирина при развитии нежелательных явлений и проявлении токсичности при ко-инфекции ВГС/ВИЧ.

	Снижение дозы рибавирина до 600 мг/сутки	Отмена рибавирина	Снижение дозы ПЭГ-ИФН на 70, 50 или 25%	Отмена ПЭГ-ИФН	Отмена обоих препаратов
Нейтрофилы			<750 клеток/мкл	<500 клеток/мкл	
Тромбоциты			25 000–50 000 клеток/мкл		<25 000 клеток/мкл
Гемоглобин – в отсутствие заболевания сердца	8,5–10 г/дл	<8,5 г/дл			
Гемоглобин – заболевание сердца (стабильное состояние)	снижение на ≥ 2 г/дл в течение любых 4 нед лечения	<12 г/дл, несмотря на прием снижение дозы в течение 4 нед			

* Источник: European Medicine Agency, 2006 (a), 2006 (b).
EASL Clinical Practice Guidelines Panel. J Hepatol. 2009; 50: 227-42.
EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Hepatology 2002; 36:973-977.

