

**Приложение 1**  
**к приказу МЗКР №306 от 27.03.2025 г.**

Министерство здравоохранения Кыргызской Республики  
Республиканский центр по контролю за гемоконтактными вирусными  
гепатитами и ВИЧ  
Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева  
Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и  
повышения квалификации им. С.Б. Даниярова  
Международная высшая школа медицины  
Кыргызско-Российский Славянский Университет им. Б.Н. Ельцина

**КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО**

**ПО ВЕДЕНИЮ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ С, В, D и  
ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ИХ ИСХОДЕ в  
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

Бишкек – 2025

**Клиническая проблема:**

Гемоконтактные вирусные гепатиты С, В и D и циррозы печени в их исходе в Кыргызской Республике

**Название документа:**

Клиническое руководство по ведению вирусных гепатитов С, В, D и противовирусной терапии цирроза печени в их исходе в Кыргызской Республике (КР) разработано для специалистов всех уровней здравоохранения.

**Этапы оказания помощи:**

Первичный, вторичный и третичный уровни здравоохранения

**Цель создания Клинического руководства**

Внедрение и организация системы единого подхода к ведению вирусных гепатитов С, В и D и противовирусной терапии цирроза печени в их исходе основанного на международных клинических руководствах высокого методологического качества, адаптированных к местным условиям.

**Целевые группы**

Семейные врачи, врачи первичного уровня здравоохранения, инфекционисты, гастроэнтерологи, гепатологи, терапевты, организаторы здравоохранения, специалисты, контролирующие качество оказания медицинской помощи (ФОМС).

**Дата создания:**

Первое клиническое руководство по диагностике, лечению и профилактике вирусных гепатитов ВГС и ВГВ в КР было утверждено приказом МЗ КР №479 от 25.08.2014 г.

Клинические протоколы по диагностике, лечению, профилактике вирусных гепатитов В, С и D были утверждены приказом МЗ КР № 42 от 18.01. 2017 г.

Клиническое руководство по диагностике и лечению гемоконтактных вирусных гепатитов С и В (ВГС, ВГВ) в КР было утверждено приказом МЗ КР №259 от 10.03.2023 г.

Клиническое руководство по диагностике и лечению гемоконтактных вирусных гепатитов С, В, D в Кыргызской Республике (КР), утверждено приказом Министерства здравоохранения (МЗ) КР № 785 от 18.07.2024 г.

Данное Клиническое руководство по ведению вирусных гепатитов С, В, D и противовирусной терапии цирроза печени в их исходе в Кыргызской Республике разработано на основании обновленных данных по наилучшей клинической практике, в дальнейшем будет обновляться по мере появления новых доказательств.

**Адрес для переписки с рабочей группой:**

Кыргызская Республика,  
г. Бишкек, ул. Логвиненко 8, 720040  
e-mail: rospid@mail.ru

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Определения терминов	7
Введение	8
Мультидисциплинарная рабочая группа	10
Стратегия поиска информации	11
Цели и задачи руководства	16
<b>РАЗДЕЛ 1. ГЕМОКОНТАКТНЫЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В, С и D</b>	17
Эпидемиология	17
Этиология и патогенез инфекции, вызванной вирусом гепатита С	20
Этиология и патогенез инфекции, вызванной вирусом гепатита В без дельта агента	23
Этиология и патогенез инфекции, вызванной вирусом гепатита В с дельта агентом	26
Диагностические критерии гемоконтактных вирусных гепатитов	29
• Клинические критерии диагностики	29
• Лабораторные критерии диагностики	31
• Инструментальные критерии диагностики	33
• Сывороточные биомаркеры фиброза печени: APRI, FIB-4	36
Дифференциальная диагностика гемоконтактных вирусных гепатитов	39
Общие принципы лечения гемоконтактных вирусных гепатитов	42
Показания для госпитализации	42
<b>РАЗДЕЛ 2. ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С</b>	43
2.1. Острый гепатит С	43
Рекомендации по клинической диагностике	43
Рекомендации по лабораторной диагностике	44
2.2. Хронический гепатит С	45
Рекомендации по клинической диагностике	45
Рекомендации по лабораторной диагностике	46
Рекомендации по инструментальной диагностике	47
Рекомендации по противовирусной терапии хронического ВГС	48
Рекомендации по диагностике и противовирусной терапии ВГС у детей	52
Рекомендации по противовирусной терапии ВГС в отдельных группах	54
Рекомендации по мониторингу эффективности ПВТ ХГС	59
<b>Раздел 3. ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В</b>	63
<b>3.1. Острый гепатит В без дельта агента</b>	63
Рекомендации по клинической диагностике	63
Рекомендации по лабораторной диагностике	64
Рекомендации по инструментальной диагностике	64
Рекомендации по противовирусной терапии ОГВ	65
Рекомендации по мониторингу реконвалесцентом	66
<b>3.2. Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В</b>	68
Характеристика фазы инфекции, вызванной ВГВ	69
Рекомендации по клинической диагностике	71
Рекомендации по лабораторной диагностике	72
Рекомендации по инструментальной диагностике	72
Терапевтическая тактика в зависимости от фазы инфекции, вызванной ВГВ	73
Рекомендации по противовирусной терапии ХГВ	74
Рекомендации по мониторингу за пациентами с ХГВ	76
Противовирусная терапия инфекции, вызванной HBV у детей	78

Рекомендации по ведению и противовирусной терапии в отдельных группах	80
<b>РАЗДЕЛ 4. ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА D</b>	86
<b>4.1. Острый гепатит В с дельта агентом</b>	86
Рекомендации по клинической диагностике	86
Рекомендации по лабораторной диагностике	87
Рекомендации по противовирусной терапии	87
<b>4.2. Хронический гепатит В с дельта агентом</b>	88
Рекомендации по клинической диагностике	88
Рекомендации по лабораторной диагностике	89
Рекомендации по инструментальной диагностике	90
Рекомендации по противовирусной терапии	90
Рекомендации по мониторингу противовирусной терапии	91
Перспективы в лечении ВГВ и ВГD	93
<b>Приложение А. Алгоритм диагностики и лечения ВГС (клинический протокол)</b>	95
<b>Приложение 1. Характеристика аминотрансфераз и билирубина в норме</b>	115
<b>Приложение 2. Основные принципы патогенетической и симптоматической терапии вирусных гепатитов</b>	117
<b>Приложение 3. Рекомендации по питанию в разгар острого гепатита и обострении хронического гепатита</b>	118
<b>Приложение 4. Чек-лист для сбора данных пациента с ГВГ</b>	119
<b>Приложение 5. Интерпретация маркеров гепатита С</b>	120
<b>Приложение 6. Характеристика препаратов прямого противовирусного действия на HCV</b>	121
<b>Приложение В. Алгоритм диагностики и лечения вирусного гепатита В и D (клинический протокол)</b>	123
<b>Приложение 7. Перечень антигенов и антител HBV и их характеристика</b>	153
<b>Интерпретация результатов серологических маркеров ВГВ и рекомендуемые действия</b>	155
<b>Приложение 8. Характеристика нуклеозидных/нуклеотидных аналогов</b>	156
<b>Приложение 9. Выбор режима противовирусной терапии инфекции, вызванной вирусом HBV</b>	155
	158
<b>Приложение 10. Виды вирусологического ответа на ПВТ</b>	160
<b>Приложение 11. Информация для пациентов о вирусных гепатитах</b>	161
<b>Приложение С. Алгоритм ПВТ цирроза печени в исходе гемоконтактных вирусных гепатитов С, В и D в КР (клинический протокол)</b>	166
<b>Приложение 12. Стандарты и индикаторы для мониторинга и аудита внедрения клинического руководства по ВГС</b>	177
<b>Приложение 13. Стандарты и индикаторы для мониторинга и аудита внедрения клинического руководства по ВГВ</b>	182
Список литературы	188

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	-	аланинаминотрансфераза
АРВП	-	антиретровирусные препараты
АСТ	-	аспартатаминотрансфераза
БДТ	-	быстрый диагностический тест, экспресс-тест
ВГВ	-	вирусный гепатит В без дельта агента
ВГД	-	вирусный гепатит В с дельта агентом
ВГС	-	вирусный гепатит С
ВГН	-	верхняя граница нормы
ВЛС	-	взаимодействие лекарственных средств
ВН	-	вирусная нагрузка
ВОЗ	-	Всемирная организация здравоохранения
ГВГ	-	гемоконтактные вирусные гепатиты
ГЦК	-	гепатоцеллюлярная карцинома
ГГТП	-	гаммаглутаминтранспептидаза
ДНК	-	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИФА	-	иммуноферментный анализ
ИППП	-	инфекции, передаваемые половым путем
КПФД	-	комбинированный препарат с фиксированной дозировкой
КПХЗП	-	компенсированное прогрессирующее хроническое заболевание печени
КТ	-	компьютерная томография
КР	-	Кыргызская Республика
ЛУИН	-	лица, употребляющие инъекционные наркотики
ЛДГ	-	лактатдегидрогеназа
МЗ	-	Министерство здравоохранения
МНО	-	международное нормализованное отношение
МРТ	-	магнитно-резонансная томография
МСМ	-	мужчин, практикующих секс с мужчинами
НА	-	нуклеозид(т)ные аналоги
НИОЗ	-	Национальный институт общественного здравоохранения
ННИОТ	-	ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ОАК	-	общий анализ крови
ОГВ	-	острый гепатит В без дельта агента
ОГД	-	острый гепатит В с дельта агентом
ОГС	-	острый гепатит С
ОЗТ	-	опиоидная заместительная терапия
ПВТ	-	противовирусная терапия
ПППД	-	противовирусные препараты прямого действия
ПТИ	-	протромбиновый индекс
ПВ	-	протромбиновое время
ПЦР	-	полимеразно-цепная реакция
РНК	-	рибонуклеиновая кислота
РЦКГВГиВИЧ	-	Республиканский центр по контролю за гемоконтактными вирусными гепатитами и ВИЧ
СВД	-	страны с высоким уровнем дохода
СКК	-	сухая капля крови
СКФ	-	скорость клубочковой фильтрации
СНСД	-	страны с низким и средним уровнем дохода
СНЯ	-	серьезное нежелательное явление

СЭН	-	система эпидемиологического надзора
ТБ	-	туберкулез
УВО-12	-	устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после завершения ПВТ ВГС
УЗИ	-	ультразвуковое исследование
ХГВ	-	хронический гепатит В без дельта агента
ХГД	-	хронический гепатит В с дельта агентом
ХГС	-	хронический гепатит С
ФОМС	-	Фонд обязательного медицинского страхования
ЦП	-	цирроз печени
ЩФ	-	щелочная фосфатаза
HBV	-	вирус гепатита В
HDV	-	вирус гепатита D
HCV	-	вирус гепатита С

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕРМИНОВ

Аминотрансферазы (АЛТ, АСТ)	ферменты класса трансфераз, позволяющие оценить уровень цитолиза печени
Антитела к вирусам гепатитов	Белки (иммуноглобулины класса М и G), которые вырабатываются В лимфоцитами в ответ на внедрение вируса гепатитов, характеризуют ранее перенесенную или текущую инфекцию
Вирусологический прорыв	повторное появление в крови вируса гепатита (В, С, D) после завершения/перерыва противовирусной терапии (ПВТ)
Иммуноглобулины М и G (IgM, IgG)	белки, обладающие активностью антител. Содержатся в плазме (сыворотке) крови. Синтезируются лимфатическими клетками и участвуют в создании иммунитета.
Иммуноферментный анализ (ИФА)	определяют специфические антитела к возбудителям гепатитов
Клиренс HBeAg	исчезновение HBeAg у ранее HBeAg-позитивного пациента
Пангенотипный противовирусный препарат прямого действия	активность и эффективность противовирусного препарата против всех основных генотипов HCV
Полимеразно-цепная реакция (ПЦР) на РНК HCV, ДНК HBV, РНК HDV	определяет генетический материал вирусов на РНК вируса гепатита С, ДНК вируса гепатита В, РНК вируса гепатита D
Реверсия HBeAg	Повторное появление HBeAg у ранее HBeAg-негативного лица, обычно сопровождающееся повышением уровня репликации ВГВ.
Сероконверсия HBeAg	Полное исчезновение (элиминация) HBeAg и появление анти-HBe
Сероконверсия HBsAg	Полное исчезновение (элиминация) HBsAg и и появление анти-HBs.
Серореверсия HBeAg	Повторное появление HBeAg в крови после его исчезновения (элиминации)
Спонтанная элиминация вируса	самостоятельное исчезновение HCV без ПВТ
Устойчивый вирусологический ответ (УВО-12).	неопределяемый уровень РНК HCV в крови через 12 недель после завершения ПВТ. УВО-12 рассматривается как эквивалент излечения от инфекции, вызванной HCV

## ВВЕДЕНИЕ

### Обоснование приоритетности проблемы

На глобальном уровне инфекции, вызываемые вирусами гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) – это основные причины хронических заболеваний печени (включая цирроз и гепатоцеллюлярную карциному), которые ежегодно вызывают примерно 1,4 млн случаев смерти [1]. По имеющимся оценкам, хронической инфекцией, вызванной HBV поражены 248 млн человек [2], 110 млн – имеют положительные антитела к HCV и у 80 млн заболевание находится на вирусемической стадии [3]. В глобальном масштабе большую часть общей смертности от рака печени можно отнести за счет вирусов гепатитов С (34 500) и В (30 000), меньшая доля, приходится на алкоголь [1]. Бремя вирусного поражения печени по-прежнему диспропорционально велико в странах с низким и средним уровнем доходов (СНСД). Примерно 60% населения мира проживает на территориях, высоко эндемичных по ВГВ-инфекции, в частности в Азии и Африке. Помимо этого, даже там, где гепатиты мало распространены, высокие уровни вирусных гепатитов отмечаются в определенных группах населения, в частности среди мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ), людей, употребляющих инъекционные наркотики (ЛУИН), ВИЧ-инфицированных лиц, в некоторых сообществах коренного населения и среди мигрантов. Разработка высокоэффективных, хорошо переносимых методик лечения с применением пероральных противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) с высокими уровнями излечения привели к революционным сдвигам в лечении ВГС-инфекции [4, 5]. Для лечения пациентов с хроническим гепатитом В имеются эффективные методы ингибирующего лечения с использованием тенофовира или энтекавира [6].

Несмотря на высокое глобальное бремя болезни, обусловленное хроническими гепатитами В и С, на достигнутые успехи и имеющиеся возможности для лечения, большинство людей, инфицированных вирусами HBV и/или HCV, остаются в неведении о своем заболевании, и поэтому у них часто развиваются развернутые формы болезни. Степень этого скрытого бремени плохо документирована, и данные, в основном, базируются на ограниченных сведениях из стран с более высоким уровнем дохода (СВД) [7-10]. В СНСД, по оценкам, менее 5% инфицированных лиц знают о своем диагнозе. Эта ситуация контрастирует с недавним значительным прогрессом в охвате тестированием на ВИЧ, благодаря которому в настоящее время свыше половины всех людей в мире, живущих с ВИЧ, осведомлены о своем статусе [11]. Раннее выявление лиц с хронической ВГВ- или ВГС инфекцией позволяет им получить необходимую помощь и лечение, для того чтобы предотвратить или приостановить прогрессирование поражений печени. Кроме того, вакцинация против гепатита В не инфицированных HBV членов семьи и половых партнеров, не имеющих иммунитета, позволяет предупредить инфекцию.

До недавнего времени вопросам борьбы с ВГС-инфекцией у детей и подростков уделялось меньше внимания, и не существовало схем ПППД, одобренных для использования у детей [12, 13]. По оценкам, в 2018 г. насчитывалось 3,26 миллиона детей и подростков в возрасте 18 лет и младше, живущих с хронической ВГС-инфекцией [14]. Преобладающим путем заражения ВГС у детей является передача от матери к ребенку. Дети старшего возраста и подростки могут заразиться в результате небезопасных инъекций и плохой профилактики инфекций и борьбы с ними, особенно в СНСД [12]. Хотя у большинства детей с ВГС-инфекцией заболевание печени протекает бессимптомно или с минимальными симптомами [15–17], последние данные свидетельствуют о том, что прогрессирование заболевания печени может начаться в молодом возрасте [18]. Ранняя диагностика и лечение подростков и детей являются ключом к предотвращению длительной заболеваемости, связанной с хронической ВГС-инфекцией [12].

В мае 2016 г. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла первую *Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016–2020 гг.* В стратегии

подчеркивается важнейшая роль всеобщего охвата услугами здравоохранения и устанавливаются задачи, соответствующие Целям в области устойчивого развития. Стратегия предлагала ликвидацию вирусного гепатита как угрозы общественному здравоохранению к 2030 г. (определяется как снижение числа новых хронических инфекций на 90% и снижение смертности на 65% по сравнению с исходным уровнем 2015 г.) и включала дорожную карту по ликвидации путем реализации основных стратегий профилактики, диагностики, лечения и общественных вмешательств. Для достижения целей Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), основываясь на предыдущих и новых стратегиях, работает в следующих областях, чтобы поддержать страны в достижении глобальных целей в отношении гепатита в рамках Повестки дня в области устойчивого развития на период до 2030 г.:

- повышение осведомленности, продвижение партнерских отношений и мобилизация ресурсов;
- формулирование, основанной на фактических данных политики и данных для действий;
- повысить справедливость в отношении здоровья в ответ на гепатит;
- предотвращение передачи инфекций;
- расширение услуг по обследованию, уходу и лечению.

ВОЗ организует ежегодную кампанию Всемирного дня борьбы с гепатитом (в качестве одной из своих 9 флагманских ежегодных кампаний в области здравоохранения) для повышения осведомленности и понимания вирусного гепатита. Во Всемирный день борьбы с гепатитом 2022 г. уделялось особое внимание теме «Обеспечение помощи при гепатите ближе к вам» и призывали к упрощению предоставления услуг при вирусном гепатите, приближая помощь к сообществам [ВОЗ, 2022].

75-я сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2022 г. приняла к сведению новый комплекс глобальных стратегий сектора здравоохранения по ВИЧ, вирусному гепатиту и инфекциям, передающимся половым путем, на период 2022–2030 гг.

Кыргызская Республика (КР) поддержала международные документы и их цели, наряду со всеми странами-членами ВОЗ, в том числе цели Глобальной стратегии по гепатитам - элиминация вирусных гепатитов к 2030 г. как угрозы общественному здоровью. В стране, учитывая всё вышесказанное, был изучен лучший мировой опыт и научные достижения в области диагностики и лечения ВГВ- и ВГС-инфекции и был разработан клинический протокол «Диагностика, лечение и профилактика вирусных гепатитов В, С и D», который был утвержден приказом Министерства здравоохранения (МЗ) КР №42 от 18.01.2017 г. В связи с тем, что эффективные противовирусные препараты против HBV и HCV могут обеспечить существенное снижение заболеваемости и смертности, в том числе среди лиц, коинфицированных ВИЧ, были включены в перечень жизненно-важных лекарственных средств (ПЖВЛС) в 2018 году. Предоставление пакета услуг начало финансироваться полностью или частично из государственного бюджета в рамках программы государственных гарантий, в целях обеспечения доступности услуг для всех нуждающихся. Учитывая обновленные международные рекомендации было разработано «Клиническое руководство по диагностике и лечению гемоконтактных вирусных гепатитов (ВГС, ВГВ) в КР» для специалистов всех уровней здравоохранения и утверждено приказом МЗ КР №259 от 11.03.2023 г. С учетом рекомендаций по ведению пациентов с гепатитом В с дельта агентом (EASL, 2023) и без неё (ВОЗ, 2024), а также, в связи получением отзывов от непосредственных пользователей по улучшению формата предоставления ключевых рекомендаций и стандартных операционных процедур было решено обновить вышеуказанное руководство.

## МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ РАБОЧАЯ ГРУППА

Для обновления и своевременного пересмотра клинического руководства по диагностике и лечению ВГС и ВГВ для всех уровней оказания медицинской помощи была создана мультидисциплинарная рабочая группа (МДРГ) из специалистов разного профиля согласно приказа МЗ КР №1311 от 03.11.2023 г.

### Состав мультидисциплинарной рабочей группы

Кутманова А.З.	руководитель рабочей группы, д.м.н., проф., главный внештатный инфекционист МЗ КР, заведующая кафедрой инфекционных болезней МВШМ
Ибраева Н.С.	начальник Управления организации медицинской помощи и лекарственной политики МЗ КР
Тобокалова С.Т.	д.м.н., проф., заведующая профессорским курсом по инфекционным болезням КГМИПиПК им. С.Б.Даниярова
Джолбунова З.К.	д.м.н., проф., заведующая кафедрой детских инфекционных болезней КГМА им. И.К.Ахунбаева
Алымбаева Д.Б.	д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней КРСУ им. Б.Н.Ельцина
Ногойбаева К.А.	д.м.н., доцент, заведующая кафедрой менеджмента научных исследований КГМА им. И.К.Ахунбаева
Суранбаева Г.С.	д.м.н., профессор, главный специалист республиканского научно-практического центра по контролю вирусных инфекций Национального института общественного здоровья
Радченко Е.А.	к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней КГМА им. И.К.Ахунбаева
Джумагулова А.Ш.	к.м.н., доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней КГМА им. И.К.Ахунбаева
Бердалиева Т.Ч.	Зав отд ОДНЛиЛ РЦКГВГ и ВИЧ
Момушева К.Т.	Зав лабораторией РЦКВГ и ВИЧ

### Медицинские консультанты по разделам руководства

Нурматов З.Ш.	д.м.н., руководитель республиканского научно-практического центра по контролю вирусных инфекций Национального института общественного здоровья
Молдалиева Н.Т.	зам. главного врача РКИБ
Кадыров К.А.	Главный специалист Управления контроля и анализа качества медицинской помощи (УКиАКМП) Фонда ОМС
Сарымсаков У.Ш.	клинический специалист по вопросам качества РЦКГВГ и ВИЧ/CDC
Касымбекова К.Т.	Д.м.н., сотрудник странового офиса ВОЗ

Создание МДРГ позволило исключить конфликт интересов разработчиков и включить в процесс пересмотра клинического руководства все заинтересованные стороны, участвующие в организации медицинской помощи пациентам, представители специальностей, из ведущих организаций здравоохранения (ОЗ) КР, которые в повседневной практике часто диагностируют и назначают лечение пациентам с ВГВ. Также в данную группу вошли представители пациентского сообщества страны. Приглашение медицинских консультантов и пациентов в состав разработчиков позволило обсудить применимость отдельных рекомендаций в реальной медицинской практике, а также вопросы применимости руководства на амбулаторном и стационарном уровнях ОЗ.

### **Декларация конфликта интересов**

Перед началом работы по пересмотру клинического руководства/протокола по вирусным гепатитам, на рабочем совещании, проведенном 10 ноября 2023 г., все члены рабочей группы дали согласие сообщить в письменной форме о наличии финансовых взаимоотношений с фармацевтическими компаниями. Никто из членов авторского коллектива не заявил о наличии коммерческой заинтересованности или другого конфликта интересов с фармацевтическими компаниями или другими организациями, производящими продукцию для диагностики и лечения ГВГ. Все члены группы подписали декларацию о конфликте интересов.

### **СТРАТЕГИЯ ПОИСКА ИНФОРМАЦИИ**

Нашей МДРГ было принято решение об обновлении клинического руководства по диагностике и лечению гемоконтактных вирусных гепатитов путем адаптирования для всех уровней ОЗ КР уже существующих международных руководств высокого методологического качества, основанных на принципах доказательной медицины. Так как, в связи с актуальностью проблемы ГВГ в мире существует большое количество разнообразных клинических руководств, консенсусов, стандартов и рекомендаций, посвященных вопросам диагностики и лечения вирусных гепатитов.

Ответственные исполнители осуществляли систематизацию и поиск ключевых рекомендаций из выбранных международных клинических руководств путем адаптации, предоставили обобщенные данные по ссылкам для формирования клинического содержания обновленного руководства.

### **Критерии включения/исключения публикаций**

В связи с тем, что МДРГ провела четкие ограничения по вопросам, которые необходимо было обновить и объединить по клиническому руководству, в качестве опорных клинических руководств выбраны только те, которые были обновлены с применением подходов доказательной медицины за последние 5 лет и посвящены диагностике и лечению ГВГ на всех уровнях здравоохранения.

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

### **Описание процесса поиска и оценки существующих клинических руководств и других доказательств по ГВГ**

Поиск клинических руководств по диагностике и лечению ГВГ осуществлялся в международных доступных электронных базах данных в сети Интернет – PubMed с использованием стратегии поиска PPOH, стратегии поиска GLAD на платформах SUMSearch, Google Scholar за последние 5 лет.

### **Найденные электронные базы данных по клиническим руководствам и практическим рекомендациям**

Страна и название ресурса	Интернет-адрес
<b><i>Международная ассоциация</i></b>	
Всемирная организация здравоохранения (World Health Organization, WHO)	<a href="https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/hepatitis-b#:~:text=WHO%20recommends%20the%20use%20of,die%20within%20months%20of%20diagnosis.">https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/hepatitis-b#:~:text=WHO%20recommends%20the%20use%20of,die%20within%20months%20of%20diagnosis.</a>
European Association for the Study of the Liver	<a href="http://www.easl.eu/clinical_practice_guideline">http://www.easl.eu/clinical_practice_guideline</a>
<b><i>Соединенные Штаты Америки</i></b>	

Centers for Disease Control and Prevention	<a href="http://www.cdc.gov/std/treatment">http://www.cdc.gov/std/treatment</a>
American Association for the Study of Liver Disease	<a href="http://www.aasld.org/practiceguidelines">http://www.aasld.org/practiceguidelines</a> <a href="https://www.hcvguidelines.org/treatment-naive">https://www.hcvguidelines.org/treatment-naive</a>
National Institutes of Health (US)	<a href="http://consensus.nih.gov/historical.htm">http://consensus.nih.gov/historical.htm</a>
Medscape	<a href="https://emedicine.medscape.com/article/177632-treatment">https://emedicine.medscape.com/article/177632-treatment</a>
American Gastroenterological Association Institute	<a href="http://www.gastro.org/practice/practice-resource-library/liver-biliary">http://www.gastro.org/practice/practice-resource-library/liver-biliary</a>
University of Washington's National Hepatitis Training Center (HTC)	<a href="https://www.hepatitisb.uw.edu/page/primary-care-workgroup/guidance">https://www.hepatitisb.uw.edu/page/primary-care-workgroup/guidance</a>
<b>Канада</b>	
Canadian Medical Association (CMA)	<a href="http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp">http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp</a>
Health Canada – Population and Public Health Branch (PPHB)	<a href="http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgsp/dpg_e.html">http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgsp/dpg_e.html</a>
<b>Великобритания</b>	
National Institute for Clinical Excellence (NICE)	<a href="http://www.nice.org.uk">http://www.nice.org.uk</a>
BMJ Best Practice	<a href="http://bestpractice.bmj.com">http://bestpractice.bmj.com</a>
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	<a href="http://www.sign.ac.uk/guidelines/published">http://www.sign.ac.uk/guidelines/published</a>
Guidelines	<a href="http://www.eguidelines.co.uk">http://www.eguidelines.co.uk</a>
<b>По лекарственным средствам</b>	
The Global Drug Database	<a href="http://www.globaldrugdatabase.com">www.globaldrugdatabase.com</a>
Drugs.com	<a href="http://www.drugs.com">www.drugs.com</a>
Medscape	<a href="http://www.medscape.com">www.medscape.com</a>

### Оценка найденных клинических рекомендаций и доказательств

В итоге поиска было найдено 20 клинических руководств. Найденные клинические руководства были оценены МДРГ при помощи инструмента AGREE GRS. В результате среди найденных 20 клинических руководств, после проведенной оценки с инструментом AGREE GRS были взяты в качестве опорных 12 клинических руководств, в которых четко отражены вопросы диагностики, лечения и ведения пациентов с ВГВ, которые содержали необходимую информацию, соответствующую задаче рабочей группы (см. табл. Характеристика отобранных клинических руководств).

### Характеристика отобранных клинических руководств по ВГС и ВГВ

	Название руководства	Качество	Новизна	Применимость	Варианты действий
1.	AASLD. HCV guidance: recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C, 2023	+++	+++	+++	Ведение беременных с ВГС-инфекцией
2.	WHO. Updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV infection, 2022	+++	+++	+++	Даны рекомендации по лечению взрослых, подростков и детей в возрасте $\geq 3$ лет с хронической ВГС-инфекцией

3.	EASL. Practice Guidelines: recommendations on treatment of hepatitis C, 2020	+++	+++	+++	Лечение взрослых с ВГС-инфекцией
4.	WHO. Co-administration of treatment for drug resistant tuberculosis and hepatitis C Rapid Communication, 2024	+	+++	+	Стратегия терапии при ко-инфекции ВГС и ТБ
5.	WHO. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection, 2024	+++	+++	+++	Рекомендации по лечению взрослых, подростков и детей с $\geq 2$ -х лет с хронической ВГВ-инфекцией
6.	CDC. Preventing HBV Perinatal Transmission, 2022	+++	+++	+++	Рекомендации по дозе иммуноглобулина для новорожденных
7.	AASLD. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B, 2018. Hepatitis B Guidance	+++	+++	+++	Рекомендации по диагностике и лечению ВГВ
8.	Hepatitis B management: guidance for the primary care provider, USA, 2020	+++	+++	+++	Рекомендации по диагностике, лечению ВГВ на амбулаторном уровне
9.	WHO Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy. Policy brief, 2020	+++	+++	+++	Рекомендации по профилактике передачи HBV от матери к ребенку
10.	EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update	+++	+++	+++	Рекомендации по неинвазивной диагностике заболеваний печени
11.	EASL Clinical Practice Guidelines on the management of liver diseases in pregnancy, 2023	+++	+++	+++	Рекомендации по диагностике, лечению ВГВ у беременных
12.	EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus, 2023	+++	+++	+++	Рекомендации по диагностике, лечению ВГВ с дельта агентом
13.	Клинические рекомендации по острому вирусному гепатиту В, РФ, 2021	++	++	++	Рекомендации по ОВГ, доступны на русском языке
14.	EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis, 2018	+++	+++	+++	Рекомендации по лечению декомпенсированному циррозу печени
15.	EASL. Update in the treatment of the complications of cirrhosis, 2023	+++	+++	+++	Рекомендации по лечению осложнений цирроза печени

16.	British Society of Gastroenterology Best Practice Guidance: outpatient management of cirrhosis	+++	+++	+++	Рекомендации по лечению цирроза печени в амбулаторных условиях
17.	EASL. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension	+++	+++	+++	Рекомендации по критериям рекompенсации цирроза печени

Предпочтение для разработки руководства основывались на вебсайте WHO, EASL, AASLD. По черновому варианту были получены комментарии и замечания специалистов. Обновление данного руководства предполагается по мере появления новых данных.

Так как в найденных клинических руководствах МДРГ были отражены необходимые рекомендации по диагностике и лечению ГВГ, то дополнительный поиск медицинских публикаций по результатам метаанализов, систематических обзоров, РКИ и т.д. в международных базах не проводился.

### Шкала уровней доказательности и градации рекомендаций

В связи с тем, что на сегодняшний день имеются доказательства по различным вмешательствам при диагностике и лечению ГВГ, основные клинические рекомендации представлены на основании рекомендаций выбранных международных руководств, которые были приняты МДРГ при обсуждении (с использованием метода принятия решения на основе консенсуса).

Все ключевые рекомендации в клиническом руководстве выделены в рамки-боксы. Ключевые рекомендации с представлением их уровней доказательности и убедительности были адаптированы по шкале SIGN-50 на 4 уровня А, В, С, D и представлена сила рекомендаций (1 и 2).

<b>A</b>	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты
<b>B</b>	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с не высоким (+) риском систематической ошибки
<b>C</b>	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+)
<b>D</b>	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов

### Сила рекомендаций

<b>1 (сильная)</b>	Факторами, влияющими на силу рекомендации, являются качество доказательств, возможный прогноз, профилактика, диагностика и терапевтический эффект для пациента с более высоким соотношением затрат и выгод.
<b>2 (слабая)</b>	Качество доказательств варьируется в зависимости от неопределенности в рекомендации или плохого соотношения затрат и выгод

## **Ответственная за методологическое содержание руководства и формирование клинических рекомендаций по результатам обсуждения**

Зурдинова А.А. д.м.н., профессор, главный внештатный клинический фармаколог МЗ КР, специалист по ДМ

## **Оценка методологического качества клинического руководства**

Шараева А.Т. доцент каф. базисной и клинической фармакологии КРСУ, к.м.н., эксперт-методолог

Камбаралиева Б.А. клинический фармаколог, эксперт-методолог

Ответственный исполнитель осуществляла систематизированный поиск имеющихся международных клинических руководств, критическую их оценку, методологическую поддержку при формировании МДРГ ключевых рекомендаций и содержания разработанного руководства.

Методологами была проведена оценка методологического качества клинического руководства по логическому изложению, отражению наилучшей клинической практики в рекомендациях и применимости в клинической практике на местах согласно инструменту AGREE II.

## **Оценка клинического содержания руководства**

Жолдошев С.Т. д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии с курсом инфекционных болезней ОшГУ

Токтогулова Н.А. к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом гематологии КГМА им И.К. Ахунбаева

Рецензенты проводили независимую оценку клинического руководства и алгоритмов по клиническому содержанию рекомендаций согласно обновленным данным по диагностике и лечению ГВГ с позиции наилучшей клинической практики, применяемой в других странах.

## **Процесс обновления клинического руководства**

Документ был обновлен: включены обновленные международные рекомендации, усовершенствованы алгоритмы/блок-схемы диагностики, лечения, мониторинга ГВГ. Включен отдельный раздел по противовирусной терапии цирроза печени в исходе ГВГ и алгоритм и схемы вынесены в приложение С.

Протоколы согласительных заседаний мультидисциплинарной рабочей группы по разработке клинического руководства велись в соответствии с установленным порядком; ответственный за ведение протоколов – Сарымсаков У.Ш. (клинический специалист РЦКГВГи ВИЧ/CDC). МДРГ оказывалась консультативная поддержка CDC.

## **Организационная помощь по утверждению клинического руководства**

Матоморова А.А. Руководитель отдела доказательной медицины ЦРЗиМТ

Саадакбаева Г. Специалист отдела доказательной медицины ЦРЗиМТ

## **ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ РУКОВОДСТВА**

**Цель:** Повышение знаний, умений и навыков медицинских работников всех специальностей в оказании качественной квалифицированной медицинской помощи больным с вирусными гепатитами В, С и D (ВГВ, ВГС и ВГD) на всех уровнях здравоохранения КР с учетом имеющихся доказательств.

### **Задачи:**

Внедрение в практику единых научно-обоснованных клинико-лабораторных критериев диагностики гемоконтактных ВГ (ГВГ): ВГС, ВГВ, ВГD на всех уровнях ОЗ страны для снижения риска развития и прогрессирования осложнений у пациентов с ГВГ

Внедрение в практику основополагающих принципов и единых подходов в диагностике, лечении, ведении и профилактике ГВГ имеющих доказательную базу.

Применение единого алгоритма действий на всех уровнях оказания медицинской помощи пациентам с ГВГ.

### **Целевая группа руководства**

Клиническое руководство рекомендуется медицинским работникам всех уровней ОЗ КР, принимающим участие в диагностике, лечении и ведении пациентов с ГВГ для оказания квалифицированной, качественной медицинской помощи.

### **Ожидаемые результаты применения клинического руководства:**

Улучшение качества диагностики будет способствовать своевременному выявлению и лечению пациентов с ГВГ;

Рациональное лечение пациентов с ГВГ будет способствовать уменьшению осложнений и летальности, улучшению качества и увеличению продолжительности жизни.

## РАЗДЕЛ 1. ГЕМОКОНТАКТНЫЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В, С и D

**Гемоконтактные вирусные гепатиты (ГВГ)** – это воспалительные заболевания печени, которые вызывают вирусы гепатитов **В** (HBV), **С** (HCV), **D** (HDV), проникающие в организм человека в результате контакта поврежденных участков кожи или слизистой с биологическими жидкостями инфицированного человека. Заболевание протекает с преимущественным поражением печени характеризуется формированием и возможностью последующего развития у части больных хронических форм, цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ [7-11]

Заболеваемость ГВГ остается одной из актуальнейших проблем здравоохранения всех стран мира, так как, при отсутствии адекватного лечения они могут переходить в хроническую форму и приводить к развитию осложнений (ЦП и ГЦК), что определяет большое медицинское и социально-экономическое значение этой патологии.

В КР система официального учета инфекционных заболеваний основана на обращаемости больных в ОЗ. Несмотря на ряд действующих нормативных документов, существующая система эпидемиологического надзора (СЭН) за вирусными гепатитами (ВГ) не обеспечивает полноценный сбор и регистрацию данных, соответственно, не позволяет определить истинную картину заболеваемости и распространенности, особенно, хронических форм ВГ и цирроза печени в их исходе. По данным исследований распространенность ВГВ среди населения составляет от 3,1% до 5,6%, а ВГС – от 2,6% до 4,7%<sup>1</sup>.

ГВГ редко выявляются в острой форме: по официальным данным за 2021 год случаи острого ВГВ составили 6,2% (119), ВГС - 7,4% (53). Зачастую пациенты с ГВГ обращаются в ОЗ, когда болезнь переходит в хроническую форму и ЦП.

Многолетнее бессимптомное течение, свойственное ГВГ, обусловило характером течения заболевания и незнанием пациентов своего статуса. В стране не проводится целенаправленное тестирование (скрининг) населения на ГВГ. Согласно данным Фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС), в 2019 году стационарное лечение в связи с ГВГ получили 3852 пациентов, из которых только у 11,4% был острый ГВГ. В большинстве случаев пациенты с ХВГ и ЦП госпитализируются в неинфекционные стационары, а с ГЦК в НЦОиГ и не имеют доступа к специализированному лечению. В то же время, за 2021 год не зарегистрированы умершие от ГВГ. В связи с тем, что они выявляются на поздних стадиях заболевания и регистрируются как умершие от ЦП (22,5 на 100 тыс в 2019г.) и/или ГЦК – рак печени (4,1 на 100 тыс. в 2019г.).

Для определения доли инфицированных ГВГ лиц можно привести результаты скрининговых исследований на инфицированность населения страны на ВГ. По данным Миссии ВОЗ (2016г) распространенность ВГВ составила 4,7%, а ВГС - 3,0%. В исследовании здорового населения г. Бишкек (2018г.), проведенном Национальным институтом общественного здравоохранения (НИОЗ) МЗ КР и Ганноверским медицинским университетом (Германия) ВГВ обнаружили в 3,1%, а ВГС - в 4,7% случаев. Республиканский центр крови среди доноров крови ВГС выявили в 2,5% случаев (1999-2021 гг.). РЦКГВГиВИЧ среди разных групп населения ВГВ диагностировали в 4,6%, а ВГС - в 3,0% случаях (2011-2020 гг.). Распространенность ВГВ среди заключенных составляет от 10,6 до 13,3%, а среди партнеров людей, живущих с ВИЧ – от 6,0 до 7,8%.

Благодаря внедрению программы иммунизации новорожденных против ВГВ в стране с 2001 г. заболеваемость острой формой болезни среди детей доведена до единичных случаев, а всего населения - снижена в 9 раз. В стране до конца 2022 года отсутствовала

<sup>1</sup> Данные НИОЗ МЗ КР

национальная стратегия по плановой вакцинации против ВГВ взрослого населения, в том числе групп риска. Так, не привитой контингент старше 20 лет составлял 95,2% населения, что обуславливало высокий уровень заболеваемости среди взрослых (распространенность до 4,8%).

#### **Пути передачи инфекции [5-6]:**

Основной источник вируса гепатита В, С и D – инфицированная кровь. Вирусы могут находиться и в других тканях и жидкостях человека, но в намного более низких концентрациях. Передача вируса происходит преимущественно при чрезкожном контакте или при контакте слизистых оболочек с инфицированной кровью и/или различными биологическими жидкостями, такими как слюна и семенная жидкость, содержащие кровь, а также менструальные и вагинальные выделения.

#### ***Основное значение имеют следующие пути передачи:***

##### **Передача, связанная с оказанием медицинской помощи:**

часто связана с небезопасной практикой проведения инъекций и процедур, таких как гемодиализ, хирургические операции, стоматологические вмешательства и переливание инфицированной донорской крови; необоснованно широкое назначение инъекций при несоблюдении требований инфекционного контроля; а также травмирование медицинских работников при аварийных ситуациях на рабочем месте.

##### **Передача инфекции среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики**

По оценкам, в мировом масштабе инъекционное применение наркотиков обуславливает 23% новых случаев ВГС-инфекции; 8% от текущего числа случаев ВГС-инфекции приходится на ЛУИН, которые подвержены повышенному риску смертности от всех причин, что отражает комбинированную роль инъекционного употребления наркотиков, низкого социально-экономического статуса, неудовлетворительного доступа к услугам медицинской помощи и воздействия отягощающих средовых факторов.

##### **Другие способы передачи**

другие чрескожные косметологические процедуры, такие как нанесение татуировок и пирсинга, через бритвенные лезвия или аналогичные предметы. Половая передача ВГС в гетеросексуальных парах наблюдается редко, более часто это происходит при ВГВ-инфекции, особенно среди MSM.

##### ***Перинатальная передача:***

- **вируса гепатита В** является основным путем передачи во многих частях земного шара, в частности, в Китае и Юго-Восточной Азии, а также важным фактором сохранения резервуара инфекции. Если не проводится профилактика, значительная доля матерей с вирусемией, особенно, серопозитивных по HBeAg, передают инфекцию своим детям во время или вскоре после родов. Кроме того, риск перинатального инфицирования возрастает при заболевании матери острым гепатитом В во втором или третьем триместре беременности, либо в течение двух месяцев после родов. Хотя возможно внутриутробное заражение ВГВ, по-видимому, это наблюдается редко и обычно ассоциируется с дородовым кровотечением или нарушением целостности плаценты. После перинатального инфицирования (до 6-месячного возраста) риск развития хронической инфекции у детей составляет 90%, но снижается до 20 - 60% если заражение происходит в возрасте между 6 месяцами и 5 годами.
- **вируса гепатита С** от матери ребенку обуславливает заражение 5% - 15% детей, рожденных от матерей с ВГС, и 10,8–25% детей, рожденных от матерей с коинфекцией ВИЧ/ВГС (Jhaveri, 2015; Шебл, 2009; Маст, 2005; Сеси, 2001), при этом число случаев перехода в хроническую инфекцию составляет от 3% до 5%. Американские ученые провели многоцентровое исследование передачи ВГС от матери ребенку. Это исследование подтверждает, что частота передачи ВГС от матери ребенку составляет около 6%. Уровень вирусемии и дородовое кровотечение были наиболее значимыми факторами риска передачи. Передача ВГС от матери ребенку не происходила у женщин

с неопределяемой вирусной нагрузкой, и плановое кесарево сечение до родов не повлияло на передачу в этой когорте (AASLD, 2023).

### **Влияние беременности на ВГС-инфекцию**

Беременность сама по себе не оказывает негативного влияния на хроническую ВГС инфекцию. Как правило, активность АЛТ в сыворотке крови снижается в течение первого и третьего триместров беременности и повышается после родов, тогда как уровень РНК HCV повышается в первом и третьем триместрах беременности, достигая пика в третьем триместре, и снижается после родов (Conte, 2000; Gervais, 2000). Эти эффекты, вероятно, обусловлены иммуносупрессивным действием беременности и увеличением объема материнской плазмы. Беременные, инфицированные HCV, имеют более высокую частоту внутрипеченочного холестаза беременных (ВХБ) по сравнению с неинфицированными беременными (Wijampreecha, 2017).

### **Влияние ВГС инфекции на беременность и перинатальные исходы**

При инфицировании матери ВГС некоторые исследования показывают повышенный риск неблагоприятных перинатальных исходов (например, преждевременные роды, дети с низкой массой тела при рождении и врожденные аномалии), эти риски усугубляются сопутствующими заболеваниями, такими как употребление психоактивных веществ (Connell, 2011). Однако беременные с циррозом печени подвергаются повышенному риску неблагоприятных материнских исходов (т. е. преэклампсии, кесарева сечения, геморрагических осложнений и смерти) и неонатальных исходов (т. е. преждевременных родов, низкой массы тела при рождении и неонатальной смертности) (Pulfic, 2016).

Ни один конкретный фактор риска не предсказывает передачу, и не было продемонстрировано, что какое-либо конкретное вмешательство (например, противовирусное лечение, способ родоразрешения и т. д.) снижает передачу ВГС, за исключением подавления репликации ВИЧ у женщин с ВИЧ/ВГС-инфекцией (Chesca Cabot, 2013). Учитывая потенциальный риск передачи вируса от матери ребенку (ПМР), желательнее избегать инвазивных процедур (например, мониторинга кожи головы плода и родов с помощью щипцов).

Важно отметить, что ПППД официально не изучались как способ предотвратить передачу HCV от матери ребенку. Терапия ПППД не рекомендуется во время беременности для снижения передачи вируса от матери ребенку (ПМР) из-за отсутствия данных о профиле безопасности.

### **ВГС и грудное вскармливание**

Грудное вскармливание не представляет риска передачи вируса гепатита С от матери ребенку (CDC, 1998), при этом исследования показали схожие показатели материнской инфекции у детей, находящихся на грудном и искусственном вскармливании (Besti, 1998). Однако, учитывая связанные с этим риски передачи ВГС, рекомендуется, чтобы женщины воздерживались от кормления грудью при наличии повреждений сосков, трещин или кровоточивости.

### **Спонтанный клиренс в послеродовом периоде**

Уровни РНК HCV могут колебаться во время беременности и в послеродовом периоде. Наиболее часто наблюдаемой закономерностью является устойчивый рост уровней HCV РНК во время беременности с последующим небольшим или значительным снижением (>3–4 log) в послеродовом периоде (Lin, 2000). Скорее всего, это связано с высвобождением толерантности в ответах Т-лимфоцитов, специфичных для HCV, которые развиваются во время беременности (Honegger, 2013). Спонтанный клиренс HCV может произойти в послеродовом периоде. Исследования показали, что до 10% женщин в послеродовом периоде РНК ВГС стала неопределяемой (Honegger, 2013); (Хаттори, 2003 г.); (Лин, 2000). Недавнее исследование, проведенное в Египте, продемонстрировало уровень спонтанного разрешения 25%, который тесно связан с благоприятным аллелем IL28B (Hashem, 2017). Учитывая эти результаты, женщинам следует повторно оценить

уровень РНК ВГС после родов. За это время РНК ВГС может стать неопределяемой или вернуться к уровням, наблюдавшимся до беременности. Возможность спонтанного клиренса вируса следует учитывать у любой женщины, проходящей обследование на предмет лечения ПППД в послеродовом периоде.

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С [12-14]

Инфицирование HCV является серьезной проблемой общественного здравоохранения, которое вызывает хроническое заболевание печени и ежегодно приводит к почти 400 000 смертей. По оценкам ВОЗ, в 2019 г. 58 миллионов человек были инфицированы HCV и жили с непропорционально высоким бременем в странах с низким и средним уровнем дохода (СНСД). Краткосрочные пероральные противовирусные схемы прямого действия (ПППД) изменили управление ВГС-инфекцией и с 2015 года лечение получили более 10 миллионов человек.

### Этиология и характеристика возбудителя ВГС

Вирус гепатита С (HCV) принадлежит к семейству флавовирусов. Нуклеокапсид сверху покрыт липидной оболочкой с утопленными в ней оболочечными белками E1 и E2, которые обеспечивают связывание вируса с клеткой и проникновение в нее. Геном вируса представлен однонитевой линейной молекулой РНК положительной полярности, протяженностью около 9600 нуклеотидов (рис. 1а). На рис. 1в представлены две зоны генома, кодирующие структурные белки (гены расположены у 5' области) и неструктурные (функциональные) белки (гены расположены у 3' области).

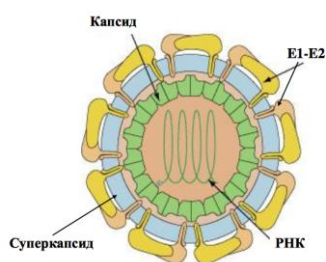


Рис. 1а. Структура вируса гепатита С (адаптировано из ViralZone)

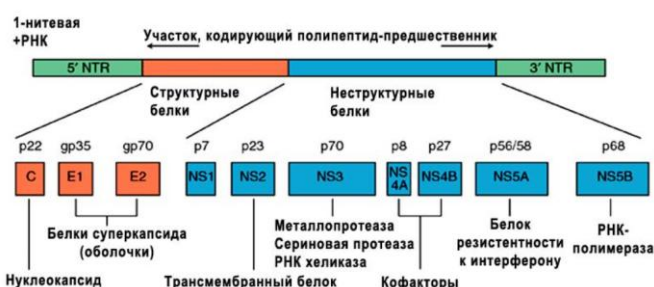


Рис. 1в. Структурные и неструктурные белки вируса гепатита С.

К **структурным белкам** HCV относятся:

- белок С - нуклеокапсидный (core - сердцевина) p21/p22 (НСс-антиген);
- белок E1 - мембранный, суперкапсидный или оболочечный белок (envelope - оболочка) gp35;
- белок E2 - поверхностный, суперкапсидный или оболочечный белок (envelope - оболочка) gp70.

**Неструктурными белками** HCV являются:

- белок NS1 (p7) - протеаза;
- белок NS2 (p23) - трансмембранный белок;
- белок NS3 (p70) - протеаза, хеликаза;
- белок NS4A (p8) – ко-фактор других белков;
- белок NS4B (p27) – ко-фактор других белков;
- белок NS5A (p56/58) - белок резистентности к интерферону;
- белок NS5B (p68) - РНК-полимераза.

## Классификация генотипов HCV

В мире насчитывается шесть основных генотипов HCV и внутри каждого генотипа существуют субтипы (подтипы). Известно более 90 субтипов, которые обозначаются латинскими буквами (а, в и т.д.). Субтипы различаются по чувствительности к интерферону, по концентрации вируса в крови, по географическому распространению вируса. Генотипы различаются между собой в 30% нуклеотидной последовательности, субтипы - в 20%. Однако их соотношение в пределах той или иной страны во многих случаях остается неизвестным. В КР встречаются генотипы 1, 2, 3.

## Патогенез

Вирус попадает в организм восприимчивого человека с инфицированной кровью. Непременным условием развития инфекционного процесса является проникновение HCV в гепатоциты, где и происходит его репликация и взаимодействие с иммунной системой (рис 2).

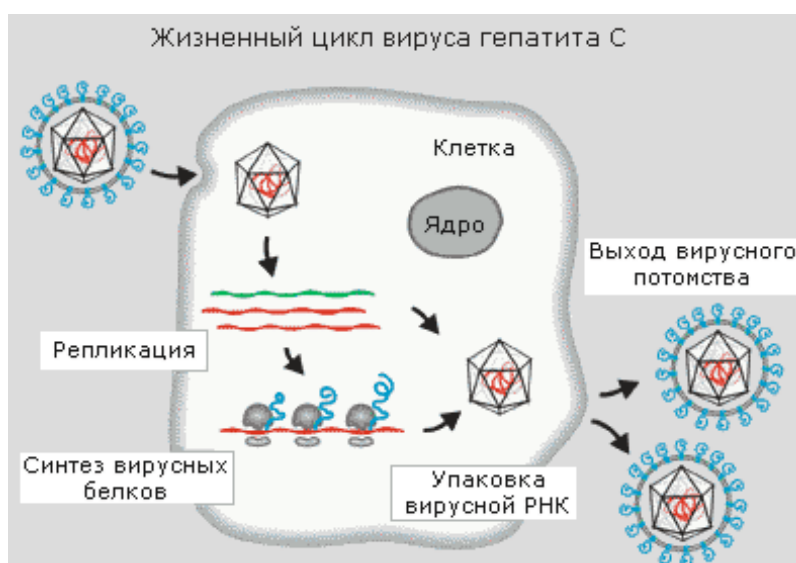


Рис. 2. Схема жизненного цикла вируса гепатита С (HCV) (<http://hcv.ru/hepatits/gep/vgc.htm>)

Поражение гепатоцитов обусловлено включением клеточных и гуморальных реакций иммунной системы, направленных в конечном счете на удаление вируса. На элиминацию HCV работают клеточные цитотоксические реакции, опосредованные различными классами клеток-эффекторов. Нарушение баланса продукции цитокинов Th1/Th2 клетками играет важнейшую роль в развитии различных форм HCV-инфекции. Усиленная продукция IL-4 и IL-10 подавляет функцию Th1, угнетает продукцию IFN-у и IL-2, способствуя хроническому течению болезни.

HCV может реплицироваться также и в других клетках (**внепеченочная репликация**): клетки мононуклеарного ряда, костный мозг, эпителиальные клетки экзокринных желез, эндотелий сосудов. Вирус способен подавлять активацию CD4+, нарушая взаимодействие антигенпрезентирующих клеток и Т-лимфоцитов. Возможность репликации вируса в клетках иммунной системы, тканях головного мозга делает его недоступным для цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ). Гуморальный ответ при ВГС выражен слабее. Кроме прямого цитопатического действия, ведущими механизмами повреждения печени являются иммунный цитолиз, апоптоз, а также аутоиммунный механизм, с которым связана высокая частота внепеченочных проявлений (васкулит, гломерулонефрит, периферическая нейропатия, узелковый периартериит, артриты, синдром Шегрена). В генезе этих заболеваний лежат иммуноклеточные и

иммунокомплексные процессы. Поэтому ВГС-инфекцию возможно рассматривать как мультисистемное заболевание.

Однако, в детском возрасте полиорганность поражения практически не прослеживается. При внутриутробном инфицировании в первые 12 недель (главным образом 15-75 дней) при высокой вирусной нагрузке (ВН), при наличии патологии фетоплацентарного комплекса (хроническая внутриутробная гипоксия плода, задержка внутриутробного развития, плацентит) возможно прерывание беременности в ранние сроки. При продолжающейся инфекции у матери при высокой вирусной нагрузке (ВН) в сроки от 75 до 180 дней внутриутробного периода плода возможно развитие ранних фетопатий, приводящих к позднему прерыванию беременности или аномалиям развития печени и желчевыводящих путей у плода. При продолжающейся инфекции у матери при высокой ВН в сроки более 180 дней внутриутробного периода плода возможно развитие фетального HCV-гепатита или, что наблюдается крайне редко при отсутствии коморбидной патологии фетального HCV- ЦП.

После острой инфекции почти у всех пациентов вырабатываются активные антитела и клеточно-опосредованный иммунный ответ, который не удается очистить от инфекции, но может способствовать прогрессивному повреждению печени.

Стойкая вирусемия сопровождается различной степенью печеночного воспаления и фиброза с течением времени. Последние исследования показывают, что 50% или более гепатоцитов могут быть инфицированы HCV . Персистирующая инфекция, по-видимому, вызвана слабым ответом CD4 + и CD8 + Т-клеток во время острой инфекции, которые не могут контролировать вирусную репликацию.

При установленной хронической ВГС-инфекции повреждение печени может не быть цитопатическим, а вероятно, результат местных управляемых иммунных реакций, которые являются главным образом неспецифическими. Признаками местного воспаления является фиброгенез, при котором ключевую роль играют печеночные stellate клетки. Прогрессирующее поражение печени протекает часто бессимптомно, проявляясь клинически только на стадии ЦП или ГЦК. ЦП способствуют внешние факторы, такие как хроническое употребление алкоголя и случайные вирусные инфекции.

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В без ДЕЛЬТА АГЕНТА [12, 14-18]

### Этиология

Вирус гепатита В (HBV) принадлежит к семейству *Hepadnaviridae*, оболочечных, преимущественно гепатотропных ДНК-вирусов. Является одним из самых маленьких оболочечных вирусов с диаметром вириона 42 нм (рис. 3а).

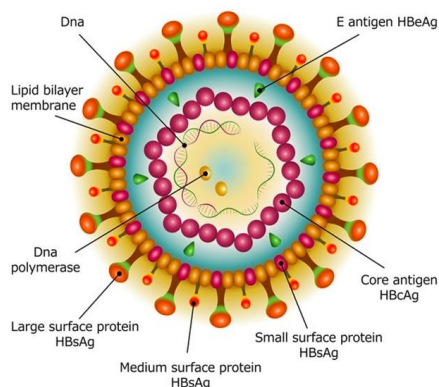


Рис. 3а Структура вируса гепатита В  
(Image Credit: Moonnoon / Shutterstock)

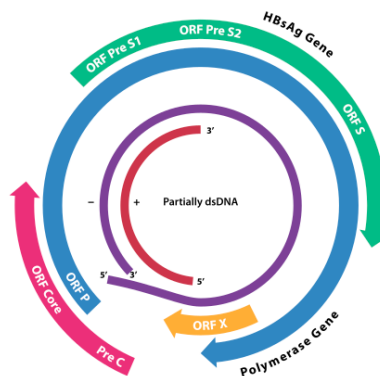


Рис. 3в. Организация генома вируса гепатита В  
(from Wikipedia, the free encyclopedia)

Вирион состоит из внешней липидной оболочки и нуклеокапсида. Нуклеокапсид содержит вирусную ДНК и ДНК-полимеразу, которая обладает обратной транскриптазной активностью. Внешняя оболочка содержит встроенные белки, которые участвуют в связывании вируса с восприимчивыми клетками и проникновении в них:

- HBsAg (поверхностный антиген гепатита В), состоящий из малого (Small), среднего (Medium) и большого (Large) белка;
- HBcAg является основным структурным белком нуклеокапсида HBV и участвует в репликации вируса.
- ДНК-полимераза HBV включена в нуклеокапсид вместе с предгеномной РНК (pgRNA).
- HBeAg обнаружен между ядром нуклеокапсида и липидной оболочкой, секретируется и накапливается в сыворотке.
- HBx небольшой, неструктурный белок, играет важную роль в репликации HBV в гепатоцитах.

Геном HBV (рис. 3в) представляет собой частично двухцепочечную релаксированную кольцевую ДНК длиной около 3,2 тысяч пар нуклеотидных оснований. В геноме вируса содержится информация о 4 вирусных генах С, Х, Р и S, однако наличие перекрывающихся рамок считывания приводит к синтезу 7 вирусных белков. Основной белок (HBc-антиген) кодируется геном С и формирует капсид вируса. HBe-антиген продуцируется протеолитическим процессингом пре-ядрового белка (pre-C), ДНК-полимераза кодируется геном Р, ген S кодирует поверхностный антиген (HBsAg). Ген HBsAg представляет собой одну длинную открытую рамку считывания, но содержит три генетических кода, которые делят ген на три участка: пре-S1, пре-S2 и S. Поверхностные гликопротеины суперкапсида представлены длинной, средней и малой формами, которые называются соответственно L-HBsAg (Large), M-HBsAg (Medium), S-HBsAg (Small). Самый маленький ген Х кодирует цитоплазматический белок Х-белок.

Рецептором для HBV является белок – транспортёр жёлчных кислот NTCP (sodium taurocholate co-transporting polypeptide, натрий-таурохолат котранспортирующий полипептид), экспрессируемый на мембране гепатоцитов (рис. 4).

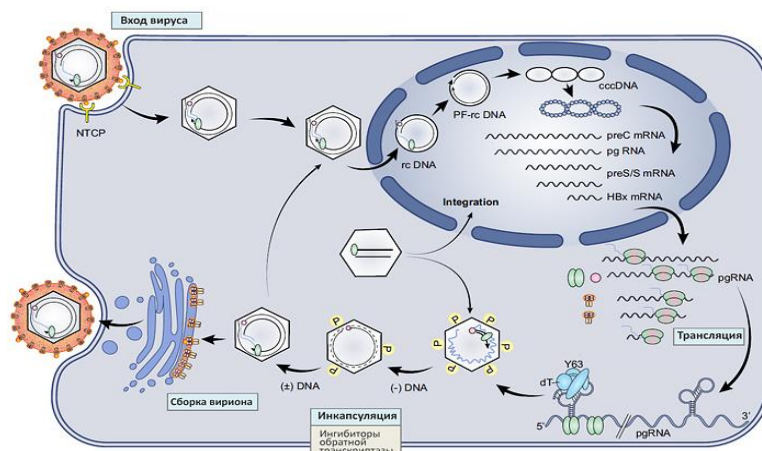


Рис. 4. Жизненный цикл репликации ВГВ [Tong S, Revill P. J Hepatol. 2016;64:S4–S16]

При взаимодействии NTCP с N-концом белка L-HBsAg происходит проникновение вируса в клетку путём эндоцитоза, после чего вирусная ДНК транспортируется в ядро клетки. С помощью вирусной ДНК-полимеразы происходит достраивание плюс-цепи вирусной ДНК, в результате чего релаксированная кольцевая ДНК переходит в ковалентно связанную кольцевую форму (кск)ДНК, которая служит матрицей для синтеза прегеномной вирусной РНК (pgРНК) и РНК-транскриптов вирусных генов. Синтезированные клеточной РНК-полимеразой молекулы pgРНК и транскрипты вирусных генов транспортируются в цитоплазму клетки, где происходит трансляция вирусных белков, а также сборка капсидов вокруг молекул pgРНК. В процессе сборки капсидов с помощью вирусной ДНК-полимеразы происходит обратная транскрипция на матрице pgРНК с образованием минус-цепи ДНК, которая в дальнейшем служит матрицей для синтеза укороченной плюс-цепи ДНК. Суперкапсидную оболочку дочерние вирионы получают на мембранах ЭПС, а затем покидают инфицированную клетку в секретирующих мультивезикулярных тельцах.

Помимо кодирования капсидного белка и вирусной полимеразы, прегеномная РНК обратно транскриптируется в новую релаксированную ДНК внутри вирусного капсида. ДНК, содержащая нуклеокапсиды в цитоплазме, либо рециклируется в ядре для поддержания резервуара кск-ДНК, либо обволакивается и секретируется через эндоплазматический ретикулум. Помимо полных инфекционных вирионов (диаметром 42 нм), инфицированные клетки продуцируют большой избыток бесгеномных неинфекционных субвирусных сферических или нитевидных частиц размером 22 нм. Интеграция вирусного генома в геном хозяина может происходить случайным образом; он не требуется для репликации вируса, но является одним из важных механизмов, участвующих в трансформации гепатоцитов.

#### Классификация генотипов HBV

Существует как минимум девять генотипов (типы от А до I) и один неопределенный генотип (тип J) HBV, и несколько субгенотипов (на основании более 8% различий в их геномных последовательностях). Каждый генотип имеет свое географическое распространение. Например, генотип А распространен в Западной Африке и Северной Европе; генотип D распространен в Африке, Европе, Индии и Средиземноморье; а генотипы В и С распространены в Азии. Кыргызскими Исследователями нашей страны показали, что в 98% вирус гепатита В был генотипа D (Саттарова Г.Ж., 2014, Заирова Г.М., 2017, Ташполотова А.Ш., 2021). Генотипы HBV могут влиять на течение и исход заболевания. ХГВ, вызванный вирусом генотипов С и D, имеет больший риск

прогрессирования, нежели вызванный генотипом А. Генотип D является преобладающим в Центральной Азии, а также в России, где более 80% пациентов с ХГВ имеют HBeAg-негативный вариант вируса. Исследование, проведенное в Европе, показало, что HBV генотип А связан со значительно более высокой частотой устойчивой биохимической ремиссии, клиренсом ДНК ВГВ и клиренсом HBsAg. На юге Африки HBV генотипы С и F связаны с более высокой частотой ГЦК (по сравнению с генотипами В или D) и некоторыми подтипами генотипа А. Дети с HBV генотипом А имеют более низкую вирусную нагрузку и менее тяжелые симптомы по сравнению с генотипом D. В США было обнаружено, что генотип D является независимым фактором риска фульминантного гепатита встречается в Центральной Европе, Среднем Востоке, части Центральной Азии. Изучение В.Ф. Ерёмным (2011) частоты регистрации генотипов HBV у детей, инфицированных на территории Республики Беларусь, установило доминирование генотипа D (88%). При исследовании генотипов, субтипов и серотипов HBsAg 94 проб вируса гепатита В, полученных от представителей коренных народностей: алтайцев, казахов, бурятов и русских в 96% случаев выявлен генотип D ВГВ. Мутации в области обратной транскриптазы в основном связаны с лекарственной устойчивостью к нуклеоз(т)идным аналогам (НА), тогда как мутации в области pre-S/S, основной области корового промотора и области pre-C/C может быть связано с острой печеночной недостаточностью и ГЦК.

Вирус чрезвычайно устойчив во внешней среде и жизнеспособен при комнатной температуре в течение 3-х месяцев, при замораживании – 15-20 лет, в бытовом холодильнике сохраняется до 1 года, при прогревании до 60°C – 4 часа. Не чувствителен к лиофилизации, ультрафиолетовому облучению, эфиру, низким концентрациям хлорсодержащих веществ и формалина. Гибель вируса при автоклавировании происходит через 45 минут, при стерилизации в сухожаровом шкафу – через 60 минут. Раствор 1–2% хлорамина инактивирует вирус через 2 ч, а 1,5% раствор формалина – через 7 суток.

### **Иммуногенез**

Патогенез инфекции вызванной HBV сложен и до сих пор полностью не выяснен. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что HBV не может напрямую убивать гепатоциты, а иммунный ответ на вирус является основным патогенезом повреждения гепатоцитов и некровоспаления. Стойкое или повторяющееся некровоспаление является важным фактором прогрессирования в ЦП и ГЦК.

Неспецифический (врожденный) иммунный ответ играет важную роль на ранних стадиях инфекции и индуцирует последующий специфический (адаптивный) иммунный ответ. HBV может подавлять интенсивность неспецифических иммунных ответов посредством HBeAg- и HBx-опосредованное влияние в различные пути передачи сигнала.

У пациентов часто наблюдается низкая частота миелоидных дендритных клеток (мДК) и плазмоцитоподобных дендритных клеток (пДК) в периферической крови с нарушением созревания мДК и снижением уровня интерферона альфа, продуцируемого пДК. Следовательно, снижается способность напрямую удалять вирусы и индуцировать HBV-специфические Т-лимфоциты, что отрицательно влияет на клиренс вируса. Специфические для HBV иммунные реакции играют важную роль в клиренсе HBV. CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты могут индуцировать апоптоз инфицированных вирусом гепатоцитов и секретировать интерферон-γ для подавления экспрессии и репликации генов HBV в гепатоцитах. Во время хронической инфекции HBV-специфичные Т-лимфоциты склонны к апоптозу, со значительно сниженной способностью секретировать цитокины и пролиферировать, что приводит к истощению функции, что может быть одним из механизмов, приводящих к персистенции HBV. В настоящее время отсутствие и/или функциональная недостаточность HBsAg-специфичных цитотоксических Т-лимфоцитов считается важным фактором, способствующим иммунной толерантности у пациентов с хронической инфекцией HBV.

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В с ДЕЛЬТА АГЕНТОМ [19-22]

### Этиология

Вирус гепатита D или дельта-вирус (HDV) является дефектным вирусом, поскольку его жизненный цикл зависит от вируса гепатита В (HBV), у которого HDV заимствует все три белка оболочки, HBsAg для входа и выхода из организма (рис. 5).

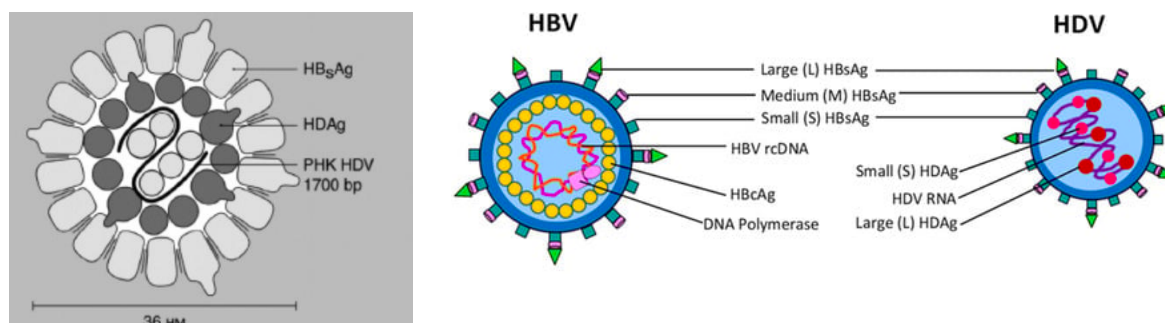
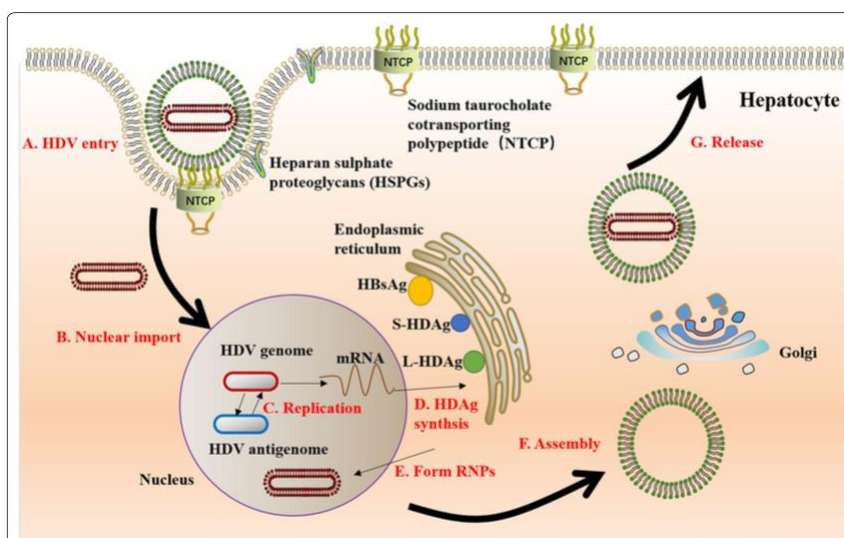


Рис. 5. Строение вируса гепатита D (<https://clinpharm-journal.ru>)

HDV является вирусом-сателлитом и представляет собой сферическую частицу размером около 36 нм, внутри которой находится нуклеокапсид диаметром 19 нм. Поверхностная оболочка HDV представлена HBsAg, включает белки, кодированные Pre-S1, Pre-S2 и S-зонами HBV DNA. При этом, в отличие от HBV, соотношение этих белков представлено как 1:5:95. Нуклеокапсид HDV состоит из 70 молекул дельта-антигена (HDAg), который имеет две формы: длинную (LHDAg) и короткую (SHDAg). Отличие L-формы HDAg от S-формы заключается в наличии дополнительных 19 аминокислотных остатков на C-конце молекулы. Если SHDAg необходим для репликации вируса, то LHDAg, наоборот, обладает способностью подавлять репликацию HDV, но играет ключевую роль в механизме сборки и секреции вируса.

HDAg в сыворотке крови обнаруживаются рано и существует короткое время как при ко-, так и при суперинфекции, поскольку связываются с антителами и образуют циркулирующие иммунные комплексы. HDAg в ткани печени обнаруживается при обеих формах, только при коинфекции – быстро исчезает, а при суперинфекции выявляется всегда, особенно в поздних стадиях болезни.

Антитела к HDV появляются поздно: при коинфекции анти-HBc IgM определяется в сыворотке крови на 2-4 неделе желтушного периода, а IgG выявляют в течение 3–8 недель после инфицирования. Поскольку структура оболочки HBV и HDV очень похожа, то механизмы прикрепления к клетке-мишени и проникновения в неё будут общими у этих вирусов, т.е. функциональным рецептором для HBV и HDV является контранспортирующий пептид тарохлорат натрия (NTCP) (рис. 6).



**Рис.6.** Схема жизненного цикла вируса гепатита D (Chen et al. Gut Pathog (2021) 13:66)

Механизм репликации РНК HDV в своём роде уникальный и происходит путём так называемого «двойного повторяющегося цикла». В процессе репликации в клетке присутствуют 3 формы вирусной РНК: геномная (отрицательной полярности), антигеномная РНК (положительной полярности) и информационная РНК, которая содержит открытую рамку считывания для синтеза HDAg.

**A.** Вирион HDV проникает в гепатоцит через NTCP.

**B.** Разделение вируса, иРНК импортируется в ядро клетки.

**C.** В ядре РНК HDV реплицируется с образованием антигеномной РНК и геномной РНК.

**D.** мРНК экспортируется в цитоплазму, где она транслируется в ЭР, образуя HDAg.

**E.** HDAg возвращаются в ядро, где изоформа S-HDAg способствует дальнейшей репликации генома. S-HDAg и L-HDAg связываются с новыми транскриптами геномной РНК, образуя новые РНП (рибонуклеопротеин).

**F.** РНП экспортируются в цитоплазму, где L-HDAg способствует ассоциации с HBsAg в ЭР для сборки новых вирусных частиц.

**G.** Затем они высвобождаются из гепатоцита через Гольджи аппарат для заражения соседних клеток.

РНК HDV представлена одноцепочечной минус-цепью протяжённостью 1700 нуклеотидных оснований и является наименьшей из RNA-содержащих вирусов, поражающих человека. Геном HDV имеет 6 открытых рамок считывания, из которых только 1 участвует в транскрипции и отвечает за синтез HDAg.

Вирус представлен 8 генотипами, наиболее распространен в мире генотип 1, с доминированием в Европе и Северной Америке, 2 генотип превалирует в Азии, странах Ближнего Востока, Египте, 3 генотип — в Южной Америке, особенно в странах бассейна Амазонки, 4 генотип — в Японии, Китае, Тайване, 5–8 генотипы – в Африке, ввиду миграции генотипы 5-7 обнаруживаются в странах Европы.

На территории нашей страны циркулируют генотипы 1 и 2 ВГД, преимущественная регистрация генотипа 1, ассоциирована с более тяжелым течением заболевания, частым прогрессированием в ЦП, развитием ГЦК, плохим ответом на лечение интерферонами.

### Патогенез

В настоящее время не существует единой точки зрения на патогенез HDV-инфекции, обсуждается как иммуноопосредованное, так и прямое цитопатическое действие вируса на печень. Уникальные особенности HDV, такие как тесное и обязательное взаимодействие с HBV, с одной стороны, и способность персистировать в отсутствие вируса-помощника, с

другой, объясняют, почему так трудно избавиться от инфекции HDV. Активация врожденного иммунитета в гепатоцитах, инфицированных HDV, и частичное ингибирование транскрипции HBV с помощью HDAg могут объяснить то, как HDV прямо и косвенно подавляет репликацию HBV, и как коинфекция HBV/HDV ускоряет и ухудшает заболевание печени по сравнению с монотечением HBV-инфекции. Коинфекция HBV/HDV, которая может привести к элиминации обоих вирусов, обычно приводит к развитию острого гепатита с широким клиническим спектром от бессимптомного или легкого гепатита до острой печеночной недостаточности. Тяжелые случаи острого гепатита чаще встречаются при коинфекции HBV/HDV, чем при первичной моноинфекции HBV. Суперинфекция HDV у HBsAg-положительных лиц, как правило, приводит к персистенции HDV, приводящей к развитию хронического гепатита D с более быстрым и частым прогрессированием в цирроз печени.

HDV ингибирует не только систему эндогенных ИФН-а, активирующихся в ответ на вирус, но и блокирует сигнальные пути JAK-STAT, необходимые для индукции противовирусного ответа. Данное свойство HDV может быть одной из причин низкой эффективности противовирусной терапии ИФН-а.

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ГЕМОКОНТАКТНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

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

### КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ [23]

#### СТАНДАРТНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СЛУЧАЯ

##### Острый вирусный гепатит (CDC, 2012)

###### Подозрительный случай

- Острое начало заболевания с любого признака или симптома, соответствующего острому вирусному гепатиту (лихорадка, головная боль, недомогание, анорексия, тошнота, рвота, диарея и боль в животе)

###### И/ИЛИ

- Желтуха

###### И

- Повышенный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови более 100 МЕ/л.

###### Подтвержденный случай

- Признаки подозрительного случая  
**ПЛЮС**
- обнаружение специфических маркеров острой стадии вирусного гепатита

##### Хронический вирусный гепатит (CDC, 2012)

###### Подозрительный случай

Заболевание может иметь широкий спектр клинических проявлений от бессимптомного состояния до признаков хронического гепатита (астеновегетативный, диспепсический, геморрагический, иктеричный синдромы, теленагиоэктазии, внепеченочные проявления и тд)

###### Подтвержденный случай

- Признаки подозрительного случая  
**ПЛЮС**
- обнаружение специфических маркеров хронической стадии вирусного гепатита

### КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

<b>D</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ уточнить данные [23]:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• прием алкоголя, метаболические и другие факторы;</li><li>• статус вакцинации пациента против ВГВ;</li><li>• факторы риска инфицирования ВГВ: медицинские и косметологические вмешательства, профессиональные и поведенческие риски (татуаж, пирсинг, хиджама, использование не стерильных шприцов, незащищенные половые контакты, МСМ, ЛУИН);</li><li>• семейный анамнез: наличие ВГВ, ЦП и ГЦК у членов семьи и кровных родственников;</li></ul>
----------	--

<b>D</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ [23]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• общий осмотр для выявления наличия желтушного окрашивания кожи и слизистых оболочек;</li> <li>• проведение пальпации живота с определением размеров (увеличение или уменьшение) и консистенции печени и селезенки для диагностики гепатолиенального синдрома;</li> <li>• определение признаков декомпенсации функции печени и наличия симптомов/признаков цирроза: энцефалопатии, асцита, периферических отеков, геморрагического синдрома, наличие в анамнезе пищевода и кровотечения, геморрагия для своевременной диагностики осложненного течения заболевания.</li> </ul>
----------	---

### Характеристика степеней тяжести острых вирусных гепатитов

Степень тяжести	Проявления
Легкая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Симптомы интоксикации слабо выраженные: слабость и утомляемость, умеренное снижение аппетита, тошнота непостоянная, рвота не характерна и снижение трудоспособности кратковременное;</li> <li>• стойкость и интенсивность желтухи незначительны.</li> <li>• при повышении АЛТ и АСТ больше 100 МЕ/л., при повышении уровня общего билирубина, за счёт связанной фракции (при желтушной форме), показатели белково-синтетической функции (ПТИ, ПВ, общий белок и альбумин) остаются без существенных отклонений от нормы.</li> </ul>
Средней тяжести	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Умеренно выраженные симптомы интоксикации: слабость, усиливающаяся во второй половине дня, непостоянная головная боль, умеренная адинамия с повышенной утомляемостью; плохой аппетит, выраженная тошнота, как правило рвота не частая;</li> <li>• при повышении АЛТ и АСТ больше 100 МЕ/л, при повышении уровня общего билирубина, за счёт связанной фракции (при желтушной форме), показатели белково-синтетической функции (ПТИ, ПВ, общий белок и альбумин) имеют тенденцию к изменению (снижение ПТИ&lt;80%);</li> </ul>
Тяжелая	<p>Выраженные симптомы интоксикации, тахикардия, геморрагический синдром, болезненность в области печени;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• признаки острой печеночной энцефалопатии (ОПЭ): инверсия сна, вялость, сонливость, заторможенность или возбуждение, негативизм, апатия или агрессия (ОПЭ I), «хлопающий тремор», мелькание «мушек» перед глазами, чувство «провалов» (ОПЭ I–II)</li> <li>• нарушение белково-синтетической функции (снижение ПТИ&lt;60%);</li> <li>• билирубино-ферментативная диссоциация (падение уровня АЛТ и АСТ при повышении уровня общего билирубина, как за счёт его связанной, так и свободной фракции).</li> </ul>
Крайне тяжелая (фульминантная/ молниеносная)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Развитие острой печеночно-клеточной недостаточности и острой печеночной энцефалопатии (ОПЭ) в течение 2-8 недель от начала болезни;</li> <li>• признаки ОПЭ: эхолалия, отсутствие продуктивного контакта с больным, сопор (ОПЭ III), полное отсутствие сознания, арефлексия (ОПЭ IV);</li> <li>• нарушение белково-синтетической функции: коагулопатия (ПТИ&lt;40%).</li> <li>• билирубино-ферментативная диссоциация (падение уровня АЛТ и АСТ при повышении уровня общего билирубина, как за счёт его связанной, так и свободной фракции).</li> </ul>

<b>C1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ провести оценку степени нарушения сознания и комы по шкале Глазго не позднее 30 минут от момента поступления в стационар для своевременного перевода и дальнейшего оказания специализированной помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)</p>
-----------	---

	всем пациентам с наличием признаков острой печеночной недостаточности [23]
<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ перевод в ОРИТ пациентов с тяжелым течением ОВГ и развитием печеночной комы при наличии неотложных состояний для проведения интенсивной терапии [23]
<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ провести перевод из ОРИТ в инфекционное отделение пациентов с ОВГ с печеночной комой при улучшении сознания по шкале Глазго для дальнейшего лечения [23]

## ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

### ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ ПЕЧЕНИ [24]

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

Выделяют следующие лабораторные синдромы:

- цитолитический;
- холестатический;
- печеночно-клеточной недостаточности;
- мезенхимально-воспалительный.
- 

#### Характеристика лабораторных синдромов и функциональных тестов печени

Синдромы	Характеристика синдромов
Синдром цитолиза (синдром нарушения целостности гепатоцитов )	Повышение в плазме крови активности индикаторных ферментов — аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) <sup>2</sup> , лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ее изоферментов — ЛДГ4 и ЛДГ3, билирубина, главным образом, за счет повышения прямой фракции. В оценке степени выраженности патологического процесса основное значение придается активности АЛТ и АСТ. Повышение их уровня в сыворотке крови при ВГ достигает более чем в 5 и даже 10 раз по сравнению с верхней границей нормы. Повышение активности АЛТ, АСТ свидетельствует о повреждении гепатоцитов (вирусное, токсическое или ишемическое).
Синдром холестаза (нарушение экскреторной функции печени)	Сопровождается повышением уровня в сыворотке крови щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутаминтранспептидазы (ГГТП), холестерина, Р-липопротеинов, конъюгированной фракции билирубина, желчных кислот, фосфолипидов, снижением экскреции бромсульфалеина (вофавердина) и радиофармакологических препаратов.
Синдром печеночно-клеточной недостаточности	Проявляется уменьшением содержания в сыворотке крови общего белка и особенно альбумина, трансферрина, холестерина, II, V, VII факторов свертывания крови, холинэстеразы, альфа-липопротеинов, но в то же время повышением билирубина за счет неконъюгированной фракции. <i>Протромбиновое время (ПВ)</i> удлиняется при недостаточности протромбина и факторов свертывания V, VII, X. Все они

<sup>2</sup> Характеристика индикаторных ферментов представлена в приложении 1

Синдромы	Характеристика синдромов
	<p>синтезируется в печени и обновляются довольно быстро (<math>T_{1/2}</math> составляет от нескольких часов до нескольких суток), поэтому удлинение ПВ – ранний показатель недостаточности белковосинтетической функции гепатоцитов. Синтез факторов свертывания может быть снижен вследствие дефицита витамина К (например, при недостаточной секреторной функции печени) – в этом случае ПВ нормализуется после инъекции витамина К.</p> <p><i>Холестерин</i> синтезируется в печени, снижение его сывороточного уровня – признак тяжелого повреждения гепатоцитов. Например, при холестазах уровень холестерина может быть значительно повышен.</p>
Мезенхимально-воспалительный синдром	<p>Гипергаммаглобулинемия, повышение показателей белково-осадочных проб, увеличение СОЭ, появление в крови продуктов деградации соединительной ткани (С-реактивный белок, серомукоид и др.). Наблюдаются изменения показателей клеточных и гуморальных иммунных реакций: появляются антитела к субклеточным фракциям гепатоцита, ревматоидный фактор, антимитохондриальные и антиядерные антитела, изменения количества и функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, а также повышение уровня иммуноглобулинов.</p>

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ провести следующие лабораторные исследования [24]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ОАК с тромбоцитами;</li> <li>• АЛТ, АСТ, при наличии желтухи – общий и прямой билирубин</li> <li>• Креатинин и рассчитать рСКФ</li> </ul>
-----------	--

#### Рекомендации по использованию биохимических показателей функции печени

<b>B</b>	<p>НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ использовать биохимические маркеры как альтернативу биопсии печени для [24]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– постановки промежуточных оценок фиброза;</li> <li>– диагностики цирроза печени или скрининга осложнений фиброза.</li> </ul>
----------	---

### МЕТОДЫ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГВГ [25-28]

#### Серологические методы

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

*ИФА позволяет быстро и точно определить следующее:*

- был ли перенесен гепатит в прошлом;
- наличие инфекции в настоящее время.

	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ пациентам с подозрением на острый или хронический гепатит с целью дифференциальной диагностики и определения микст-</p>
--	--

<b>A1</b>	<p>инфицирования проведение экспресс теста или серологического тестирования методом ИФА на [25-28]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ВГА (anti-HAV IgM и anti-HAV IgG),</li> <li>- ВГВ (HBsAg, Anti-HBcor IgM и IgG),</li> <li>- ВГД (anti-HDV IgM и anti-HDV IgG),</li> <li>- ВГС (суммарные anti-HCV).</li> </ul> <p>Пациентам у которых нет иммунитета против ВГА и ВГВ следует провести вакцинацию.</p>
-----------	---

## Молекулярные методы

### Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

Данный метод основан на обнаружении в материале исследования небольшого фрагмента РНК HCV, HDV и/или ДНК HBV. При ПЦР анализе определяют факт наличия или отсутствия вируса (качественный) и его количество (количественный или так называемая вирусная нагрузка), его также используют для мониторинга лечения.

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ провести качественный ПЦР анализ для определения факта наличия вируса [25-28]
-----------	---

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ провести количественный ПЦР анализ для определения вирусной нагрузки для мониторинга лечения [25-28]
-----------	--

## ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ [28, 29]

### Инвазивные методы диагностики

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

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

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

#### Цель биопсии:

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

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

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить биопсию печени для оценки определения активности воспаления, выраженности фиброза в ткани печени, прогноза заболевания, выбора схемы лечения [28, 29]
-----------	---

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

<b>В1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить обучение специалистов по проведению биопсии печени и разработать СОП по проведению биопсии печени [28, 29]
<b>Д</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ приобрести соответствующее оборудование для проведения биопсии печени [28, 29]

### Неинвазивные методы исследования плотности печени

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

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

*К преимуществам метода относятся:*

1. Неинвазивность
2. Воспроизводимость
3. Большой чем при биопсии оцениваемый объем ткани печени (в 100-200 раз больше)
4. Быстрота и удобство применения (обследование занимает в среднем 5 мин)
5. Немедленный ответ
6. Оценка эффективности терапии
7. Возможность обследования детей

**Интерпретация результатов эластометрии затруднена в случаях:**

1. Избыточного веса (ИМТ > 35 кг/м<sup>2</sup>)
2. Выраженного стеатоза печени
3. Высокой биохимической активности (АЛТ/АСТ выше верхней границы нормы в 3 и более раз)

В настоящее время (с 2015 г.) рекомендованы разные пороговые значения для определения фиброза при ВГВ и ВГС отдельно для Ультразвуковой сдвиговой эластографии печени (УЭ) и транзитной эластографии (ТЭ)

### Пороговые значения фиброза при измерении Ультразвуковой сдвиговой эластографией печени (УЭ)<sup>3</sup>

	<b>F0-1</b>	<b>F2</b>	<b>F3</b>	<b>F4</b>
ВГС	≤7,0 кПа	7,1-9,1 кПа	9,2-13,5 кПа	≥ 13,6 кПа
ВГВ	≤7,0 кПа	7,1-8,0 кПа	8,1-11,5 кПа	≥ 11,6 кПа
ВГД (EASL, 2023)	Нет признанных шкал для определения стадии фиброза при ВГД. Рекомендовано не определять стадию фиброза [ <sup>3, 4, 5</sup> ]			

<sup>3</sup> Martonik D, Wandałowicz A, Supronowicz Ł, Panasiuk A, Parfieniuk-Kowerda A, Flisiak R. Shear-wave elastography for evaluation of hepatic stiffness in chronic viral hepatitis B and C. Clin Exp Hepatol. 2023 Jun;9(2):179-186. doi: 10.5114/ceh.2023.129112. Epub 2023 Jun 30. PMID: 37502433; PMCID: PMC10369658.]

<b>D</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ указывать значения в кПа при первичной диагностике и при дальнейшем мониторинге за жесткостью печени при ультразвуковой сдвиговой эластографии при ВГД [3, 4, 5]
----------	--

Тогда как для **транзиентной эластографии (Фиброскан)** рекомендуется следующая градация стадии фиброза для ВГС<sup>4</sup> и ВГВ<sup>5</sup>

	<b>F0-1</b>	<b>F2</b>	<b>F3</b>	<b>F4</b>
ВГС	≤7,0 кПа	7,1-9,4кПа	9,5-12,4 кПа	≥ 12,5 кПа
ВГВ (ВОЗ, 2024)	≤7,0 кПа	7,1-8,0 кПа	8,1-11,9 кПа	≥ 12,0-14,0 кПа
ВГД (EASL, 2023)	Нет признанных шкал для определения стадии фиброза при ВГД. Рекомендовано не определять стадию фиброза, а указывать значения в кПа при первичной диагностике и при дальнейшем мониторинге за жесткостью печени			

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить неинвазивный тест для определения фиброза печени при отсутствии возможности провести биопсию [28, 29]
-----------	---

<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ использовать неинвазивные тесты предпочтительно у пациентов с риском развития фиброза печени (например, у пациентов с метаболическими факторами риска и/или при злоупотреблении алкоголя) [28, 29]
-----------	--

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

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

Признаки УЗИ при остром гепатите:

- увеличение размеров печени;
- снижение эхогенности печени;
- наличие неоднородности в паренхиме печени;
- расширение печеночных желчных протоков;
- перипортальный отек.

С помощью УЗИ печени можно обнаружить:

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

<sup>4</sup> ВГС- Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology 2005; 128: 343-350.

<sup>5</sup> ВГВ - Li Y, Huang YS, Wang ZZ, et al. Systematic review with metaanalysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43: 458-469.

<b>B2</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить УЗИ печени при подозрении на заболевание печени [28, 29]
-----------	--

<b>A2</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить УЗИ печени пациентам с повышенным значением $\alpha$ -фетопротеина для определения наличия гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [28, 29]
-----------	---

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

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

<b>B</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ при неясных очаговых изменениях в печени или неопределенных, противоречивых данных, полученных при УЗИ брюшной полости проведение КТ или МРТ брюшной полости [28, 29]
----------	---

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

<b>B</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проведение электрокардиографии (ЭКГ) у пациентов с любыми отклонениями в работе сердечно-сосудистой системы (сердечного ритма, изменением границ и тонов сердца, выявлением шума) с целью предотвращения развития декомпенсации сопутствующей патологии [28, 29]
----------	--

Для больных в остром периоде гепатита характерным является склонность к брадикардии, а при ухудшении состояния, нарастании интоксикации и риске развития прекомы прогностически неблагоприятными признаками являются изменение ритмов сердца, появление тахикардии, приглушение тонов сердца.

#### **СЫВОРОТОЧНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ: APRI, FIB-4 [30]**

<b>B2</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ использовать сывороточные биомаркеры для определения вероятности фиброза печени [30]: <ul style="list-style-type: none"> <li>• индекс APRI</li> <li>ИЛИ</li> <li>• индекс FIB-4</li> </ul>
-----------	--

### Формулы для расчета показателей

**APRI** – индекс соотношения уровня аспартатаминотрансферазы, скорректированный на верхнюю границу нормы, к числу тромбоцитов. Модель APRI была разработана как простой, легко рассчитываемый метод прогнозирования значительного, тяжелого фиброза (или цирроза) и была протестирована на людях с моноинфекцией ВГС и на людях с коинфекцией ВГС и ВИЧ. Метаанализ 40 исследований показал, что пороговое значение APRI, превышающее или равное 0,7, имеет расчетную чувствительность 77% и специфичность 72% для выявления значительного фиброза печени (больше или равного F2 по Метавиру) у лиц с хронической ВГС. Пороговый показатель не менее 1,0 имеет расчетную чувствительность от 61 до 76% и специфичность от 64 до 72% для выявления тяжелого фиброза/цирроза печени (от F3 до F4 по Metavir). Для выявления цирроза печени пороговый балл не менее 2,0 был более специфичным (91%), но менее чувствительным (46%). В целом, APRI имеет хорошую диагностическую ценность для прогнозирования тяжелого фиброза/цирроза печени или низкого риска значительного фиброза, но не позволяет точно дифференцировать промежуточные стадии фиброза от легкого или тяжелого фиброза. Таким образом, необходимо использовать APRI в сочетании с другими неинвазивными маркерами фиброза, а не как единственный метод определения стадии.

$$\text{APRI} = (\text{АСТ}/(\text{верхний предел АСТ})) * 100 / \text{тромбоциты (10}^9/\text{л)}$$

\*Т.е. отношение имеющегося показателя АСТ к верхнему пределу нормы по АСТ умножаем на 100 и делим на число тромбоцитов.

#### Интерпретация результата APRI

Баллы $\leq 0.5$ :	Значительный фиброз или цирроз печени менее вероятен
Баллы $\geq 0.51 - \leq 1$ :	Значительный фиброз неточный, цирроз печени менее вероятен
Баллы $\geq 1.1 - \leq 1.5$ :	Значительный фиброз более вероятен, цирроз неточный
Баллы $\geq 1.51 - \leq 2$ :	Значительный фиброз более вероятен, но цирроз неточный
Баллы $\geq 2.1$ :	Значительный фиброз и цирроз печени более вероятен

#### FIB-4

FIB-4 – это индекс, основанный на легкодоступных рутинных лабораторных показателях, который, как было показано, имеет хорошие характеристики в больших когортах наблюдений. Результаты генерируются с использованием возраста, АСТ, АЛТ и количества тромбоцитов. Пороговое значение менее 1,45 имеет чувствительность 74% и прогностическую ценность отрицательного результата 95% для исключения прогрессирующего фиброза (F3-F4). Пороговое значение, превышающее 3,25, имеет положительную прогностическую ценность для прогрессирующего фиброза от 65 до 82% со специфичностью 98% при подтверждении цирроза печени. Эта модель была хороша для исключения или подтверждения цирроза, но значения от 1,45 до 3,25 не позволяют полностью распознать фиброз, и для прогнозирования фиброза печени потребуется дополнительный метод.

$$\text{FIB-4} = \text{Возраст (лет)} * \text{АСТ} / (\text{тромбоциты (10}^9/\text{л)} * \text{АЛТ}^{1/2}(\text{МЕ/л}))$$

## Интерпретация FIB-4

Баллы $\leq 1.45$	вероятно отсутствие значимого фиброза
Баллы $\geq 1.46 - \leq 3.25$	неопределенный уровень
Баллы $\geq 3.26$	вероятно наличие прогрессирующего фиброза (4-6 по Ishak)

Можно использовать онлайн-калькулятор на сайте <http://www.mdcalc.ru>

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ использовать сыворотные биомаркеры для определения вероятности фиброза печени, а не для диагностики прогрессирующего фиброза [30]
<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ использовать сыворотные биомаркеры для определения вероятности фиброза печени, предпочтительно, у пациентов с риском развития фиброза печени (например, у пациентов с метаболическими факторами риска <sup>6</sup> и/или злоупотреблением алкоголя) [30]
<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ включить определение АЛТ, АСТ и подсчет тромбоцитов в часть рутинных исследований на уровне ПМСП у пациентов с подозрением на заболевание печени для расчета сыворотных биомаркеров вероятности фиброза печени [30]
<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ в группах риска фиброза печени (у лиц с метаболическими факторами риска и/или вредным употреблением алкоголя) использовать автоматический расчет простых сыворотных биомаркеров вероятности фиброза печени, таких как индексы FIB-4 и APRI на уровне ПМСП для улучшения стратификации риска и выборе лечения [30]

<sup>6</sup> Метаболическими факторами риска: повышенное артериальное давление; избыточная масса тела/ожирение; гипергликемия (высокое содержание глюкозы в крови); и гиперлипидемия (высокое содержание липидов в крови)

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕМОКОНТАКТНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ [31-33]

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

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

### Дифференциальная диагностика гемоконтактных вирусных гепатитов с другими заболеваниями печени

Заболевания	Дифференциальные симптомы/признаки	Дифференциальный тест
Алкогольное заболевание печени	Симптомы алкогольной зависимости, но не является диагностическими.	Отрицательный тест на HBsAg и анти-ВГС. Повышение ферментов печени со значительной активностью ГГТ и щелочной фосфатазы. УЗИ – признаки гепатита
Жировой гепатит	Без отличительных дифференциальных признаков и симптомов.	Отрицательный тест на HBsAg и анти-ВГС. Повышение ферментов печени, изменение липидного спектра крови. УЗИ – признаки жирового гепатоза/гепатита. Биопсия печени – жировая инфильтрация.
Гемохроматоз	Без отличительных признаков и симптомов, но у некоторых пациентов с тяжелым течением могут быть кардиомиопатия, артриты или диабет.	Отрицательный тест на HBsAg и анти-ВГС. Повышенные уровни ферритина и трансферрина. Генетический тест на ген гемахроматоза (C282Y mutation) может быть полезным для дифференциации
Аутоиммунного заболевания печени	Отличительные признаки: зуд кожи, гиперпигментация и другие признаки аутоиммунного процесса	Отрицательный тест на HBsAg и анти-ВГС. Повышение ферментов печени со значительной активностью ГГТ и щелочной фосфатазы. Наличие в крови аутоантител: ANA, AMA, a-LKM и др. УЗИ – признаки гепатита или ЦП.
Надпеченочные желтухи (гемолитическая болезнь новорожденных)	Желтушность кожи и склер, цвет мочи и кала не меняется.	Отрицательный тест на HBsAg и анти-ВГС. Активность ферментов печени в норме, повышение уровня билирубина за счет непрямой фракции, в ОАК – анемия. Данные УЗИ в пределах нормы

Заболевания	Дифференциальные симптомы/признаки	Дифференциальный тест
Синдром Жильбера (наследственный гепатоз)	Заболевание проявляется обычно в периоде полового созревания (3-13 лет), аутосомно-доминантный, течение доброкачественное, увеличение печени редко, нет интоксикации.	Отрицательный тест на HBsAg и анти-ВГС. Гипербилирубинемия (волнообразный характер) за счет непрямой фракции, при нормальном уровне трансаминаз. Данные УЗИ в пределах нормы
Синдром Дабина-Джонсона-Роттора (наследственный гепатоз)	Заболевание проявляется обычно в юношеском и молодом возрасте, аутосомно-доминантный. Общее состояние детей не нарушается. Умеренное увеличение печени. Заболевание носит семейный характер, течение хроническое, благоприятное.	Отрицательный тест на HBsAg и анти-ВГС. Гипербилирубинемия (волнообразный характер) за счет прямой фракции, при нормальном уровне трансаминаз.
Синдром Криглера–Найяра (наследственный гепатоз)	Заболевание (аутосомно-рецессивный или доминантный) у младенцев и новорожденных. Выраженная желтуха, резко выражены общеневрологические и вегетативные синдромы, увеличение печени не наблюдается. Протекает очень тяжело и заканчивается летальным исходом уже в первый месяц жизни ребенка.	Отрицательный тест на HBsAg и анти-ВГС. Выраженная неконъюгированная гипербилирубинемия.
Атрезия желчевыводящих путей	Желтуха сразу после рождения или в течение месяца, темная окраска мочи и обесцвеченный кал, отсутствие интоксикации. Окончательный диагноз устанавливается при инструментальном исследовании.	Отрицательный тест на HBsAg и анти-ВГС. В биохимическом анализе при нарастании конъюгированной гипербилирубинемии остаются нормальные показатели трансаминаз.
Токсические гепатиты.	Для токсических гепатитов большое значение имеет наличие признаков воспалительного процесса (лихорадка, признаки общей интоксикации, экзантема, и др.) и эпидемиологические данные. Для диагностики имеют значение употребление гепатотоксичных лекарственных средств и веществ (противотуберкулезные препараты, ингибиторы МАО, производные фенотиазина, НПВП); энергетических напитков, технических жидкостей (дихлорэтан, этиленгликоль). Наличие профессиональных вредностей (работа с окислителями на основе азотной кислоты, гидразином и др.).	Отрицательный тест на HBsAg и анти-ВГС. Повышение ферментов печени со значительной активностью ГГТ и щелочной фосфатазы, билирубина за счет прямой фракции. УЗИ – признаки гепатита

### Диагностика продвинутых стадий ГВГ

ГВГ при отсутствии динамического наблюдения и своевременного лечения могут быть причиной прогрессирующего фиброза печени, приводящего к ЦП и значительно повышает риск развития ГЦК.

Диагностика компенсированного прогрессирующего хронического заболевания печени (КПХЗП) и портальной гипертензии

<b>В1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ использовать транзистентную эластографию или ультразвуковую сдвиговолновую эластографию печени для диагностики КПХЗП [31-33]
<b>В1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ для диагностики КПХЗП использовать следующие пороговые значения транзистентной эластографии: >12 кПа для подтверждения. Промежуточные значения требуют дальнейшего тестирования для уточнения [31-33]
<b>В1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ использовать для КПХЗП ультразвуковую сдвиговолновую эластографию печени (pSWE и 2D-SWE), по данным мета-анализов, AUROC > 0,90 [31-33]

### Диагностика гепатоцеллюлярной карциномы

ГЦК в настоящее время является основной проблемой для пациентов с ГВГ и может развиваться даже у пациентов, которые прошли эффективное лечение. Риск развития ГЦК выше у пациентов с одним или несколькими факторами, связанными с хозяином.

#### Факторы риска развития ГЦК:

- мужской пол;
- пожилой возраст;
- азиатская раса (для мужчин старше 40 лет и женщин старше 50 лет);
- злоупотребление алкоголем;
- метаболический синдром;
- активное курение;
- отягощенный семейный анамнез по ГЦК;
- сочетание с другими вирусами гепатитов и/или ВИЧ;
- высокая вирусная нагрузка;
- другие специфические мутации вируса.

Вышеуказанные факторы, по-видимому, влияют на прогрессирование ЦП у не леченных пациентов ГВГ.

<b>В1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить наблюдение за ГЦК с помощью УЗИ брюшной полости и определением АФП каждые 6 месяцев у пациентов с хроническим ГВГ с выраженным фиброзом или циррозом печени, независимо от противовирусной терапии [31-33]
-----------	--

## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОКОНТАКТНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Лечение больных ГВГ включает этиотропную, симптоматическую (Приложение 2), а при необходимости — интенсивную терапию.

### Рекомендации по режиму и питанию

При ГВГ больным рекомендуются отдых и сон по мере необходимости, разрешается заниматься умеренными физическими упражнениями.

При остром и обострении хронического ГВГ необходима хорошо сбалансированная диета с низким содержанием жиров, углеводов и адекватным содержанием белков, также должна содержать все необходимые витамины и минералы; рекомендуется избегать или ограничить потребление алкоголя и наркотиков (приложение 3). Вне обострения хронического ГВГ – рекомендуется здоровое питание и здоровый образ жизни.

### Показания для госпитализации

- **Больные (взрослые и дети) с острыми ГВГ** госпитализируются в инфекционную больницу или инфекционные отделения стационаров при:
  - среднетяжелой степени тяжести
  - тяжелой степени тяжести
  - крайне тяжелой степени тяжести;
  - наличии тяжелых сопутствующих заболеваний;
  - беременности.
- **Больные (взрослые и дети) с хроническими ГВГ** госпитализируются в гастроэнтерологические/гепатологические/терапевтические/детские или инфекционные отделения стационаров/ инфекционную больницу при ухудшении общего состояния с появлением желтухи и повышении активности АЛТ выше ВГН в 3 – 5 раз и/или снижении уровня протромбинового индекса (ПТИ), удлинении протромбинового времени (ПВ)/МНО

## РАЗДЕЛ 2. ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С<sup>7</sup> [5, 6, 25-29]

**Вирусный гепатит С (ВГС)** – инфекционное заболевание, вызываемое вирусом гепатита С (НСV), приводящее к воспалению и некрозу клеток печени.

### 2.1. ОСТРЫЙ ГЕПАТИТ С

#### Шифр по МКБ 10. В17.1. Острый гепатит С

**Острый гепатит С (ОГС)** – острое поражение печени с продолжительностью до 6 месяцев ( $\leq 5$ ), протекающее преимущественно бессимптомно (60-70%), без желтухи и относительно легким течением гепатита. Характерна цикличность заболевания: инкубационный период, преджелтушный период (период продромальных проявлений), желтушный и период реконвалесценции. Инкубационный период от 6-ти до 12 недель (в среднем 8 нед), редко может удлиниться до 20 недель.

- ОГС редко протекает тяжело, и симптомы возникают в 10–50% случаев.
- Фульминантная форма и смертность при ОГС встречается редко (<1 % для ВГС), но возможно развитие при суперинфекции ВГА.
- ОГС имеет неблагоприятное течение при повышенном потреблении алкоголя или наличии других заболеваний печени.
- По истечении 6 месяцев от начала ОГС спонтанный клиренс вируса наблюдается примерно у 15-30% пациентов. У пациентов, не получавших ПВТ в остром периоде инфекции формируется хроническая форма, возможно, с внепеченочными проявлениями.

#### Классификация ОГС по степени тяжести

- легкая;
- средней тяжести;
- тяжелая;
- крайне тяжелая (фульминантная/молниеносная).

#### Критерии степени тяжести ОГС:

- интенсивность интоксикации;
- выраженность геморрагического синдрома;
- возможные отягощающие факторы;
- лабораторные показатели (ПТИ, ПВ, МНО, альбумин).

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ [5, 6, 25-29]

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ собрать данные пациента на наличие симптомов с использованием <i>Чек-листа по сбору данных</i>, приложение 4:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• провести общий осмотр кожных покровов на наличие желтушного окрашивания кожи и слизистых оболочек (обратить внимание на внепеченочные знаки: телеангиоэктазии, расширенная венозная сеть, пальмарная эритема), измерение роста и массы тела;</li><li>• обследовать органы брюшной полости: оценить размер живота, его форму, участие в акте дыхания; пальпировать и определить границы печени, выявить признаки увеличения и болезненности печени, увеличения селезенки; определить болезненность в точках пальпации желчного пузыря и поджелудочной железы;</li><li>• определить наличие или отсутствие выпота в брюшной полости, проверить перитонеальные симптомы и перистальтику</li></ul>
-----------	---

<sup>7</sup> Алгоритм и схемы диагностики, ведения и лечения представлены в приложении А

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОГС

**К лабораторным методам диагностики ОГС относятся:**

- биохимические показатели функции печени (см. приложение 1).
- иммуноферментный анализ – определение специфических антител к HCV<sup>8</sup>;
- полимеразная цепная реакция – качественное определение РНК HCV.

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ проведение лабораторного подтверждающего теста <b>при обнаружении суммарных антител к HCV (анти-HCV)</b> [5, 6, 25-29]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ПЦР-тест (определение РНК HCV – качественный анализ);</li> <li>или</li> <li>• ИФА-метод – определение сог-антигена HCV (сAg).</li> </ul>
-----------	--

В целях расширения охвата тестированием на ГВГ предусмотреть возможность скрининга, консультирования и обучения пациентов по приверженности к лечению ГВГ на базе профилактических программ, оказывающих услуги ключевым группам населения.

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ в качестве первоначального теста провести ПЦР-тест на РНК HCV <b>при отсутствии антител к HCV</b> у пациентов с клиническими признаками острого гепатита, особенно при иммунодефицитном состоянии [5, 6, 25-29]</p>
-----------	--

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ пациентам с ОГС при обнаружении <b>антител к HCV</b> и отрицательном РНК HCV, пройти повторное тестирование на РНК HCV через 12 и 24 недели для подтверждения окончательного клиренса [5, 6, 25-29]</p>
-----------	--

### ***Качественное определение РНК HCV***

РНК HCV можно обнаружить в крови уже через несколько дней после заражения.

Показания для проведения данного обследования при ОГС:

- отрицательный результат ИФА на анти- HCV при наличии клинических признаков ОГС;
- контроль лечения противовирусными препаратами;
- выявление реинфекции после трансплантации печени (особое показание);
- диагностика ОГС у больных со сниженным уровнем иммунитета при сопутствующих заболеваниях или других причин (ВИЧ-инфекция, постоянный гемодиализ), когда снижена выработка антител, что приводит к отрицательному результату анализа анти-HCV.

### **Рекомендации к действию при ОГС в зависимости от результатов теста**

Анти-HCV IgM	РНК HCV	Интерпретация состояния	Рекомендации к действию
<b>Полож</b>	<b>Полож</b>	ОГС при наличии повышенного АЛТ (более 100 МЕ/мл) и УЗИ картины острого процесса	Лечение ПППД
<b>Полож</b>	<b>Отр</b>	ОГС в период виремии низкого уровня  ИЛИ	Мониторинг РНК HCV при повышении АЛТ и/или появлении клинических признаков гепатита

<sup>8</sup> Интерпретация маркеров ВГС представлена в приложении 5.

Алгоритм диагностики, ведения и ПВТ пациента с инфекцией вызванной HCV представлена в приложении А.

Анти-НСV IgM	РНК НCV	Интерпретация состояния	Рекомендации к действию
		Разрешение ОГС	Повторное тестирование на РНК НCV через 12 и 24 недели для подтверждения окончательного клиренса.
<b>Отр</b>	<b>Полож</b>	Ранняя стадия ОГС ИЛИ	Лечение ПППД
		Ложноположительный тест на РНК НCV	Повторное тестирование на РНК НCV через 12 и 24 недели для подтверждения окончательного клиренса.

### Рекомендации по противовирусной терапии ОГС

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ противовирусная терапия без промедления всем пациентам с острым ВГС, ранее не получавшим и/или ранее получавшим ПВТ [EASL, 2020]
-----------	--

Основные принципы патогенетической и симптоматической терапии вирусных гепатитов и рекомендации по питанию представлены в приложениях 2,3. Рекомендации перед началом противовирусной терапии и по противопоказаниям представлены в разделе “Противовирусная терапия хронического ВГС” (См. 48 стр.)

## 2.2. ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С

### Шифр по МКБ 10. В18.2 Хронический гепатит С

**Хронический гепатит С (ХГС)** – часто встречающаяся форма гепатита С (50–80%), связанная с персистенцией НCV более 6 месяцев с возможным развитием внепеченочных проявлений (40-75%) и формированием у части больных ЦП и ГЦК.

Диагноз ХГС основывается на определении антител к НCV (анти-НСV, Ig G) и РНК НCV при наличии признаков хронического гепатита, либо повышения уровня aminotransфераз, либо гистологических признаков. В случае перенесенного ОГС без получения ПВТ диагноз “ХГС” может быть выставлен через 6 месяцев.

У 1–30% пациентов с ВГС инфекцией наблюдается прогрессирование заболевания через 14-20 лет инфекции, с увеличенным риском ГЦК (≈1-4% всех пациентов и до 33% среди больных с ЦП). Ко-инфекция с ВИЧ ухудшает прогноз.

### Классификация ХГС

По наличию виремии РНК НCV	По наличию фиброза (по METAVIR)
С виремией Без виремии	Без фиброза F0 С фиброзом F1 ( $\leq 7,0$ кПа – ТЭ и УЭ*) С фиброзом F2 (7,1-9,4 кПа– ТЭ и 7,1-9,1 кПа - УЭ) С фиброзом F3 (9,5-12,4 кПа– ТЭ и 9,2-13,5 кПа - УЭ) С фиброзом F4 ( $\geq 12,5$ кПа– ТЭ и $\geq 13,6$ кПа - УЭ)

Примечание:\* ТЭ- Фиброскан и УЭ - ультразвуковая эластография

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ [ 5, 6, 25-29]:

	РЕКОМЕНДУЕТСЯ собрать данные пациента на наличие симптомов с использованием <i>Чек-листа по сбору данных</i> , приложение 4: <ul style="list-style-type: none"> <li>• провести общий осмотр кожных покровов на наличие желтушного окрашивания кожи и слизистых оболочек (обратить внимание на</li> </ul>
--	--

<b>A1</b>	<p>внепеченочные знаки: телеангиоэктазии, расширенная венозная сеть, пальмарная эритема), измерение роста и массы тела;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• обследовать органы брюшной полости: оценить размер живота, его форму, участие в акте дыхания; пальпировать и определить границы печени, выявить признаки увеличения и болезненности печени, увеличения селезёнки; определить болезненность в точках пальпации желчного пузыря и поджелудочной железы;</li> <li>• определить наличие или отсутствие выпота в брюшной полости, проверить перитонеальные симптомы и перистальтику;</li> <li>• оценить признаки декомпенсации функции печени по шкале Чайлд-Пью (энцефалопатия, асцит, МНО, альбумин, билирубин) периферические отеки, геморрагический синдром;</li> <li>• оценить риск фиброза печени с помощью индекса FIB-4.</li> </ul>
-----------	---

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ХГС

Верификация диагноза осуществляется на основании серологических маркеров (методом ИФА), выявления виремии (методом ПЦР).<sup>9</sup>

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ, в случае обнаружения анти- HCV суммарных или класса IgG антител, определить РНК HCV методом ПЦР (качественный анализ) либо core- антиген HCV (cAg <sup>10</sup> ) [EASL, 2020]
-----------	---

Хроническая инфекция подтверждается, если РНК HCV остается положительной в течение шести месяцев после первого положительного теста. Однократное отсутствие вирусов в крови не позволяет со 100% вероятностью исключить виремию HCV. т.к. чувствительность теста достигает 10 копий генома в 1 мл сыворотки, однако колебания концентрации вируса при хронической инфекции могут быть ниже этого порога.

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ определять генотип HCV, если такое определение доступно и не ограничивает медицинскую помощь [EASL, 2020]
-----------	---

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ заподозрить реинфекцию HCV в случае повторного появления РНК HCV или cAg-ВГС после УВО-12 у лиц с факторами риска заражения и подтвердить, что инфекция вызвана другим генотипом, с помощью ПЦР HCV генотипирования и/или секвенирования с последующим филогенетическим анализом [EASL, 2020]
-----------	---

<sup>9</sup> Интерпретация маркеров ВГС представлена в приложении 5 .

<sup>10</sup> **cAg** может служить альтернативным методом диагностики виремии ВГС, который имеет сравнимую клиническую чувствительность с лабораторными анализами РНК ВГС.

### Качественное определение РНК HCV

<b>B1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить качественное определение РНК HCV при следующих показаниях [EASL, 2020]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• обнаружение суммарных (IgG и IgM) или класса IgG антител к HCV;</li> <li>• предположение о саморазрешении ВГС;</li> <li>• контроль лечения противовирусными препаратами;</li> <li>• раннее обнаружение реинфекции после трансплантации печени (особое показание);</li> <li>• диагностика ВГС у больных со сниженным уровнем иммунитета в силу сопутствующих заболеваний или других причин (ВИЧ-инфекция, постоянный гемодиализ) выработка антител снижена и они в плазме могут быть не обнаружены-отрицательный анализ на анти-HCV, Ig M).</li> </ul>
-----------	---

### Рекомендации к действию при ХГС в зависимости от результатов теста

анти-HCV Ig G	РНК HCV	Интерпретация состояния	Рекомендации к действию
<b>Полож</b>	<b>Полож</b>	ХГС с вирусемией	ЛечениеППД
<b>Полож</b>	<b>Отр</b>	ХГС без вирусемии ИЛИ	Мониторинг РНК HCV при повышении АЛТ и/или появлении клинических признаков гепатита
		Разрешение ХГС	Повторное тестирование на РНК HCV через 12 и 24 недели для подтверждения окончательного клиренса.
<b>Отр</b>	<b>Полож</b>	ХГС в условиях иммуносупрессии ИЛИ	ЛечениеППД
		Ложноположительный тест на РНК HCV	Повторное тестирование на РНК HCV через 12 и 24 недели для подтверждения окончательного клиренса.

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ХГС

<b>B1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ проведение неинвазивных исследований [EASL, 2020]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗИ брюшной полости;</li> <li>И</li> <li>• транзиторная эластография (FibroScan);</li> </ul>
-----------	---

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ <b>оценивать</b> первоначально стадию фиброза неинвазивными методами, включая измерение жесткости печени или сывороточные биомаркеры, включая FIB-4, которые представляют собой недорогие и надежные панели биомаркеров [EASL, 2020]</p> <p>При оценке фиброза Ультразвуковой сдвиговой эластографией печени (УЭ)<sup>11</sup> или транзитной эластографией (Фиброскан) рекомендуется использовать пороговые значения фиброза для ВГС<sup>12</sup></p>
-----------	---

<sup>11</sup> Martonik D, Wandałowicz A, Supronowicz Ł, Panasiuk A, Parfieniuk-Kowerda A, Flisiak R. Shear-wave elastography for evaluation of hepatic stiffness in chronic viral hepatitis B and C. Clin Exp Hepatol. 2023 Jun;9(2):179-186. doi: 10.5114/ceh.2023.129112. Epub 2023 Jun 30. PMID: 37502433; PMCID: PMC10369658.]

<sup>12</sup> ВГС- Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology 2005; 128: 343-350.

<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ при неясных очаговых изменениях в печени или неопределенных, противоречивых данных, полученных при УЗИ брюшной полости проведение КТ или МРТ брюшной полости
-----------	--

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить гистологическую оценку фиброза и активности гепатита путем биопсии пациентам с ХГС. Биопсия печени является единственным средством оценки как фиброза, так и воспаления [EASL, 2020]
-----------	--

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХГС

### Цель противовирусной терапии (ПВТ)

Целью ПВТ является элиминация HCV, для того чтобы [5, 6, 25-29]:

- предупредить развитие осложнений ВГС-ассоциированных заболеваний печени и внепеченочных заболеваний, включая некровоспаление печени, фиброз, ЦП, ГЦК, тяжелые внепеченочные проявления и смерть;
- улучшить качество жизни и устранить стигму;
- предотвратить дальнейшую передачу HCV посредством ПВТ в качестве профилактики [EASL, 2020].

При наличии современного арсенала высокоэффективных и безопасных ПППД излечение от ХГС ожидается у более 95% лиц, получающих ПВТ, независимо от генотипа HCV, исходного уровня РНК HCV, расы, ВИЧ-статуса, или тяжести фиброза печени. Польза для здоровья после успешного лечения многочисленна и включает снижение: распространенности фиброза печени, снижение риска развития печеночной недостаточности, частоты возникновения ГЦК, улучшение выживаемости и уменьшение некоторых внепеченочных проявлений, связанных с HCV. При широком охвате лечением, резко сократится передача инфекции, что может оказать влияние на снижение заболеваемости и улучшение общей эпидемиологической ситуации по ХГС.

### Показания к противовирусной терапии

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить противовирусную терапию без промедления всем пациентам с ХГС, ранее не получавшим и/или ранее получавшим ПВТ [EASL, 2020].
-----------	--

<b>B2</b>	НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить ПВТ пациентам с ограниченной продолжительностью жизни из-за сопутствующих заболеваний [EASL, 2020]
-----------	---

### Противопоказания к противовирусной терапии

<b>C2</b>	НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ использовать карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал (препараты, индуцирующие цитохром P450/P-gp) совместно со схемами лечения ПППД при ХГС из-за риска снижения терапевтической концентрации ПППД [EASL, 2020, Drugs.com, Medscape]
-----------	---

<b>C2</b>	НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ использовать ПППД во время беременности и лактации из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности [EASL, 2020]
-----------	---

### Рекомендации перед началом противовирусной терапии

Выбор режима должен определяться на основе данных о конкретном пациенте, включая лекарственные взаимодействия.

<b>C1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ <b>оценить</b> состояние пациента до начала ПВТ и последующей коррекции лечения [EASL, 2020]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• сопутствующие заболевания, в том числе ГЦК и ЦП;</li> <li>• данные о беременности (тест на беременность женщинам репродуктивного возраста);</li> <li>• потребление алкоголя и злоупотребление психоактивными веществами;</li> <li>• функцию печени (АЛТ, ГГТ);</li> <li>• функцию почек, включая креатинин и рСКФ;</li> <li>• вирусологию HCV;</li> <li>• оценка фиброза печени;</li> <li>• предшествующий прием ПВТ ХГС.</li> </ul>
-----------	--

<b>C2</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ <b>собрать</b> фармакологический анамнез – какие текущие лекарства пациент принимает, в том числе травяные/пищевые добавки для оценки потенциальных лекарственных взаимодействий [EASL, 2020, Drugs.com, Medscape]</p>
-----------	---

<b>C1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ <b>заменить</b> лекарственные средства, индуцирующие цитохром P450/P-gp (например, карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал) перед назначением ПППД из-за риска межлекарственных взаимодействий [EASL, 2020, Drugs.com, Medscape]</p>
-----------	---

Для оценки межлекарственных взаимодействий можно использовать бесплатные платформы для проверки<sup>13</sup>

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ начать ПВТ пангенотипическими схемами<sup>14</sup>, включая софосбувир/велпатасвир или глекапревир/пибрентасвир, без проведения исследования на генотип и подтип [EASL, 2020]</p>
-----------	--

<b>B1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ мигрантам из стран, где известно преобладание отдельных, менее восприимчивых к лечению подтипов вируса, определять генотип и подтип HCV посредством популяционного или глубокого секвенирования NS5B или другого анализа кодирующей области с последующим филогенетическим анализом с целью выявления подтипов ВГС, устойчивых по своей природе к ингибиторам NS5A (таким как подтипы 11, 4r, 3b, 3g, 6c, 6v и другие неопределенные подтипы) во избежание неэффективности лечения [EASL, 2020]</p>
-----------	--

<sup>13</sup> Межлекарственное взаимодействие противовирусных средств можно проверить – [www.drugs.com](http://www.drugs.com), [www.medscape.com](http://www.medscape.com), <https://www.hep-druginteractions.org/checker>.

<sup>14</sup> Информация о ПППД представлена в приложении 6

## Противовирусная терапия ХГС

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ для ПВТ ХГС следующие комбинации фиксированных доз пангенотипических схем лечения [EASL, 2020, WHO, 2020]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Софосбувира/велпатасвир</b> (400мг/100мг) по одной таблетке один раз в день;</li> <li style="text-align: center;">ИЛИ</li> <li>• <b>Глекапревира/пибрентасвир</b> (100мг/40мг) по 3 таблетки один раз в день во время еды;</li> <li style="text-align: center;">ИЛИ</li> <li>• <b>Софосбувира/велпатасвира/воксилапревира</b> (400мг/100мг/100мг) по одной таблетке один раз в день во время еды;</li> <li style="text-align: center;">ИЛИ</li> <li>• <b>Софосбувира/даклатасвира</b> (400мг/60мг) по одной таблетке один раз в день.</li> </ul>
<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ пациентам ХГС при генотипах 1a, 1b, 2, 4, 5 или 6 <i>независимо от того, получали ли ранее ПВТ</i> ПППД назначить комбинацию фиксированных доз [EASL, 2020; WHO, 2020]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Софосбувира/велпатасвира</b> в течение <b>12 недель</b></li> <li style="text-align: center;">ИЛИ</li> <li>• <b>Глекапревира/пибрентасвира</b> в течение <b>8 недель</b></li> <li style="text-align: center;">ИЛИ</li> <li>• <b>Софосбувира/даклатасвира</b> в течение <b>12 недель</b></li> </ul>
<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ пациентам ХГС с генотипом 3, <b>ранее не получавшим ПВТ</b> ПППД, назначить комбинацию фиксированных доз [EASL, 2020; WHO, 2020]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Софосбувира/велпатасвира</b> в течение <b>12 недель</b></li> <li style="text-align: center;">ИЛИ</li> <li>• <b>Глекапревира/пибрентасвира</b> в течение <b>8 недель</b></li> <li style="text-align: center;">ИЛИ</li> <li>• <b>Софосбувира/даклатасвира</b> в течение <b>12 недель</b></li> </ul>
<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ пациентам ХГС с генотипом 3, <b>ранее получавшим ПВТ</b> ПППД, назначить комбинацию фиксированных доз [EASL, 2020; WHO, 2020]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Софосбувира/велпатасвира</b> в течение <b>12 недель</b></li> <li style="text-align: center;">ИЛИ</li> <li>• <b>Глекапревира/пибрентасвира</b> в течение <b>12 недель</b>.</li> <li style="text-align: center;">ИЛИ</li> <li>• <b>Софосбувира/даклатасвира</b> в течение <b>12 недель</b></li> </ul>

**Противовирусная терапия при компенсированном ЦП в исходе ВГС (класс А по Чайлд-Пью)**

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ назначить ПВТ при виремии ХГС (наличие РНК HCV или сAg-ВГС) и определить длительность терапии в зависимости от стадии ЦП (класс по Чайлд-Пью) [EASL, 2020]
<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ пациентам с <b>компенсированным ЦП (класс А по Чайлд-Пью) в исходе ХГС при генотипах 1a, 1b, 2, 4, 5 или 6, ранее не получавшим ПВТППД, назначить комбинацию фиксированных доз</b> [EASL, 2020; WHO, 2020]: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Софосбувира/велпатасвира в течение <b>12 недель</b> ИЛИ</li> <li>• Глекапревира/пибрентасвира в течение <b>8 недель</b>.</li> </ul>
<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ пациентам с <b>компенсированным ЦП (класс А по Чайлд-Пью) в исходе ХГС при генотипах 1a, 1b, 2, 4, 5 или 6, ранее получавшим ПВТППД, назначить комбинацию фиксированных доз</b> [EASL, 2020; WHO, 2020]: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Софосбувира/велпатасвира в течение <b>12 недель</b> ИЛИ</li> <li>• Глекапревира/пибрентасвира в течение <b>12 недель</b></li> </ul>
<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ пациентам с <b>компенсированным ЦП (класс А по Чайлд-Пью) в исходе ХГС с генотипом 3, ранее не получавшим ПВТППД, назначить комбинацию фиксированных доз</b> [EASL, 2020; WHO, 2020]: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Софосбувира/велпатасвира в течение <b>12 недель</b><sup>15</sup> ИЛИ</li> <li>• Глекапревира/пибрентасвира в течение <b>8-12 недель</b>.</li> </ul>
<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ пациентам с <b>компенсированным ЦП (класс А по Чайлд-Пью) в исходе ХГС с генотипом 3, ранее получавшим ПВТППД, назначить комбинацию фиксированных доз</b> [EASL, 2020; WHO, 2020]: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Софосбувира/велпатасвира в течение <b>12 недель</b><sup>15</sup> ИЛИ</li> <li>• Глекапревира/пибрентасвира в течение <b>16 недель</b></li> </ul>

**Противовирусная терапия при декомпенсированном ЦП в исходе ХГС (класс В или С по Чайлд-Пью) с показаниями к трансплантации печени или без них**

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ назначить пациентам с <u>декомпенсированным ЦП</u> (класс В или С по Чайлд-Пью) или <u>компенсированным ЦП</u> (класс А по Чайлд-Пью) с <u>предшествующими эпизодами декомпенсации</u> назначить комбинацию фиксированных доз [EASL, 2020; WHO, 2020]: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>софосбувир/велпатасвир в течение 24 недель</b></li> </ul>
-----------	--

<sup>15</sup> При наличии резистентности NS5A Y93H RAS рекомендуется Софосбувира/велпатасвира/воксилапревира или Софосбувира/велпатасвира/рибовирин в течение **12 недель**

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить тщательное наблюдение за пациентами с декомпенсированным ЦП во время ПВТ с возможностью ее прекращения при наличии признаков усугубления декомпенсации во время лечения (класс В или С по Чайлд-Пью) [EASL, 2020]
<b>A1</b>	НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ использовать схемы, содержащие ингибиторы протеазы - <b>гразопревир, глекапревир или воксилапревир</b> у пациентов декомпенсированным ЦП [EASL, 2020]

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХГС У ДЕТЕЙ [5, 6, 27]

Считается, что примерно 3,5 миллиона (0,15%) подростков и детей во всем мире в возрасте от 1 до 18 лет инфицированы HCV. Передача инфекции от матери ребенку встречается с предполагаемой частотой передачи 4–8%. Показатели передачи выше от матерей, инфицированных HIV/HCV, при этом предполагаемый уровень перинатальной передачи составляет 8–15%.

#### Рекомендации по лабораторной диагностике ХГС у детей

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить тестирование детей, рожденных от матерей с ХГС с 18 месяцев жизни на суммарные антитела к HCV методом ИФА [EASL, 2020]
<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить ПЦР-тестирование детей с HCV позитивным статусом с 3-х лет [AASLD, 2023]
<b>C1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ провести тестирование других детей, рожденных от одной матери с ХГС при обнаружении вертикальной трансмиссии у ребенка [AASLD, 2023]
<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить первоочередное тестирование детей, рожденных от матерей с ХГС или ко-инфекцией ВГС/ВИЧ методом качественного анализа ПЦР-тестирования до 18 месяцев жизни при наличии признаков гепатита [EASL, 2020]
<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить тестирование на антитела к HCV при подозрении на ОГС всем детям старше 18 месяцев и подросткам, включая лиц, получающих медицинскую помощь в связи с ТБ, ВИЧ и ИППП, [EASL, 2020]

#### Рекомендации по ПВТ ХГС у детей и подростков

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ назначить комбинацию фиксированных доз с учетом массы тела (см. таблицу ниже) <b>подросткам в возрасте 12–17 лет</b> , ранее не получавших или получавших ПВТ ПППД, без цирроза или с компенсированным ЦП (класс А по Чайлд-Пью) [EASL, 2020, WHO, 2022]
<b>B2</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ назначить комбинацию фиксированных доз <b>в виде гранул</b> в зависимости от массы тела (см. таблицу ниже) детям в возрасте <b>3–11 лет</b> , ранее не получавшим или получавшим ПВТ, без цирроза или с компенсированным ЦП (класс А по Чайлд-Пью) [EASL, 2020, WHO, 2022]

**Рекомендуемые дозировки ПППД для детей и подростков [WHO, 2022]**

<b>Софосбувир/ даклатасвир</b>	<b>Софосбувир/велпатасвир</b>	<b>Глекапревир/пибрентасвир<sup>16</sup></b>	
<b>≥26 кг</b>	<b>≥30 кг</b>	<b>&gt;45 кг</b>	
<p><b>Дозировка:</b> 400/60 мг - таблетка КПФД, покрытая пленочной оболочкой. <b>Прием:</b> по 1 таблетке КПФД, один раз в сутки после еды</p>	<p><b>Дозировка:</b> 400/100 мг - таблетка КПФД. 50мг/12,5мг – упаковка с гранулами, покрытыми пленочной оболочкой <b>Прием:</b> по 1 таблетке КПФД или 8 упаковок с гранулами, один раз в сутки после еды</p>	<p><b>Дозировка:</b> 100/40 мг - таблетка КПФД. 50мг/20мг - упаковка с гранулами <b>Прием:</b> по 3 таблетки или 6 упаковок с гранулами, один раз в сутки во время еды</p>	
<b>14–25 кг</b>	<b>17–29 кг</b>	<b>30–44 кг</b>	
<p><b>Дозировка:</b> 200 мг/30 мг - таблетка КПФД, покрытая пленочной оболочкой. <b>Прием:</b> по 1 таблетке КПФД, один раз в сутки после еды</p>	<p><b>Дозировка:</b> 200/50 мг - таблетка КПФД. 50мг/12,5мг – упаковка с гранулами, покрытыми пленочной оболочкой <b>Прием:</b> по 1 таблетке КПФД или 4 упаковки с гранулами, один раз в сутки после еды</p>	<p><b>Дозировка:</b> 50мг/20мг - упаковка с гранулами <b>Прием:</b> по 5 упаковок с гранулами, один раз в сутки во время еды</p>	
		<b>20–29 кг</b>	<p><b>Дозировка:</b> 50мг/20мг - упаковка с гранулами <b>Прием:</b> по 4 упаковки с гранулами, один раз в сутки во время еды</p>
		<b>≤16 кг</b>	<b>≤19 кг</b>
	<p><b>Дозировка:</b> 50мг/12,5мг – упаковка с гранулами, покрытыми пленочной оболочкой <b>Прием:</b> по 3 упаковки с гранулами, один раз в сутки после еды</p>	<p><b>Дозировка:</b> 50мг/20мг - упаковка с гранулами <b>Прием:</b> по 3 упаковки с гранулами, один раз в сутки во время еды</p>	

<sup>16</sup> Доступны в виде таблеток (КПФД - комбинированный препарат в фиксированной дозе) 100/40 мг и пероральных гранул 50/20 мг, в зависимости от местного одобрения.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ И ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХГС В ОТДЕЛЬНЫХ ГРУППАХ

### Женщины репродуктивного возраста

<b>В1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ назначить ПВТ женщинам с ХГС до планирования беременности для улучшения состояния матери и профилактики передачи инфекции от матери к ребенку [WHO, 2022]
-----------	---

### Беременные женщины

<b>С2</b>	НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ использовать ПППД во время беременности и лактации из-за отсутствия данных о профиле безопасности [WHO, 2022]
-----------	--

<b>В1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ при ХГС родоразрешение естественным путем независимо от уровня АЛТ и наличия РНК HCV [AASLD, 2023; WHO, 2022]
-----------	---

<b>В1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ продолжать грудное вскармливание женщинам с ХГС инфекцией, за исключением случаев кровотечения или трещин сосков, при которых следует обратиться за консультацией к специалисту [AASLD, 2023; WHO, 2022]
-----------	--

<b>В1</b>	НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить грудное вскармливание при использовании схем ПППД во время лактации [AASLD, 2023; WHO, 2022]
-----------	---

<b>В1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ совместное наблюдение с врачом-акушером беременных женщин с ХГС с внутрипеченочным холестазом из-за высокого риска неблагоприятных исходов у матери и плода [AASLD, 2023]
-----------	---

<b>В1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ информирование о повышенных рисках и совместное наблюдение с акушером-гинекологом беременных женщин с циррозом печени в исходе ХГС [AASLD, 2023; WHO, 2022]
-----------	---

<b>В1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ повторно оценить уровень РНК ВГС после родов [AASLD, 2023; WHO, 2022]
-----------	---

### Противовирусная терапия ХГС у больных с почечной недостаточностью, в том числе у пациентов, находящихся на гемодиализе [AASLD, 2023; WHO, 2022]

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ назначить <b>софосбувир/велпатасвир</b> без коррекции дозы в соответствии с общими рекомендациями пациентам с почечной недостаточностью, независимо от рСКФ, включая пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе [AASLD, 2023; WHO, 2022]
-----------	---

<b>В1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ назначить <b>глекапревир/пибрентасвир</b> в качестве предпочтительной схемы пациентам с тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) и пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей гемодиализа [AASLD, 2023; WHO, 2022]
-----------	---

<b>В1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ назначить <b>софосбувир/велпатасвир</b> в течение 24 недель пациентам с декомпенсированным циррозом печени (класс В или С по Чайлд-Пью) и тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) [AASLD, 2023; WHO, 2022]
-----------	---

## Противовирусная терапия ХГС у лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) [WHO 2022, EASL 2020]

У лиц с коинфекцией ВИЧ/ХГС заболевание, как правило, прогрессирует более высокими темпами, чем у моноинфицированных лиц. Даже у пациентов с достижением успешного контроля ВИЧ-инфекции на фоне АРТ (снижение вирусной нагрузки в крови до неопределяемого уровня) сохраняется повышенный риск декомпенсации поражения печени по сравнению с пациентами с моноинфекцией ХГС. Для лиц с ВИЧ/ХГС использование ПППД безопасно и эффективно, однако между ПППД и АРТ возникают существенные лекарственные взаимодействия.

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ применять те же схемы ПВТ пациентам с коинфекцией ХГС/ВИЧ, что и у пациентов без ВИЧ-инфекции, поскольку вирусологические результаты терапии идентичны [WHO 2022, EASL 2020]
-----------	--

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ оценить межлекарственное взаимодействие антиретровирусных препаратов и ПППД пациентам с коинфекцией ХГС/ВИЧ для коррекции дозы или их отмены [WHO 2022, EASL 2020]
-----------	--

**Софосбувир/велпатасвир** можно назначать вместе с большинством антиретровирусных препаратов, за исключением ННИОТ: эфавиренц, этравирин и невирапин. Эфавиренц вызывает снижение воздействия велпатасвира на 50%. Софосбувир/велпатасвир также увеличивает воздействие тенофовира, ингибируя Р-гр. Пациентам, принимающим схему, содержащую тенофовир дизопроксилфумарат (ТДФ), особенно если им назначены усилители ритонавир или кобицистат, требуется мониторинг функции почек.

**Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир** не рекомендуется сочетать с ННИОТ: эфавиренц, этравирин и невирапин, а также ингибиторами протеазы атазанавир/ритонавир и лопинавир/ритонавир. Требуется осторожность при применении дарунавира/ритонавира, дарунавира/кобицистата и атазанавира/кобицистата два раза в день, поскольку данных нет. Эфавиренц вызывает снижение воздействия велпатасвира на 50%, а атазанавир вызывает 4-кратное увеличение воздействия воксилапревира. Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир также увеличивает воздействие тенофовира, ингибируя Р-гр, поэтому у пациентов, принимающих антиретровирусную терапию, содержащую тенофовир, следует контролировать функцию почек.

**Глекапревир/пибрентасвир** в сочетании с ингибиторами протеазы (дарунавир и лопинавир) может приводить к повышению концентрации глекапревира.

## Противовирусная терапия ХГС у пациентов с коинфекцией ВГВ [WHO 2024]

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ назначать одновременно НА (независимо от уровня АЛТ, вирусной нагрузки и плотности печени) и ПППД при наличии коинфекции ВГВ и ХГС [WHO 2022, EASL 2020]
-----------	--

## Противовирусная терапия ХГС у больных гематологическими и онкогематологическими заболеваниями

- Показаниями к ПВТ ХГС у больных с гематологическими заболеваниями являются:
- гемоглобинопатии или нарушение свертываемости крови;
  - смешанная криоглобулинемия;
  - ВГС-ассоциированные лимфомы.

<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ назначать ПППД в соответствии с общими рекомендациями для данной группы пациентов [WHO 2022, EASL 2020]
-----------	---

<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить обязательно тщательный мониторинг нежелательных явлений с учетом возможных лекарственных взаимодействий особенно при сопутствующей специфической химиотерапии [WHO 2022, EASL 2020]
-----------	---

## Противовирусная терапия ХГС у лиц, употребляющих инъекционные наркотики (ЛУИН) и пациентов, получающих поддерживающую терапию агонистами опиоидов (ПТАО)

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить ПВТ ХГС без коррекции дозы метадона или бупренорфина у ЛУИН в соответствии с общими рекомендациями, в том числе получающих ПТАО, и ранее употреблявших инъекционные наркотики [WHO 2022, EASL 2020]
-----------	---

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить определение РНК HCV (качественный анализ) и генотипа два раза в год или 1 раз год для мониторинга повторного инфицирования HCV после достижения УВО у ЛУИН с продолжающимся рискованным поведением [WHO 2022, EASL 2020]
-----------	--

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ провести повторную ПВТ, если после УВО выявлена виремия РНК HCV [WHO 2022, EASL 2020]
-----------	---

## Противовирусная терапия ХГС у реципиентов после трансплантации органов (включая печень)

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ начинать ПВТ после стабилизации состояния пациента после трансплантации (обычно после первых 3 месяцев операции), в противном случае показатели УВО12 могут снижаться [WHO 2022, EASL 2020]
-----------	---

<b>B1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ назначить комбинацию фиксированных доз после трансплантации печени с компенсированным циррозом печени (класс А по шкале Чайлд-Пью) [WHO 2022, EASL 2020]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Софосбувир/велпатасвир</b> в течение 12 недель (без необходимости коррекции дозы иммунодепрессанта) или</li> <li>• <b>Глекапревир/пибрентасвир</b> в течение 12 недель (с необходимостью контроля уровня иммунодепрессантов и коррекции их по мере необходимости во время и после окончания лечения)</li> </ul>
-----------	--

<b>B1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ назначить комбинацию фиксированных доз при рецидиве ВГС после трансплантации печени пациентам с декомпенсированным ЦП (класс В или С по шкале Чайлд-Пью) ) [WHO 2022, EASL 2020]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Софосбувир/велпатасвир</b> в течение 24 недель</li> </ul>
-----------	--

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ назначить ПВТ ХГС до или после трансплантации в соответствии с общими рекомендациями реципиентам почек, сердца, легких, поджелудочной железы или тонкой кишки ) [WHO 2022, EASL 2020]:</p>
-----------	---

<b>B1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ назначить комбинацию фиксированных доз реципиентам почек, сердца, легких, поджелудочной железы или тонкой кишки ) [WHO 2022, EASL 2020]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>софосбувир/велпатасвир</b> в течение 12 недель (без необходимости коррекции дозы иммунодепрессанта) или</li> <li>• <b>глекапревир/пибрентасвир</b> в течение 12 недель (с необходимостью контроля уровня иммунодепрессантов и коррекции их по мере необходимости во время и после окончания лечения)</li> </ul>
-----------	---

### Противовирусная терапия ХГС у больных ГЦК

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ пациентам с ГЦК без цирроза или с компенсированным ЦП (класс А по Чайлд-Пью) отложить терапию ПППД до завершения лечения ГЦК, которым показана потенциальная лечебная терапия с резекцией или абляцией печени [WHO 2022, EASL 2020]</p>
-----------	--

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ назначить ПВТ ХГС до или после трансплантации печени в соответствии с общими рекомендациями пациентам ожидающих трансплантацию печени [WHO 2022, EASL 2020]</p>
-----------	--

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ назначить ПВТ ХГС пациентам после лечения ГЦК в соответствии с общими рекомендациями [WHO 2022, EASL 2020]</p>
-----------	---

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить постоянное наблюдение за ГЦК после УВО с помощью УЗИ и определения АФП каждые 6 месяцев, т.к. достигшие УВО на ПВТ, имеют постоянный риск рецидива ГЦК [WHO 2022, EASL 2020]</p>
-----------	---

### Противовирусная терапия ХГС у больных ТБ

Лица из групп повышенного риска инфицирования HCV также относятся к группе риска заражения туберкулезом. Поэтому клиническое обследование перед началом лечения ХГС может включать скрининг на наличие активного туберкулезного процесса. Для исключения активного туберкулеза можно использовать специальный алгоритм скрининга с оценкой четырех симптомов.

<b>C1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ использовать чек-лист для сбора данных пациента для выявления ТБ [WHO 2022, EASL 2020]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> наличие кашля;</li> <li><input type="checkbox"/> повышение температуры тела;</li> <li><input type="checkbox"/> похудание;</li> <li><input type="checkbox"/> ночная потливость.</li> </ul> <p><i>При наличии данных признаков рекомендуется провести обследование для исключения ТБ.</i></p>
<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ избегать одновременного лечения ХГС и лекарственно-чувствительного туберкулеза [WHO 2022, EASL 2020]
<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ провести лечение лекарственно-чувствительного туберкулеза до ПВТ ХГС [WHO 2022, EASL 2020]
<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ регулярно проводить лабораторную оценку функций печени для раннего выявления гепатотоксичности при лечении ТБ у пациентов ХГС [WHO 2022, EASL 2020]
<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ оценить риск возможных межлекарственных взаимодействий противотуберкулезных препаратов с ПППД, в случае если у пациента ко-инфекция ХГС/ТБ и он получает лечение по поводу ТБ [WHO 2022, EASL 2020]

Большинство ПППД метаболизируются в печени, поэтому совместное назначение этих препаратов с наиболее распространенными рифамицинами, такими как рифабутин, рифампинцин и рифапентин, может приводить к снижению или повышению концентрации ПППД. Риск развития гепатотоксичности, обусловленной применением противотуберкулезных препаратов, выше у пациентов с коинфекцией ТБ/ВГС, чем при моноинфекции ТБ, хотя тяжелые поражения печени развиваются редко.

<b>C2</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ <u>при лекарственно-устойчивом</u> ТБ провести лечение как по более коротким, так и длительным схемам пероральной терапии ТБ одновременно с лечением ХГС, при этом оценить риск возможных потенциальных лекарственных взаимодействий противотуберкулезных препаратов с ПППД и назначать обе схемы лечения с согласия пациента [WHO 2024]
-----------	--

Для оценки межлекарственных взаимодействий можно использовать бесплатные платформы для проверки – [www.drugs.com](http://www.drugs.com), [www.medscape.com](http://www.medscape.com), <https://www.hep-druginteractions.org/checker>.

#### **Повторная противовирусная терапия ХГС после неудачи предыдущей ПВТ**

<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ пациентам с ХГС, у которых ПВТ оказалась неэффективной: провести тестирование на резистентность HCV к ПППД перед повторной ПВТ; определить генотип HCV; назначить повторную ПВТ [WHO 2022, EASL 2020]
<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ пациентам ХГС без цирроза или с компенсированным ЦП (класс А по шкале Чайлд-Пью), у которых ПВТ оказалась неэффективной,

	повторно назначить <b>софосбувир/ велпатасвир/ воксилапревир в течение 12 недель</b> [WHO 2022, EASL 2020]
--	--

<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ пациентам ХГС без цирроза или с компенсированным циррозом печени (класс А по шкале Чайлд-Пью), у которых ПВТ оказалась неэффективной и есть предикторы более низкого ответа на ПВТ (быстрое прогрессирование фиброза, многократные курсы ПВТ на основе ПППД) повторно лечить комбинацией <b>софосбувира плюс глекапревир/пибрентасвира в течение 12 недель</b> на основании индивидуального мультидисциплинарного решения [WHO 2022, EASL 2020]
-----------	---

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ назначить повторное лечение <b>софосбувиром/велпатасвиром с рибавирином</b> в зависимости от массы тела в течение 24 недель пациентам с декомпенсированным ЦП (класс В или С по Чайлд-Пью), у которых ПВТ оказалась неэффективной и они имеют противопоказания к использованию ингибиторов протеазы (гразопревир, глекапревир или воксилапревир) на основании индивидуального междисциплинарного решения [WHO 2022, EASL 2020]
-----------	--

**ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ ПО НАЗНАЧЕНИЮ РИБАВИРИНА!!!**  
 Рибавирин в дозе 1000 мг назначается пациентам с весом <75 кг или в дозе 1200 мг пациентам с весом ≥75 кг.  
 Рекомендуется снизить дозу рибавирина на 200 мг, если уровень гемоглобина ниже 100 г/л.  
 Рекомендуется отменить рибавирин, если уровень гемоглобина ниже 85 г/л.

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ использовать для повторной ПВТ альтернативно <b>стандартные схемы ПППД до 16 или 24 недель<sup>17</sup></b> с усиленным контролем за приверженностью к лечению при отсутствии вышеперечисленных препаратов [WHO 2022, EASL 2020]
-----------	--

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МОНИТОРИНГУ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПВТ ХГС [WHO 2022, EASL 2020]

Для мониторинга противовирусной терапии проводят оценку:

- эффективности ПВТ;
- безопасности ПППД.

<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ провести оценку лабораторных показателей <b>перед началом ПВТ</b> [WHO 2022, EASL 2020]: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ОАК с тромбоцитами;</li> <li>• АЛТ, АСТ, при наличии желтухи – общий билирубин и фракции.</li> </ul> <i>*при наличии изменений в них контроль на 4-й неделе ПВТ, при отсутствии изменений – через 12 недель после ПВТ</i>
-----------	---

<sup>17</sup> Рекомендуется 16 недель для пациентов с фиброзом ≤ F1, 24 недель ≥ F2.

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ оценить степень излеченности <b>через 12 недель после завершения курса ПППД</b> с определением РНК HCV с помощью качественного теста ПЦР, если результат отрицательный, то ПВТ эффективна и достигнут <b>устойчивый вирусологический ответ (УВО-12)</b> [WHO 2022, EASL 2020]
<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить оценку приверженности к ПВТ и наличия побочных эффектов ПППД в период приема препаратов [WHO 2022, EASL 2020]
<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проверять ежемесячно креатинин у пациентов со сниженной рСКФ [WHO 2022, EASL 2020]
<b>C1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ <b>заполнить</b> “желтую карту” при выявлении побочных эффектов на ПППД <sup>18</sup>
<b>D</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ <b>информировать</b> пациентов, принимающих сахароснижающие средства, о возможности <b>симптоматической гипогликемии</b> и рекомендовать им проводить мониторинг уровня глюкозы
<b>C1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ информировать пациентов, принимающих варфарин о возможности <b>изменения антикоагулянтного статуса</b> и проводить контроль МНО
<b>D</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить обучение пациентов правильному приему ПППД, соблюдению режима ПВТ и предотвращению повторного заражения
<b>D</b>	Рекомендуется проводить мониторинг эффективности и токсичности одновременно принимаемых препаратов по поводу сопутствующих заболеваний и потенциальных лекарственных взаимодействий
<b>D</b>	Рекомендуется пересмотреть/заменить сопутствующую терапию при назначении ПВТ ВГС на альтернативное лечение с меньшим потенциалом межлекарственных взаимодействий
<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ прекратить ПВТ в случае развития тяжелых нежелательных явлений или повышения активности АЛТ, превышающего верхнюю границу нормы в 5 раз

<sup>18</sup> «Желтую карту» могут заполнить врачи или сами пациенты используя электронную платформу на сайте [www.pharm.kg](http://www.pharm.kg) или загрузив мобильное приложение MedSafety.

<b>B1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить коррекцию дозы рибавирина пациентам с декомпенсированным ЦП (класс В или С по Чайлд-Пью) [WHO 2022, EASL 2020]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- дозу постепенно снизить на 200 мг, если уровень гемоглобина падает ниже 100 г/л;</li> <li>- отменить рибавирин, если уровень гемоглобина падает ниже 85 г/л.</li> </ul>
-----------	---

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОСЛЕДУЮЩЕМУ НАБЛЮДЕНИЮ ПОСЛЕ ДОСТИЖЕНИЯ УСТОЙЧИВОГО ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА (УВО 12) [WHO 2022, EASL 2020]**

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить наблюдение на предмет ГЦК каждые 6 месяцев с помощью УЗИ и определения АФП пациентам с УВО с выраженным фиброзом (<math>\geq F2</math>) или циррозом печени [WHO 2022, EASL 2020]</p>
-----------	--

<b>A1</b>	<p>НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ использовать измерение АФП изолированно без УЗИ для обследования или наблюдения развития ГЦК у пациентов с ВГС [WHO 2022, EASL 2020]</p>
-----------	--

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ консультировать по вопросам снижения риска и <b>ежегодно определять уровни АЛТ, АСТ</b> или билирубина, и при их повышении проводить тестирование на РНК HCV пациентов с постоянным риском инфицирования HCV (например, ЛУИН, МСМ) [WHO 2022, EASL 2020]</p>
-----------	---

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ консультировать пациентов по воздержанию от приема алкоголя [WHO 2022, EASL 2020]</p>
-----------	--

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить пациентам с циррозом печени эндоскопическое наблюдение за варикозно расширенными венами пищевода каждые 6 – 12 месяцев [WHO 2022, EASL 2020]</p>
-----------	---

<b>A1</b>	<p>НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ рутинное использование неинвазивных показателей и измерения жесткости печени с помощью транзитной эластографии в настоящее время для выявления регрессии фиброза после УВО-12 у пациентов с ВГС [WHO 2022, EASL 2020]</p>
-----------	---

<b>B1</b>	<p>НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ использовать пороговые значения измерения жесткости печени с помощью транзитной эластографии и ультразвуковой сдвиговолновой эластографии, используемые у пациентов с нелеченным ВГС, для определения стадии фиброза печени после УВО12 [WHO 2022, EASL 2020]</p>
-----------	---

**Рекомендации по последующему наблюдению за пациентами, НЕ достигшими устойчивого вирусологического ответа (УВО 12)**

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить оценку причины неэффективности ПВТ для определения дальнейшей тактики [WHO 2022, EASL 2020]:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• уровень соблюдения пациентом врачебных назначений (приверженности);</li><li>• анализ потенциальных межлекарственных взаимодействий при неудаче ПВТ</li></ul>
-----------	--

Возможно привлечение квалифицированных социальных работников для оценки приверженности к ПВТ, обучения пациентов правильному приему ПППД и соблюдению режима ПВТ, а также для консультирования по предотвращению повторного заражения пациентов с постоянным риском инфицирования HCV (например, ЛУИН, MSM) по вопросам снижения риска на базе профилактических программ неправительственных организаций, оказывающих услуги для уязвимых групп.

## РАЗДЕЛ 3. ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В<sup>19</sup> [30-48]

**Инфекция, вызванная вирусом гепатита В (ВГВ)** – инфекционное заболевание, вызываемое вирусом гепатита В (HBV), приводящее к воспалению и некрозу клеток печени.

### 3.1. ОСТРЫЙ ГЕПАТИТ В без ДЕЛЬТА АГЕНТА РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ

**Стандартное определение случая «Острый вирусный гепатит» (CDC, 2012)**

#### **Подозрительный случай**

- Острое начало заболевания с любого признака или симптома, соответствующего острому вирусному гепатиту (лихорадка, головная боль, недомогание, анорексия, тошнота, рвота, диарея и боль в животе) **И/ИЛИ**
- желтуха и повышенный уровень АЛТ более 100 МЕ/л.

#### **Подтвержденный случай «Острый вирусный гепатит В»**

- признаки подозрительного случая **ПЛЮС**
- обнаружение специфических маркеров острой стадии вирусного гепатита В (HBsAg и анти-HBc IgM).

#### **Шифр по МКБ 10**

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

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

**Острый гепатит В (ОГВ)** - самоограничивающееся заболевание печени, протекающее не более 6 месяцев, с возможным ( $\approx 1\%$ ) развитием фульминантного течения с развитием острой печеночной энцефалопатии. Лабораторными критериями ОГВ являются обнаружение и персистенция HBsAg не более 6 месяцев и наличие анти-HBc IgM.

#### **Классификация ОГВ по степени тяжести**

- легкая;
- средней тяжести;
- тяжелая;
- крайне тяжелая (фульминантная/молниеносная).

#### **Клинические критерии ОГВ**

Для ОГВ характерна цикличность заболевания: инкубационный период, преджелтушный период (период продромальных проявлений), желтушный и период реконвалесценции.

Инкубационный период – *варьирует* от 1 до 6 месяцев. HBs Ag появляется в крови в течение 1-2 месяцев после инфицирования, т.е. за 4-5 месяцев до появления первых признаков болезни

#### **Критерии степени тяжести ОГВ:**

- интенсивность интоксикации;
- выраженность геморрагического синдрома;

<sup>19</sup> Алгоритм и схема диагностики, ведения и лечения представлены в приложении В

- 
- возможные отягощающие факторы;
- лабораторные показатели (ПТИ, ПВ, общий белок и альбумин).

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОГВ [WHO 2024, EASL 2020]

#### К специфическим лабораторным методам диагностики ОГВ относятся:

- биохимические показатели функции печени (приложение 1).
- иммуноферментный анализ (ИФА) – определение специфических антигенов и антител к HBV (HBs Ag, Anti-HBcor Ig M)<sup>20</sup>;
- полимеразная цепная реакция (ПЦР) – качественное и количественное определение ДНК HBV;

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ подтвердить ОГВ наличием [WHO 2022, EASL 2020]: <ul style="list-style-type: none"> <li>• поверхностного антигена гепатита В (HBsAg);</li> <li>• антител к сердцевинному (ядерному) антигену HBV - анти-HBc IgM</li> </ul>
<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ определение ДНК HBV методом ПЦР <b>при отрицательном HBsAg</b> у пациентов с клиникой ОГВ как критерий ранней диагностики [WHO 2022, EASL 2020]

#### *Определение уровня ДНК HBV*

ДНК HBV можно обнаружить в крови уже через несколько дней после заражения.

Показания для проведения данного обследования при ОГВ:

- отрицательный результат ИФА на HBsAg при подозрении на ОГВ;
- контроль лечения противовирусными препаратами;
- обнаружение реинфекции после трансплантации печени (особое показание);

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОГВ

<b>B2</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить УЗИ печени при подозрении на заболевание печени [28, 29]
-----------	--

Признаки УЗИ при остром гепатите:

- увеличение размеров печени;
- снижение эхогенности печени;
- наличие неоднородности в паренхиме печени;
- расширение печеночных желчных протоков;
- перипортальный отек.

<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проведение КТ или МРТ брюшной полости при неясных очаговых изменениях в печени или неопределенных, противоречивых данных, полученных при УЗИ брюшной полости [WHO 2022, EASL 2020]
-----------	--

<b>A1</b>	НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ применение неинвазивных тестов APRI и измерение плотности печени ультразвуковой сдвиговой эластографией печени или транзитной эластографией (Фиброскан) при остром гепатите, так как могут быть ложно высокие показатели [ВОЗ, 2024]
-----------	---

<sup>20</sup> Перечень антигенов и антител HBV и их характеристика представлен в приложении 7

Для больных в остром периоде характерным является склонность к брадикардии, а при ухудшении состояния, нарастании интоксикации и риске развития прекомы прогностически неблагоприятными признаками являются изменение ритмов сердца, появление тахикардии, приглушение тонов сердца.

<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проведение электрокардиографии (ЭКГ) у пациентов с любыми отклонениями в работе сердечно-сосудистой системы (сердечного ритма, изменением границ и тонов сердца, выявлением шума) с целью предотвращения развития декомпенсации сопутствующей патологии [ВОЗ, 2024]
-----------	---

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ОГВ

Более 95% иммунокомпетентных взрослых с ОГВ не нуждаются в противовирусном лечении, поскольку завершается спонтанным выздоровлением, при этом показана поддерживающая терапия.

ПВТ показана пациентам с тяжелым или крайне тяжелым ОГВ. При этом основной целью является предотвращение риска острой печеночной недостаточности, улучшение качества жизни за счет сокращения продолжительности симптомов, связанных с тяжелой степенью тяжести заболевания.

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить ПВТ нуклеозид(т)ными аналогами (НА) пациентам с тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести ОГВ с целью предотвращения развития осложнений и хронизации заболевания [ВОЗ, 2024]
<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ использовать НА <sup>21</sup> как препараты выбора при лечении ОГВ [ВОЗ, 2024]: <ul style="list-style-type: none"> <li>• энтекавир (ETV) по 0,5 мг 1 раз в сутки</li> <li>ИЛИ</li> <li>• тенофовир дизопроксила фумарат (TDF) в дозе 300 мг 1 раз в сутки</li> <li>ИЛИ</li> <li>• тенофовир алафенамид (TAF) в дозе 25 мг 1 раз в сутки</li> </ul>
<b>A1</b>	НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ использовать при ОГВ интерфероны и ПЕГ-ИФН из-за повышенного риска некрвоспалительного процесса в печени [ВОЗ, 2024]
<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ продолжать лечение нуклеозидами/нуклеотидами до подтверждения клиренса HBsAg [ВОЗ, 2024]
<b>D</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проведение дезинтоксикационной терапии пациентам с ОГВ по клиническим показаниям с учетом степени тяжести заболевания для купирования синдрома интоксикации [РФ, 2021]

<sup>21</sup> Характеристика нуклеозид(т)ных аналогов (НА) представлена в приложении 8

## ВЕДЕНИЕ ОСТРОГО ГЕПАТИТА В во ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ [ВОЗ, 2024]

Острый гепатит В во время беременности, как правило, протекает в легкой (для матери) и нетератогенной форме, но она может привести к более высокому риску низкой массы тела при рождении и недоношенности.

Острый ГВ в третьем триместре представляет собой самый высокий риск перинатальной передачи вируса.

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить повторный скрининг на ВГВ незадолго до родов женщинам с постоянными факторами риска заражения ВГВ [ВОЗ, 2024]
-----------	---

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ назначить тенофовир дизопроксила фумарат (ТДФ) при острой инфекции гепатита В во время беременности если [ВОЗ, 2024]: (1) в третьем триместре ДНК HBV в плазме крови $\geq 200\ 000$ МЕ/мл, (2) тяжелое течение гепатита: повышение международного нормализованного отношения [МНО] и затяжное - желтуха, сохраняющаяся более 4 недель; (3) острая фульминантная печеночная недостаточность.
-----------	---

Ведение женщин с затяжным гепатитом во время беременности или с молниеносной печеночной недостаточностью должно включать привлечение специалистов, в идеале как гепатолога, так и акушера, имеющих опыт работы с этим сложным вопросом.

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ естественное родоразрешение, т.к. кесарево сечение не снижает риск передачи HBV от матери ребенку [EASL, 2023].
-----------	---

<b>A2</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ кесарево сечение только азиатским женщинам с положительным HBeAg-статусом и высоким титром ДНК HBV ( $>7 \log_{10}$ копий/мл; $6,14 \log_{10}$ МЕ/мл), которые не получали противовирусную терапию во время беременности [EASL, 2023].
-----------	--

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ грудное вскармливание детей, рожденных от матерей с положительным результатом теста на HBsAg (за исключением случаев, когда у матерей с определяемой ДНК HBV имеются трещины сосков и/или у ребенка есть язвы полости рта) [EASL, 2023].
-----------	--

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МОНИТОРИНГУ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить последующее наблюдение за лицами, перенесшими ОГВ с контролем АЛТ, HBsAg через 3, 6 мес от начала заболевания. При клиренсе HBsAg (отрицательный результат) определить титр anti-HBs при показателе более 100 МЕ/мл возможно снятие с учета [ВОЗ, 2024]
-----------	---

<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ провести повторное обследование на ВГД (суммарные anti-HDV) на 4-6-й неделе от начала болезни пациентам с острым гепатитом В с целью исключения коинфекции с дельта агентом [ВОЗ, 2024]
-----------	---

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить последующее наблюдение за лицами, у которых отсутствует элиминация HBsAg (положительный результат) через 6 месяцев от начала болезни и дальнейшее лечение согласно рекомендациям для инфекции, вызванной вирусом гепатита В [ВОЗ, 2024]
-----------	---

## ХРОНИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В

### Шифр по МКБ-10

#### В18.1. Хронический гепатит В без дельта агента

**Инфекция, вызванная вирусом гепатита В без дельта агента**– хроническое заболевание печени, связанное с персистенцией HBV более 6 месяцев с возможным развитием внепеченочных проявлений (25-35%), последующим прогрессирующим течением фиброза печени, приводящее к циррозу и риску развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Лабораторными критериями ХГВ являются обнаружение и персистенция HBsAg более 6 месяцев и наличие суммарных анти-HBc антител при отрицательном тесте на анти-HBc IgM.

В соответствии с вирусологическими, биохимическими и гистологическими характеристиками естественное течение **инфекции, вызванной ВГВ без дельта агента** делится на пять фаз:

- HBeAg-положительная хроническая ВГВ-инфекция (ранее известная как фаза иммунной толерантности),
- HBeAg-положительный хронический гепатит В (ранее известный как иммуноактивная фаза),
- HBeAg-негативная хроническая ВГВ-инфекция (ранее известная как фаза иммунного контроля),
- HBeAg-негативный хронический гепатит В (ранее известный как фаза реактивации),
- HBsAg- негативная фаза.

#### Классификация инфекции, вызванной ВГВ без дельта агента

Фазы	По наличию фиброза (по METAVIR)
• HBeAg-положительная хроническая ВГВ-инфекция	Без фиброза F0
• HBeAg-положительный хронический гепатит В	С фиброзом F1 ( $\leq 7,0$ кПа – ТЭ и УЭ*)
• HBeAg-негативная хроническая ВГВ-инфекция	С фиброзом F2 (7,1-8,0 кПа– ТЭ и 7,1-8,0 кПа - УЭ)
• HBeAg-негативный хронический гепатит В	С фиброзом F3 (8,0-12.4 кПа– ТЭ и 8,1-11,5 кПа - УЭ)
• HBsAg- негативная фаза.	С фиброзом F4 ( $\geq 12,5$ кПа– ТЭ и $\geq 11,6$ кПа - УЭ)

Примечание: \* ТЭ- траниентная эластография (Фиброскан) и УЭ - ультразвуковая эластография

**Фазы инфекции, вызванной ВГВ не обязательно являются последовательными и характеризуются следующими критериями:**

- присутствием или отсутствием в крови большого HBeAg;
- уровнем виремии (ДНК HBV);
- степенью активности АЛТ;
- наличие или отсутствие элементов воспаления и/или фиброза в печени.

### Характеристика фазы инфекции, вызванной ВГВ

Фазы Показатели	HBeAg-положительная		HBeAg-негативная		HBeAg-негативная фаза (окультный гепатит)
	хроническая ВГВ-инфекция	хронический гепатит В	хроническая ВГВ-инфекция	хронический гепатит В	
HBsAg (МЕ/мл)	Высокий	Высокий/средний	Низкий	Средний	Отрицательный
HBeAg	Положительный	Положительный	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный
ДНК HBV (МЕ/мл)	$\geq 10^8$	$10^4 - 10^7$	$< 2000$ (ниже 20 000 МЕ/мл)	$> 2000$	ДНК HBV в сыворотке не всегда обнаруживается. Положительный cccDNA в биоптатах печени.
Активность АЛТ	$< \text{ВГН}$	Повышена (постоянно или периодически)	$< \text{ВГН}$	Повышена (постоянно или периодически)	$< \text{ВГН}$
Гистология печени	Нет или минимальное некровоспаление, минимальные проявления фиброза	Умеренное или выраженное некровоспаление, признаки быстро прогрессирующего фиброза	Нет или минимальное некровоспаление, минимальные проявления фиброза	Умеренное или выраженное некровоспаление, признаки быстро прогрессирующего фиброза	Наличие некровоспаления, признаков фиброза

**Фаза 1: HBeAg-положительная хроническая ВГВ-инфекция** (ранее известная как «Иммунотолерантная фаза»). Характеризуется наличием в сыворотке HBeAg, очень высокого уровня ДНК HBV и активности АЛТ в пределах верхней границы нормы (ВГН) в соответствии с пороговыми значениями). В печени, минимальное или полное отсутствие воспалительно некротических изменений или фиброза. Но высокий уровень ДНК HBV и наличие клональных гепатоцитов свидетельствует о гепатоканцерогенезе на этой ранней фазе инфекции. Эта фаза чаще всего встречается у лиц, инфицированных перинатально и ассоциируется с сохраненной HBV-специфичной Т-клеточной функцией, по крайней мере до юного возраста. Частота спонтанного снижения HBeAg на этой стадии встречается редко. Эти пациенты высококонтагиозны из-за высокого уровня ДНК HBV.

**Фаза 2: HBeAg-положительный хронический гепатит В** (ранее известный как иммуноактивная фаза) характеризуется наличием HBeAg в сыворотке, высоким уровнем ДНК HBV и повышенной активностью АЛТ. В печени наблюдается умеренные или

выраженные воспалительно-некротические изменения, признаки быстро прогрессирующего фиброза. Эта фаза наблюдается спустя нескольких лет после первой фазы, чаще всего встречается в лиц, инфицированных в взрослом возрасте. Завершение этой фазы бывает различным. Большинство пациентов могут достичь сероконверсию HBeAg, подавление ДНК HBV и переход в HBeAg-отрицательную фазу инфицирования. Иные пациенты переходят в HBeAg-негативную фазу хронической ВГВ-инфекции.

**Фаза 3: HBeAg-отрицательная хроническая ВГВ-инфекция** (ранее известная как неактивный ХГВ, неактивное носительство) характеризуется наличием сывороточных антител к HBeAg (анти-HBe), неопределяемым или низким уровнем (2000 МЕ/мл) ДНК HBV и нормальной активностью АЛТ. У некоторых пациентов наблюдается уровень ДНК HBV более 2000 МЕ/мл (как правило, ниже 20 000 МЕ/мл) при стойко нормальной активности АЛТ, минимальные воспалительно- некротические изменения, минимальные проявления фиброза. У большинства таких пациентов риск цирроза или ГЦК очень низкий, если болезнь останавливается на этой фазе болезни, но обычно болезнь переходит в хроническую стадию. Элиминация HBsAg и сероконверсия к анти-HBs может происходить спонтанно в 1–3 % случаев в год. Обычно в сыворотке обнаруживается низкий уровень HBsAg (< 1000 МЕ / мл).

**Фаза 4: HBeAg-отрицательный хронический гепатит В** (ранее известный как HBeAg-негативный ХГВ, иммунное ускользание) характеризуется отсутствием HBeAg в сыворотке с определяемым анти-HBe и стойким или колеблющимся уровнем сывороточной ДНК HBV в средних и высоких пределах, а также постоянно или периодически повышенной активностью АЛТ. Гистологически наблюдаются воспалительно-некротические изменения и фиброз. Длительные спонтанные ремиссии при HBeAg-негативном ХГВ наблюдаются редко.

**Фаза 5: HBsAg-отрицательная фаза (окультный гепатит).** В этой фазе HBsAg в сыворотке не определяется, присутствуют антитела к HBcAg (анти-HBc IgG), и возможно к HBsAg (анти-HBs). В редких случаях отсутствие HBsAg может быть связано с чувствительностью анализа, используемого для выявления HBsAg. Пациенты в этой фазе имеют нормальную активность АЛТ и обычно, но не всегда, необнаружимую ДНК HBV в сыворотке. ДНК HBV (cccDNA) может часто обнаруживаться в биоптатах печени. В случае элиминации HBsAg перед развитием цирроза печени прогноз улучшается, при этом риск цирроза, декомпенсации и ГЦК уменьшается, и прогноз становится более благоприятным. В случае развития цирроза печени перед исчезновением HBsAg сохраняется высокий риск ГЦК, поэтому необходимо длительное наблюдение для своевременного выявления ГЦК. Иммуносупрессия может привести к реактивации HBV в таких пациентов.

#### Характеристика других состояний инфекции, вызванной ВГВ

Дефиниции	Характеристика
<b>Реактивация</b>	Повышение уровня ДНК HBV по сравнению с исходным Характерно в случае иммуносупрессивной терапии, у лиц с anti HBcor (+) и HBsAg- статусом наблюдается серореверсия, т.е. отрицательный HBsAg становится положительным
<b>Обострение гепатита</b>	Повышение АЛТ более 3 раз от исходного уровня
<b>Вирусологический прорыв</b>	У пациента с приверженностью к ПВТ после вирусологического ответа наблюдается рост ВН 10-кратное увеличение ДНК HBV (>1 log)

<b>Разрешенный ВГВ, пастификация</b>	У пациента, ранее имевшего HBsAg и признаки гепатита, наблюдается устойчивая его потеря с неопределяемым уровнем ДНК HBV, отсутствием клинических и гистологических признаков гепатита
--------------------------------------	--

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВГВ

**Оценка фазы ХГВ** проводится для определения принятия решения о ПВТ и последующего наблюдения за больными и должна включать: изучение анамнеза, физикальное обследование, биохимические исследования (активность АЛТ), оценку степени фиброза (неинвазивные тесты или сывороточные маркеры), определение HBeAg и вирусной нагрузки (количественное определение ДНК HBV); УЗИ брюшной полости для исключения портальной гипертензии и объемных образований.

**Оценка наличия сопутствующих заболеваний:** выявление других заболеваний, в том числе коинфекции ВИЧ, ВГС или ВГD, нарушения толерантности к глюкозе, дислипидемии, неалкогольной жировой болезни печени, алкогольного поражения печени, перегрузки железом и повреждения печени вызванного лекарственными средствами или токсинами. Все лица с циррозом должны пройти скрининг на ГЦК (УЗИ и АФП).

**Оценка уровня потребления алкоголя** и рекомендации по изменению образа жизни, включая сокращение потребления алкоголя, соблюдение режима питания и физической активности.

**Снижение риска передачи** другим лицам: скрининг членов семьи и половых партнеров на HBsAg с последующей вакцинацией против ВГВ HBsAg негативных лиц, не имеющих иммунитета, а также другие общие меры для снижения риска передачи ВГВ.

**Оценку исходных показателей функции почек (креатинин и рСКФ)** и риска развития дисфункции почек следует проводить у всех лиц перед началом противовирусного лечения.

**Оценка наличия внепеченочных проявлений, связанных с вирусом гепатита В:** васкулит, кожные проявления (пурпура), узелковый полиартериит, артралгии, периферическую невропатию, гломерулонефрит, смешанные криоглобулинемии, могут быть положительный ревматоидный фактор и маркеры воспаления (факторы комплемента С3/С4, С-реактивный белок, СОЭ).

### Для клинической оценки РЕКОМЕНДУЕТСЯ

- собрать данные пациента на наличие симптомов с использованием *Чек-листа по сбору данных, приложение 4*:
- провести общий осмотр с выявлением кожных внепеченочных знаков (телеангиоэктазий, расширения венозной сети, пальмарной эритемы), желтушного окрашивания кожи и слизистых оболочек, измерения роста, массы тела
- обследовать органы брюшной полости: оценивать размер живота, его форму, участие в акте дыхания, пальпируют и определяют границы печени признаков увеличения и болезненности печени, и увеличения селезенки, болезненность в точках пальпации желчного пузыря и поджелудочной железы, пальпируют мезентериальные лимфатические узлы и толстую кишку.
- определить наличие или отсутствие выпота в брюшной полости, проверить перитонеальные симптомы и перистальтику

- оценить признаки декомпенсации функции печени по шкале Чайлд-Пью (энцефалопатия, асцит, альбумин, билирубин, МНО), периферические отеки, геморрагический синдром
- обратить внимание при сборе данных на факторы риска неблагоприятного течения

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ<sup>22</sup>

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ провести пациентам с положительным HBsAg количественное определение ДНК HBV [ВОЗ, 2024]
-----------	---

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить количественное тестирование ДНК HBV для назначения и мониторинга эффективности ПВТ [ВОЗ, 2024]
-----------	--

<b>B1</b>	НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить генотипирование HBV для рутинного тестирования или последующего наблюдения и обследования [ВОЗ, 2024]
-----------	--

Тестирование на резистентность может быть полезным у пациентов с прошлым опытом лечения, у пациентов со стойкой вирусемией на терапии аналогами нуклеозидов (НА) или у тех, у кого наблюдается вирусологический прорыв во время лечения.

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ перед началом лечения провести определение следующих показателей: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ПЦР ДНК HBV (количественный анализ);</li> <li>• АЛТ, АСТ,</li> <li>• общий и прямой билирубин - при наличии желтухи;</li> <li>• креатинин, рСКФ</li> <li>• ОАК с тромбоцитами</li> </ul> [ВОЗ, 2024]
-----------	---

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проведение неинвазивных исследований [EASL, 2020]: <ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗИ брюшной полости;</li> <li>И</li> <li>• транзиентная или ультразвуковая эластография ;</li> </ul>
-----------	--

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ использовать сывороточные биомаркеры – индекс APRI (индекс соотношения аспартатаминотрансферазы и тромбоцитов) в качестве предпочтительного неинвазивного теста для оценки значительного фиброза или цирроза печени у взрослых в условиях ограниченных ресурсов [ВОЗ, 2024].
-----------	--

<sup>22</sup> Перечень антигенов и антител HBV и их характеристика представлен в приложении 7

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ в качестве предпочтительного неинвазивного метода исследования: транзиентная эластография (Фиброскан) или ультразвуковая сдвиговолновая эластография печени, в условиях, где они доступны и стоимость не является основным ограничением [ВОЗ, 2024].</p> <p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ использовать пороговые значения фиброза для ВГВ при оценке фиброза ультразвуковой сдвиговолновой эластографией печени (УЭ)<sup>23</sup> или транзиентной эластографии (Фиброскан)<sup>24</sup></p>
-----------	---

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ для определения признаков значительного фиброза (<math>\geq F2</math>) основываться на показателе APRI<math>&gt;0,5</math> или значении транзиентной эластографии <math>&gt;7,0</math> кПа, и цирроза печени (F4) основываться на клинических критериях<sup>25</sup>(или показатель APRI <math>&gt;1,0</math>, или транзиентная эластография (Фиброскан) значение <math>&gt;12,5</math> кПа) [ВОЗ, 2024].</p>
-----------	--

<b>B</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ при неясных очаговых изменениях в печени или неопределенных, противоречивых данных, полученных при УЗИ брюшной полости проведение КТ или МРТ брюшной полости [ВОЗ, 2024]</p>
----------	---

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить гистологическую оценку фиброза и активности гепатита путем биопсии, которая является единственным средством оценки как фиброза, так и воспаления [ВОЗ, 2024].</p>
-----------	--

### ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАЗЫ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВГВ [ВОЗ, 2024]

Фазы	Тактика	Примечание
Хроническая ВГВ-инфекция (HBeAg-положительная и HBeAg-отрицательная) (отсутствие признаков хронического гепатита)	<b>Наблюдение</b> (мониторинг HBeAg, HBeAg, ДНК HBV, АЛТ, оценка фиброза)	Рассмотреть ПВТ при риске: ГЦК, реактивации ВГВ, передачи вируса гепатита В и наличии внепеченочных проявлений
Хронический гепатит (HBeAg-положительный и	<b>Начать</b> противовирусную терапию	Показания к ПВТ, как правило, одинаковы как для HBeAg-положительной так и для HBeAg-

<sup>23</sup> Martonik D, Wandałowicz A, Supronowicz Ł, Panasiuk A, Parfieniuk-Kowerda A, Flisiak R. Shear-wave elastography for evaluation of hepatic stiffness in chronic viral hepatitis B and C. Clin Exp Hepatol. 2023 Jun;9(2):179-186. doi: 10.5114/ceh.2023.129112. Epub 2023 Jun 30. PMID: 37502433; PMCID: PMC10369658.]

<sup>24</sup> Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology 2005; 128: 343-350.

<sup>25</sup> Клинические особенности декомпенсированного цирроза печени: портальная гипертензия (асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен и печеночная энцефалопатия), коагулопатия или печеночная недостаточность (желтуха). Другие клинические признаки прогрессирующего заболевания печени и цирроза могут включать: гепатомегалию, спленомегалию, зуд, утомляемость, артралгию, ладонную эритему и отек.

НВеAg-отрицательный) Цирроз печени		отрицательной фазы ВГВ.
НВsAg-негативная (окультурный гепатит)	Никаких вмешательств. Информировать пациентов о риске реактивации ВГВ	В случае иммуносупрессии начать ПВТ

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ отложить противовирусную терапию пациентам независимо от НВеAg-статуса и возраста без клинических признаков цирроза (или с отсутствием ЦП на основе индекса APRI $\leq 2$ для взрослых), со стабильно нормальными уровнями АЛТ и низкими уровнями репликации ДНК НВV (концентрация ДНК НВV $< 2000$ МЕ/мл) [ВОЗ, 2024]
-----------	--

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХГВ<sup>26</sup>

### Основная цель противовирусной терапии (ПВТ)

<b>A1</b>	Основная конечная цель всех стратегий ПВТ – индукция длительного подавления уровня ДНК НВV, которая проявляется элиминацией (исчезновение) НВsAg [ВОЗ, 2024]
-----------	--

<b>B1</b>	Желаемая цель ПВТ – достижение стойкого биохимического ответа, определяемого нормализацией АЛТ, которая достигается у большинства пациентов с длительным подавлением репликации ВГВ [ВОЗ, 2024]
-----------	---

<b>B1</b>	Дополнительной целью ПВТ является профилактика реактивации гепатита В и профилактика передачи вируса от матери ребенку [ВОЗ, 2024].
-----------	---

<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ консультирование пациентов относительно ПВТ (вероятные преимущества и побочные эффекты); о необходимости долгосрочного лечения и готовности следовать ему, а также о необходимости находиться под наблюдением как во время лечения, так и в период отсутствия лечения [ВОЗ, 2024].
-----------	--

Следует разъяснить значение абсолютной приверженности к лечению как для его эффективности, так и для снижения риска развития лекарственной устойчивости; проинформировать о том, что внезапное прерывание лечения может ускорить развитие острой печеночной недостаточности, а также ознакомить с финансовыми аспектами терапии.

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ ПВТ нуклеозидными/нуклеотидными аналогами (НА) всем взрослым и подросткам (в возрасте $\geq 12$ лет) с хроническим гепатитом В (в том числе беременные, девушки и женщины репродуктивного возраста) при наличии:
-----------	--

<sup>26</sup> Характеристика нуклеозидных/нуклеотидных аналогов представлена в приложении 8. Выбор режима противовирусной терапии инфекции, вызванной вирусом НВV - в приложении 9

	<p>1. значительного фиброза (<math>\geq F2^{27}</math>) на основании показателя APRI <math>&gt;0,5</math> или значения транзиторной эластографии <math>&gt;7</math> кПа <b>независимо от уровня ДНК HBV или АЛТ.</b>  <u>ИЛИ</u>  цирроза печени (F4) на основании клинических критериев (или показатель APRI <math>&gt;1</math> или значение транзиторной эластографии <math>&gt;12,5</math> кПа) <b>независимо от уровня ДНК HBV или АЛТ.</b>  <u>ИЛИ</u></p> <p>2. ДНК HBV <math>&gt;2000</math> МЕ/мл и уровень АЛТ выше ВГН<sup>28</sup>, по крайней мере два раза с интервалом 6 - 12 месяцев.  <u>ИЛИ</u></p> <p>3. нижеследующих критериев <b>независимо от показателя APRI или уровня ДНК HBV или АЛТ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– коинфекции с ВИЧ, или гепатит D или гепатит C</li> <li>– семейный анамнез рака печени или цирроза печени;</li> <li>– подавление иммунитета (например, длительное применение стероидов, трансплантация органов или стволовых клеток);</li> <li>– сопутствующие заболевания (такие как диабет или НАЖБП, связанная с метаболическим синдромом<sup>29</sup>);</li> <li>– внепеченочные проявления (например, гломерулонефрит или васкулит)</li> </ul> <p><u>ИЛИ</u>  При отсутствии доступа к анализу ДНК HBV,:</p> <p>4. Длительно сохраняющийся повышенный уровень АЛТ (выявление двух эпизодов подъема выше ВГН в течение 6–12 месяцев) независимо от показателя APRI  [ВОЗ, 2024]</p>
--	---

<b>С</b>	<p><b>РЕКОМЕНДУЕТСЯ</b> у лиц с ДНК HBV <math>&lt;2000</math> МЕ/мл, но с <b>повышенным уровнем АЛТ исследовать на другие причины заболевания печени:</b> HCV или HDV, лекарственную токсичность, неалкогольный жировой гепатоз, аутоиммунное заболевание печени и др [ВОЗ, 2024].</p>
----------	--

<sup>27</sup> Пороги неинвазивных тестов (APRI и транзиторная эластография) для диагностики значительного фиброза или цирроза печени и рекомендации по лечению основаны на экстраполяции данных взрослых и **еще не полностью проверены для подростков и детей.**

<sup>28</sup> ВГН для АЛТ была определена как  $<30$  ЕД/л для мужчин и  $19$  ЕД/л для женщин. Повышенный уровень АЛТ может нормализоваться во время беременности и поэтому не является хорошим маркером для принятия решения о долгосрочном лечении во время беременности. Беременные женщины должны пройти повторное обследование после родов.

<sup>29</sup> Критерии метаболического синдрома (МС) (при наличии любых 3 критериев из перечисленных ниже диагностируется МС):

1. абдоминальное ожирение: окружность талии (ОТ)  $> 80$  см у женщин,  $ОТ > 94$  см у мужчин;
2. повышенный уровень артериального давления:  $> 130/85$  мм рт. ст. или прием антигипертензивной терапии пациентом с артериальной гипертензией в анамнезе;
3. повышенный уровень гликемии натощак:  $>6,1$  ммоль/л ( $100$  мг/дл) и  $> 7,8$  ммоль/л через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста или прием сахароснижающей терапии.
4. уровень триглицеридов  $>1,7$  ммоль/л ( $150$  мг/дл) или медикаментозная терапия гипертриглицеридемии;
5. снижение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП):  $<1,0$  ммоль/л ( $40$  мг/дл) у мужчин,  $< 1,3$  ммоль/л ( $50$  мг/дл) у женщин или медикаментозная терапия дислипидемии;

<b>A1</b>	<p><b>РЕКОМЕНДУЮТСЯ</b> в качестве предпочтительных схем всем взрослым, подросткам и детям (старше двух лет), которым показана противовирусная терапия, назначать аналоги нуклеоз(т)идов с высоким генетическим барьером лекарственной устойчивости – тенофовира дизопроксилфумарат (ТДФ) или энтекавир (ЭТВ).</p> <p>Тенофовир + ламивудин (ЗТС) или Тенофовир + эмтрицитабин (ФТС) рекомендуются в качестве альтернативных схем (когда монотерапия тенофовиром недоступна) [ВОЗ, 2024].</p>
-----------	---

<b>A1</b>	<p><b>НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ</b> применение аналогов нуклеозидов с низким генетическим барьером резистентности (ламивудин, адефовир или телбивудин), которые могут привести к лекарственной устойчивости [ВОЗ, 2024]</p>
-----------	--

<b>A1</b>	<p><b>РЕКОМЕНДУЮТСЯ</b> в качестве альтернативных схем Энтекавир (ЕТВ) или тенофовир алафенамид (ТАФ), включая детей (ЕТV для лиц в возрасте двух лет и старше) или подростков (ТАФ для лиц в возрасте 12 лет и старше) в следующих ситуациях:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст &gt; 60 лет</li> <li>• Заболевания костей</li> <li>• Длительный прием стероидов или других лекарств, влияющих на кости.</li> <li>• Переломы из-за повышенной хрупкости костей</li> <li>• Установленный остеопороз</li> <li>• Лицам с нарушенной функцией почек</li> </ul> <p>[ВОЗ, 2024]</p>
-----------	--

### **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МОНИТОРИНГУ ЗА ПАЦИЕНТАМИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПВТ**

<b>B</b>	<p><b>РЕКОМЕНДУЕТСЯ</b> проводить оценку приверженности к лечению при каждом обращении [ВОЗ, 2024]</p>
----------	--

<b>A1</b>	<p><b>РЕКОМЕНДУЕТСЯ</b> пациентам с ХГВ, получающим НА проводить контроль <b>каждые 12 мес</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• АЛТ, (и АСТ для АРРl), ОАК с тромбоцитами, ДНК HBV, HBeAg;</li> <li>• HBeAg при отрицательном ДНК HBV и HBeAg</li> <li>• неинвазивные тесты (индекс АРРl или транзитная эластография), мониторинг ГЦК (УЗИ и АФП) [ВОЗ, 2024]</li> </ul>
-----------	---

<b>A1</b>	<p>Более частый мониторинг во время ПВТ (каждые 3–6 месяцев в течение первого года) может проводиться:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• в течение первого года лечения для оценки эффективности и соблюдения режима лечения;</li> <li>• при компенсированном или декомпенсированном циррозе;</li> <li>• у коинфицированных ВИЧ и ВГВ;</li> <li>• при почечной недостаточности [ВОЗ, 2024]</li> </ul>
-----------	--

<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ ежегодно контролировать функцию почек и проводить тщательный мониторинг роста у детей, получающих длительную терапию TDF [ВОЗ, 2024]
<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ перевести на ETV или TAF пациентов, принимающих TDF с риском развития почечной недостаточности или болезни костной системы [ВОЗ, 2024]
<b>B</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ продолжать монотерапию энтекавиром или тенофовиром независимо от активности АЛТ в случае стойкой вирусемии низкого уровня (<2000 МЕ/мл) [ВОЗ, 2024].
<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ рассмотреть одну из двух стратегий для лиц с вирусологическим прорывом на монотерапии энтекавиром или тенофовиром: <ul style="list-style-type: none"> <li>• перейти на другую противовирусную монотерапию с высоким барьером устойчивости</li> </ul> <b>ИЛИ</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• добавить второй противовирусный препарат, у которого отсутствует перекрестная устойчивость на основании индивидуального мультидисциплинарного решения [ВОЗ, 2024]</li> </ul>

#### Показания для остановки и возобновления ПВТ<sup>30</sup>

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ использовать НА длительно, фиксированным курсом до достижения конечных точек: <ul style="list-style-type: none"> <li>• подтвержденный клиренс HBsAg и после завершения как минимум еще одного года лечения, независимо от предыдущего статуса HBeAg;</li> <li>• у пациентов с <b>HBeAg-положительным</b> ХГВ без ЦП после стабильной сероконверсии HBeAg и неопределяемом уровне ДНК HBV после завершения как минимум еще одного года лечения;</li> <li>• у пациентов с <b>HBeAg-негативным</b> ХГВ без ЦП длительном (<math>\geq 3</math> лет) неопределяемом уровне ДНК HBV при условии тщательного последующего мониторинга [ВОЗ, 2024].</li> </ul>
<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ пожизненная терапия аналогами нуклеоз(т)идов при установленном циррозе печени и не следует прекращать противовирусную терапию из-за риска реактивации, которая может вызвать вспышку острого гепатита [ВОЗ, 2024]
<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ повторная ПВТ после прекращения терапии аналогами нуклеоз(т)идов при наличии устойчивых признаков реактивации: <ul style="list-style-type: none"> <li>• HBsAg или HBeAg становятся положительными, и/или</li> </ul>

<sup>30</sup> Виды вирусологического ответа на ПВТ представлен в приложении 10

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• уровень АЛТ повышается, и/или</li> <li>• ДНК HBV становится обнаруживаемой (если доступно тестирование ДНК HBV) [ВОЗ, 2024].</li> </ul>
--	--

### **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МОНИТОРИНГУ ЗА ПАЦИЕНТАМИ, НЕ ПОЛУЧАЮЩИХ ПВТ**

Пациентам, которым противовирусная терапия не показана, необходим долгосрочный мониторинг с целью определения прогрессирования заболевания и возможной необходимости назначения ПВТ в будущем.

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить мониторинг <b>каждые 12 месяцев</b> на предмет прогрессирования заболевания у лиц:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• не имеющих в настоящее время показаний для ПВТ</li> <li>• которые выразили желание отложить лечение [ВОЗ, 2024]</li> </ul>
-----------	---

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ <b>каждые 12 мес</b> проводить контроль следующих показателей:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• АЛТ, (и АСТ для APRI), ОАК с тромбоцитами, ДНК HBV, HBeAg;</li> <li>• HBeAg при отрицательном ДНК HBV и HBeAg</li> <li>• Креатинин и подсчет pСКФ</li> <li>• неинвазивные тесты (индекс APRI или транзитная эластография), мониторинг ГЦК (УЗИ и АФП) [ВОЗ, 2024]</li> </ul>
-----------	---

**Рекомендации по лабораторной и инструментальной диагностике ОГВ, ХГВ у детей такие же как у подростков и взрослых [43, 44, 47, 48]**

### **ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ HBV У ДЕТЕЙ (2-11 ЛЕТ)**

Имеющихся фактических данных недостаточно для включения детей в возрасте до 12 лет в вышеуказанные рекомендации для взрослых и подростков. Гепатит В очень редко вызывает серьезные клинические проявления у детей указанного возраста, а доказательная база преимуществ и рисков лечения недостаточно ясна, чем у подростков (эта возрастная группа не была включена в исследование по лечению гепатита В у детей TDF). Лечение, как правило, предлагается в индивидуальном порядке детям в этом возрастном диапазоне, у которых развивается гепатит с ДНК HBV >2000 МЕ/мл, цирроз или ГЦК, или есть сопутствующие заболевания, повышающие риск прогрессирования заболевания печени (например, коинфекция ВИЧ, HCV или HDV, переизбыток железа, вызванный лечением заболеваний крови и кроветворных органов, или у тех, кто нуждается в иммуносупрессивной терапии).

<b>B</b>	<p>НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ использование неинвазивного теста у детей (APRI и эластометрия) так как пока нет данных об определении соответствующих пороговых значений [ВОЗ, 2024].</p>
----------	--

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ ПВТ НА детям в возрасте 2-11 лет с хроническим гепатитом В при наличии:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. цирроза печени или ГЦК на основании клинических критериев независимо от уровня ДНК HBV или АЛТ.</li> </ol> <p>или</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. ДНК HBV &gt;2000 МЕ/мл и уровень АЛТ выше ВГН<sup>31</sup>, по крайней мере два раза с интервалом 6 - 12 месяцев.</li> </ol> <p>или</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. сопутствующих заболеваний, повышающие риск прогрессирования заболевания печени: <ul style="list-style-type: none"> <li>– коинфекции с ВИЧ, или гепатит D или гепатит C</li> <li>– подавление иммунитета (например, длительный прием стероидов, трансплантация органов или стволовых клеток);</li> <li>– переизбыток железа, вызванный лечением заболеваний крови и кроветворных органов [ВОЗ, 2024].</li> </ul> </li> </ol>
-----------	--

**Противовирусные препараты,  
одобренные для лечения детей и подростков с гепатитом В [ВОЗ, 2024]**

Название противовирусного препарата	Возраст, разрешенный для приема лекарств	Дозировка препарата	Лекарственные формы
Энтекавир	≥ 2 года	10-30 кг: 0.015 мг/кг в сутки (максимум 0.5 мг) > 30 кг: 0,5 мг в день	Раствор для приема внутрь (0.05 мг/мл)
Тенофовир дизопроксил фумарат	≥ 2 года <sup>1</sup>	8 мг/кг в день (максимум 300 мг)	<b>Порошок для приема внутрь</b> (40мг вещества в 1г порошка)
	≥ 12 лет <sup>1</sup>	300 мг в день	таблетки (150мг, 200мг, 250мг и 300мг)
Тенофовир алафенамид	≥ 12 лет <sup>2</sup>	25 мг в день	таблетки (25 мг)

<sup>1</sup>Одобрено для ≥ 2 лет Европейским агентством по лекарственным средствам и ≥ 12 лет Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

<sup>2</sup> Одобрен для возраста с 12 лет при весе > 35 кг.

<sup>31</sup> ВГН для АЛТ была определена как <30 ЕД/л для мужчин и 19 ЕД/л для женщин. В некоторых руководствах используются разные уровни АЛТ ВГН для подростков и детей (<25 ЕД/л для мальчиков и 22 ЕД/л для девочек). Повышенный уровень АЛТ может нормализоваться во время беременности и поэтому не является хорошим маркером для принятия решения о долгосрочном лечении во время беременности. Беременные женщины должны пройти повторное обследование после родов.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ И ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ В ОТДЕЛЬНЫХ ГРУППАХ

### Медицинские работники

<b>B2</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ прием НА HBsAg-положительным медицинским работникам с ДНК HBV > 2000 МЕ/мл для снижения уровня ДНК HBV до достижения неопределяемого уровня, по крайней мере <2000 МЕ/мл [EASL 2017, WHO 2024].
	РЕКОМЕНДУЕТСЯ тщательный мониторинг соблюдения режима лечения и эффективности для специалистов, которые проводят инвазивные процедуры [EASL 2017, WHO 2024].
	РЕКОМЕНДУЕТСЯ соблюдать длительность ПВТ и оценку эффективности согласно стандартам настоящего руководства [EASL 2017, WHO 2024].
	РЕКОМЕНДУЕТСЯ не лишать права медицинских работников работать с инвазивными процедурами, инфицированных вирусом гепатита В (хирурги, стоматологи, гинекологи и тд) [EASL 2017, WHO 2024].

### Беременные и женщины репродуктивного возраста

<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ женщине, планирующей беременность с ХГВ без выраженного фиброза отложить противовирусную терапию до рождения ребенка [EASL 2017, WHO 2024]
-----------	--

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ женщине в первом триместре беременности, независимо от предшествующего статуса вакцинации против гепатита В, проводить скрининг на HBsAg [EASL 2017, WHO 2024]
-----------	--

<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ беременной женщине с ХГВ, прогрессирующим фиброзом/циррозом печени лечение TDF. Все матери с HBsAg(+) должны быть информированы о важности регулярного наблюдения во время и после беременности, чтобы обеспечить надлежащий уход [EASL 2017, WHO 2024].
-----------	---

<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ беременной женщине, принимавшей ПВТ НА до наступления беременности: - если принимала TDF, то продолжить прием TDF; если принимала ETV или другой НА, то перевести на TDF [EASL 2017, WHO 2024]
-----------	--

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ беременным женщинам с ВГВ инфекцией, не получающим ПВТ, при уровне ДНК HBV выше 200 000 МЕ/мл <b>ИЛИ</b> положительном результате на HBeAg следует начинать противовирусную профилактику TDF на 24–28 неделе беременности и продолжать ее до 12 недель после родов [EASL 2023, WHO 2024]
-----------	--

В отношении кесарева сечения беременных женщин-носителей HBsAg сегодня существует единое мнение – его эффективность в качестве инструмента снижения риска вертикального инфицирования ВГВ остается не доказанной и поэтому этот метод родоразрешения не рекомендуется в рутинной практике. Наличие хронической ВГВ-инфекции при компенсированном состоянии печени и отсутствии осложнений

(гиперспленизм, варикозное расширение вен пищевода, желудка и другие признаки портальной гипертензии) не является противопоказанием для наступления беременности, естественного родоразрешения и грудного вскармливания [45].

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ беременной женщине с инфекцией, вызванной ВГВ естественное родоразрешение независимо от уровня АЛТ и/или ДНК HBV. Показанием к кесареву сечению служат акушерские или сопутствующие заболевания
-----------	---

#### **Дети, ожденные от HBsAg позитивных женщин**

Рекомендации по неонатальной иммунопрофилактике для предотвращения перинатальной передачи ВГВ различаются в зависимости от HBsAg-статуса матери и массы тела ребенка при рождении. При введении дозы вакцины против гепатита В при рождении и любых доз вакцины против гепатита В в возрасте до 6 недель следует использовать одноантигенную (моновалентную) вакцину против гепатита В.

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ всем младенцам, рожденным от HBsAg-позитивных женщин, первую дозу вакцины против гепатита В, как можно скорее, после рождения, желательно в течение 24 часов. За дозой при рождении следует ввести две или три дополнительные дозы для завершения серии первичной иммунизации [EASL 2017, WHO 2024].
-----------	--

<b>C2</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ грудное вскармливание нелеченым HBsAg-положительным женщинам или женщинам, получающим терапию или профилактику на основе TDF [EASL 2017, WHO 2024]
-----------	--

<b>C2</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ информировать о ценности и безопасности грудного вскармливания всех матерей с HBsAg (+), в том числе те, кто принимает TDF, а также о том, что вирус гепатита В не передается через грудное молоко [EASL 2017, WHO 2024].
-----------	---

<b>C2</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ кормящим матерям с потрескавшимися сосками, соблюдать надлежащий уход за сосками и быть проинформированы о том, что вакцинация против ВГВ и HBIG защитят от передачи инфекции через кровь [EASL 2017, WHO 2024].
-----------	--

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ всем младенцам, рожденными HBsAg-положительными женщинами, моновакцина против гепатита В внутримышечно и иммуноглобулин против ВГВ (HBIG) 100 ЕД внутримышечного в течение 24 часов после рождения. Их следует назначать независимо от массы тела при рождении или противовирусной терапии матери [EASL 2017, WHO 2024].
-----------	--

#### **Ко-инфекции с другими вирусами**

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ всем пациентам с ХГВ проводить скрининг на ВГС-инфекцию (anti-HCV) [EASL 2017, WHO 2024].
-----------	---

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ пациентам с ВГВ и ВГС начинать одновременно НА и ПППД, так как коинфекция ускоряет прогрессирование заболевания и повышает риск ГЦК [EASL 2017, WHO 2024].
-----------	--

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ пациентам ВГВ/ВИЧ следует начинать АРТ, независимо от количества клеток CD4+. Пациенты ВГВ/ВИЧ должны получать АРТ на основе TDF или TAF [EASL 2017, WHO 2024].
-----------	---

### Пациенты, получающие иммуносупрессивную и химиотерапию

Во время иммуносупрессивной терапии (ИСТ), применяемой в лечении аутоиммунных и онкологических заболеваний, а также при проведении трансплантации костного мозга или солидных органов, имеется риск реактивации хронической HBV-инфекции.

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ всем кандидатам на иммуносупрессивную терапию и химиотерапию пройти тест на маркеры ВГВ перед иммуносупрессией. В случае отрицательного результата скрининга показана вакцинация против ВГВ [EASL 2017, WHO 2024].
-----------	--

<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ HBsAg-положительным пациентам с ХГВ на иммуносупрессивной терапии и химиотерапии назначить ETV, TAF или TDF [EASL 2017, WHO 2024].
-----------	--

<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ при высоком риске реактивации ВГВ (в том числе при трансплантации стволовых клеток или лечении ритуксимабом в онкогематологических условиях) профилактический прием ETV, TAF или TDF в течение, по крайней мере, 18 месяцев после прекращения иммуносупрессии и наблюдение должно продолжаться не менее 12 месяцев после отмены профилактики [EASL 2017, WHO 2024].
-----------	---

<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ при умеренном или низком риске реактивации ВГВ HBsAg и/или ДНК HBV контролируется каждые 1–3 месяца во время и после иммуносупрессии. Терапию ETV, TDF или TAF начинают в случае повторного появления (серореверсии) HBsAg или обнаружения ДНК HBV [EASL 2017, WHO 2024].
-----------	---

### Пациенты на гемодиализе и реципиенты почки

<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ пациентам на гемодиализе и реципиентам почки пройти тест на маркеры ВГВ. В случае отрицательного результата скрининга показана вакцинация против ВГВ [EASL 2017, WHO 2024].
-----------	---

<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ назначить ETV или TAF HBsAg-положительным пациентам на диализе, если требуется лечение. Может потребоваться коррекция дозы НА в зависимости от функции почек [EASL 2017, WHO 2024].
-----------	---

<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ HBsAg-положительным реципиентам почки назначить ETV или TAF в качестве профилактики или лечения. Требуется тщательный контроль функции почек [EASL 2017, WHO 2024].
-----------	---

<b>B1</b>	НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ HBsAg-отрицательным, анти-HBc-положительным пациентам на гемодиализе или реципиентам почки профилактика и лечение противовирусными препаратами. Требуется мониторинг HBsAg [EASL 2017, WHO 2024].
-----------	--

#### Рекомендованная дозировка для взрослых с почечной недостаточностью

Препарат	Рекомендованное уменьшение дозы или изменение интервалов дозирования			
	СКФ(мл/мин) с			
	≥50	30–49	10–29	<10, гемодиализ или ПАПД
Тенофовир	Одна таблетка 300 мг каждые 24 часа	Одна таблетка 300мг каждые 48 часов	Одна таблетка 300 мг каждые 72–96 часов	Каждые 7 дней или одна табл 300 мг каждый раз после окончания сеанса 12-часового (примерно) диализа
Энтекавир	0,5 мг 1 раз в сутки	0,25 мг 1 раз в сутки ИЛИ 0,5 мг каждые 48 часов	0,15 мг 1 раз в сутки ИЛИ 0,5 мг каждые 72 часа	0,05 мг 1 раз в сутки ИЛИ 0,5 мг каждые 7 дней
Энтекавир (декомпенсированное заболевание печени)	1,0 мг 1 раз в сутки	0,5 мг 1 раз в сутки ИЛИ 1,0 мг каждые 48 часов	0,3 мг 1 раз в сутки ИЛИ 1,0 мг каждые 72 часа	0,1 мг 1 раз в сутки ИЛИ 1,0 мг каждые 7 дней

У лиц с нормальной функцией почек минимальный набор показателей для мониторинга может включать ежегодное исследование мочи с использованием индикаторной полоски и измерение уровня креатинина для определения рСКФ.

При неожиданном ухудшении почечной функции во время противовирусной терапии может потребоваться изменение схемы лечения или дополнительная коррекция дозы.

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ при проведении длительной терапии НА проводить мониторинг функции почек следующих показателей: <ul style="list-style-type: none"> <li>• определения протеинурии и глюкозурии с помощью индикаторных полосок для исследования мочи (если нет диабета или уровень глюкозы в крови хорошо контролируется),</li> <li>• уровня креатинина в сыворотке,</li> <li>• снижения уровня рСКФ,</li> <li>• содержания фосфатов в сыворотке,</li> </ul> соотношения белок/креатинин в моче (или фракционной экскреции
-----------	---

	фосфатов, <i>если это доступно</i> ) [EASL 2017, WHO 2024].
--	---

Частота мониторинга во время лечения НА зависит от наличия факторов риска развития почечной дисфункции и должна быть увеличена у лиц из группы повышенного риска.

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ <i>лицам с высоким риском токсического поражения почек</i> проводить мониторинг функции почек каждые 6 месяцев, если нет признаков ухудшения. Более тщательный мониторинг функции почек необходим лицам с СiCr <50 мл/мин [EASL 2017, WHO 2024].
-----------	--

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ <i>лицам с низким риском токсического поражения почек</i> либо не проводить регулярный мониторинг функции почек, либо проводить каждые 12 месяцев, если нет признаков ухудшения [EASL 2017, WHO 2024].
-----------	--

**Факторы, ассоциирующиеся с повышенным риском развития дисфункции почек, включают:**

- декомпенсированный цирроз,
- pСКФ <50 мл/мин,
- пожилой возраст,
- индекс массы тела (ИМТ) <18,5 кг/м<sup>2</sup> (*или вес тела <50 кг*),
- плохо контролируруемую гипертензию,
- протеинурию,
- неконтролируемый диабет,
- активный гломерулонефрит,
- одновременный прием нефротоксичных препаратов или усиленного ингибитора протеазы (ИП) для лечения ВИЧ-инфекции и при трансплантации паренхиматозного органа.

<b>C</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ избегать назначения тенофовира при одновременном или недавнем приеме адефовира или других нефротоксичных препаратов (например, <i>аминогликозидов, амфотерицина В, фоскарнета, ганцикловира, ванкомицина, цидофовира</i> ) в связи с повышенным риском неблагоприятных эффектов со стороны почек [EASL 2017, WHO 2024].
----------	---

**Пациенты ВГВ с внепеченочными проявлениями**

<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ пациентам с ХГВ и внепеченочными проявлениями назначить НА [EASL 2017, WHO 2024].
-----------	---

<b>C1</b>	НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ назначать пациентам с иммуннозависимыми внепеченочными проявлениями Пег-ИФН [EASL 2017, WHO 2024].
-----------	---

**Пациенты после трансплантации печени по поводу ВГВ-ассоциированного заболевания печени**

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ назначать НА всем пациентам с ВГВ-ассоциированным заболеванием, находящимся в листе ожидания трансплантации печени [EASL 2017, WHO 2024].
<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ назначать комбинацию ВГВ-иммуноглобулина (HBIG) с НА после ТП в целях предотвращения рецидива ВГВ [EASL 2017, WHO 2024].
<b>B1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ продолжить назначение НА и отменить HBIG пациентам с низким риском рецидива ВГВ [EASL 2017, WHO 2024].
<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ назначить профилактический прием НА HBsAg-негативным реципиентам печени от доноров с паст-инфекцией ВГВ (anti-HBc-позитивным) ввиду риска рецидива [EASL 2017, WHO 2024].
<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ учитывать взаимодействие НА с препаратами ИСТ, в особенности, с ингибиторами кальциневрина, их взаимное влияние на концентрации и потенцирование токсичности при ведении пациентов после трансплантации печени [EASL 2017, WHO 2024].

## РАЗДЕЛ 4. ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА D [51,52]

**Инфекция, вызванная вирусом гепатита D (ВГD)** – инфекционное заболевание, вызываемое вирусом гепатита В (HBV) и дельта вирусом (HDV), приводящее к воспалению и некрозу клеток печени.

### 4.1. ОСТРЫЙ ГЕПАТИТ В с ДЕЛЬТА АГЕНТОМ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ

- **Шифр по МКБ 10.**
- V16.0 Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) и печеночной комой.
- V16.1 Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) без печеночной комы.
- V17.0 Острая дельта (супер) - инфекция вирусоносителя гепатита В

**Острый гепатит В с дельта агентом (коинфекция) (ОГD-коинфекция)** - самоограничивающееся заболевание печени, протекающее не более 6 месяцев, с возможным ( $\approx 10\%$ ) развитием фульминантного течения с развитием острой печеночной энцефалопатии. Лабораторными критериями ОГВ являются обнаружение и персистенция HBsAg не более 6 месяцев и наличие **анти-HBc IgM** и **анти-HDV IgM**

**Острая дельта (супер) - инфекция вирусоносителя гепатита В (ОГD-суперинфекция)** – острое заболевание печени, развивающееся на фоне ранее протекающей инфекции вызванной вирусом ВГВ (ВГВ инфекция или хронический гепатит В). Лабораторными критериями ОГВ- суперинфекции являются обнаружение и персистенция HBsAg и наличие **анти-HBc IgG** и **анти-HDV IgM**

#### Классификация ОГD по степени тяжести

- легкая;
- средней тяжести;
- тяжелая;
- крайне тяжелая (фульминантная/молниеносная).

#### КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОГD

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

Клиническая картина и степени тяжести процесса при ко-ОГD идентичны с таковыми при ОГВ без дельта агента

**При этом, имеются особенности течения, в виде:**

- ✓ короткого преджелтушного периода, в среднем 5 дней,
- ✓ более острого начала заболевания, чем при ОГВ,
- ✓ выраженных астено-вегетативных и диспепсических явлений,
- ✓ лихорадки выше  $38^{\circ}\text{C}$ , сохраняющейся и в желтушном периоде,
- ✓ болей в правом подреберье, что не характерно для ОГВ,
- ✓ частого появления полиморфной сыпи, суставных болей,
- ✓ увеличения селезёнки, чаще, чем при ОГВ,
- ✓ зачастую двухволнового течения с клинико-ферментативным обострением,
- ✓ преимущественного течения заболевания в среднетяжёлой и тяжёлой формах,
- ✓ более высоких показателей активности трансфераз, чем при ОГВ, причём АСТ выше активности АЛТ, коэффициент де Ритиса более 1,

- ✓ значительного повышения показателя тимоловой пробы, что не свойственно для ОГВ.

**ОГД** - ко-инфекция, обычно проходит самостоятельно и переходит в хроническую форму только в 2% случаев.

**ОГД** - супер-инфекция у пациента с хронической HBV инфекцией часто вызывает тяжелый острый гепатит, который в 90% случаев приводит к хроническому гепатиту D. Если предыдущий статус HBsAg неизвестен, его можно ошибочно диагностировать как острый гепатит В. С другой стороны, суперинфекция HDV может привести к необъяснимому обострению гепатита у человека с ранее известным хроническим гепатитом В (ХГВ). Отсутствие или низкий уровень анти-HBc IgM позволяет отличить суперинфекцию от коинфекции. Последний характеризуется высоким уровнем анти-HBc IgM. В условиях суперинфекции HDV репликация HBV может быть подавлена.

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

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОГД

Уровень HDAg в сыворотке крови в настоящее время не измеряется в клинической практике.

Анти-HDV IgM выявляются со 2–3 недели острой инфекции HDV и сохраняются при переходе в хроническую форму.

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ у HBsAg-положительных лиц с острым гепатитом определить анти-HBc IgM для того, чтобы отличить коинфекцию HBV/HDV от суперинфекции HDV [EASL 2023, WHO 2024].
-----------	--

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ОГД

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ назначить НА пациентам с тяжелым или крайне тяжелым течением ОГД. Продолжать лечение нуклеозидами/нуклеотидами до подтверждения клиренса HBsAg [EASL 2023].
-----------	---

Двухволновость течения ко-инфекции острого гепатита В с дельта агентом с клинико-ферментативным обострением, объясняется воздействием HBV во время первой волны и действием HDV во время второй, что предусматривает подходы к ведению как при ОГВ.

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ использовать НА <sup>32</sup> как препараты выбора при лечении: <ul style="list-style-type: none"><li>• энтекавир (ETV) по 0,5 мг 1 раз в сутки</li><li>ИЛИ</li><li>• тенофовир дизопроксила фумарат (TDF) в дозе 300 мг 1 раз в сутки</li><li>ИЛИ</li><li>• тенофовир алафенамид (TAF) в дозе 25 мг 1 раз в сутки [EASL 2023].</li></ul>
-----------	---

<sup>32</sup> Характеристика нуклеозид(т)ных аналогов (НА) представлена в приложении 8

Противопоказано использование интерферонов и ПЕГ-ИФН при ОГД из-за повышенного риска некровоспалительного процесса в печени. Основной целью этиотропной терапии является предотвращение риска острой печеночной недостаточности, улучшение качества жизни за счет сокращения продолжительности симптомов, связанных с тяжелой степенью тяжести заболевания.

<b>A1</b>	НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ использовать при ОГД интерфероны и ПЕГ-ИФН из-за повышенного риска некровоспалительного процесса в печени [EASL 2023].
-----------	---

<b>D</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проведение дезинтоксикационной терапии пациентам с ОГД по клиническим показаниям с учетом степени тяжести заболевания для купирования синдрома интоксикации [РФ, 2021].
----------	---

### МОНИТОРИНГ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ОГВ

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить последующее наблюдение за лицами, перенесшими ОГД с контролем АЛТ, HBsAg через 3, 6 мес от начала заболевания. При клиренсе HBsAg (отрицательный результат) определить титр anti-HBs при показателе более 10 МЕ/мл возможно снятие с учета [EASL 2023].
-----------	---

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить последующее наблюдение за лицами, у которых отсутствует элиминация HBsAg (положительный результат) через 6 месяцев от начала болезни и дальнейшее лечение согласно рекомендациям для ХГД [EASL 2023].
-----------	---

## 4.2. ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В с ДЕЛЬТА АГЕНТОМ

**Шифр по МКБ-10. В18.0.** Хронический гепатит В с дельта агентом

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ

**Инфекция, вызванная вирусом гепатита В с дельта агентом** – хроническое заболевание печени, связанное с персистенцией HBV и HDV более 6 месяцев с возможным развитием внепеченочных проявлений (25-35%), последующим прогрессирующим течением фиброза печени, приводящее к циррозу и риску развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Лабораторными критериями ХГВ являются обнаружение и персистенция HBsAg более 6 месяцев и наличие суммарных анти-HBc при отрицательном тесте на анти-HBc Ig и суммарных анти-HDV

### Классификация

По активности	По наличию фиброза (по METAVIR)
С активностью (> ВГН АЛТ) Без активности (АЛТ в норме )	Нет признанных шкал для определения стадии фиброза при гепатите D. Рекомендовано не определять стадию фиброза, а указывать значения в кПа при первичной диагностике и при дальнейшем мониторинге [EASL 2023].

#### Для клинической оценки РЕКОМЕНДУЕТСЯ

- собрать данные пациента на наличие симптомов с использованием *Чек-листа по сбору данных*, приложение 4:
- провести общий осмотр с выявлением желтушного окрашивания кожи и слизистых оболочек, кожных внепеченочных знаков (телеангиоэктазий, расширения венозной сети, пальмарной эритемы), измерения роста, массы тела
- обследовать органы брюшной полости: оценивать размер живота, его форму, участие в акте дыхания, пальпируют и определяют границы печени признаков увеличения и болезненности печени, и увеличения селезенки, болезненность в точках пальпации желчного пузыря и поджелудочной железы, пальпируют мезентериальные лимфатические узлы и толстую кишку.
- определить наличие или отсутствие выпота в брюшной полости, проверить перитонеальные симптомы и перистальтику
- оценить признаки декомпенсации функции печени по шкале Чайлд-Пью (энцефалопатия, асцит, альбумин, билирубин, МНО), периферические отеки, геморрагический синдром
- обратить внимание при сборе данных на факторы риска неблагоприятного течения

#### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ<sup>33</sup>

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ у всех HBsAg-положительных лиц проводить скрининг на антитела к HDV один раз в год [EASL 2023, WHO 2024].
<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ у HBsAg-положительных лиц при наличии клинических показаний повторное тестирование на антитела к HDV (например, в случае обострения аминотрансфераз или острой декомпенсации хронического заболевания печени) [EASL, 2023].
<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ у всех анти-HDV-позитивных лиц определять РНК HDV с использованием ПЦР-анализа для диагностики активной инфекции HDV [EASL 2023, WHO 2024].

При коинфекции HBV и HDV чаще развивается острый гепатит, склонный к саморазрешению, но с более частым развитием фульминантной формы (по сравнению с моноинфекцией HBV).

При суперинфекции HDV чаще (до 90%) развивается хронический гепатит D, характеризующийся быстро прогрессирующим течением, высоким риском развития ЦП и ГЦК (4 и 2,8 % в год соответственно).

<b>A1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ у пациентов с ХГД определить HBeAg ВГВ и уровень ДНК HBV, поскольку наличие активной инфекции ВГВ может ухудшить исход гепатита D [EASL, 2023].
-----------	---

<sup>33</sup> Алгоритм диагностики, лечения и ведения пациента с ВГД представлен в приложении 8, схема №9, 10, 11

<b>B1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ у пациентов с ХГД учитывать факторы высокого риска прогрессирования заболевания печени, такие как:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- повышенные уровни АЛТ, АСТ и ГГТ,</li> <li>- продвинутая стадия фиброза печени,</li> <li>- персистенция виремии HDV,</li> <li>- высокий уровень ДНК HBV в сыворотке,</li> <li>- вирусные коинфекции (ВИЧ, ВГС),</li> <li>- злоупотребление алкоголем,</li> <li>- ожирение, диабет,</li> <li>- пожилой возраст,</li> <li>- мужской пол.</li> </ul> <p>[EASL 2023, WHO 2024].</p>
-----------	--

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

<b>A1</b>	<p>НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ использовать пороговые значения измерения жесткости печени с помощью транзientной эластографии и ультразвуковой сдвиговолновой эластографии у пациентов с ХГД [EASL, 2023].</p>
-----------	---

<b>A1</b>	<p>НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ определять стадию фиброза, так как нет признанных шкал для определения стадии фиброза при ВГД, необходимо указывать значения в кПа при первичной диагностике и при дальнейшем мониторинге за жесткостью печени [EASL, 2023].</p>
-----------	--

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ у пациентов с ХГД с выраженным фиброзом или циррозом печени, независимо от ПВТ проводить мониторинг за ГЦК с помощью УЗИ и АФП каждые 6 месяцев [EASL, 2023].</p>
-----------	--

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ пациентам с декомпенсированным циррозом печени (класс С по Чайлд-Пью) провести оценку на предмет трансплантации печени [EASL, 2023].</p>
-----------	---

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ пациентам с ХГД и компенсированным циррозом печени (класс А по Чайлд-Пью) начать ПВТ. Предпочтительной схемой лечения должен быть ПЕГ-ИФН-<math>\alpha</math> в течение 48 недель. Продолжительность лечения может быть индивидуализирована на основании динамики РНК HDV и HBsAg, а также переносимости лечения [EASL, 2023].</p>
-----------	---

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ пациентам с ХГД <b>назначить НА</b> независимо от вирусной нагрузки, уровня АЛТ, наличия фиброза и цирроза [WHO, 2024]</p>
-----------	---

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ пациентам с ХГД в раннем посттрансплантационном периоде назначить иммуноглобулин против гепатита В (HBIG) в сочетании с НА с высоким генетическим барьером (ETV, TDF, TAF).</p>
-----------	--

	HBIG следует назначать в дозе, поддерживающей уровень анти-HBs в сыворотке >100 мМЕ/мл на основании индивидуального мультидисциплинарного решения [EASL, 2023].
--	---

<b>C1</b>	РЕКОМЕНДУЕТСЯ пациентам с ГЦК предложить противовирусное лечение в индивидуальном порядке в зависимости от прогноза и пользы [EASL, 2023].
-----------	--

**Противовирусные препараты,  
одобренные для лечения детей и подростков с гепатитом В [WHO, 2024]**

Название противовирусного препарата	Возраст, разрешенный для приема лекарств	Дозировка препарата	Лекарственные формы
Энтекавир	≥ 2 года	10-30 кг: 0.015 мг/кг в сутки (максимум 0.5 мг) > 30 кг: 0,5 мг в день	Раствор для приема внутрь (0.05 мг/мл)
Тенофовир дизопроксил фумарат	≥ 2 года <sup>1</sup>	8 мг/кг в день (максимум 300 мг)	Порошок для приема внутрь (40мг вещества в 1г порошка)
	≥ 12 лет <sup>1</sup>	300 мг в день	таблетки (150мг, 200мг, 250мг и 300мг)
Тенофовир алафенамид	≥ 12 лет <sup>2</sup>	25 мг в день	таблетки (25 мг)

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МОНИТОРИНГУ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ**

<b>A1</b>	<p><b>РЕКОМЕНДУЕТСЯ</b> пациентам, получающим ПЕГ-ИФН проводить:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ежемесячно – ОАК с тромбоцитами;</li> <li>каждые 3 мес – ТТГ, АЛТ, АСТ, индекс APRI;</li> <li>каждые 6 мес - ДНК HBV, РНК HDV;</li> <li>каждые 12 мес – эластометрию (при повышенных показателях APRI) [EASL, 2023].</li> </ul>
-----------	---

<b>B1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ пациентам, получающим ПЕГ-ИФН-α определять в конце лечения, через 6 и 12 месяцев после завершения ПВТ, а затем ежегодно - ДНК HBV, РНК HDV (после отрицательного количественного перейти на качественный анализ на ДНК HBV и РНК HDV, после их отрицательного результата – HBsAg);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- функциональные пробы печени (АЛТ, АСТ, общий билирубин);</li> <li>- ОАК с тромбоцитами [EASL, 2023].</li> </ul>
-----------	--

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ пациентам, получающим НА проводить контроль каждые 12 мес:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>АЛТ, (и АСТ для APRI), ОАК с тромбоцитами, ДНК HBV, HBeAg;</li> </ul>
-----------	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HBsAg при отрицательном ДНК HBV и HBeAg</li> <li>• неинвазивные тесты (индекс APRI или транзитная эластография), мониторинг ГЦК (УЗИ и АФП) [WHO, 2024].</li> </ul>
--	--

<b>A1</b>	<p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ проводить более частый мониторинг во время ПБТ (каждые 3–6 месяцев в течение первого года):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• в течение первого года лечения для оценки эффективности и соблюдения режима лечения;</li> <li>• при компенсированном или декомпенсированном циррозе;</li> <li>• у коинфицированных ВИЧ и ВГВ;</li> <li>• при почечной недостаточности [WHO, 2024].</li> </ul>
-----------	---

### КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ [EASL, 2023].

<b>Вирусологические конечные точки при лечении ПЕГ-ИФН-<math>\alpha</math> (B1)</b>	
Идеальная	потеря HBsAg (через 24 недели после ПБТ)
Желательная	неопределяемая РНК HDV: - через 24 недели после завершения ПБТ; - в течение 2 лет после завершения ПБТ; - 8-9 лет после завершения ПБТ;
Приемлемое	снижение уровня РНК HDV $\geq 2$ log в конце ПБТ, сохраняющееся в дальнейшем

При этом отсутствие определяемого уровня РНК HDV на 6 месяце является прогностически благоприятным фактором достижения вирусологического ответа.

У 25–30% пациентов по окончании лечения отмечается вирусологический ответ с неопределяемой HDV RNA и улучшением гистологии, а у некоторых – еще и потеря HBsAg, однако, во многих случаях наблюдается рецидив в первые 6 месяцев, а также в последующий период (поздний рецидив), в связи с чем термин «Устойчивый вирусологический ответ» не может использоваться применительно к HDV-инфекции.

## ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ ВГВ И ВГД

Одним из новых перспективных лекарственных средств для лечения гепатита D является булевирид <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d>.

Продолжается 3-я фаза клинического исследования булевирида у пациентов с хроническим гепатитом D с компенсированным циррозом печени или без него, пока не определены конечные точки. Статья подготовлена при спонсорстве производителя, поэтому результаты могут быть искажены. Ограниченный размер выборки может привести к систематическим ошибкам <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2213429>.

Исследования булевирида фазы II/III продемонстрировали его мощную противовирусную активность наряду с хорошим профилем безопасности. Значительное снижение сывороточной РНК ВГД наблюдалось у большинства, но не у всех пациентов через 24–48 недель. Однако влияние на уровень HBsAg в сыворотке крови не наблюдалось. В сочетании с Пег-ИФН $\alpha$  наблюдается синергетический эффект булевирида. Однако у большинства пациентов после прекращения приема препарата происходит рецидив вируса. Сообщалось о редких случаях реакций гиперчувствительности при применении булевирида. В некоторых реальных исследованиях добавление пег-ИФН и/или использование более высоких доз булевирида приводило к более высоким показателям вирусологического ответа. Разрешение на продажу было получено только для дозы булевирида 2 мг/день. Необходимо лучше охарактеризовать оптимальную дозу при монотерапии (2мг против 10 мг в день), продолжительность терапии, правила прекращения лечения и отдаленные результаты после прекращения лечения булевиридом.

Появление новых специфических противовирусных препаратов против ВГД, таких как лонафарниб, позволит изучить эффективность комбинированной терапии гепатита дельта. Учитывая биологические механизмы персистенции вируса внутри инфицированных клеток, необходимо изучить попытки искоренить ВГД и вылечить гепатит дельта. Скорее всего, потребуется комбинация нескольких противовирусных препаратов. В настоящее время коктейли с булевиридом, лонафарнибом, пег-ИФН и/или тенофовиром исследуются *in vitro* и на животных моделях. Как и в случае с лечением гепатита С, мы предполагаем, что комбинированная терапия в течение ограниченного периода времени (т.е. 3–6 месяцев) позволит излечить гепатит дельта <https://www.dovepress.com/buleviride-in-the-treatment-of-hepatitis-delta-drug-discovery-clinica-peer-reviewed-fulltext-article-DDDT>

В мае 2023 года в Италии начато многоцентровое фармакологическое наблюдательное проспективное некоммерческое исследование реальных данных по эффективности и безопасности терапии булевиридом (BLV) у пациентов с хроническим гепатитом Дельта. Это исследование было разработано, чтобы получить «реальную» картину в нескольких итальянских центрах гепатологии. Завершение исследования запланировано на 1 января 2025 года. <https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT06122285>

В сентябре 2023 года Каролинская университетская больница (Стокгольм, Швеция) стартовало наблюдательное исследование по оценке эффективности и специфической безопасности с участием 400 пациентов с хроническим гепатитом D с проспективным наблюдением при противовирусном лечении 2мг булевирида (BLV) +/- Пег-ИФН $\alpha$ -2а и +/- НА, предоставляемое в рамках плановой медицинской помощи пациенту. Кроме того, будут оценены исследовательские конечные точки биомаркеров в периферической крови, слюне, образцах кала и/или внутрипеченочных маркерах, а также качество жизни.

Обоснованием для начала данного исследования послужило условное одобрение булевирида для лечения ВГД на результатах двух исследований фазы 2 с ограниченным

размером выборки. Клиническое исследование фазы 3 с участием 150 участников продолжается. Помимо потребности в большем количестве данных об эффективности и безопасности, необходимы знания об иммунологическом клеточном ответе при лечении булевиртидом и идентификация биомаркеров ответа на лечение. Таким образом, необходимы наблюдательные исследования с биологическими пробами. Завершение исследования запланировано на март 2033 года <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06051045>

Для сокращения глобального бремени хронического гепатита В и разработки безопасных, эффективных и экономически доступных лекарственных средств против ВГД требуются дополнительные усилия; это позволило бы обеспечить широкий доступ к лечению для тех, кто в нем более всего нуждается.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ А**

**Министерство здравоохранения Кыргызской Республики**  
Республиканский центр по контролю за гемоконтактными вирусными гепатитами и ВИЧ  
Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева  
Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения  
квалификации им.С.Б. Даниярова  
Международная высшая школа медицины  
Кыргызско-Российский Славянский Университет им. Б.Н. Ельцина

### **АЛГОРИТМ**

#### **ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С в КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ (КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ)**

**Бишкек – 2025**

**Клиническая проблема:**

Вирусный гепатит С в Кыргызской Республике

**Название документа:**

«Алгоритм диагностики и лечения вирусного гепатита С в Кыргызской Республике» представлен в «приложении А» Клинического руководства по диагностике и лечению гемоконтактных вирусных гепатитов С, В и D в Кыргызской Республике (КР) для специалистов всех уровней здравоохранения.

**Этапы оказания помощи:**

Первичный, вторичный и третичный уровни здравоохранения.

**Цель создания Алгоритма диагностики и лечения вирусного гепатита С в КР**

Обеспечение специалистов алгоритмами и стандартными операционными процедурами по диагностике, лечению и ведению пациентов с вирусным гепатитом С, оформленных в виде блок схем.

**Целевые группы**

Специалисты первичного уровня здравоохранения, инфекционисты, гастроэнтерологи, гепатологи, терапевты, организаторы здравоохранения, специалисты, контролирующие качество оказания медицинской помощи (ФОМС).

**Адрес для переписки с рабочей группой:**

Кыргызская Республика,  
г. Бишкек, ул. Логвиненко 8, 720040  
e-mail: rospid@mail.ru

# АЛГОРИТМ И СХЕМЫ ДИАГНОСТИКИ, ВЕДЕНИЯ И ПВТ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ HCV (клинический протокол)

## 1. ОСТРЫЙ ГЕПАТИТ С РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОГС

Стандартное определение случая «Острый вирусный гепатит» (CDC, 2012)

### Продозрительный случай

- Острое начало заболевания с любого признака или симптома, соответствующего острому вирусному гепатиту (лихорадка, головная боль, недомогание, анорексия, тошнота, рвота, диарея и боль в животе) **И/ИЛИ**
- желтуха и повышенный уровень АЛТ более 100 МЕ/л.

### Подтвержденный случай «Острый вирусный гепатит С»

- признаки подозрительного случая острого гепатита **ПЛЮС**
- обнаружение суммарных антител к вирусу гепатита С (anti-HCV)

### Шифр по МКБ 10.

#### V17.1. Острый гепатит С

### Шифр по системе эпиднадзора КР, 2024

**V17.8.0** Микст: Острый гепатит С и острый гепатит В без дельта-агента (ОГС+ОГВ)

**V17.8.1** Микст: Острый гепатит С и острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) и (ОГС+ОГD, коинфекция)

**V17.8.2** Микст: Острый гепатит С и острая дельта (супер)-инфекция при хроническом гепатите В (ОГС+ОГD, суперинфекция)

**V17.8.6** Микст: Острый гепатит С на фоне хронического вирусного гепатита В без дельта-агента (ОГС+ХГВ)

**V17.8.7** Микст: Острый гепатит С на фоне хронического вирусного гепатита В с дельта-агентом (ОГС+ХГD)

**V17.6** Микст: Острый гепатит С у ЛЖВ (ОГС+ВИЧ)

- ОГС редко протекает тяжело, симптоматика возникает в 10–50% случаев.
- Фульминантная форма и смертность при ОГС встречается редко (<1 % для ВГС), но возможно развитие при суперинфекции ВГА.
- ОГС имеет неблагоприятное течение при повышенном потреблении алкоголя или наличии других заболеваний печени.
- По истечении 6 месяцев от начала ОГС спонтанный клиренс вируса наблюдается примерно в 15-30% случаев. У пациентов, не получавших ПВТ в остром периоде инфекции, формируется хроническая форма, возможно, с внепеченочными проявлениями.

### Классификация ОГС по степени тяжести

- легкая;
- средней тяжести;
- тяжелая;
- крайне тяжелая (фульминантная/молниеносная).

## Осмотр больных с ОГС

- Собрать данные пациента на наличие симптомов и анамнеза болезни и эпидемиологического анамнеза с использованием *Чек-листа по сбору данных*. (Приложение 4);
- Провести общий осмотр кожных покровов на наличие желтушного окрашивания кожи и слизистых оболочек (обратить внимание на внепеченочные знаки: телеангиоэктазии, расширенная венозная сеть, пальмарная эритема);
- Определить ИМТ (измерение роста и массы тела);
- Обследовать органы брюшной полости: оценить размер живота, его форму, участие в акте дыхания; пальпировать и определить границы печени, выявить признаки увеличения и болезненности печени, увеличения селезёнки; определить болезненность в точках пальпации желчного пузыря и поджелудочной железы;
- Пациентам с признаками острой печеночной недостаточности провести оценку степени нарушения сознания и определить стадию комы по шкале Глазго не позднее 30 минут с момента поступления в стационар для своевременного перевода и дальнейшего оказания специализированной помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ);
- Обратить внимание на признаки декомпенсации функции печени и наличие симптомов/признаков цирроза: энцефалопатия, асцит, периферические отеки, геморрагический синдром, в анамнезе пищеводного кровотечения, геморроя для своевременной диагностики осложненного течения заболевания.

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОГС

- Провести лабораторные исследования следующих показателей:
  - ОАК с тромбоцитами;
  - АЛТ, общий и прямой билирубин (интерпретация в Приложении 1);
  - Креатинин в сыворотке крови, СКФ;
  - Пациентам с подозрением на острый гепатит с целью дифференциальной диагностики и определения микст-инфицирования провести экспресс-тест или серологическое тестирование методом ИФА/ИХЛА на:
    - ВГА (anti-HAV IgM и IgG);
    - ВГВ (HBsAg и анти-HBc IgM);
    - ВГD (anti-HDV IgM);
    - ВГС (суммарные anti-HCV).

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА

- На фоне клинических признаков острого гепатита подтвердить ОГС:
  - обнаружением суммарных anti-HCV и определением РНК HCV методом ПЦР, качественный тест (генотипирование при наличии возможности);
  - при отрицательном результате суммарных anti-HCV (особенно при иммунодефицитном состоянии) определением РНК HCV методом ПЦР, качественный тест (генотипирование при наличии возможности)

## Тактика при ОГС в зависимости от результатов теста

Анти-НСV	РНК НCV	Интерпретация состояния	Рекомендации к действию
Полож	Полож	ОГС при повышенной активности АЛТ (более 10 кратного повышения ВГН)	Лечение ПППД
Полож	Отр	ОГС период виремии низкого уровня ИЛИ	Мониторинг РНК НCV при повышении АЛТ и/или появлении клинических признаков гепатита.
		Разрешение ОГС	Повторное тестирование на РНК НCV через 12 и 24 недели для подтверждения окончательного клиренса.
Отр	Полож	Ранняя стадия ОГС ИЛИ	Лечение ПППД.
		Ложноположительный тест на РНК НCV	Повторное тестирование на РНК НCV через <b>12 недель</b> для окончательного снятия диагноза.

*Примечание: интерпретация маркеров ВГС в приложении 5*

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОГС

- провести УЗИ гепатобилиарной системы для выявления УЗИ-признаков острого гепатита, включающие следующие изменения печени: увеличение размеров, снижение эхогенности, наличие неоднородности в паренхиме, расширение печеночных желчных протоков, перипортальный отек);
- при неясных очаговых изменениях в печени или неопределенных противоречивых данных УЗИ показаны КТ или МРТ брюшной полости (при доступности).

### НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ПРИ ОГС

Применение неинвазивных тестов FIB-4 и измерение плотности печени ультразвуковой сдвиговолновой эластографией печени или транзистентной эластографией (Фиброскан), так как могут быть ложно высокие показатели.

#### *Примеры формулировки диагноза ОГС.*

*V17.1. Острый гепатит С, легкой степени тяжести.*

*V17.1. Острый гепатит С, средней степени тяжести.*

*V17.1. Острый гепатит С, крайне тяжелая степень тяжести, осложненная ОПЭ I ст.*

### ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

- Больные (взрослые и дети) госпитализируются в инфекционную больницу или инфекционное отделение стационара при:
  - средней степени тяжести;
  - тяжелой степени тяжести;
  - крайне тяжелой степени тяжести;
  - наличии тяжелых сопутствующих заболеваний;
  - беременности.
- Пациенты с легкой степенью тяжести ОГС должны получать лечение по месту жительства в кабинетах инфекционных заболеваний (КИЗ) ЦСМ, ЦОВП, ГСВ, ФАП и др.

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТЕРАПИИ ОГС

- Рекомендуется отдых, сон, физический и психический покой.
- Симптоматическая и/или интенсивная терапия по показаниям (Приложение 2).
- Необходима хорошо сбалансированная диета с низким содержанием жиров, углеводов и адекватным содержанием белков (Приложение 3).
- Пища должна содержать все необходимые витамины и минералы.
- Рекомендуется избегать потребления алкоголя и наркотиков.
- Проведение дезинтоксикационной терапии пациентам с ОГВ по клиническим показаниям, с учетом степени тяжести заболевания [РФ, 2021].

### **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ОГС** [EASL, 2020, WHO 2023]:

**До начала ПВТ и для последующей коррекции лечения следует:**

- данные о беременности (тест на беременность женщинам репродуктивного возраста);
- оценить сопутствующие заболевания, в том числе ГЦК и ЦП;
- оценить потребление алкоголя и злоупотребление психоактивными веществами;
- определить степень фиброза печени;
- предшествующий прием ПВТ по поводу ВГС;
- **Собрать** фармакологический анамнез (какие текущие лекарства пациент принимает, в том числе травяные/пищевые добавки) для оценки потенциальных лекарственных взаимодействий [EASL, 2020, Drugs.com, Medscape];
- **Заменить** лекарственные средства, индуцирующие цитохром P450/P-gp (например: карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал) перед назначением ПППД из-за риска межлекарственных взаимодействий [EASL 2020, Drugs.com, Medscape]. Для оценки межлекарственных взаимодействий можно использовать бесплатные платформы;
- **Пересмотреть/заменить** сопутствующую терапию при назначении ПВТ ВГС на альтернативное лечение с меньшим потенциалом межлекарственных взаимодействий;
- **Провести оценку приверженности** пациента к ПВТ и наличие побочных эффектов ПППД в период приема препаратов [WHO 2022, EASL 2020];
- Информировать пациентов, принимающих сахароснижающие средства, о возможности симптоматической гипогликемии и рекомендовать им проводить мониторинг уровня глюкозы;
- Информировать пациентов, принимающих Варфарин, о возможности изменения антикоагулянтного статуса и провести им контроль МНО;
- Провести обучение пациентов правильному приему ПППД, соблюдению режима ПВТ и предотвращению повторного заражения.

**ПВТ ПОКАЗАНА:** взрослым, подросткам и детям в возрасте от 3 лет и старше, за исключением беременных и кормящих женщин.

**Рекомендуется** противовирусная терапия препаратами прямого действия (ПППД) без промедления, ранее получавшим или не получавшим ПВТ пациентам с острым ВГС (характеристика ПППД в Приложении 6).

Для ПВТ ВГС у взрослых и подростков  $\geq 12$  лет используются следующие комбинации фиксированных доз пангенотипических схем лечения:

- **Софосбувир/велпатасвир** (400мг/100мг) по одной таблетке один раз в день;  
ИЛИ
- **Глекапревир/пибрентасвир** (100мг/40мг) по 3 таблетки один раз в день во время еды;  
ИЛИ
- **Софосбувир/велпатасвира/воксилапревир** (400мг/100мг/100мг) по одной таблетке один раз в день во время еды;  
ИЛИ
- **Софосбувир/даклатасвир** (400мг/60 мг) по одной таблетке один раз в день.

Генотипы	Ранее получали ПВТ ПППД	Софосбувир/велпатасвир	Глекапревир/пибрентасвир	Софосбувир/даклатасвир
1a, 1b, 2, 4, 5 или 6	независимо	12 недель	8 недель	12 недель
3	нет	12 недель	8 недель	12 недель
	да	12 недель	12 недель	12 недель

### **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАБЛЮДЕНИЮ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОГС на УРОВНЕ ПМСП**

- Пациент наблюдается семейным врачом (консультация инфекциониста – по необходимости);
- Осмотр и контроль активности АЛТ (определение уровня билирубина – только при наличии желтухи) проводятся через 10 дней после выписки из стационара или завершения амбулаторного лечения;
- Пациенту следует соблюдать щадящего режима и ограничения в питании, исключение токсической нагрузки до 12 недель после завершения ПВТ.

#### **При контроле:**

- **при нормальных показателях АЛТ** или снижении АЛТ ниже уровня, зафиксированного при выписке, рекомендуется:
  - соблюдение щадящего режима и ограничения в питании, исключения токсической нагрузки;
  - можно приступить к учёбе/работе при условии хорошего самочувствия;
  - освобождаются от занятий спортом, физкультурой и тяжёлой физической нагрузки на 6 мес.
- **если активность АЛТ выше уровня, чем при выписке**, необходимо:
  - исключить другую этиологию гепатита (другие вирусы гепатитов, алкогольное, токсическое и др. воздействие) с использованием дополнительных методов исследования (дифференциальная диагностика в разделе «Дифференциальная диагностика гемоконтактных вирусных гепатитов»);
  - изучить приверженность к соблюдению режима и требований по питанию;
  - решить вопрос о тактике ведения, лечения и сроках нетрудоспособности по состоянию пациента.
- **Противопоказаны профилактические прививки**, кроме столбнячного анатоксина и вакцины для профилактики бешенства на 1 месяц от момента выписки из стационара или окончания амбулаторного лечения;

#### **Определение УВО-12:**

- через 12 недель после завершения ПВТ провести РНК HCV (качественный тест) методом ПЦР для установления УВО-12;

#### **Наблюдение пациентов с ОГС достигших УВО-12:**

- Ежегодный мониторинг: АЛТ, АСТ, ОАК с тромбоцитами, оценка FIB-4, УЗИ органов брюшной полости и ПЦР качественный тест;
- При появлении клинических признаков гепатита провести определение АЛТ, АСТ, ОАК с тромбоцитами, ПЦР HCV качественный тест с генотипированием для исключения повторного заражения и оценку FIB-4, а также УЗИ органов брюшной полости.

**Наблюдение пациентов с ОГС НЕ достигших УВО-12:**

- Провести оценку причины неудачи ПВТ (соблюдение приверженности и анализ потенциальных взаимодействий лекарственных средств) для определения дальнейшей тактики;
- Назначить другую схему ПВТ (при доступности) или применить ту же с удлинением курса до 24 недель, исходя их данных по генотипированию и лекарственной резистентности (если доступно).
- Соблюдение щадящего режима и ограничения в питании, исключение токсической нагрузки до 12 недель после завершения повторного ПВТ.

## 2. ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ХГС

**Шифр по МКБ 10.**

**V18.2** Хронический гепатит С

**Шифр по системе эпиднадзора КР, 2024**

**V17.8.3** Микст: Острый гепатит В без дельта-агента на фоне хронического гепатита С (ОГВ+ХГС)

**V17.8.4** Микст: Острый гепатит В с дельта-агентом на фоне хронического гепатита С (ОГД, коинфекция+ХГС)

**V17.8.5** Микст: Острая дельта (супер)-инфекция при хроническом гепатите В на фоне хронического гепатита С (ОГД, суперинфекция+ХГС)

**V18.8.0** Микст: Хронический вирусный гепатит С и хронический вирусный гепатит В без дельта-агента (ХГС+ХГВ)

**V18.8.1** Микст: Хронический вирусный гепатит С и хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом (+ХГС+ХГД)

**V18.5** Микст: Хронический вирусный гепатит С у ЛЖВ (ХГС+ВИЧ)

### Классификация ХГС

По наличию вiremии РНК HCV	По наличию фиброза (по METAVIR)
С вiremией Без вiremии	Без фиброза F0 С фиброзом F1 ( $\leq 7,0$ кПа – ТЭ и УЭ*) С фиброзом F2 (7,1-9,4 кПа– ТЭ и 7,1-9,1 кПа - УЭ) С фиброзом F3 (9,5-12,4 кПа– ТЭ и 9,2-13,5 кПа - УЭ) С фиброзом F4 ( $\geq 12,5$ кПа– ТЭ и $\geq 13,6$ кПа - УЭ)

Примечание:\* Транзиентная эластография Э- Фиброскан и УЭ - ультразвуковая эластография

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ХГС [EASL, 2020]

**Пациентам с впервые выявленными антителами к вирусу гепатита С (anti-HCV):**

- Собрать данные пациента с использованием *Чек-листа по сбору данных* (Приложение 4);
- Определить РНК HCV - **ПЦР качественный тест**;
- При обнаружении РНК HCV выставить диагноз хронический вирусный гепатит С, передать экстренное извещение в территориальный ЦПЗиГСЭН и вести пациента согласно КР;
- Определить тяжесть и выбрать дальнейшую тактику ведения пациента: амбулаторное или стационарное лечение по показаниям;
- Заподозрить реинфекцию HCV в случае повторного появления РНК HCV или сAg HCV после УВО-12, у лиц с факторами риска заражения, и подтвердить инфекцию, вызванной другим генотипом с помощью ПЦР HCV генотипирования и/или секвенирования с последующим филогенетическим анализом.

### Тактика при ХГС в зависимости от результатов теста

анти-HCV суммарные	РНК HCV	Интерпретация состояния	Рекомендации к действию
Полож	Полож	ХГС с виремией	Лечение ПППД.
Полож	Отр	ХГС без виремии	Ежегодный мониторинг: АЛТ, АСТ, ОАК с тромбоцитами, оценки FIB-4, УЗИ органов брюшной полости и ПЦР HCV (качественный тест)
Отр	Полож	ХГС в условиях иммуносупрессии	Лечение ПППД.

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ [EASL, 2020].

- УЗИ брюшной полости провести (УЗИ-признаки хронического гепатита включают следующие изменения печени: увеличение размеров, повышение эхогенности, наличие неоднородности в паренхиме и др);
- КТ или МРТ брюшной полости при неясных очаговых изменениях в печени или неопределенных противоречивых данных, полученных при УЗИ брюшной полости;
- При доступности, ультразвуковую сдвиговолновую эластографию печени (УЭ) или транзистентную эластографию (FibroScan).

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОЦЕНКЕ ПЛОТНОСТИ ПЕЧЕНИ [EASL, 2020]

- Оценить первоначально стадию фиброза сывороточными биомаркерами, в частности индекс FIB-4, который представляет собой недорогую и надежную панель биомаркеров;
- При повышенном показателе FIB-4 оценить стадию фиброза с помощью ультразвуковой сдвиговолновой эластографии печени (УЭ) или транзистентной эластографии (FibroScan) с использованием пороговых значений фиброза для ВГС, 2015 г. при доступности.

### Пороговые значения фиброза при измерении ультразвуковой сдвиговолновой эластографией печени (УЭ)<sup>34</sup>

	F0-1	F2	F3	F4
ВГС	≤ 7,0 кПа	7,1-9,1 кПа	9,2-13,5 кПа	≥ 13,6 кПа

<sup>34</sup> Martonik D, Wandałowicz A, Supronowicz Ł, Panasiuk A, Parfieniuk-Kowerda A, Flisiak R. Shear-wave elastography for evaluation of hepatic stiffness in chronic viral hepatitis B and C. Clin Exp Hepatol. 2023 Jun;9(2):179-186. doi: 10.5114/ceh.2023.129112. Epub 2023 Jun 30. PMID: 37502433; PMCID: PMC10369658.]

Для транзientной эластографии (FibroScan) рекомендуется следующая градация стадии фиброза для ХГС<sup>35</sup>

	F0-1	F2	F3	F4
ВГС	≤ 7,0 кПа	7,1-9,4 кПа	9,5-12,4 кПа	≥ 12,5 кПа

**Формулировка диагноза:**

18.2. Хронический гепатит С, без фиброза (F0,) с вирусией.

18.2. Хронический гепатит С, с фиброзом (F2), с вирусией.

18.2. Хронический гепатит С, без фиброза (F0), без вирусии.

**Показания для госпитализации**

Больные (взрослые и дети) с ХГС госпитализируются в гастроэнтерологическое/гепатологическое/терапевтическое/детское или инфекционное отделение стационара/инфекционную больницу, при ухудшении общего состояния с появлением желтухи и повышении активности АЛТ выше ВГН (в 3 раза и выше) и/или снижении уровня протромбинового индекса (ПТИ), удлинении протромбинового времени (ПВ)/МНО.

**ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ХГС [EASL 2020; WHO 2023]:**

**До начала ПВТ и для последующей коррекции лечения следует:**

- данные о беременности (тест на беременность женщинам репродуктивного возраста);
- оценить сопутствующие заболевания, в том числе ГЦК и ЦП;
- оценить потребление алкоголя и злоупотребление психоактивными веществами;
- определить степень фиброза печени;
- предшествующий прием ПВТ по поводу ХГС;
- **Собрать** фармакологический анамнез (какие текущие лекарства пациент принимает, в том числе травяные/пищевые добавки) для оценки потенциальных лекарственных взаимодействий [EASL, 2020, Drugs.com, Medscape];
- **Заменить** лекарственные средства, индуцирующие цитохром Р450/Р-gp (например: карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал) перед назначением ПППД из-за риска межлекарственных взаимодействий [EASL 2020, Drugs.com, Medscape]. Для оценки межлекарственных взаимодействий можно использовать бесплатные платформы;
- **Пересмотреть/заменить** сопутствующую терапию при назначении ПВТ ВГС на альтернативное лечение с меньшим потенциалом межлекарственных взаимодействий;
- **Провести оценку приверженности** пациента к ПВТ и наличие побочных эффектов ПППД в период приема препаратов [WHO 2022, EASL 2020];
- Информировать пациентов, принимающих сахароснижающие средства, о возможности симптоматической гипогликемии и рекомендовать им проводить мониторинг уровня глюкозы;
- Информировать пациентов, принимающих Варфарин, о возможности изменения антикоагулянтного статуса и провести им контроль МНО;
- Провести обучение пациентов правильному приему ПППД, соблюдению режима ПВТ и предотвращению повторного заражения.

<sup>35</sup> ВГС- Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology 2005; 128: 343-350.

**ПВТ ПОКАЗАНА:** взрослым, подросткам и детям в возрасте от 3 лет и старше, за исключением беременных и кормящих женщин.

**Рекомендуется** противовирусная терапия препаратами прямого действия (ПППД) без промедления, ранее получавшим или не получавшим ПВТ пациентам с ХГС (характеристика ПППД в Приложении 6).

Для ПВТ ХГС у взрослых и подростков  $\geq 12$  лет используются следующие комбинации фиксированных доз пангенотипических схем лечения:

- **Софосбувир/велпатасвир** (400мг/100мг) по одной таблетке один раз в день;  
ИЛИ
- **Глекапревир/пибрентасвир** (100мг/40мг) по 3 таблетки один раз в день во время еды;  
ИЛИ
- **Софосбувир/велпатасвира/воксилапревир** (400мг/100мг/100мг) по одной таблетке один раз в день во время еды;  
ИЛИ
- **Софосбувир/даклатасвир** (400мг/60 мг) по одной таблетке один раз в день.

#### Длительность противовирусной терапии ХГС в зависимости от генотипа

Генотипы	Ранее получали ПВТ ПППД	Софосбувир/велпатасвир	Глекапревир/пибрентасвир	Софосбувир/даклатасвир
1a, 1b, 2, 4, 5 или 6	независимо	12 недель	8 недель	12 недель
3	нет	12 недель	8 недель	12 недель
	да	12 недель	12 недель	12 недель

#### НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ:

- Пациентам с ограниченной продолжительностью жизни проводить ПВТ из-за сопутствующих заболеваний [EASL 2020];
- Из-за риска снижения терапевтической концентрации ПППД использовать карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал (препараты, индуцирующие цитохром P450/P-gp) совместно со схемами лечения ПППД при ВГС [EASL 2020, Drugs.com, Medscape];
- Из-за отсутствия данных о профиле безопасности использовать ПППД во время беременности и лактации [EASL 2020].

#### Рекомендации по повторной противовирусной терапии ХГС после неудачи предыдущей ПВТ [WHO 2022, EASL 2020]

- При неэффективности ПВТ:
  - провести тестирование на резистентность к ХГС перед повторной ПВТ;
  - определить генотип HCV;
  - пациентам с ХГС назначить повторную ПВТ в течение 12 недель **софосбувир/велпатасвир/воксилапревир**;
  - пациентам ХГС с предикторами более низкого ответа на ПВТ (быстрое прогрессирование фиброза, многократные курсы ПВТ на основе ПППД) назначить повторную ПВТ в течение 12 недель комбинацию **софосбувир плюс глекапревир/пибрентасвира** на основании индивидуального мультидисциплинарного решения;

- при недоступности вышеперечисленных режимов использовать **стандартную схему ПППД до 16 или 24 недель**<sup>36</sup> с усиленным контролем за приверженностью к лечению.

### **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХГС У ДЕТЕЙ [EASL 2020; AASLD 2023]**

- Новорожденным, родившимся от матерей с положительными антителами к HCV (анти-HCV) и отрицательным РНК ВГС, тестирование на ВГС не проводят;
- Тестирование на суммарные антитела к HCV методом ИФА провести с 18 месяцев жизни у детей, рожденных от матерей с ХГС;
- У детей с HCV-позитивным статусом тестирование РНК HCV (качественный тест) провести методом ПЦР с 3-х лет для определения показаний к противовирусной терапии;
- Провести тестирование других детей, рожденных от одной матери с ХГС при обнаружении вертикальной трансмиссии у ребенка;
- При признаках гепатита у детей до 18 месяцев жизни, рожденных от матерей с ХГС или коинфекцией ХГС/ВИЧ провести тестирование РНК HCV (качественный тест) методом ПЦР;
- При подозрении на ОГС провести тестирование на антитела к HCV детям старше 18 месяцев и подросткам, включая лиц, получающих медицинскую помощь в связи с ТБ, ВИЧ и ИППП.

### **Рекомендуемые дозировки ПППД для детей и подростков [WHO 2022]**

<b>Софосбувир/ даклатасвир</b>	<b>Софосбувир/велпатасвир</b>	<b>Глекапревир/пибрентасвир<sup>37</sup></b>
<b>≥26 кг</b>	<b>≥30 кг</b>	<b>&gt;45 кг</b>
<b>Дозировка:</b> 400/60 мг - таблетка КПФД, покрытая пленочной оболочкой. <b>Прием:</b> по 1 таблетке КПФД, один раз в сутки после еды.	<b>Дозировка:</b> 400/100 мг - таблетка КПФД. 50мг/12,5мг - упаковка с гранулами, покрытыми пленочной оболочкой. <b>Прием:</b> по 1 таблетке КПФД или 8 упаковок с гранулами, один раз в сутки после еды.	<b>Дозировка:</b> 100/40 мг - таблетка КПФД. 50мг/20мг - упаковка с гранулами. <b>Прием:</b> по 3 таблетки или 6 упаковок с гранулами, один раз в сутки во время еды.
<b>14–25 кг</b>	<b>17–29 кг</b>	<b>30–44 кг</b>
<b>Дозировка:</b> 200 мг/30 мг - таблетка КПФД, покрытая пленочной оболочкой. <b>Прием:</b> по 1 таблетке КПФД, один раз в сутки после еды.	<b>Дозировка:</b> 200/50 мг - таблетка КПФД. 50мг/12,5мг – упаковка с гранулами, покрытыми пленочной оболочкой.	<b>Дозировка:</b> 50мг/20мг - упаковка с гранулами. <b>Прием:</b> по 5 упаковок с гранулами, один раз в сутки во время еды.
		<b>20–29 кг</b>

<sup>36</sup> Рекомендуется 16 недель для пациентов с фиброзом ≤ F1, 24 недели с фиброзом ≥ F2.

<sup>37</sup> Доступны в виде таблеток (КПФД - комбинированный препарат в фиксированной дозе) 100/40 мг и пероральных гранул 50/20 мг, в зависимости от местного одобрения.

	<b>Прием:</b> по 1 таблетке КПФД или 4 упаковки с гранулами, один раз в сутки после еды.	<b>Дозировка:</b> 50мг/20мг - упаковка с гранулами <b>Прием:</b> по 4 упаковки с гранулами, один раз в сутки во время еды.
	<b>≤16 кг</b>	<b>≤19 кг</b>
	<b>Дозировка:</b> 50мг/12,5мг – упаковка с гранулами, покрытыми пленочной оболочкой. <b>Прием:</b> по 3 упаковки с гранулами, один раз в сутки после еды.	<b>Дозировка:</b> 50мг/20мг - упаковка с гранулами. <b>Прием:</b> по 3 упаковки с гранулами, один раз в сутки во время еды.

### **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ И ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХГС В ОТДЕЛЬНЫХ ГРУППАХ**

#### **Женщины репродуктивного возраста [AASLD 2023; WHO 2022]**

- Женщинам с ВГС получить ПВТ до планирования беременности для улучшения состояния матери и профилактики передачи инфекции от матери к ребенку;
- Родоразрешение проводить естественным путем независимо от уровня АЛТ и вирусной нагрузки РНК HCV;
- Продолжать грудное вскармливание женщинам с ВГС, за исключением случаев кровотечения или трещин сосков, при которых следует обратиться за консультацией к специалисту;
- Организовать совместное наблюдение с врачом-акушером беременных женщин с ВГС с внутрипеченочным холестазом из-за высокого риска неблагоприятных исходов у матери и плода.
- В случае случайного зачатия во время ПВТ, провести обсуждение с пациенткой о потенциальных рисках и возможных последствиях ПППД во время беременности; отменить ПВТ и при отсутствии медицинских показаний к прерыванию дать возможность решения вопроса о пролонгации беременности самой пациентке.

#### **НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ:**

- Беременным при наличии антител против HCV (anti- HCV) нет необходимости определения вирусной нагрузки (ПЦР РНК ВГС), так как противовирусная терапия им противопоказана;
- Использовать ПППД **во время беременности и лактации** из-за небезопасного профиля;

### **БОЛЬНЫЕ С ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, В ТОМ ЧИСЛЕ, НАХОДЯЩИЕСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ [AASLD 2023; WHO 2022]**

- **Применять софосбувир/велпатасвир** без коррекции дозы в соответствии с общими рекомендациями пациентам с почечной недостаточностью, независимо от реакции СКФ, включая пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе;
- **Назначить глекапревир/пибрентасвир** в качестве предпочтительной схемы пациентам с тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей гемодиализа.

### **ЛИЦА, ЖИВУЩИЕ С ВИЧ (ЛЖВ) [WHO 2022, EASL 2020]**

- **Применять** те же схемы лечения пациентам с коинфекцией ХГС/ВИЧ, что и у пациентов без ВИЧ-инфекции, поскольку вирусологические результаты терапии идентичны;
- Оценить межлекарственное взаимодействие антиретровирусных препаратов и ПППД пациентам с коинфекцией ХГС/ВИЧ для коррекции дозы или их отмены.

**Софосбувир/велпатасвир** можно назначать вместе с большинством антиретровирусных препаратов, за исключением ННИОТ: эфавиренц, этравирин и невирапин. Эфавиренз вызывает снижение воздействия велпатасвира на 50%. Софосбувир/велпатасвир также увеличивает воздействие тенофовира, ингибируя Р-gp. Пациентам, принимающим схему, содержащую тенофовир дизопроксилфумарат (TDF), особенно если им назначены усилители ритонавир или кобицистат, требуется мониторинг функции почек.

**Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир** не рекомендуется сочетать с ННИОТ: эфавиренц, этравирин и невирапин, а также ингибиторами протеазы атазанавир/ритонавир и лопинавир/ритонавир. Требуется осторожность при применении дарунавир/ритонавир, дарунавир/кобицистата и атазанавир/кобицистата два раза в день, поскольку данных нет. Эфавиренз вызывает снижение воздействия велпатасвира на 50%, а атазанавир вызывает 4-кратное увеличение воздействия воксилапревира. Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир также увеличивают воздействие тенофовира, ингибируя Р-gp, поэтому у пациентов, принимающих антиретровирусную терапию, содержащую тенофовир, следует контролировать функцию почек.

**Глекапревир/пибрентасвир** в сочетании с ингибиторами протеазы (дарунавир и лопинавир) может приводить к повышению концентрации глекапревира.

#### **ПАЦИЕНТЫ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВГВ [WHO 2022, EASL 2020]**

- Назначать одновременно ПППД и НА (независимо от уровня АЛТ, вирусной нагрузки HBV и плотности печени).

#### **БОЛЬНЫЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ И ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ [WHO 2022, EASL 2020]**

- Назначать ПППД в соответствии с общими рекомендациями данной группе пациентов;
- Проводить обязательно тщательный мониторинг нежелательных явлений с учетом возможных лекарственных взаимодействий, особенно при сопутствующей специфической химиотерапии.

#### **ЛИЦА УПОТРЕБЛЯЮЩИЕ ИНЪЕКЦИОННЫЕ НАРКОТИКИ (ЛУИН) И ПАЦИЕНТЫ, ПОЛУЧАЮЩИЕ ПОДДЕРЖИВАЮЩУЮ ТЕРАПИЮ АГОНИСТАМИ ОПИОИДОВ (ПТАО) [WHO 2022, EASL 2020]**

- Проводить ПВТ ХГС без коррекции дозы метадона или бупренорфина у ЛУИН в соответствии с общими рекомендациями, в том числе получающих ПТАО и ранее употреблявших инъекционные наркотики;
- Проводить определение РНК HCV (качественный тест) 1 раз в год для мониторинга повторного инфицирования HCV после достижения УВО у ЛУИН с продолжающимся рискованным поведением;
  - Провести генотипирование перед назначением повторной ПВТ, если после УВО выявлена виремия РНК HCV.

#### **РЕЦИПИЕНТЫ ДО И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ ВКЛЮЧАЯ ПЕЧЕНЬ [WHO 2022, EASL 2020]**

- Назначить ПВТ ХГС до трансплантации печени в соответствии с общими рекомендациями пациентам ожидающих трансплантацию печени.

– Начинать ПВТ после стабилизации состояния пациента после трансплантации (обычно в первые 3 месяца после операции). В противном случае показатели УВО12 могут снижаться;

– Назначить комбинацию фиксированных доз ПВТ ХГС до или после трансплантации в соответствии с общими рекомендациями реципиентам почек, сердца, легких, поджелудочной железы или тонкой кишки:

- **Софосбувир/велпатасвир** в течение 12 недель (без необходимости коррекции дозы иммунодепрессанта)

ИЛИ

- **Глекапревир/пибрентасвир** в течение 12 недель (с необходимостью контроля уровня иммунодепрессантов и коррекции их по мере необходимости во время и после окончания лечения).

### **БОЛЬНЫЕ ГЦК [WHO 2022, EASL 2020]**

– Отложить терапию ПППД до завершения лечения ГЦК пациентам с ХГС, которым показана потенциальная лечебная терапия с резекцией или абляцией печени;

– ПВТ пациентам с ХГС после лечения ГЦК проводить в соответствии с общими рекомендациями;

– Проводить постоянное наблюдение за ГЦК после УВО12 с помощью УЗИ каждые 6 месяцев, т.к. достигшие УВО12 на ПВТ имеют постоянный риск рецидива ГЦК.

### **БОЛЬНЫЕ ТУБЕРКУЛЕЗОМ [WHO 2022, EASL 2020]**

– При лекарственно-чувствительном ТБ избегать одновременного лечения ХГС.

– Провести лечение лекарственно-чувствительного ТБ до ПВТ ХГС.

– При лекарственно-устойчивом ТБ провести лечение как по более коротким, так и длительным схемам пероральной терапии ТБ одновременно с лечением ХГС, при этом оценить риск возможных потенциальных лекарственных взаимодействий противотуберкулезных препаратов с ПППД и назначать обе схемы лечения с согласия пациента [WHO 2024].

– Для оценки межлекарственных взаимодействий можно использовать бесплатные платформы для проверки: [www.drugs.com](http://www.drugs.com), [www.medscape.com](http://www.medscape.com), <https://www.hep-druginteractions.org/checker>.

– Регулярно проводить лабораторную оценку функций печени для раннего выявления гепатотоксичности при лечении ТБ у пациентов ХГС.

### **МОНИТОРИНГ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХГС [WHO 2022, EASL 2020]**

#### **На фоне приема ПВТ:**

- Проверять ежемесячно креатинин в сыворотке крови у пациентов со сниженной рСКФ;

- Проводить мониторинг эффективности и токсичности одновременно принимаемых препаратов по поводу сопутствующих заболеваний и потенциальных лекарственных взаимодействий;

- Заполнить “желтую карту” при выявлении побочных эффектов на ПППД.<sup>38</sup>

#### **ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ПВТ РЕКОМЕНДУЕТСЯ**

- **Определить УВО-12** – отрицательный качественный тест РНК HCV с помощью ПЦР свидетельствует о степени излеченности **через 12 недель после завершения курса ПППД;**

<sup>38</sup> «Желтую карту» могут заполнить врачи или сами пациенты используя электронную платформу на сайте [www.pharm.kg](http://www.pharm.kg) или загрузив мобильное приложение MedSafety.

- При наличии изменений в лабораторных показателях до начала ПВТ нужно провести оценку на 4-й неделе ПВТ, а при отсутствии изменений - через 12 недель после окончания ПВТ:
  - ОАК с тромбоцитами;
  - АЛТ, АСТ, при наличии желтухи общий билирубин и его фракции.
- Прекратить ПВТ в случае развития тяжелых нежелательных явлений или повышения активности АЛТ, превышающего верхнюю границу нормы в 5 раз.

**Рекомендуемое заключение после ПВТ:** *Разрешенный вирусный гепатит С, пастификация (УВО-12).*

- Пациентам, НЕ достигшим устойчивого вирусологического ответа (УВО 12) рекомендуется проводить оценку причины неэффективности ПВТ для определения дальнейшей тактики:
  - Уровень соблюдения пациентом врачебных назначений (приверженности);
  - Анализ потенциальных межлекарственных взаимодействий при неудаче ПВТ.

### **ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ДОСТИЖЕНИЯ УВО-12 НА УРОВНЕ ПМСП**

**Пациентам с ХГС (включая ЛЖВ) достигшим УВО-12:**

- Ежегодный мониторинг: АЛТ, АСТ, ОАК с тромбоцитами, оценку FIB-4, УЗИ органов брюшной полости и ПЦР HCV качественным методом;
- При появлении клинико-лабораторных признаков гепатита определить АЛТ, АСТ, ОАК с тромбоцитами и оценку FIB-4, а также УЗИ органов брюшной полости, ПЦР HCV (качественный тест) с генотипированием для исключения повторного заражения;
- Консультировать пациентов по воздержанию от приема алкоголя.

**Пациентам с ХГС НЕ достигшим УВО-12:**

- Провести оценку причины неудачи ПВТ: соблюдение приверженности и анализ потенциальных взаимодействий лекарственных средств для определения дальнейшей тактики;
- назначить ПВТ согласно нижеследующим рекомендациям

**Пациентам с выраженным фиброзом ( $\geq F2$ ) проводить каждые:**

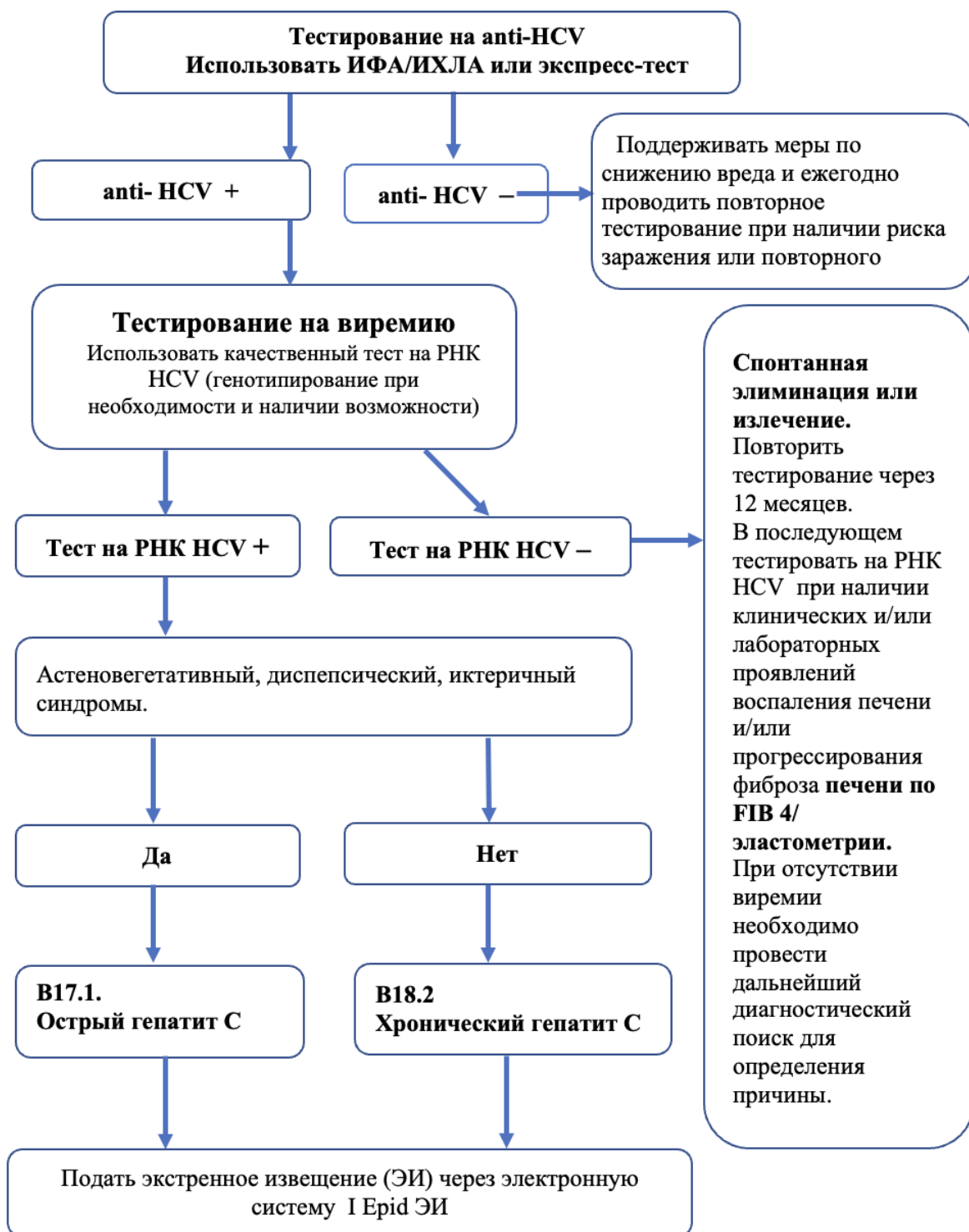
- 6 месяцев обследование ГЦК с помощью УЗИ и определения АФП, а при наличии показаний КТ и МРТ;

**НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ:**

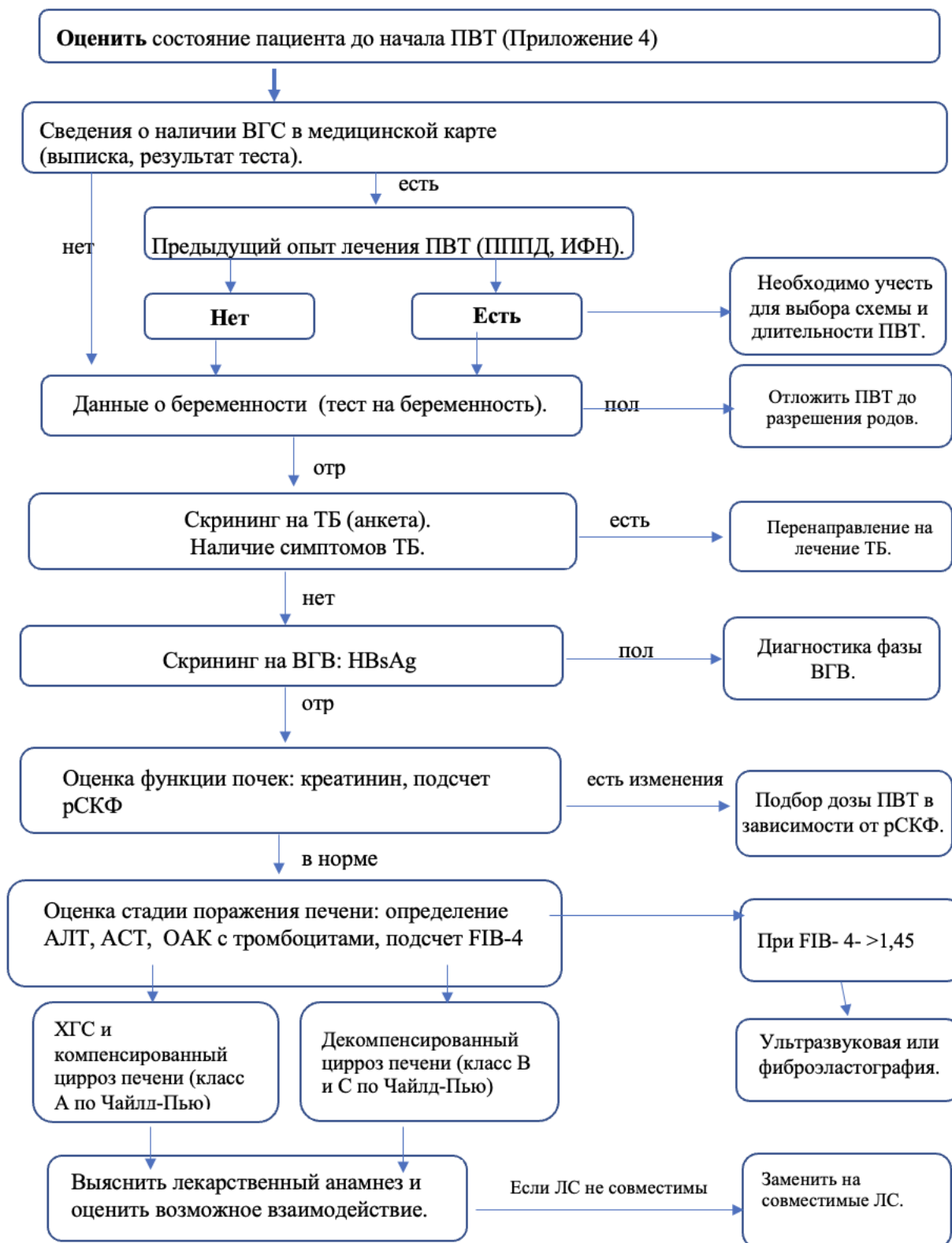
- Использовать измерение АФП изолированно без УЗИ для обследования или наблюдения развития ГЦК у пациентов с ВГС.
- Рутинное использование неинвазивных показателей и измерение жесткости печени с помощью транзиентной эластографии для выявления регрессии фиброза после УВО-12 у пациентов с ВГС.

## Схема диагностики, ведения и противовирусной терапии пациента с инфекцией, вызванной HCV

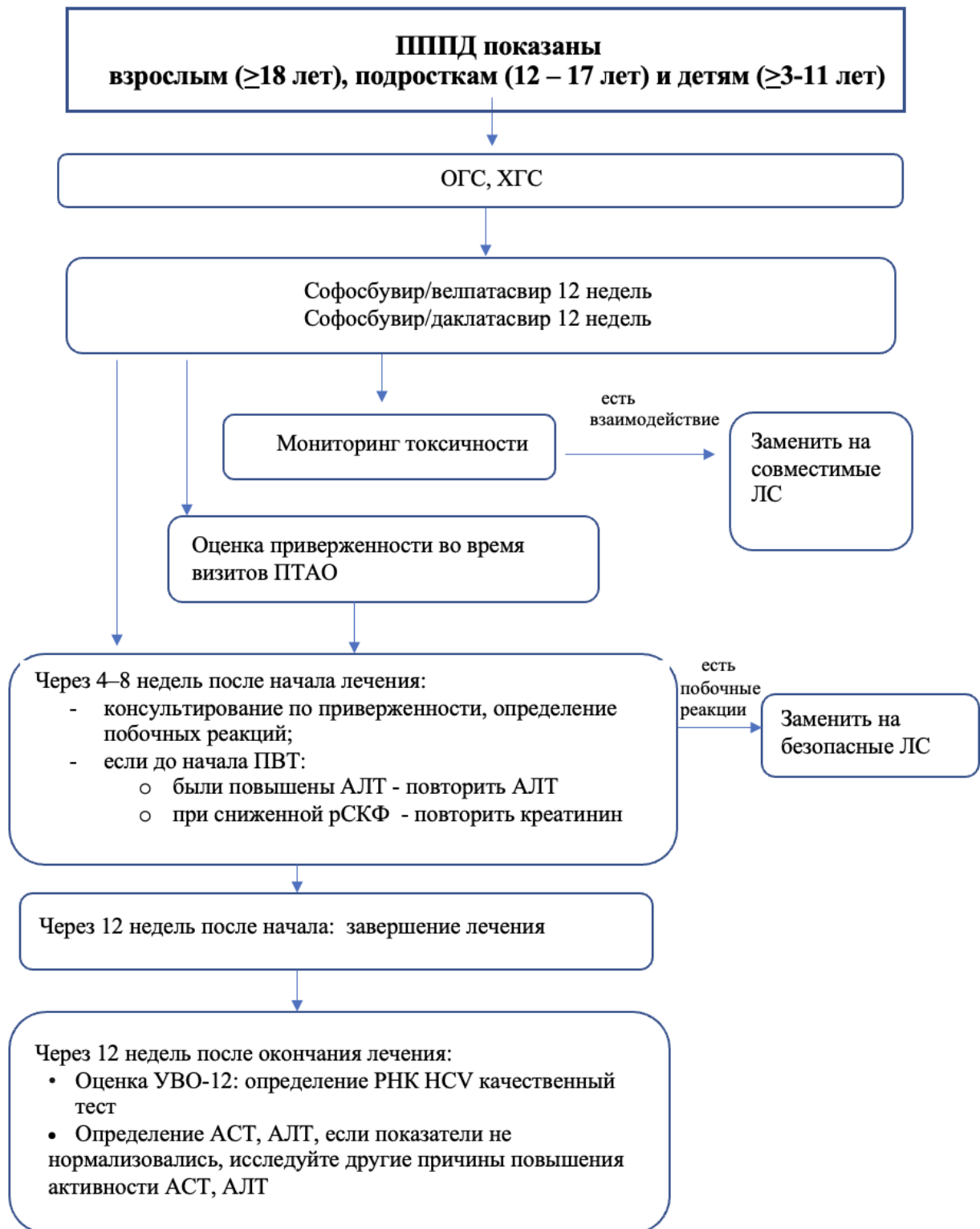
### 1) Диагностика



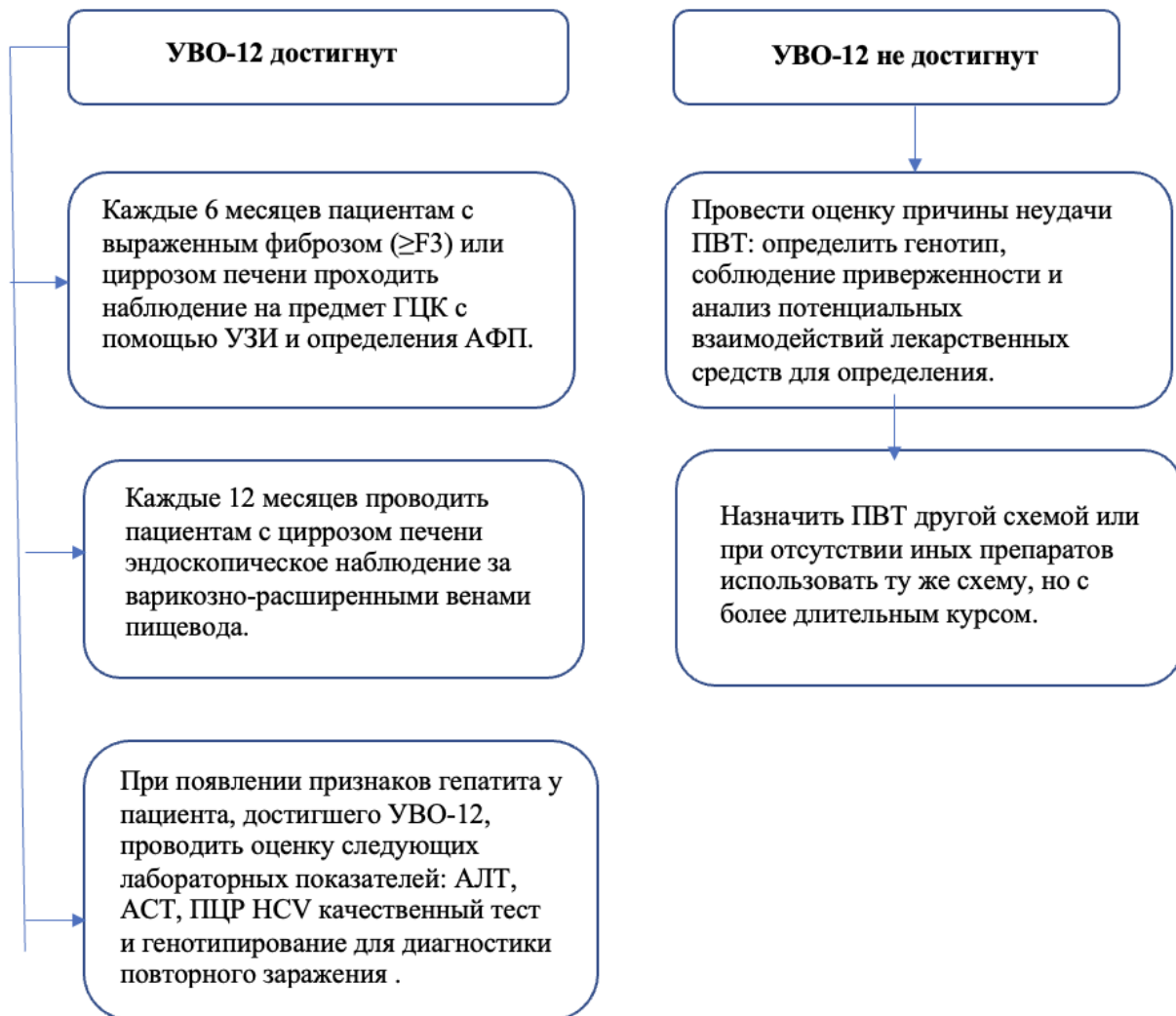
## 2) Рекомендации перед началом противовирусной терапии у пациентов с вирусией HCV



### 3) Противовирусная терапия



#### 4) Мониторинг



**Характеристика аминотрансфераз и билирубина в норме и при патологии**

**Аланинаминотрансфераза (АЛТ)** фермент, катализирующий трансаминирование, т.е. межмолекулярный перенос аминогруппы с 1-аланина на альфа — кетоглутаровую кислоту. Процесс имеет обратимый характер.

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

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

*Норма:* у мужчин – 31Ед/л; у женщин – 19 Ед/л. в соответствии с пороговыми значениями тест-систем.

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

*Снижение в плазме содержания АЛТ:* тяжелое поражение печени (массивный некроз, цирроз), а также дефицит витамина В<sub>6</sub>.

**Аспаргатаминотрансфераза (АСТ)** фермент, который обратимо катализирует трансаминирование, конкретно межмолекулярный перенос аминогруппы с 1-аспарагиновой кислоты на альфа кетоглутаровую кислоту. АСТ содержится в мышечной ткани и практически во всех паренхиматозных органах. В гепатоцитах большая часть АСТ (80% активности) обнаруживается в митохондриях и остальная - в цитозольной фракции. Митохондриальные структуры при этом повреждаются мало, поэтому общее количество попадающего в кровь АСТ невелико, если его сопоставить с количеством аланинаминотрансферазы (АЛТ), которая целиком локализуется в цитозольной фракции и переходит в кровь при повреждении последнего. Как следствие этого, соотношение АСТ/АЛТ, иначе называемое коэффициентом Де Ритиса, при вирусных гепатитах определяется в пределах 0,6-0,8.

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

*Норма:* у мужчин – 31Ед/л; у женщин – 19 Ед/л. в соответствии с пороговыми значениями тест-систем

*Повышение уровня аспаргатаминотрансферазы (АСТ):* инфаркт миокарда, миокардит, тяжелая сердечная недостаточность, острые и хронические поражения печени (вирусные, лекарственный или алкогольный гепатиты), механическая желтуха, злокачественное новообразование печени, цирроз печени, заболевания или повреждения скелетной мускулатуры (дерматомиозит, мышечная дистрофия, травма), острый панкреатит. Изолированное повышение АСТ при заболеваниях печени может встречаться только при ложно нормальном уровне АЛТ вследствие дефицита витамина В<sub>6</sub> или при декомпенсированном циррозе печени.

Повышение активности АЛТ, АСТ свидетельствует о повреждении гепатоцитов (вирусное, токсическое или ишемическое). Степень подъема активности аминотрансфераз

свидетельствует о выраженности цитолитического синдрома, но не указывает прямо на глубину нарушений собственно функции органа.

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

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

#### **Билирубин общий**

Норма: 8.5-20.5 мкмоль/л.

*Варианты патологии:* более 20.5 мкмоль/л.

*Интерпретация:* острые и хронические гепатиты, гемолиз, функциональные гипербилирубинемии, механическая желтуха, злокачественное новообразование печени, В<sub>12</sub>-дефицитная анемия.

**Билирубин непрямой** Норма: до 4.6 мкмоль/л.

*Варианты патологии:* более 4.6 мкмоль/л.

*Интерпретация:* желтуха новорожденных, гемолитическая анемия, В<sub>12</sub>-дефицитная анемия, синдром Жильбера, синдром Ротора.

#### **Билирубин прямой**

Норма: до 15.4 мкмоль/л.

*Варианты патологии:* больше 15,4 мкмоль/л.

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

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

Норма: в пределах от 10 до 45 ед/мл.

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

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

Норма: у взрослых в крови его уровень не превышает 10-14 МЕ/мл.

Повышенный уровень АФП у взрослых позволяет заподозрить ГЦК.

**Основные принципы базисной и дезинтоксикационной терапии вирусных гепатитов  
[РФ, 2021]**

Рекомендуется обязательное проведение **базисной терапии** всем пациентам независимо от тяжести течения заболевания с целью восстановления нарушенных функций печени и профилактики осложнений

*Комментарии:* Базисная терапия включает в себя щадящий режим и диету. Из рациона исключают жареные, копченые, маринованные блюда, тугоплавкие жиры (свинина, баранина). Категорически запрещается алкоголь в любых видах.

Рекомендуется проведение **дезинтоксикационной терапии** пациентам с острым гепатитом по клиническим показаниям с учетом степени тяжести заболевания для купирования синдрома интоксикации.

*Комментарии:* объем дезинтоксикационной терапии зависит от степени тяжести пациента:

- Легкая степень тяжести – пероральная дезинтоксикация в объеме 2-3 литров жидкости в сутки (вода, отвар шиповника, свежеприготовленных фруктовых и ягодных соков, компотов, щелочных минеральных вод без газа);
- Средняя степень тяжести – инфузионная терапия: 800 – 1200 мл 5% раствора глюкозы, 0,9% раствора натрия хлорида в суточной дозе – 10 – 20 мл/кг, при необходимости может быть увеличена до 30 мл/кг., продолжить до появления возможности принимать жидкость через рот;
- Тяжелая степень тяжести – инфузионная терапия и усиление патогенетической терапии путем введения 10% раствора альбумина при снижении уровня альбумина крови.

**Гепатопротекторы при:**

- острых вирусных гепатитах противопоказаны;
- хронических вирусных гепатитах только при наличии холестаза показана УДХК.

**ПРИЛОЖЕНИЕ 3**

**Рекомендации по питанию при остром гепатита и активном хроническом гепатите  
(стол №5 по Певзнеру)**

<i>Продукты и блюда</i>	<i>Рекомендуются</i>	<i>Исключаются</i>
Хлеб и мучные изделия	Хлеб пшеничный вчерашней выпечки или подсушенный. Несдобное печенье.	Ржаной и свежий хлеб, изделия из сдобного и слоеного теста.
Мясо и птица	Нежирная, не жилистая говядина, кролик, индейка, курица (кожу удаляют) в виде изделий из котлетной массы, отварные и паровые (пюре, суфле, кнели и др.). Цыпленок отварной, очищенный от кожи допускается изредка в небольшом количестве.	Жирные сорта, гусь, утка, дичь, печень, мозги, почки, жареное и тушеное мясо куском, копчености, колбасы, консервы.
Рыба	Нежирные виды, отварная и паровая, изделия из котлетной массы, пюре, суфле из вареного продукта, заливное на овощном отваре.	Жирные виды, копченая, соленая, тушеная, жареная, консервы, икра.
Яйца	Омлет белковый паровой. Половина или один желток в день в блюдах.	В виде других блюд.
Молочные продукты	Молоко (при переносимости), молочнокислые напитки, сметана в ограниченном количестве в основном в блюдах, не кислый обезжиренный творог и блюда из него протертые, паровые, сыр неострый.	Молоко в натуральном виде при сопутствующем энтероколите, творог жирный и повышенной кислотности, сливки, острый сыр.
Жиры	Масло сливочное и масло растительное рафинированное в небольшом количестве в натуральном виде и в блюдах.	Другие жиры.
Крупы, макаронные изделия и бобовые	Каши на молоке пополам с водой (манная, хорошо разваренная рисовая, протертые геркулесовая и гречневая, из рисовой и гречневой муки). Суфле манное, рисовое, гречневое. Отварная вермишель.	Пшено, ячневая и перловая крупы, рассыпчатые каши, макароны, бобовые.
Овощи	Отварные, паровые и сырые в протертом виде (пюре, суфле и др.). Тыква и кабачки отварные или тушеные кусочками.	Редис, репа, редька, капуста, щавель, шпинат, чеснок, лук, квашеные, соленые и маринованные овощи, грибы.
Супы	Молочные пополам с водой, вегетарианские с протертыми овощами и крупами, супы - пюре и супы - кремы. Заправляются сливочным маслом или сметаной.	Мясные, рыбные, грибные бульоны, из не протертых овощей и круп.
Плоды, сладкие блюда и сладости	Спелые сладкие фрукты и ягоды, сырые, непротертые, запеченные, вареные. Кисели, желе, муссы, зефир, пастила, мед, сахар.	Кислые, твердые фрукты, ягоды с жесткими зернами (клюква и др.), шоколад, халва, изделия с кремом, мороженое.
Соусы и пряности	На овощном отваре или слизи из круп, молочные, фруктово-ягодные. Муку не поджаривают.	Все пряности.
Напитки	Чай с лимоном, молоком, кофе-суррогат с молоком, отвар шиповника, томатный сок, сладкие фруктовые и ягодные соки.	Натуральный кофе, какао, холодные и газированные.

**ПРИЛОЖЕНИЕ 4**

<b><u>Жалобы (подчеркнуть)</u></b>
быстрая утомляемость, слабость
потеря аппетита, тошнота, рвота
боль в животе, вздутие живота, диарея
плохая перевариваемость пищи;
желтушность склер и кожи, зуд кожи
плохой сон, эмоциональная лабильность
носовые кровотечения, кровоточивость десен, кровотечение из геморроидальных вен
отеки на нижних конечностях
<b><u>Анамнез жизни</u></b>
Ранее перенесенные вирусные гепатиты
ВГА, ВГС, ВГВ, ВГД, когда
Вакцинация против гепатита А и/или В <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Получал ли ранее ПВТ
ИФН и когда
Если ВГВ/ВГД, НА и когда энтекавир • , TDF• , TAF•
Если ВГС,ПППД и когда софосбувир +даклатасвир • софосбувир+велпатасвир• софосбувир+ледипасвир•
Прерывал ли ранее ПВТ, <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Если Да, сколько раз прерывал, причина

<b><u>Эпид анамнез</u></b>
Наличие ГВГ у членов семьи <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Если Да указать родство и вид ГВГ: отец <input type="checkbox"/> ____, мать <input type="checkbox"/> ____, брат <input type="checkbox"/> ____, сестра <input type="checkbox"/> ____, сын <input type="checkbox"/> ____, дочь <input type="checkbox"/> ____, дедушка <input type="checkbox"/> ____, бабушка <input type="checkbox"/> ____, дядя <input type="checkbox"/> ____, тетя <input type="checkbox"/> ____, др <input type="checkbox"/> __
Наличие ГЦК у членов семьи <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Наличие ЦП у членов семьи <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Хиджама
Татуаж, пирсинг
Косметологические вмешательства
Стоматологические вмешательства
Оперативные вмешательства, включая гинекологические
Переливание крови
Иглотерапия
Аварийные ситуации на рабочем месте у мед работников
Злоупотребление алкоголя
Жировой гепатоз
Принадлежность к ключевым группам населения (ЛУИН, МСМ, РС, и тд). При необходимости подключить к программам снижения вреда.

<b><u>Физикальное обследование</u></b>
<b><u>Рост Вес</u></b> ЧСС, АД, ЧД; SpO <sub>2</sub>
Желтуха склер и кожи
Лихорадка
болезненность, напряженность живота флюктуация, наличие асцита
Периферические отеки
Телеангиоэктазии
Насыщенный цвет мочи
Ахолия кала
<b><u>Лабораторные данные</u></b>
ОАК, тромбоциты
АСТ, АЛТ, при наличии желтухи – общий и прямой билирубин
Креатинин, СКФ
<b><i>По показаниям:</i></b> ЩФ, ГГТ, МНО, ПТВ, ПТИ, Альбумин,
<b><i>Подтверждение ВГВ:</i></b> HBsAg, anti-HBc IgM, HBeAg, ДНК HBV (колич. тест)
<b><i>Подтверждение ВГД:</i></b> анти-ВГД, РНК ВГД (колич. тест)
<b><i>Подтверждение ВГС:</i></b> анти-ВГС, РНК HCV (качественный тест)
<b><i>Инструментальные исследования:</i></b> УЗИ брюшной полости, транзитная или ультразвуковая эластография печени
<b><i>Неинвазивные тесты:</i></b> APRI, FIB-4

**ПРИЛОЖЕНИЕ 5**

**ИНТЕРПРЕТАЦИЯ МАРКЕРОВ ГЕПАТИТА С**

<b>Маркеры</b>	<b>Определение</b>	<b>Интерпретация</b>
anti-HCV суммарные	Антитела к вирусу гепатита С суммарные	Антитела к ВГС обычно определяются спустя 6-8 недель после инфицирования. В единичных случаях позже. <u>Отрицательный результат</u> не исключает возможность недавнего инфицирования ВГС. <u>Положительный результат</u> может свидетельствовать об остром или хроническом гепатите С. Данное исследование не позволяет различить острый и хронический гепатит, а также стадию выздоровления после гепатита С. Антитела к ВГС необходимо определять у всех пациентов с незначительным повышением активности трансаминаз и у людей, относящихся к группе риска
анти-HCV IgM	Антитела Ig класса М к ВГС	Антитела класса IgM к антигенам вируса гепатита С. Anti-HCV IgM могут определяться в крови уже через 4-6 недель после инфицирования, их концентрация быстро достигает максимума. <u>Положительный результат</u> свидетельствует об остром гепатите С.
анти-HCV IgG	Антитела Ig класса G к ВГС	<u>Положительный результат</u> может свидетельствовать о перенесенном остром гепатите С или хроническом гепатите С. <u>Отрицательный результат</u> свидетельствует о том, что инфицированности или перенесенной инфекции гепатитом С не выявлена.
core HCV Ag	Core антиген ВГС	Обнаружение антигена указывает на выявление виремии.
РНК HCV (+) при анти-HCV, IgM и IgG (+)	РНК HCV обнаружен	<u>Положительный результат</u> свидетельствует о репликации вируса HCV. Необходимо определять при наличии анти-HCV IgM и IgG. Показано для: <ul style="list-style-type: none"> <li>● новорожденных, рожденных от матерей больных ВГС: ИФА у них не может использоваться до 18 месяцев, так как в крови могут определяться материнские антитела;</li> <li>● лиц со сниженным иммунным статусом, выработка антител к вирусу не обнаруживаются у них из-за сопутствующих заболеваний или других состояний (ВИЧ-инфекция, постоянный гемодиализ).</li> </ul>
РНК HCV (-) при анти-HCV IgG (+)	РНК HCV не обнаружен	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Выздоровление после перенесенного гепатита С (пастинфекция).</li> <li>● Ложноположительный результат ИФА.</li> <li>● Низкий уровень виремии (ниже определяемого уровня).</li> <li>● Интермиттирующая виремия.</li> <li>● Пассивно приобретенные антитела во время гемотрансфузии.</li> <li>● Пассивно приобретенные ребенком антитела матери.</li> </ul>

**Характеристика препаратов прямого противовирусного действия на HCV**

Схемы пангенотипных комбинаций препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) одобрены Управлением по контролю качества за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) и включают комбинированные препараты:

- софосбувир/велпатасвир;
- софосбувир/даклатасвир;
- софосбувир/велпатасвир/воксилапревир;
- глекапревир/пибрентасвир.

Эти схемы обеспечивают высокий терапевтический эффект по всем шести основным генотипам ВГС, в том числе в сочетании с циррозом печени или ВИЧ-инфекцией. Кроме того, рассмотрена комбинация софосбувир/даклатасвир в качестве пангенотипной схемы, которая широко используется в странах с низким и средним уровнем дохода (СНСД).

Продолжающееся существенное снижение стоимости ПППД дало возможность для активного развертывания программ лечения в ряде стран СНСД в том числе стало доступно и в нашей стране.

**Классификация ПППД для лечения ВГС**

<b>Ингибиторы (протеазы) NS3/4A</b>	<b>Ингибиторы NS5A</b>	<b>Ингибитор полимеразы NS5B (нуклеотидный аналог)</b>	<b>Ингибитор полимеразы NS5B (нуклеозидный аналог)</b>
Глекапревир Воксилапревир Гразопревир Паритапревир Симепревир	Даклатасвир Велпатасвир Ледипасвир Омбитасвир Пибрентасвир Элбасвир	Софосбувир	Дасабувир

**Софосбувир/велпатасвир**

Софосбувир/велпатасвир – это комбинированный препарат с фиксированной дозой (КПФД) включающий нуклеотидный пангенотипический ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B и пангенотипный ингибитор NS5A вируса гепатита С. Препарат был одобрен на уровне FDA и EMA в 2016 г. В клинических испытаниях он продемонстрировал высокую эффективность при ВГС-инфекции генотипах 1–6, при коинфекции ВИЧ/ВГС, у лиц, употребляющих инъекционные наркотики, получающих опиоидную заместительную терапию (ОЗТ) и у лиц с компенсированным и декомпенсированным циррозом печени.

**Софосбувир/даклатасвир**

Даклатасвир – ингибитор NS5A, который был оценен в комбинации с софосбувиром, был одобрен для применения на уровне EMA в 2014 г. и FDA в 2015 г. В клинических испытаниях показана высокая эффективность комбинации даклатасвира и софосбувира при инфекциях с генотипами 1–4 у лиц с декомпенсированным поражением печени, при состояниях после трансплантации печени и при коинфекции ВИЧ/ВГС. Недавно полученные данные демонстрируют, что комбинация софосбувир/ даклатасвир также эффективна при инфекциях с генотипами 5 и 6 (демонстрационный проект организации «Врачи без границ» публикация на стадии подготовки).

### **Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир**

Комбинация софосбувир/велпатасвир/воксилапревир в общем плане рекомендуется для повторного лечения лиц с ВГС, которым ранее назначали ПППД, но терапия была безуспешной. Однако в некоторых странах с высоким уровнем дохода (СВД) этот комбинированный препарат также назначают для первичного лечения лиц с ВГС. В двух клинических испытаниях комбинации софосбувир/велпатасвир/воксилапревир более 300 лиц (46% с циррозом печени) проходили лечение в течение 12 недель. Тройная комбинация ПППД была высокоэффективна для лиц, которые не достигли ранее УВО при лечении препаратами, содержащими ПППД. Уровни УВО колебались от 93% до 99% с наименьшими значениями среди лиц с ВГС генотипа 3 и циррозом печени.

### **Глекапревир/пибрентасвир**

Глекапревир/пибрентасвир – это КПФД, содержащий пангенотипный ингибитор протеазы NS3/4A в сочетании с пангенотипным ингибитором NS5A. Препарат был одобрен на уровне FDA и EMA в 2017г. В клинических испытаниях глекапревир/пибрентасвир демонстрируют высокую эффективность при инфекциях с генотипами 1–6, при компенсированном циррозе печени, в том числе у лиц с почечной недостаточностью и на терминальных стадиях поражения почек. **Этот препарат противопоказан для лиц с декомпенсированным циррозом (класс С по шкале Чайльда – Пью).**

### **Другие схемы применения ПППД**

В настоящее время накапливаются дополнительные фактические данные, которые в будущем могут указать на пангенотипные свойства других комбинаций ПППД (например, софосбувир/равидасвир) или что уже известные пангенотипные схемы ПППД можно использовать среди более широких групп населения (например, для детей и подростков младше 18 лет).

## **ПРИЛОЖЕНИЕ В**

**Министерство здравоохранения Кыргызской Республики**  
Республиканский центр по контролю за гемоконтактными вирусными гепатитами и ВИЧ  
Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева  
Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения  
квалификации им. С.Б. Даниярова  
Международная высшая школа медицины  
Кыргызско-Российский Славянский Университет им. Б.Н. Ельцина

### **АЛГОРИТМ**

**ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В и D  
в КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ  
(КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ)**

**Бишкек – 2025**

**Клиническая проблема:**

Гемоконтактные вирусные гепатиты В и D в Кыргызской Республике

**Название документа:**

«Алгоритм диагностики и лечения вирусного гепатита В и D в Кыргызской Республике» представлен в «приложении В» Клинического руководства по диагностике и лечению гемоконтактных вирусных гепатитов С, В и D в Кыргызской Республике (КР) для специалистов всех уровней здравоохранения.

**Этапы оказания помощи:**

Первичный, вторичный и третичный уровни здравоохранения.

**Цель создания Алгоритма диагностики и лечения вирусного гепатита В и D в КР**

Обеспечение специалистов алгоритмами и стандартными операционными процедурами по диагностике, лечению и ведению пациентов с вирусным гепатитом В и D.

**Целевые группы**

Семейные врачи, врачи первичного уровня здравоохранения, инфекционисты, гастроэнтерологи, гепатологи, терапевты, организаторы здравоохранения, специалисты, контролирующие качество оказания медицинской помощи (ФОМС).

**Адрес для переписки с рабочей группой:**

Кыргызская Республика,  
г. Бишкек, ул. Логвиненко 8, 720040  
e-mail: rospid@mail.ru

# АЛГОРИТМ И СХЕМЫ ДИАГНОСТИКИ, ВЕДЕНИЯ И ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ с ИНФЕКЦИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ НВВ (клинический протокол)

## 1.1. ОСТРЫЙ ГЕПАТИТ В без ДЕЛЬТА АГЕНТА (ОГВ)

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОГВ

#### Стандартное определение случая «Острый вирусный гепатит» (CDC, 2012)

##### Подозрительный случай

- Острое начало заболевания с любого признака или симптома, соответствующего острому вирусному гепатиту (лихорадка, головная боль, недомогание, анорексия, тошнота, рвота, диарея и боль в животе) **И/ИЛИ**
- желтуха и повышенный уровень АЛТ более 100 МЕ/л.

##### Подтвержденный случай «Острый вирусный гепатит В»

- признаки подозрительного случая **ПЛЮС**
- обнаружение специфических маркеров острой стадии вирусного гепатита В (HBsAg и анти-НВс IgM).

##### Шифр по МКБ 10

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

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

##### Шифр по системе эпиднадзора за ГВГ в КР, 2024

**V17.8.0** Микст: Острый вирусный гепатит В без дельта-агента и острый гепатит С (ОГВ+ОГС)

**V17.8.3** Микст: Острый вирусный гепатит В без дельта-агента на фоне хронического гепатита С (ОГВ+ХГС)

**V17.3** Микст: Острый гепатит В без дельта-агента у ЛЖВ (ОГВ+ВИЧ)

**V17.7** Микст: Острый гепатит В без дельта-агента и острый гепатит С у ЛЖВ (ОГВ+ОГС+ВИЧ)

### Классификация ОГВ по степени тяжести

- легкая;
- средней тяжести;
- тяжелая;
- крайне тяжелая (фульминантная/молниеносная).

### Осмотр больных с ОГВ

- Собрать данные пациента на наличие симптомов и анамнеза болезни и эпидемиологического анамнеза с использованием *Чек-листа по сбору данных*. (Приложение 4);
- Провести общий осмотр кожных покровов на наличие желтушного окрашивания кожи и слизистых оболочек (обратить внимание на внепеченочные знаки: телеангиоэктазии, расширенная венозная сеть, пальмарная эритема);
- Определить ИМТ (измерение роста и массы тела);
- Обследовать органы брюшной полости: оценить размер живота, его форму, участие в акте дыхания; пальпировать и определить границы печени, выявить признаки увеличения и болезненности печени, увеличения селезёнки; определить болезненность в точках пальпации желчного пузыря и поджелудочной железы;

- Пациентам с признаками острой печеночной недостаточности провести оценку степени нарушения сознания и определить стадию комы по шкале Глазго не позднее 30 минут с момента поступления в стационар для своевременного перевода и дальнейшего оказания специализированной помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ);
- Обратить внимание на признаки декомпенсации функции печени и наличие симптомов/признаков цирроза: энцефалопатия, асцит, периферические отеки, геморрагический синдром, в анамнезе пищеводного кровотечения, геморроя для своевременной диагностики осложненного течения заболевания.

### **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОГВ**

- Провести лабораторные исследования следующих показателей:
  - ОАК с тромбоцитами; МНО;
  - АЛТ, общий и прямой билирубин (интерпретация в Приложении 1);
  - Креатинин в сыворотке крови, СКФ;
  - Пациентам с подозрением на острый гепатит с целью дифференциальной диагностики и определения микст-инфицирования провести экспресс-тест или серологическое тестирование методом ИФА/ИХЛА на:
    - ВГА (anti-HAV IgM и IgG);
    - ВГВ (HBsAg и анти-HBc IgM);
    - ВГD (anti-HDV IgM);
    - ВГС (суммарные anti-HCV).

### **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА [WHO 2022, 2024; EASL 2020]:**

- подтвердить ОГВ при обнаружении HBsAg и анти-HBc IgM;
- определять ДНК HBV методом ПЦР только в случаях:
  - отрицательного HBsAg у пациентов с клиникой ОГВ (критерий ранней диагностики);
  - подтвержденного ОГВ (клинико-лабораторно) у беременных женщин в третьем триместре (критерий для подбора ПВТ).

### **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ**

- УЗИ брюшной полости провести (УЗИ-признаки острого гепатита включают следующие изменения печени: увеличение размеров, снижение эхогенности, наличие неоднородности в паренхиме, расширение печеночных желчных протоков, перипортальный отек);
- КТ или МРТ брюшной полости показаны при неясных очаговых изменениях в печени или неопределенных противоречивых данных УЗИ;
- провести электрокардиографию (ЭКГ) у пациентов с любыми отклонениями в работе сердечно-сосудистой системы (изменение сердечного ритма, границ и тонов сердца, выявление шума) с целью предотвращения развития декомпенсации сопутствующей патологии.

### **НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ при остром гепатите В [WHO 2022, 2024; EASL 2020]:**

- определять HBeAg;
- применять неинвазивные тесты APRI, FIB-4 и измерять плотность печени с помощью ультразвуковой сдвиговолновой эластографии или транзientной эластографии (Фиброскан), так как могут наблюдаться ложно высокие показатели.

### ***Примеры формулировки диагноза ОГВ:***

**V16.2** Острый гепатит В без дельта агента с печеночной комой, крайне-тяжелое (фульминантное) течение.

**V16.9** Острый гепатит В без дельта агента, легкой степени тяжести.

**V16.9** Острый гепатит В без дельта агента, средней степени тяжести.

**V16.9** Острый гепатит В без дельта агента, тяжелой степени тяжести.

### ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

- Больные (взрослые и дети) госпитализируются в инфекционную больницу или инфекционное отделение стационара при:
  - средней степени тяжести;
  - тяжелой степени тяжести;
  - крайне тяжелой степени тяжести;
  - наличии тяжелых сопутствующих заболеваний;
  - беременности.
- Пациенты с легкой степенью тяжести ОГВ должны получать лечение по месту жительства у семейного врача, при необходимости – консультация инфекциониста.

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТЕРАПИИ ОГВ

- Рекомендуется отдых, сон, физический и психический покой.
- Симптоматическая и/или интенсивная терапия по показаниям (Приложение 2).
- Необходима хорошо сбалансированная диета с низким содержанием жиров, углеводов и адекватным содержанием белков (Приложение 3).
- Пища должна содержать все необходимые витамины и минералы.
- Рекомендуется избегать потребления алкоголя и наркотиков.
- Проведение дезинтоксикационной терапии пациентам с ОГВ по клиническим показаниям, с учетом степени тяжести заболевания [РФ, 2021].

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ (ПВТ) ОГВ

[WHO 2022; 2024]:

- Назначить ПВТ нуклеозид(т)ными аналогами (НА) пациентам с тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести ОГВ с целью предотвращения развития осложнений и хронизации заболевания:
- использовать НА как препараты выбора при лечении ОГВ (Приложение 8, 9):
  - ✓ энтекавир (ETV) по 0,5 мг 1 раз в сутки.
  - ИЛИ
  - ✓ тенофовир дизопроксила фумарат (TDF) в дозе 300 мг 1 раз в сутки.
  - ИЛИ
  - ✓ тенофовир алафенамид (TAF) в дозе 25 мг 1 раз в сутки.
- продолжать лечение нуклеозидами/нуклеотидами до подтверждения клиренса (исчезновения) HBsAg и как минимум еще один год.

### НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ [WHO 2022; 2024]:

- использовать при ОГВ интерфероны и ПЕГ-ИФН из-за повышенного риска некро-воспалительного процесса в печени.

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН с ОГВ

[WHO 2024, EASL 2023]:

- Беременным женщинам с уровнем ДНК HBV выше 200 000 МЕ/мл **ИЛИ** с положительным результатом на HBsAg следует начинать противовирусную профилактику TDF на 24–28 неделе беременности и продолжать её до 12 недель

- после родов. После завершения профилактического приёма TDF следует проводить мониторинг АЛТ и ДНК HBV (количественный тест);
- Грудное вскармливание детей, рожденных от матерей с ОГВ независимо от приема TDF;
  - Отложить грудное вскармливание матерям с определяемой ДНК HBV, имеющим трещины сосков и/или при наличии язвы в полости рта у ребёнка;
  - Назначить ПВТ TDF в случаях:
    - тяжелой, крайне тяжелой степени тяжести (повышение МНО);
    - затяжном течении – сохранении желтухи более 4 недель;
    - острой фульминантной печеночной недостаточности.
  - Консультация акушер-гинеколога.
  - Естественное родоразрешение, т.к. кесарево сечение не снижает риск передачи HBV от матери ребенку.
  - Кесарево сечение рекомендовано беременным женщинам с положительным HBsAg и высоким титром ДНК HBV ( $10^6$  и выше МЕ/мл), которые не получали ПВТ во время беременности.

### **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАБЛЮДЕНИЮ НА УРОВНЕ ПМСП БОЛЬНЫХ ПЕРЕНЕСШИХ ОГВ**

- Пациент наблюдается семейным врачом (консультация инфекциониста – по необходимости);
- Осмотр и контроль активности АЛТ (определение уровня билирубина – только при наличии желтухи) проводятся через 10 дней после выписки из стационара или завершения амбулаторного лечения

#### ***При контроле:***

- если активность АЛТ выше уровня, чем при выписке, необходимо:
  - исключить другую этиологию гепатита (другие вирусы гепатитов, алкогольное, токсическое и др. воздействие) с использованием дополнительных методов исследования (дифференциальная диагностика в разделе «Дифференциальная диагностика гемоконтактных вирусных гепатитов»);
  - изучить приверженность к соблюдению режима и требований по питанию;
  - решить вопрос о тактике ведения, лечения и сроках нетрудоспособности по состоянию пациента.
- при нормальных показателях АЛТ или снижении АЛТ ниже уровня, зафиксированного при выписке, рекомендуется:
  - соблюдение щадящего режима и ограничения в питании, исключения токсической нагрузки;
  - можно приступить к учёбе/работе при условии хорошего самочувствия;
  - освобождаются от занятий спортом, физкультурой и тяжёлой физической нагрузки на 6 мес.
- Противопоказаны профилактические прививки, кроме столбнячного анатоксина и вакцины для профилактики бешенства на 1 месяц от момента выписки из стационара или окончания амбулаторного лечения;
- Контроль АЛТ, HBsAg через 6 мес от начала заболевания и при:
  - положительном результате HBsAg подать экстренное извещение в течение 12 часов после выявления (по МКБ-10 B18.1), определить фазу хронической инфекции, вызванной ВГВ и ведение согласно соответствующим рекомендациям;
  - отрицательном результате HBsAg повторно обследовать через 3 месяца HBsAg и anti-HBs (при доступности): при повторном отрицательном результате HBsAg и

титре anti-HBs выше 10 мМЕ/л констатировать «Разрешенный острый вирусный гепатит В без дельта агента, пастификация (HBsAg (-), anti-HBs \_\_\_ мМЕ/л)»;

- При разрешенном вирусном гепатите В без дельта агента (пастификация):
  - пациент, НЕ получавший ПВТ подлежит снятию с учета;
  - пациенту, получавшему ПВТ, продолжить прием ПВТ еще один год и по завершению терапии обследовать HBsAg и anti-HBs; при отрицательном результате HBsAg и титре anti-HBs выше 10 мМЕ/л подлежит снятию с учета.

## 1.2. ХРОНИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В

### Шифр по МКБ-10.

#### В18.1. Хронический гепатит В без дельта агента.

#### Шифр по системе эпиднадзора за ГВГ в КР, 2024

**В18.8.0** Микст: Хронический вирусный гепатит В без дельта-агента и хронический гепатит С (ХГВ+ХГС)

**В18.3** Микст: Хронический вирусный гепатит В без дельта-агента у ЛЖВ (ХГВ+ВИЧ)

**В18.6** Микст: Хронический вирусный гепатит В без дельта-агента и хронический вирусный гепатит С у ЛЖВ (ХГВ+ХГС+ВИЧ)

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ [WHO 2024].

#### Классификация инфекции, вызванной ВГВ без дельта агента.

Фазы	По наличию фиброза (по METAVIR)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• HBeAg-положительная хроническая ВГВ-инфекция</li> <li>• HBeAg-положительный хронический гепатит В</li> <li>• HBeAg-негативная хроническая ВГВ-инфекция</li> <li>• HBeAg-негативный хронический гепатит В</li> <li>• HBsAg- негативная фаза.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Без фиброза F0.</li> <li>• С фиброзом F1 (<math>\leq 7,0</math> кПа – ТЭ и УЭ*).</li> <li>• С фиброзом F2 (7,1-8,0 кПа – ТЭ и УЭ).</li> <li>• С фиброзом F3 (8,0-12,4 кПа – ТЭ и 8,1-11,5 кПа - УЭ).</li> <li>• С фиброзом F4 (<math>\geq 12,5</math> кПа– ТЭ и <math>\geq 11,6</math> кПа - УЭ).</li> </ul>

Примечание: \* ТЭ- транзиентная эластография (Фиброскан) и УЭ - ультразвуковая эластография.

**Фазы инфекции, вызванной ВГВ не обязательно являются последовательными и характеризуются следующими критериями:**

- присутствием или отсутствием в крови больного HBeAg;
- уровнем виремии (ДНК HBV);
- степенью активности АЛТ;
- наличием или отсутствием элементов воспаления и/или фиброза в печени.

**Фаза 1: HBeAg-положительная хроническая ВГВ-инфекция** (ранее известная как «Иммунотолерантная фаза»). Характеризуется наличием HBeAg в сыворотке, очень высоким уровнем ДНК HBV и активностью АЛТ ниже уровня верхней границы нормы (ВГН) в соответствии с пороговыми значениями. В печени наблюдается минимальное или полное отсутствие воспалительно-некротических изменений и фиброза. Однако высокий уровень ДНК HBV и наличие клональных гепатоцитов указывают на гепатоканцерогенез на ранней стадии инфекции. Эта фаза чаще всего встречается у лиц, инфицированных перинатально, и ассоциируется с сохраненной HBV-специфической Т-клеточной функцией, по крайней мере, до юного возраста. Спонтанное снижение уровня HBeAg на

этой стадии происходит редко. Пациенты на данном этапе инфекции высококонтагиозны из-за высокого уровня ДНК HBV.

**Фаза 2: HBeAg-положительный хронический гепатит В** (ранее известный как иммуноактивная фаза) характеризуется наличием HBeAg в сыворотке, высоким уровнем ДНК HBV и повышенной активностью АЛТ. В печени наблюдаются умеренные или выраженные воспалительно-некротические изменения, а также признаки быстро прогрессирующего фиброза. Эта фаза наступает через несколько лет после первой стадии и чаще всего встречается у лиц, инфицированных в зрелом возрасте. Исход этой фазы может быть различным: большинство пациентов могут достичь сероконверсии HBeAg, подавления ДНК HBV и перехода в HBeAg-негативную фазу инфицирования. У некоторых пациентов развивается HBeAg-негативная хроническая ВГВ-инфекция.

**Фаза 3: HBeAg-отрицательная хроническая ВГВ-инфекция** (ранее известная как неактивный ХГВ, неактивное носительство) характеризуется наличием антител к HBeAg (анти-HBe), неопределяемым или низким уровнем ДНК HBV (менее 2000 МЕ/мл) и нормальной активностью АЛТ. У некоторых пациентов наблюдается уровень ДНК HBV выше 2000 МЕ/мл (как правило, ниже 20 000 МЕ/мл) при стабильной нормальной активности АЛТ, минимальные воспалительно-некротические изменения и минимальные проявления фиброза. У большинства таких пациентов риск развития цирроза или гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) очень низок, если болезнь останавливается на этой фазе, но чаще болезнь переходит в хроническую стадию. Элиминация HBsAg и сероконверсия к анти-HBs могут происходить спонтанно в 1–3 % случаев в год. Обычно в сыворотке обнаруживается низкий уровень HBsAg (<1000 МЕ/мл).

**Фаза 4: HBeAg-отрицательный хронический гепатит В** (ранее известный как HBeAg-негативный ХГВ, иммунное ускользание) характеризуется отсутствием HBeAg в сыворотке и наличием анти-HBe, а также стойким или колеблющимся уровнем сывороточной ДНК HBV в средних и высоких пределах, наряду с постоянной или периодически повышенной активностью АЛТ. Гистологически наблюдаются воспалительно-некротические изменения и фиброз. Длительные спонтанные ремиссии при HBeAg-негативном хроническом гепатите В (ХГВ) встречаются редко.

**Фаза 5: HBsAg-отрицательная фаза (окультный гепатит).** В этой фазе HBsAg в сыворотке не определяется, присутствуют антитела к HBcAg (анти-HBc IgG) и, возможно, к HBsAg (анти-HBs). В редких случаях отсутствие HBsAg может быть связано с недостаточной чувствительностью анализа, используемого для его выявления. У пациентов в этой фазе активность АЛТ нормальная, а ДНК HBV в сыворотке обычно, но не всегда, не определяется. Однако ДНК HBV (cccDNA) может часто обнаруживаться в биоптатах печени. Если элиминация HBsAg происходит до развития цирроза печени, прогноз улучшается: риск цирроза, декомпенсации и ГЦК снижается, и прогноз становится более благоприятным. Однако если цирроз развивается до исчезновения HBsAg, сохраняется высокий риск ГЦК, поэтому требуется длительное наблюдение для своевременного выявления ГЦК. Иммуносупрессия может привести к реактивации HBV у таких пациентов.

#### Характеристика других состояний инфекции, вызванной ВГВ

Дефиниции	Характеристика
Реактивация	Повышение уровня ДНК HBV по сравнению с исходным характерно при иммуносупрессивной терапии у лиц с anti-HBcor (+) и HBsAg отрицательным статусом, у которых наблюдается серореверсия, то есть отрицательный HBsAg становится положительным.
Обострение гепатита	Повышение уровня АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с исходным значением.

<b>Вирусологический прорыв</b>	У пациента, соблюдающего режим противовирусной терапии (ПВТ), после достижения вирусологического ответа наблюдается 10-кратное увеличение уровня ДНК HBV (>1 log).
<b>Разрешенный ВГВ, пастификация</b>	У пациента, ранее имевшего HBsAg и признаки гепатита, наблюдается его устойчивая потеря, неопределяемый уровень ДНК HBV, а также отсутствие клинических и гистологических признаков гепатита.

### Характеристика фаз инфекции, вызванной ВГВ

Фазы / Показатели	HBeAg-положительная		HBeAg-негативная		HBsAg-негативная фаза (окультный гепатит)
	хроническая ВГВ-инфекция	хронический гепатит В	хроническая ВГВ-инфекция	хронический гепатит В	
HBsAg	Положительный	Положительный	Положительный	Положительный	Отрицательный
HBeAg	Положительный	Положительный	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный
ДНК HBV (МЕ/мл)	$\geq 10^8$	$10^4 - 10^7$	>2000 (ниже 20 000 МЕ/мл)	$10^4 - 10^7$	ДНК HBV в сыворотке не всегда обнаруживается. Положительный cccDNA в биоптатах печени.
Активность АЛТ	< ВГН	Повышена (постоянно или периодически)	< ВГН	Повышена (постоянно или периодически)	< ВГН
Гистология печени	Нет или минимальное некровоспаление, минимальные проявления фиброза	Умеренное или выраженное некровоспаление, признаки быстро прогрессирующего фиброза	Нет или минимальное некровоспаление, минимальные проявления фиброза	Умеренное или выраженное некровоспаление, признаки быстро прогрессирующего фиброза	Наличие некровоспаления, признаков фиброза

### Осмотр больных с хронической инфекцией, вызванной ВГВ

- Собрать данные пациента на наличие симптомов и данных анамнеза болезни и эпидемиологического анамнеза с использованием *Чек-листа по сбору данных*. (Приложение 4);
- Провести общий осмотр кожных покровов на наличие желтушного окрашивания кожи и слизистых оболочек (обратить внимание на внепеченочные знаки: телеангиоэктазии, расширенная венозная сеть, пальмарная эритема);
- Определить ИМТ (измерение роста и массы тела);
- Обследовать органы брюшной полости: оценить размер живота, его форму, участие в акте дыхания; пальпировать и определить границы печени, выявить признаки увеличения и болезненности печени, увеличения селезёнки; определить болезненность в точках пальпации желчного пузыря и поджелудочной железы;
- Пациентам с признаками острой печеночной недостаточности провести оценку степени нарушения сознания и определить стадию комы по шкале Глазго не позднее 30 минут с момента поступления в стационар для своевременного перевода и дальнейшего оказания специализированной помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ);

- Обратить внимание на признаки декомпенсации функции печени и наличие симптомов/признаков цирроза: энцефалопатия, асцит, периферические отеки, геморрагический синдром, в анамнезе пищеводного кровотечения, геморроя для своевременной диагностики осложненного течения заболевания.

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ [WHO 2024]

#### Пациентов с положительным HBsAg обследовать на:

- ОАК с тромбоцитами;
- АЛТ, АСТ;
- общий и прямой билирубин при наличии желтухи;
- креатинин, рСКФ;
- анти-HBc IgM;
- HBeAg;
- ПЦР ДНК HBV (количественный анализ);
- анти-HDV IgG.

#### НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ:

- Проводить генотипирование HBV для рутинного тестирования или последующего наблюдения и обследования.

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

- УЗИ брюшной полости провести (УЗИ-признаки хронического гепатита включают следующие изменения печени: увеличение размеров, повышение эхогенности, наличие неоднородности в паренхиме и др);
- КТ или МРТ брюшной полости показаны при неясных очаговых изменениях в печени или неопределенных противоречивых данных, полученных при УЗИ брюшной полости;
- При доступности, ультразвуковую сдвиговолновую эластографию печени (УЭ) или транзитную эластографию (ТЭ).

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОЦЕНКЕ ПЛОТНОСТИ ПЕЧЕНИ [WHO 2024]:

- Оценить стадию фиброза с помощью сывороточных биомаркеров, в частности, APRI (индекс соотношения аспартатаминотрансферазы (АСТ) и тромбоцитов), который является недорогим и надежным панелью биомаркеров.
- При повышенном значении APRI рекомендуется определить стадию фиброза с помощью ультразвуковой сдвиговолновой эластографии печени или транзитной эластографии (при доступности), с учётом пороговых значений фиброза для пациентов с ВГВ.
- Признаки значительного фиброза ( $\geq F2$ ) основываются на показателе APRI  $>0.5$  или значении транзитной эластографии  $>7,0$  кПа.
- Использовать пороговые значения фиброза для ВГВ при оценке фиброза ультразвуковой сдвиговолновой эластографией печени (УЭ)<sup>39</sup> или транзитной эластографией, Фиброскан (ТЭ)<sup>40</sup>.

#### Пороговые значения фиброза при измерении ультразвуковой сдвиговолновой эластографией печени (УЭ)

	F0-1	F2	F3	F4
--	------	----	----	----

<sup>39</sup> Martonik D, Wandałowicz A, Supronowicz Ł, Panasiuk A, Parfieniuk-Kowerda A, Flisiak R. Shear-wave elastography for evaluation of hepatic stiffness in chronic viral hepatitis B and C. Clin Exp Hepatol. 2023 Jun;9(2):179-186. doi: 10.5114/ceh.2023.129112. Epub 2023 Jun 30. PMID: 37502433; PMCID: PMC10369658.]

<sup>40</sup> Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology 2005; 128: 343-350.

ВГВ	≤7,0 кПа	7,1-8,0 кПа	8,1-11,5 кПа	≥ 11,6 кПа
-----	----------	-------------	--------------	------------

Для транзитной эластографии (FibroScan) рекомендуется следующая градация стадии фиброза

	<b>F0-1</b>	<b>F2</b>	<b>F3</b>	<b>F4</b>
ВГВ (ВОЗ, 2024)	≤7,0 кПа	7,1-8,0 кПа	8,1-11,9 кПа	≥ 12,0-14,0 кПа

#### Примеры формулировки диагноза ХГВ:

- В18.1. Хроническая HBeAg-положительная ВГВ-инфекция без дельта агента, без фиброза или с фиброзом (F\_\_ kPa, \_\_ АЛТ, ДНК HBV \_\_\_\_ МЕ/мл);
- В18.1. Хронический HBeAg-положительный гепатит В без дельта агента с фиброзом (F\_\_ kPa, \_\_ АЛТ, ДНК HBV \_\_\_\_ МЕ/мл);
- В18.1. Хроническая HBeAg-негативная ВГВ-инфекция без дельта агента, без фиброза или с фиброзом (F\_\_ kPa, \_\_ АЛТ, ДНК HBV \_\_\_\_ МЕ/мл);
- В18.1. Хронический HBeAg-негативный гепатит В без дельта агента, с фиброзом (F\_\_ kPa, \_\_ АЛТ, ДНК HBV \_\_\_\_ МЕ/мл);
- В18.1. Оккультный гепатит (HBsAg- негативная фаза) без или с фиброзом (F\_\_ kPa, \_\_ АЛТ, ДНК HBV \_\_\_\_ МЕ/мл);

#### ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Больные (взрослые и дети) с ХГВ госпитализируются в гастроэнтерологическое/гепатологическое/терапевтическое/детское или инфекционное отделение стационара/инфекционную больницу при ухудшении общего состояния с появлением желтухи и повышении активности АЛТ выше ВГН (3 и более) и/или снижении уровня протромбинового индекса (ПТИ), повышении международного нормализованного отношения МНО

#### ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАЗЫ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВГВ [ВОЗ, 2024]

Фазы	Тактика	Примечание
Хроническая ВГВ-инфекция (HBeAg-положительная и HBeAg-отрицательная) (отсутствие признаков хронического гепатита)	<b>Наблюдение</b> (мониторинг HBsAg, HBeAg, ДНК HBV, АЛТ, оценка фиброза)	Рассмотреть ПВТ при риске: ГЦК, реактивации ВГВ, передачи вируса гепатита В и наличии внепеченочных проявлений
Хронический гепатит (HBeAg-положительный и HBeAg-отрицательный) Цирроз печени	<b>Начать</b> противовирусную терапию	Показания к ПВТ
HBsAg-негативная (оккультный гепатит)	Никаких вмешательств. Информировать пациентов о риске реактивации ВГВ	В случае иммуносупрессии начать ПВТ

#### ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ХГВ [WHO 2024].

##### Основная цель противовирусной терапии (ПВТ)

- Основная конечная цель всех стратегий ПВТ – индукция длительного подавления уровня ДНК HBV, элиминация (исчезновение) HBsAg и появление anti-HBs свыше 10 мМЕ/л.
- Желаемая цель ПВТ – достижение стойкого биохимического ответа (нормализация АЛТ), который достигается длительным подавлением репликации ВГВ.
- Дополнительной целью ПВТ является профилактика реактивации гепатита В и профилактика передачи вируса от матери ребенку.

**ПОКАЗАНИЯ к ПВТ:** всем взрослым и подросткам в возрасте  $\geq 12$  лет, в том числе беременным, девушкам и женщинам репродуктивного возраста при хроническом гепатите В (HBeAg-положительный и HBeAg-отрицательный) с:

1. значительным фиброзом ( $\geq F2^{41}$ ), основанный на показателе APRI  $> 0,5$  или значении транзитной эластографии  $> 7$  кПа **независимо от уровня ДНК HBV или АЛТ**

**ИЛИ**

2. ДНК HBV  $> 2000$  МЕ/мл и уровне АЛТ выше ВГН<sup>42</sup> как минимум два раза с интервалом в 6 - 12 месяцев

**ИЛИ**

3. нижеследующих критериях **независимо от показателя APRI или уровня ДНК HBV или АЛТ:**

- коинфекции с ВИЧ, или HDV или HCV;
- семейном анамнезе рака или цирроза печени;
- подавлении иммунитета (например, длительное применение стероидов, трансплантация органов или стволовых клеток);
- сопутствующих заболеваниях (диабет или НАЖБП, связанная с метаболическим синдромом<sup>43</sup>);
- внепеченочных проявлениях (например, гломерулонефрит или васкулит);

**ИЛИ**

4. при отсутствии доступа к анализу ДНК HBV, длительно сохраняющийся повышенный уровень АЛТ (выявление двух эпизодов подъема выше ВГН в течение 6–12 месяцев) независимо от показателя APRI [WHO 2022, 2024].

**Обследовать на другие причины заболевания печени (HCV или HDV, токсическое поражение печени, неалкогольный жировой гепатоз, аутоиммунное заболевание печени и др) при ДНК HBV  $< 2000$  МЕ/мл, но с повышенным уровнем АЛТ;**

**ОТЛОЖИТЬ ПВТ** терапию пациентам независимо от HBeAg-статуса и возраста без клинических признаков цирроза (или с отсутствием ЦП на основе индекса APRI  $\leq 1.0$  для взрослых), со **стабильно нормальными уровнями АЛТ и** низкими уровнями репликации ДНК HBV (уровень ДНК HBV  $< 2000$  МЕ/мл) при отсутствии вышеуказанных показаний;

**НАЗНАЧЕНИЕ ПВТ [WHO 2024]:**

<sup>41</sup> Пороги неинвазивных тестов (APRI и транзитная эластография) для диагностики значительного фиброза или цирроза печени и рекомендации по лечению основаны на экстраполяции данных взрослых и **еще не полностью проверены для подростков и детей.**

<sup>42</sup> ВГН для АЛТ была определена как  $< 30$  ЕД/л для мужчин и  $19$  ЕД/л для женщин. Повышенный уровень АЛТ может нормализоваться во время беременности и поэтому не является хорошим маркером для принятия решения о долгосрочном лечении во время беременности. Беременные женщины должны пройти повторное обследование после родов.

<sup>43</sup> Критерии метаболического синдрома (МС) (при наличии любых 3 критериев из перечисленных ниже диагностируется МС):

1. абдоминальное ожирение: окружность талии (ОТ)  $> 80$  см у женщин,  $OT > 94$  см у мужчин;
2. повышенный уровень артериального давления:  $> 130/85$  мм рт. ст. или прием антигипертензивной терапии пациентом с артериальной гипертензией в анамнезе;
3. повышенный уровень гликемии натощак:  $> 6,1$  ммоль/л (100 мг/дл) и  $> 7,8$  ммоль/л через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста или прием сахароснижающей терапии.
4. уровень триглицеридов  $> 1,7$  ммоль/л (150 мг/дл) или медикаментозная терапия гипертриглицеридемии;
5. снижение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП):  $< 1,0$  ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин,  $< 1,3$  ммоль/л (50 мг/дл) у женщин или медикаментозная терапия дислипидемии;

- В качестве предпочтительных схем назначить аналоги нуклеоз(т)идов: энтекавир (ETV) или тенофовир дизопроксила фумарат (TDF) (Приложение 8, 9);
- В качестве альтернативных схем рекомендуются тенофовир + ламивудин (ЗТС) или тенофовир + эмтрицитабин (FTC) (когда монотерапия тенофовиром недоступна);
- В следующих случаях препаратами выбора являются энтекавир (ETV) или тенофовир алафенамид (ТАФ):
  - ✓ возраст > 60 лет;
  - ✓ заболевания костей;
  - ✓ длительный прием стероидов или других лекарств, влияющих на кости;
  - ✓ переломы из-за повышенной хрупкости костей;
  - ✓ установленный остеопороз;
  - ✓ лицам с нарушенной функцией почек.
- Информировать пациентов относительно ПВТ (вероятные преимущества и побочные эффекты), о необходимости долгосрочного лечения и готовности следовать ему, а также о необходимости находиться под наблюдением, как во время лечения, так и в период отсутствия лечения;
- Разъяснить значение абсолютной приверженности к лечению, как для его эффективности, так и для снижения риска развития лекарственной устойчивости. Проинформировать о том, что внезапное прерывание лечения может ускорить развитие острой печеночной недостаточности, а также ознакомить пациента с финансовыми аспектами терапии.

**НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ** применение аналогов нуклеозидов с низким генетическим барьером резистентности (ламивудин, адефовир или телбивудин), которые могут привести к лекарственной устойчивости.

#### **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МОНИТОРИНГУ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПВТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОТВЕТА [WHO 2024]:**

- Прием энтекавира или тенофовира продолжать независимо от активности АЛТ в случае стойкой виремии низкого уровня (<2000 МЕ/мл);
- для лиц с **вирусологическим прорывом** рассмотреть одну из двух стратегий:
  - перейти на другой противовирусный препарат с высоким барьером устойчивости
  - ИЛИ
  - добавить второй противовирусный препарат, у которого отсутствует перекрестная устойчивость, на основании индивидуального мультидисциплинарного решения.

#### **РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ОСТАНОВКИ И ВОЗОБНОВЛЕНИЯ ПВТ [WHO 2024]:**

- Использовать НА длительно, фиксированным курсом до достижения конечных точек, применимых для остановки ПВТ:
    - подтвержденный клиренс HBsAg и как минимум еще один год консолидирующей терапии, независимо от исходного статуса HBeAg;
    - у пациентов с **HBeAg-положительным** ХГВ без ЦП после стабильной сероконверсии HBeAg и неопределяемого уровня ДНК HBV, продолжить лечение как минимум еще один год после завершения основного курса;
    - у пациентов с **HBeAg-негативным** ХГВ без ЦП при длительном неопределяемом уровне ДНК HBV ( $\geq 3$  лет) при условии тщательного последующего мониторинга.
  - **Возобновление ПВТ** после остановки терапии НА при наличии устойчивых признаков реактивации:
    - HBsAg или HBeAg становятся вновь положительными;
- И**

- повышается уровень АЛТ или ДНК HBV становится обнаруживаемой.

## **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ И ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ В ОТДЕЛЬНЫХ ГРУППАХ**

### **Медицинские работники [EASL 2023, WHO 2024]:**

- Медицинским работникам с HBsAg-положительным статусом при ДНК HBV > 2000 МЕ/мл назначить НА для снижения уровня ДНК HBV до достижения неопределяемого уровня, по крайней мере <2000 МЕ/мл.;
- Проводить тщательный мониторинг соблюдения режима лечения и его эффективности для специалистов, проводящих инвазивные процедуры;
- Соблюдать длительность ПВТ и проводить оценку эффективности в соответствии со стандартами настоящего руководства;
- Не лишать медицинских работников, инфицированных вирусом гепатита В (хирурги, стоматологи, гинекологи и т.д.), права работать с инвазивными процедурами.

### **Женщины репродуктивного возраста [EASL 2023, WHO 2024].**

- Наличие хронической ВГВ-инфекции **не является противопоказанием** для наступления беременности, естественного родоразрешения и грудного вскармливания;
- Женщине, планирующей беременность с ХГВ без выраженного фиброза (F0-1), следует отложить ПВТ до рождения ребенка;
- Женщине в первом триместре беременности, независимо от предшествующего статуса вакцинации против гепатита В, следует проводить скрининг на HBsAg;
- Беременным женщинам с ВГВ инфекцией, не получающим ПВТ, при уровне ДНК HBV выше 200 000 МЕ/мл **ИЛИ** положительном результате на HBeAg следует начинать противовирусную профилактику TDF на 24–28 неделе беременности и продолжать ее до 12 недель после родов;
- Беременным женщинам с ХГВ независимо от срока гестации рекомендуется:
  - назначить TDF;
  - в случае изначального приема TDF, следует продолжить указанный препарат;
  - в случае приема Энтекавира перейти на TDF.
- Проводить естественное родоразрешение, т.к. кесарево сечение не снижает риск передачи HBV от матери ребенку;
- Кесарево сечение рекомендовано беременным женщинам с положительным HBeAg и высоким титром ДНК HBV ( $10^6$  и выше МЕ/мл), которые не получали ПВТ во время беременности.

### **Дети, рожденные от HBsAg-положительных женщин [EASL 2023, WHO 2024].**

- Рекомендации по неонатальной иммунопрофилактике для предотвращения перинатальной передачи ВГВ различаются в зависимости от HBsAg-статуса матери и массы тела ребенка при рождении.
- При введении вакцины против ВГВ при рождении и любых доз вакцины против ВГВ новорожденному в возрасте до 6 недель следует использовать одноантигенную (моновалентную) вакцину против гепатита В.
  - Всем младенцам, рожденным от HBsAg-положительных женщин, ввести первую дозу вакцины против гепатита В и иммуноглобулин против HBV (HBIG) 100 МЕ внутримышечно, как можно скорее, желательно в течение 24 часов после рождения. Их следует назначать независимо от массы тела ребенка при рождении или противовирусной терапии матери. За первой дозой вакцины при рождении следует

вести две или три дополнительные дозы для завершения серии первичной иммунизации;

- Грудное вскармливание детей, рожденных от HBsAg-положительных матерей независимо от приема ПВТ (TDF).
- Грудное вскармливание детей, рожденных от матерей, получавших TDF, безопасно, за исключением случаев, когда у матерей с определяемой ДНК HBV имеются трещины сосков и/или у ребенка язвы полости рта.
- Для младенцев с массой тела менее 2000 граммов доза вакцины, введенная при рождении, не засчитывается в серию прививок. Ребенок должен **получить еще одну дозу вакцины против ВГВ через месяц после рождения** и завершить полный курс вакцинации против гепатита В согласно национальным стандартам.
- Обследовать в 24 месяцев жизни на АЛТ, ОАК с тромбоцитами, HBsAg, анти-HDV суммарный на уровне ПМСП. При обнаружении HBsAg наблюдение и мониторинг как при хроническом гепатита В с или без дельта агента.

#### **Ко-инфекции с другими вирусами [EASL 2023, WHO 2024].**

- Всем пациентам с ХГВ проводить скрининг на ВГС-инфекцию (anti-HCV).
- Пациентам с ВГВ и ВГС **начинать одновременно НА и ПППД**, так как коинфекция ускоряет прогрессирование заболевания и повышает риск ГЦК.
- Пациентам ВГВ/ВИЧ следует начинать АРТ на основе TDF или TAF, независимо от количества клеток CD4+.

#### **Пациенты, получающие иммуносупрессивную и химиотерапию [EASL 2017, WHO 2024].**

Во время иммуносупрессивной терапии, применяемой в лечении аутоиммунных и онкологических заболеваний, а также при проведении трансплантации костного мозга или солидных органов, имеется риск реактивации хронической HBV-инфекции.

- Всем кандидатам на иммуносупрессивную терапию и химиотерапию следует пройти тест на маркеры ВГВ перед началом терапии. В случае отрицательного результата скрининга показана вакцинация против ВГВ;
- HBsAg-положительным пациентам с ХГВ, получающим иммуносупрессивную терапию или химиотерапию, следует назначить ETV, TAF или TDF;
- При высоком риске реактивации ВГВ (включая трансплантацию стволовых клеток или лечение ритуксимабом в онкогематологических условиях) показан профилактический прием ETV, TAF или TDF в течение как минимум 18 месяцев после прекращения иммуносупрессии. Наблюдение должно продолжаться не менее 12 месяцев после отмены профилактики;
- При умеренном или низком риске реактивации ВГВ контроль за HBsAg и/или ДНК ВГВ должен проводиться каждые 1–3 месяца в течение и после иммуносупрессии. Лечение ETV, TDF или TAF начинают в случае сероконверсии HBsAg или обнаружения ДНК ВГВ.

#### **Пациенты на гемодиализе и реципиенты почки [EASL 2017, WHO 2024]**

- Пациентам на гемодиализе и реципиентам почки следует пройти тест на маркеры ВГВ, в случае отрицательного результата скрининга показана вакцинация против ВГВ;
- HBsAg-положительным реципиентам почки следует назначить ETV или TAF в качестве профилактики или лечения с тщательным контролем функции почек;
- HBsAg-отрицательным, анти-HBc-положительным пациентам на гемодиализе или реципиентам почки требуется профилактика и лечение TAF с ежегодным мониторингом HBsAg;

- Пациентам с нарушенной функцией почек в зависимости от СКФ:
  - доза ТАФ коррекции не требует.
  - доза ETV требует коррекции (см табл.).

#### Рекомендованная дозировка для взрослых с почечной недостаточностью

Препарат	Рекомендованное уменьшение дозы или изменение интервалов дозирования			
	СКФ(мл./мин.) с			
	≥50	30–49	10–29	<10, гемодиализ или ПАПД
Энтекавир	0,5 мг 1 раз в сутки	0,25 мг 1 раз в сутки ИЛИ <b>0,5 мг каждые 48 часов.</b>	0,15 мг 1 раз в сутки ИЛИ <b>0,5 мг каждые 72 часа.</b>	0,05 мг 1 раз в сутки ИЛИ <b>0,5 мг каждые 7 дней.</b>
Энтекавир (декомпенсированный ЦП)	1,0 мг 1 раз в сутки	0,5 мг 1 раз в сутки ИЛИ <b>1,0 мг. каждые 48 часов.</b>	0,3 мг 1 раз в сутки ИЛИ <b>1,0 мг каждые 72 часа.</b>	0,1 мг 1 раз в сутки ИЛИ <b>1,0 мг каждые 7 дней.</b>

#### Рекомендации по мониторингу [EASL 2017, WHO 2024]:

- При проведении длительной терапии НА проводить мониторинг функции почек и следующих показателей:
  - определение протеинурии и глюкозурии с помощью индикаторных полосок для исследования мочи (если нет диабета или уровень глюкозы в крови хорошо контролируется);
  - определение уровня креатинина в сыворотке;
  - снижения уровня рСКФ;
  - содержания фосфатов в сыворотке;
  - соотношения белок/креатинин в моче (или фракционной экскреции фосфатов, *если это доступно*).
- **Лицам с высоким риском токсического поражения почек** проводить мониторинг функции почек каждые 6 месяцев, если нет признаков ухудшения. Более тщательный мониторинг функции почек необходим лицам с СiCr <50 мл/мин.;
- **Лицам с низким риском токсического поражения почек** либо не проводить регулярный мониторинг функции почек, либо проводить каждые 12 месяцев, если нет признаков ухудшения;
- Избегать назначения тенофовира при одновременном или недавнем приеме адефовира или других нефротоксичных препаратов (например, аминогликозидов, амфотерицина В, фоскарнета, ганцикловира, ванкомицина, цидофовира), в связи с повышенным риском неблагоприятных эффектов со стороны почек.

#### Пациенты ВГВ с внепеченочными проявлениями [EASL 2017, WHO 2024]:.

- Пациентам с ХГВ и внепеченочными проявлениями назначить НА.
- **НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ** назначать пациентам с иммунозависимыми внепеченочными проявлениями Пег-ИФН [EASL 2017, WHO 2024].

#### Пациенты после трансплантации печени (ТП) по поводу ВГВ-ассоциированного заболевания печени [EASL 2017, WHO 2024]:

- Назначать НА всем пациентам с ВГВ-ассоциированным заболеванием, находящимся в листе ожидания трансплантации печени;
- Назначать комбинацию ВГВ-иммуноглобулина (НВIG) с НА после ТП в целях предотвращения рецидива ВГВ;
- Продолжить назначение НА и отменить НВIG пациентам с низким риском рецидива ВГВ;
- Назначить профилактический прием НА НВsAg-негативным реципиентам печени от доноров с паст-инфекцией ВГВ (anti-НВс-позитивным) ввиду риска рецидива ВГВ;
- Учитывать взаимодействие НА с препаратами ИСТ, в особенности, с ингибиторами кальциневрина, их взаимное влияние на концентрации и потенцирование токсичности при ведении пациентов после трансплантации печени.

### 1.3. ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ НВУ У ДЕТЕЙ (2-11 ЛЕТ)

Рекомендации по лабораторной и инструментальной диагностике ОГВ, ХГВ и примеры формулировки диагноза у детей такие же, как у подростков и взрослых.

#### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ [WHO 2024].

**НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ** использование неинвазивного теста у детей (APRI и эластометрия), так как пока, нет данных об определении соответствующих пороговых значений.

**РЕКОМЕНДУЕТСЯ** ПВТ НА детям в возрасте 2-11 лет с хроническим гепатитом В при наличии:

- ЦП или ГЦК на основании клинических критериев независимо от уровня ДНК НВУ или АЛТ  
ИЛИ
- ДНК НВУ >2000 МЕ/мл и уровень АЛТ выше ВГН, по крайней мере, два раза с интервалом 6 - 12 месяцев  
ИЛИ
- Сопутствующих заболеваний, повышающих риск прогрессирования заболевания печени:
  - коинфекции с ВИЧ, гепатит D или гепатит C;
  - подавление иммунитета (например, длительный прием стероидов, трансплантация органов или стволовых клеток);
  - переизбыток железа, вызванный лечением заболеваний крови и кроветворных органов.

#### Противовирусные препараты, одобренные для лечения детей и подростков с гепатитом В [WHO 2024]

Название противовирусного препарата	Возраст, разрешенный для приема лекарств	Дозировка препарата	Лекарственные формы
Энтекавир	≥ 2 года	10-30 кг.: 0,015 мг./кг. в сутки (максимум 0,5 мг.) > 30 кг: 0,5 мг. в день	Раствор для приема внутрь (0,05 мг/мл)
Тенофовир дизопроксил фумарат	≥ 2 года <sup>1</sup>	8 мг/кг в день (максимум 300 мг)	Порошок для приема внутрь (40 мг. вещества в 1 гр. порошка)
	≥ 12 лет <sup>1</sup>	300 мг. в день	таблетки (150 мг., 200 мг., 250мг и 300мг)

Тенофовир алафенамид	$\geq 12$ лет <sup>2</sup>	25 мг. в день	таблетки (25 мг.)
----------------------	----------------------------	---------------	-------------------

<sup>1</sup>Одобрено для детей  $\geq 2$  лет Европейским агентством по лекарственным средствам и детей  $\geq 12$  лет Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

<sup>2</sup> Одобрено для возраста с 12 лет при весе  $> 35$  кг.

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАБЛЮДЕНИЮ НА УРОВНЕ ПМСП

#### Пациенты с HBsAg-положительным статусом, независимо от приема ПВТ.

- Пациентам получающим ПВТ - проводить оценку приверженности к лечению при каждом обращении.
  - Проводить контроль каждые 6 месяцев от начала ПВТ:
    - ОАК с тромбоцитами,
    - АЛТ и АСТ, креатинин, СКФ
    - ДНК HBV, HBeAg;
    - при отрицательном ДНК HBV и HBeAg определить HBsAg;
    - APRI, а при повышенном его показателе оценка стадии фиброза с помощью транзиентной или ультразвуковой эластографии;
    - УЗИ органов брюшной полости.
  - При появлении клинико-лабораторных признаков гепатита определить АЛТ, АСТ, ОАК с тромбоцитами, ДНК HBV количественный тест и оценку индекса APRI, а также УЗИ органов брюшной полости.
  - HBsAg-положительных лиц проводить скрининг антител к HDV один раз в год [EASL 2023, WHO 2024];
  - При наличии клинических и лабораторных показаний у HBsAg-положительных лиц (повышение аминотрансфераз или острой декомпенсации хронического заболевания печени) - повторно тестировать на антитела к HDV [EASL, 2023].
- **Пациенты с выраженным фиброзом ( $\geq F2$ ), коинфекцией ВИЧ/ВГВ.**
    - Проводить каждые 6 месяцев АФП вместе с УЗИ органов брюшной полости, при наличии показаний КТ и МРТ (мониторинг на ГЦК);

# АЛГОРИТМ И СХЕМЫ ДИАГНОСТИКИ, ВЕДЕНИЯ И ПВТ ПАЦИЕНТОВ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В с ДЕЛЬТА АГЕНТОМ (клинический протокол)

## 2.1. ОСТРЫЙ ГЕПАТИТ В с ДЕЛЬТА АГЕНТОМ

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ

#### Шифр по МКБ 10.

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

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

**V17.0** Острая дельта (супер) - инфекция при хроническом гепатите В.

#### Шифр по системе эпиднадзора за ГВГ в КР, 2024

**V17.8.1** Микст: острый вирусный гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) и острый гепатит С (ОГД, коинфекция+ОГС)

**V17.8.2** Микст: острая дельта (супер)-инфекция при хроническом гепатите В и острый гепатит С (ОГД, суперинфекция+ОГС)

**V17.8.4** Микст: Острый вирусный гепатит В с дельта-агентом на фоне хронического гепатита С (ОГД, коинфекция+ХГС)

**V17.8.5** Микст: Острая дельта (супер)-инфекция при хроническом гепатите В на фоне хронического гепатита С (ОГД, суперинфекция+ХГС)

**V17.4** Микст: Острый гепатит В с дельта-агентом у ЛЖВ (ОГД -коинфекция+ВИЧ)

**V 17.5** Микст: Острая дельта (супер)-инфекция при хроническом гепатите В у ЛЖВ (ОГД+ВИЧ)

При коинфекции HBV и HDV чаще развивается острый гепатит, склонный к саморазрешению, но с более частым развитием фульминантной формы (по сравнению с моноинфекцией HBV).

При острой дельта (супер) - инфекции при хроническом гепатите В чаще (до 90%) переходит в хронический гепатит D, характеризующийся быстро прогрессирующим течением, высоким риском развития ЦП и ГЦК (4 % и 2,8 % в год соответственно).

#### Классификация острого гепатита В с дельта агентом по степени тяжести

- легкая;
- средней тяжести;
- тяжелая;
- крайне тяжелая (фульминантная/молниеносная).

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ См главу 1.1

#### Верификация диагноза [EASL 2023, WHO 2024].

• Анти-HDV IgM выявляются со 2–3-й недели острой инфекции HDV и сохраняются при переходе в хроническую форму. Двухволновое течение коинфекции острого гепатита В с дельта-агентом и клиничко-ферментативным обострением объясняется воздействием HBV во время первой волны и действием HDV во время второй, что требует подходов к ведению аналогично ОГВ.

• У HBsAg-положительных лиц при остром гепатите следует определить анти-HBc IgM и анти-HDV IgM для дифференциации коинфекции HBV/HDV и острой дельта инфекции:

- подтвердить острый гепатит В с дельта агентом – при наличии HBsAg и обнаружении анти-HBc IgM и анти-HDV IgM;

- подтвердить ХГВ/ОГД-суперинфекцию – при наличии HBsAg и обнаружении анти-HDV IgM при отрицательном анти-HBc IgM;
- при признаках тяжелого течения ОГВ и отрицательном анти-HDV IgM провести ПЦР-диагностику РНК HDV.

#### **Примеры формулировки диагноза:**

*V16.0 Острый гепатит В с дельта агентом с печеночной комой, крайне тяжелая (фульминантная) форма.*

*V16.1 Острый гепатит В с дельта агентом, коинфекция, средней степени тяжести.*

*V17.0 Острая дельта (супер) - инфекция при хроническом гепатите В, тяжелое течение.*

**Показания для госпитализации и рекомендации по терапии** См главу 1.1

#### **ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО ГЕПАТИТА В с ДЕЛЬТА АГЕНТОМ**

- Назначить аналоги нуклеоз(т)идов пациентам с ОГД, включая беременных женщин (выбор препаратов в приложении 8, 9):
  - Энтекавир (ETV) по 0,5 мг 1 раз в сутки
  - ИЛИ
  - Тенофовир дизопроксила фумарат (TDF) в дозе 300 мг 1 раз в сутки
  - ИЛИ
  - Тенофовир алафенамид (TAF) в дозе 25 мг 1 раз в сутки [EASL 2023].
- Продолжать лечение НА до подтверждения клиренса HBsAg и продолжить консолидирующую терапию еще в течение одного года.
- Проведение дезинтоксикационной терапии пациентам с ОГД по клиническим показаниям с учетом степени тяжести заболевания для купирования синдрома интоксикации [РФ, 2021].

**НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ** использовать при ОГД интерфероны и ПЕГ-ИФН из-за повышенного риска некрвоспалительного процесса в печени [EASL 2023].

#### **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАБЛЮДЕНИЮ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ ГЕПАТИТ с ДЕЛЬТА АГЕНТОМ НА УРОВНЕ ПМСП** См. главу 1.1

##### **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОНТРОЛЬНОМУ ОБСЛЕДОВАНИЮ на ПМСП:**

- Контроль АЛТ, HBsAg через 6 мес от начала заболевания и при:
  - положительном результате HBsAg определить суммарные анти-HDV и при положительном результате выставить диагноз: “Хронический гепатит В с дельта агентом”, подать экстренное извещение в течение 12 часов после выявления (по МКБ 10 *B18.0.*) и вести согласно соответствующим рекомендациям.
  - отрицательном результате HBsAg повторно определить еще через 3 мес HBsAg, суммарные анти-HDV и анти-HBs. При повторном отрицательном результате HBsAg и при наличии анти-HBs выше 10 мМЕ/л констатировать «*Разрешенный вирусный гепатит В с дельта агентом, пастификация (HBsAg (-), anti-HBs \_\_\_ мМЕ/л)*»
- При разрешенном вирусном гепатите В с дельта агентом (пастификация):
  - пациент, НЕ получавший ПВТ подлежит снятию с учета;
  - пациенту, получавшему ПВТ, продолжить прием ПВТ еще один год и по завершению терапии обследовать HBsAg и anti-HBs; при отрицательном результате HBsAg и титре anti-HBs выше 10 мМЕ/л подлежит снятию с учета.

## 2.2. ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В с ДЕЛЬТА АГЕНТОМ

Шифр по МКБ-10.

**В18.0. Хронический гепатит В с дельта агентом.**

Шифр по системе эпиднадзора за ГВГ в КР, 2024

**В18.8.1** Микст: Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом и хронический гепатит С (ХГД+ХГС)

**В18.4** Микст: Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом у ЛЖВ (ХГД+ВИЧ)

**В18.7** Микст: Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом и хронический вирусный гепатит С у ЛЖВ (ХГД+ХГС+ВИЧ)

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ

По активности	По наличию фиброза (по METAVIR)
С активностью (> ВГН АЛТ) Без активности (АЛТ в норме)	Нет признанных шкал для определения стадии фиброза при гепатите D. Рекомендовано не определять стадию фиброза, а указывать значения в кПа при первичной диагностике и при дальнейшем мониторинге [EASL 2023].

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ** См главу 1.2

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ** [EASL 2023, WHO 2024]

- У анти-HDV-положительных лиц определять РНК HDV с помощью ПЦР-анализа (количественного) для диагностики активной инфекции HDV;
- У пациентов с ХГД определять HBeAg и уровень ДНК HBV (количественный), поскольку наличие активной инфекции ВГВ может ухудшить исход гепатита D;
- У пациентов с ХГД учитывать факторы высокого риска прогрессирования заболевания печени:
  - повышенные уровни АЛТ, АСТ и ГГТ;
  - продвинутая стадия фиброза печени;
  - персистенция виремии HDV;
  - высокий уровень ДНК HBV;
  - вирусные коинфекции (ВИЧ, ВГС);
  - злоупотребление алкоголем;
  - ожирение, диабет;
  - пожилой возраст;
  - мужской пол.

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ** [EASL 2023]:

- Пациентам с ХГД с выраженным фиброзом или циррозом печени независимо от ПВТ проводить мониторинг за ГЦК с помощью УЗИ и АФП каждые 6 месяцев.

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОЦЕНКЕ ПЛОТНОСТИ ПЕЧЕНИ** [WHO 2024]:

- Оценить первоначально стадию фиброза сывороточными биомаркерами, в частности APRI, который представляет собой недорогую и надежную панель биомаркеров;
- При показателе APRI > 0,5 рекомендуется оценить стадию фиброза с помощью ультразвуковой сдвиговолновой эластографии печени (УЭ) или транзientной эластографии (ТЭ);
- При определении фиброза необходимо указывать только значения в кПа при первичной диагностике и при дальнейшем наблюдении за плотностью печени с помощью транзientной эластографии и ультразвуковой сдвиговолновой эластографии.

- **НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ** [EASL 2023]:
- определять у пациентов с ХГД стадию фиброза с использованием пороговых значений измерения жесткости печени с помощью транзистентной эластографии и ультразвуковой сдвиговолновой эластографии, так как нет признанных шкал для определения стадии фиброза при ВГД.

**Примеры формулировки диагноза ХГВ с дельта агентом:**

*В18.0. Хронический гепатит В с дельта агентом, без или с активностью ( \_\_ kPa, \_\_ АЛТ, РНК HDV \_\_ Me/мл, ДНК HBV \_\_ Me/мл );*

**ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ** См главу 1.2

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ** [EASL 2023]:

- Пациентам с ХГД и компенсированным циррозом печени (класс А по Чайлд-Пью) начать ПВТ. Предпочтительной схемой лечения должен быть ПЕГ-ИФН- $\alpha$  в течение 48 недель. Продолжительность лечения может быть индивидуализирована на основании динамики РНК HDV и HBsAg, а также переносимости лечения;
- Пациентам с ХГД назначить НА независимо от вирусной нагрузки, уровня АЛТ, наличия фиброза и цирроза пожизненно;
- Пациентам с ХГД в раннем посттрансплантационном периоде назначить иммуноглобулин против гепатита В (HBIG) в сочетании с НА с высоким генетическим барьером (ETV, TDF, TAF). HBIG следует назначать в дозе, поддерживающей уровень анти-HBs в сыворотке >100 мМЕ/мл на основании индивидуального мультидисциплинарного решения;
- Пациентам с ГЦК предложить противовирусное лечение в индивидуальном порядке в зависимости от прогноза и пользы.

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МОНИТОРИНГУ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ**  
[EASL 2023]:

- Пациентам, получающим **ПЕГ-ИФН- $\alpha$**  проводить:
  - ежемесячно – ОАК с тромбоцитами;
  - каждые 3 мес – ТТГ, АЛТ, АСТ, APRI;
  - каждые 6 мес - ДНК HBV, РНК HDV, HBeAg;
- В конце лечения и после завершения лечения ПЕГ-ИФН- $\alpha$  И/ИЛИ получающие НА, а также не получающие ПВТ определять каждые 6 месяцев:
  - АЛТ, АСТ, креатинин, общий и прямой билирубин - при наличии желтухи;
  - ОАК с тромбоцитами;
  - ДНК HBV, РНК HDV, HBeAg;
  - после отрицательного результата ДНК HBV, РНК HDV определять HBsAg;
  - при повышенных показателях APRI определить плотность печени с помощью транзистентной или ультразвуковой эластографии;
  - УЗИ органов брюшной полости.
- При вновь появлении клинико-лабораторных признаков гепатита обследовать АЛТ, АСТ, ОАК с тромбоцитами и оценку APRI, а также УЗИ органов брюшной полости, ДНК HBV и РНК HDV, количественным методом.

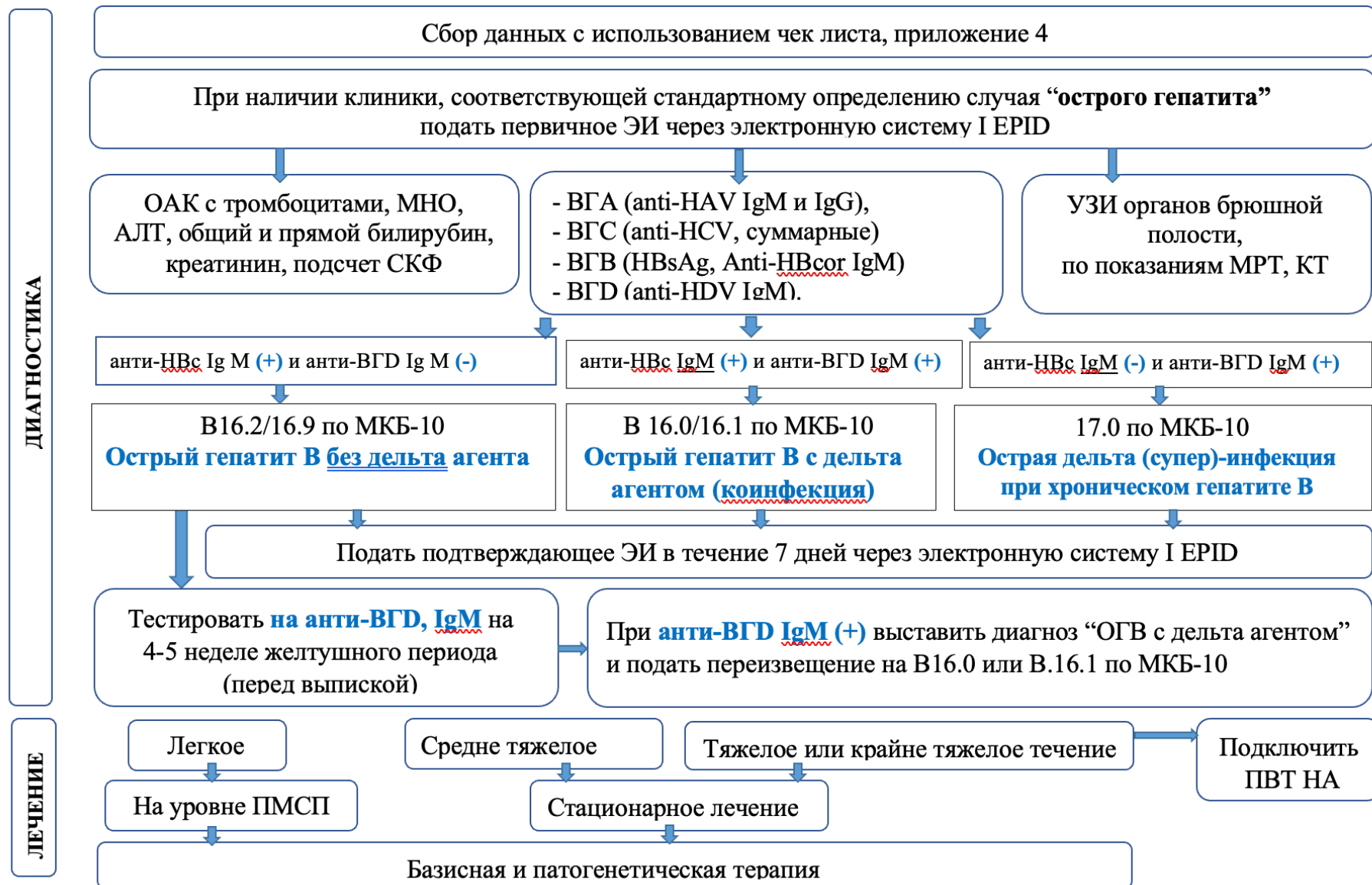
**Пациенты с выраженным фиброзом (APRI $\geq$ 0,5) или циррозом печени (APRI $\geq$ 1,0) РЕКОМЕНДУЕТСЯ** проводить каждые:

- ✓ 6 месяцев АФП вместе с УЗИ органов брюшной полости, при наличии показаний КТ и МРТ (мониторинг на ГЦК);
- ✓ 12 месяцев эндоскопическое обследование на варикозно-расширенные вены пищевода и желудка.

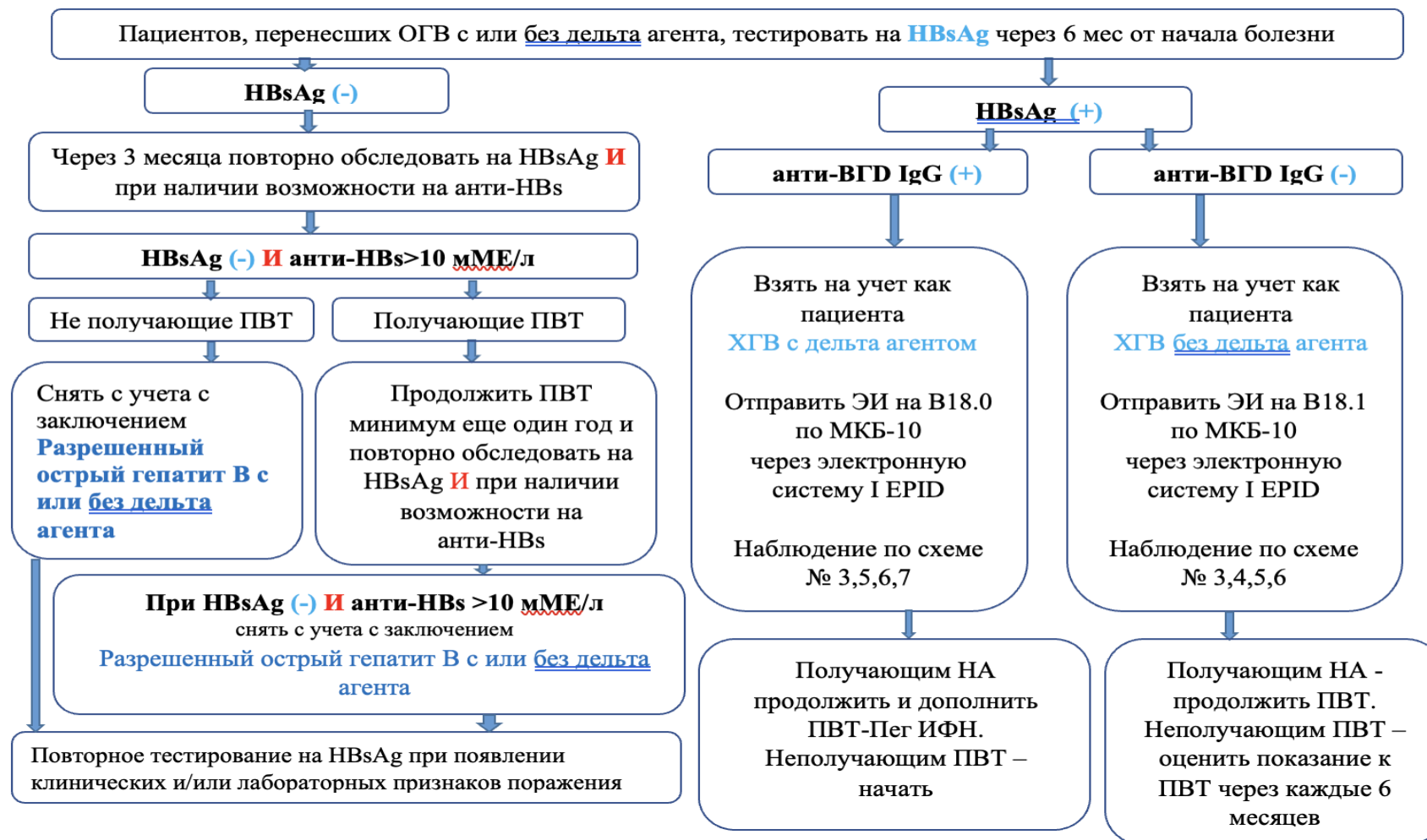
### **КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ [EASL, 2023].**

<b>Вирусологические конечные точки при лечении ПЕГ-ИФН-<math>\alpha</math> (В1)</b>	
Идеальная	потеря HBsAg (через 24 недели после ПВТ)
Желательная	неопределяемая РНК HDV: - через 24 недели после завершения ПВТ; - в течение 2 лет после завершения ПВТ; - 8-9 лет после завершения ПВТ;
Приемлемое	снижение уровня РНК HDV $\geq 2$ log в конце ПВТ, сохраняющееся в дальнейшем

## Алгоритм диагностики и лечения острого гепатита В с или без дельта агента, №1



## Схема мониторинга после перенесенного острого гепатита В с или без дельта агента на уровне ПМСП, №2



### Схема диагностики при выявлении HBsAg, №3

**HBsAg (+) на фоне клинических признаков “хронического гепатита”**

Сбор данных с использованием чек листа, приложение 4 и подать первичное ЭИ через электронную систему I EPID

ОАК с тромбоцитами,  
АЛТ, АСТ, при наличии  
желтухи - общий и прямой  
билирубин, креатинин, СКФ

- Anti-HBcor IgM  
- HBeAg  
- ВГD (anti-HDV IgG)  
- ДНК HBV, количественный

УЗИ органов брюшной  
полости,  
по показаниям МРТ, КТ

Оценить стадию  
фиброза печени  
по APRI

HBeAg (+) или (-)  
Anti-HBcor IgM (-)  
анти-ВГD IgG (-)

HBeAg (+) или (-)  
Anti-HBcor IgM (-)  
анти-ВГD сум (+)  
РНК HDV, количест

При наличии показателей наличия фиброза по  
APRI направить на фиброэластографию или  
ультразвуковую эластографию

В.18.1 по МКБ-10  
**Хроническая инфекция,  
вызванная ВГВ без дельта-агента**

В.18.0 по МКБ-10  
**Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом**

Подать подтверждающее ЭИ экстренное извещение через электронную систему I Epid

**Определить фазу болезни**

HBeAg (+)

HBeAg (-)

ВГВ  
инфекция

ХГВ

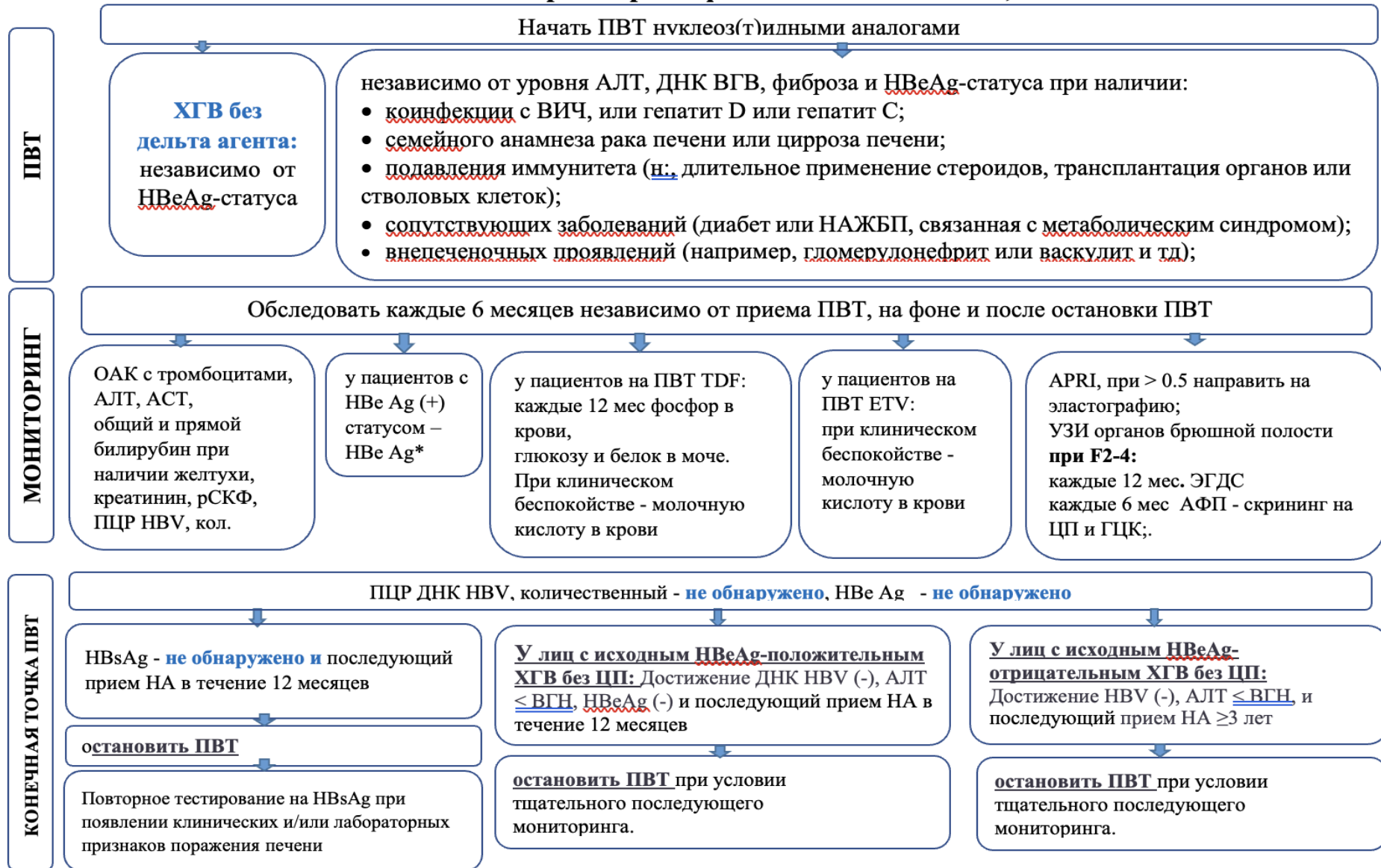
ВГВ  
инфекция

ХГВ

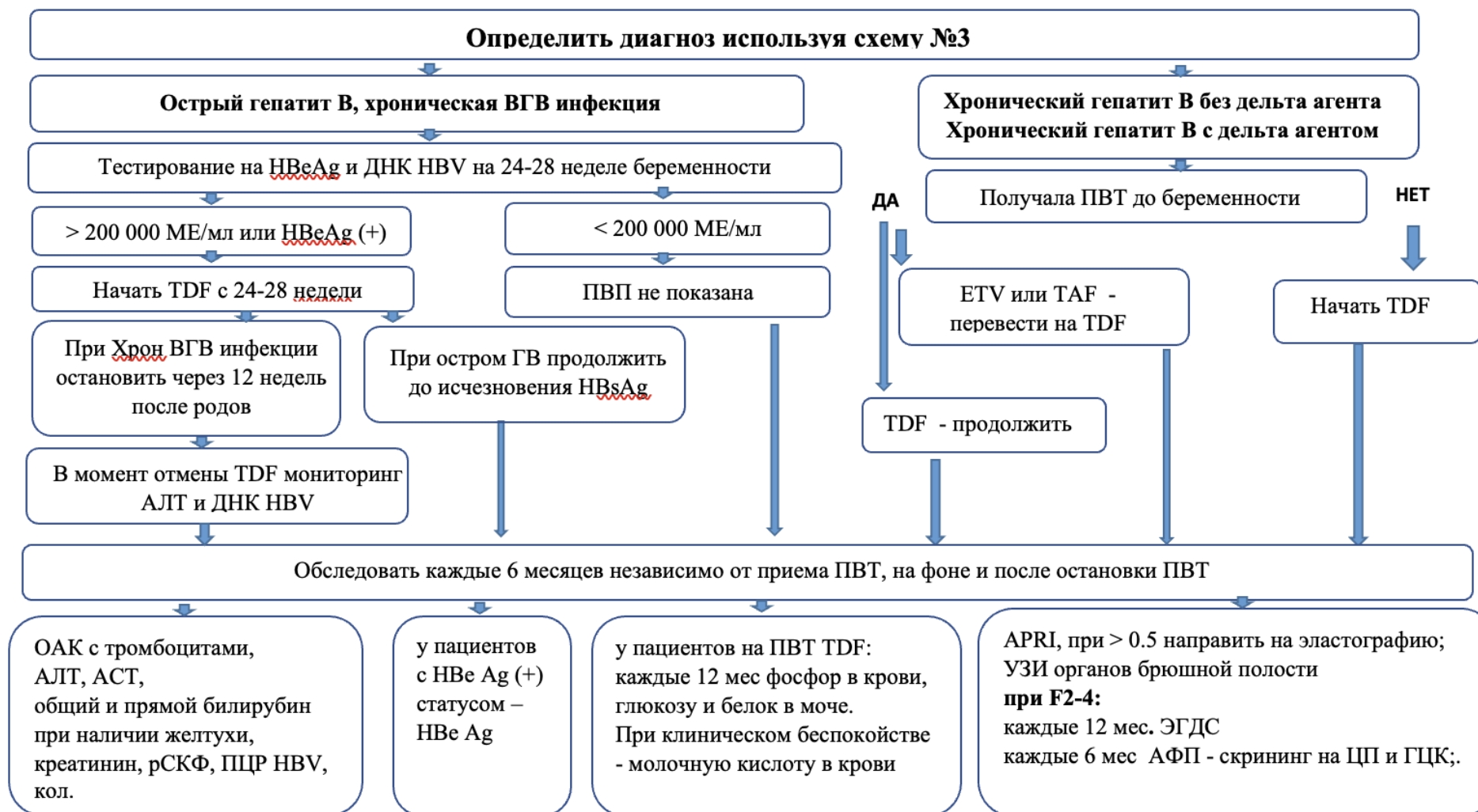
**Определить активность гепатита АЛТ**  
выше ВГН\* - с активностью  
ниже ВГН – без активности

\*ВГН для АЛТ была определена как <30 ЕД/л  
для мужчин и 19 ЕД/л для женщин.

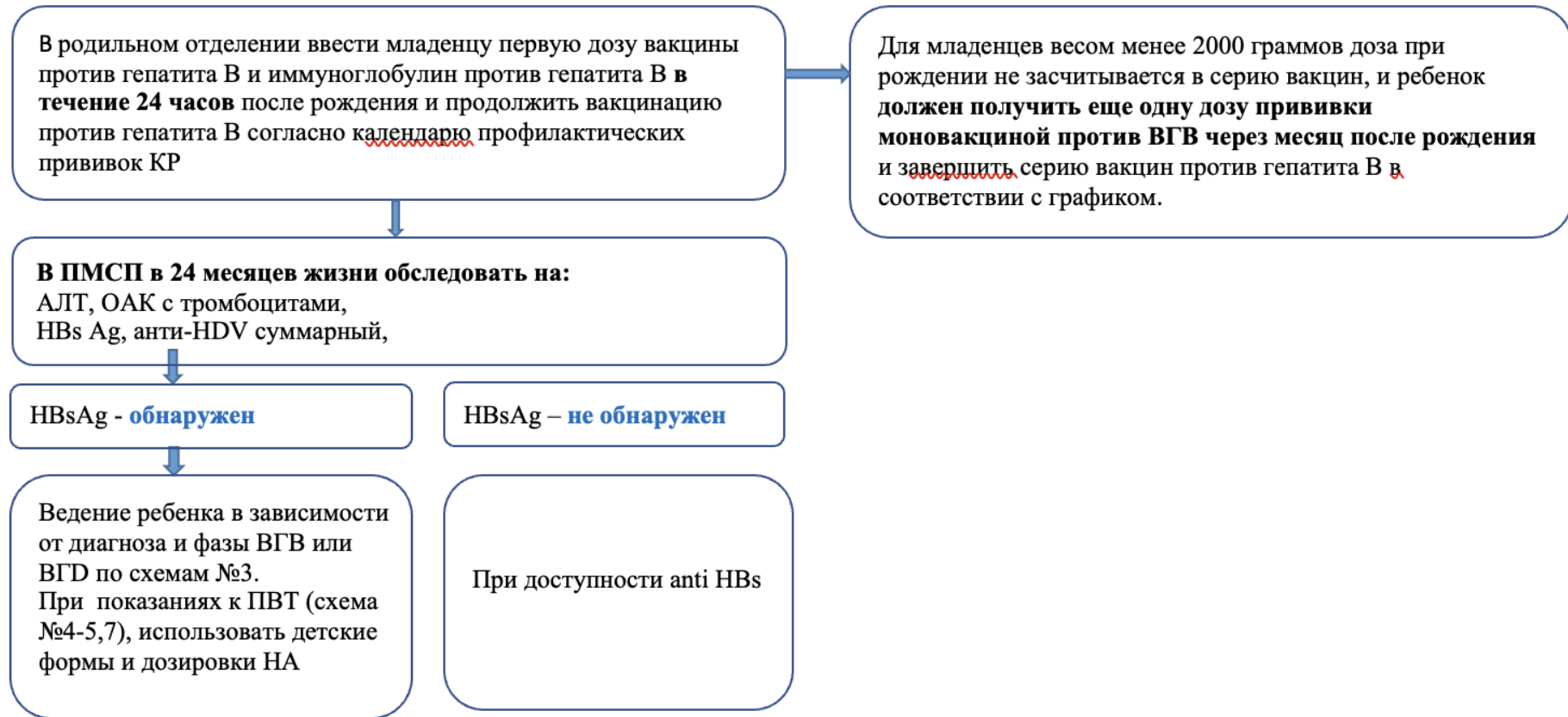
## ПВТ и мониторинг при инфекции вызванной ВГВ, №4



## Схема ведения беременной женщины с HBs Ag (+) статусом, №5



## Схема ведения ребенка, рожденного от матери с HBs Ag (+) статусом, №6



## ПВТ при хроническом гепатите В с дельта агентом и мониторинг, №7

**Начать ПВТ нуклеоз(т)идными аналогами независимо от уровня АЛТ, ДНК ВГВ, фиброза и HBeAg-статуса**

### Подключить Пег ИФН при:

Наличии нормальных показателей ТТГ, Т<sub>4</sub> св, Т<sub>3</sub> св  
Отсутствии заболеваний психического здоровья  
Отсутствии декомпенсированных заболеваний внутренних органов  
Отсутствии лейкопении, анемии, тромбоцитопении

### Противопоказания к терапии пег-ИФН-α включают:

1. Абсолютные противопоказания: беременность или планирование беременности, психические заболевания в анамнезе (шизофрения или тяжелая депрессия в анамнезе), неконтролируемая эпилепсия, декомпенсированный цирроз печени, неконтролируемые аутоиммунные заболевания, тяжелая инфекция, заболевание сетчатки, сердечная недостаточность и хроническая обструктивная болезнь легких.  
2. Относительные противопоказания: заболевания щитовидной железы, депрессия в анамнезе, неконтролируемый диабет, высокое кровяное давление и болезни сердца.

Мониторинг ПВТ

### Обследовать каждые 6 месяцев:

Оценить фиброз печени в динамике по APRI, при наличии > 0.5 направить на эластографию и записать показатели в kPa, стадию фиброза (F 1-4) НЕ определять;  
УЗИ скрининг на цирроз печени и ГЦК;  
**при F2-4:** ЭГДС через каждые 12 мес.

### Тестировать каждые 6 месяцев:

ОАК с тромбоцитами, АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин при наличии желтухи, креатинин, рСКФ, ПЦР HBV, кол.;  
у пациентов с HBe Ag (+) статусом HBe Ag\*,  
Прием TDF: мониторинг фосфора, глюкозы и белка в моче каждые 12 мес и при клиническом беспокойстве - мониторинг уровня молочной кислоты;  
Прием ETV: При клиническом беспокойстве - мониторинг уровня молочной кислоты  
Прием Пег-ИФН:

- ежемесячно – ОАК с тромбоцитами;
- каждые 3 мес – ТТГ, АЛТ, АСТ, индекс APRI;
- каждые 6 мес - ДНК HBV, РНК HDV;

Оценить аутоиммунные, ишемические, нервно-психические и инфекционные осложнения.

При появлении серьезных нежелательных явления на Пег – ИФН α 2-а – отменить

Перечень антигенов и антител HBV и их характеристика

Маркер	Характеристика
HBsAg - поверхностный антиген HBV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Обнаруживается как при остром, так и при хроническом ВГВ.</li> <li>• Сохранение его через 6 мес означает переход в хроническую инфекцию.</li> <li>• Может быть отрицательным при оккультном гепатите.</li> </ul>
анти-HBcIgM - антитела к сердцевинному антигену HBV класса IgM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Диагностический признак острой или недавно приобретенной инфекции. Появляются в конце инкубационного периода и сохраняются в течение всего периода клинических проявлений.</li> <li>• При хроническом гепатите В анти-HBcIgM в крови отсутствуют, однако, может появляться во время «пиков» печеночных проб в течение хронической ВГВ-инфекции.</li> </ul>
анти-HBcIgG- антитела к сердцевинному антигену HBV класса IgG	<ul style="list-style-type: none"> <li>• анти-HBcIgG появляются после исчезновения анти-HBcIgM через 4-6 мес от начала заболевания и сохраняются пожизненно.</li> <li>• Маркер хронического ВГВ в случае сочетания с HbsAg.</li> <li>• Маркер перенесенного (разрешенного) ВГВ в случае сочетания с Анти-HBs.</li> </ul>
HBeAg нуклеокапсидный антиген HBV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Маркер активной репликации вируса в печени, появляется одновременно с HBsAg.</li> <li>• Коррелирует с высокой вирусемией ВГВ, является маркером «высокой контагиозности».</li> <li>• Коррелирует с прогрессирующим течением болезни печени, в случае персистенции более 2-3 мес, свидетельствует о хронизации процесса и отражает продолжающуюся репликативную фазу болезни.</li> </ul>
Anti-HBe Суммарные антитела к нуклеокапсидному антигену HBV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отражают реакцию организма на HBeAg и обычно указывает на снижение содержания ДНК HBV и, следовательно, контагиозности.</li> <li>• Присутствует в фазах иммунного контроля и ускользания от иммунного ответа.</li> <li>• Могут сосуществовать с HBeAg в течение периода сероконверсии от e-антигена к e-антителам в конце фазы иммунной толерантности.</li> <li>• У выздоравливающих пациентов наблюдается сероконверсия антител с появлением анти-HBs и анти-HBe вируса гепатита В.</li> </ul>
Анти-HBs Суммарные антитела к поверхностному антигену HBV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нейтрализующие антитела к HBsAg (анти-HBs) представляющие собой защиту от инфекции. Вырабатываются после разрешения инфекции и являются единственным маркером антител к ВГВ, присутствующим после вакцинации.</li> <li>• Обнаруживаются после спонтанного исчезновения HBsAg (наряду с анти-HBcIgG).</li> <li>• Образуются при иммунизации и используются для мониторинга иммунного ответа на вакцинацию (анти-HBc отсутствуют).</li> <li>• Могут обнаруживаться после введения иммуноглобулина против гепатита В в течение 3-6 месяцев.</li> </ul>

ДНК HBV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Обнаружение в сыворотке крови, лимфоцитах, клетках печени указывает на активную репликацию HBV и высокую контагиозность.</li> <li>• Начинает обнаруживаться в крови в среднем через месяц после инфицирования и является первым диагностическим маркером ВГВ, опережая появление HBsAg на 10-20 дней.</li> <li>• Позволяет проводить раннюю диагностику ОГВ, выявлять скрытую (окультную) форму ГВ и мутантные штаммы вируса по HBeAg.</li> <li>• Используется для оценки необходимости ПВТ в обязательном сочетании с активностью АЛТ и степенью фиброза печени.</li> <li>• Используется для мониторинга ответа на ПВТ (рост может свидетельствовать о неудовлетворительном соблюдении режима лечения или о появлении резистентных вариантов).</li> </ul>
---------	---

**Интерпретация результатов серологических маркеров ВГВ и рекомендуемые действия**

Результаты теста			ДНК HBV	Интерпретация	Рекомендуемые действия
HBsAg	Анти-HBc IgG	Анти-HBs			
Отр	Пол	Пол	Отр	Разрешенный ВГВ, пастификация.	Дальнейшее наблюдение только за лицами, получающими иммуносупрессивную или химиотерапию из-за возможности реактивации HBV.
Отр	Отр	Пол	Отр	После вакцинации или пассивный перенос после введения иммуноглобулина против гепатита В. Выявляется в течение 3-6 месяцев.	Контрольное тестирование на анти-HBs через 6 месяцев.
Отр	Пол	Отр	Отр	Разрешенный гепатит в «период окна» между исчезновением HBsAg и появлением антител.	Контрольное тестирование на анти-HBs через 6 месяцев.
Отр	Пол	Отр	Отр	Разрешенный ВГВ у лиц с иммуносупрессией.	Дальнейшее наблюдение лиц, получающих иммуносупрессивную или химиотерапию из-за возможности реактивации HBV.
				Или результат ложноположительный.	Контроль анализа через месяц.
Отр	Пол	Отр	Пол или отр	Оккультная инфекция (хроническая инфекция «низкого уровня»).	Дальнейшее наблюдение.
Пол	Пол	Отр	Пол	Инфекция вызванная вирусом ГВ (HBV).	Лечение и ведение согласно настоящему клиническому руководству (раздел 3.2).
Пол	Отр	Отр	Отр	Поствакцинальная реакция.	Уточнить факт вакцинации в течение предыдущих 18 дней. Если “Да”, то повторить после окончания вакцинации HBsAg, Анти-HBs.

Примечание: Положительный – пол, отрицательный - отр

## ПРИЛОЖЕНИЕ 8

### Характеристика нуклеозидных/нуклеотидных аналогов (НА)

#### Энтекавир (ETV)

ETV относится к НА с высоким барьером резистентности, очень эффективен в подавлении репликации и уменьшении воспаления печени. Долгосрочное лечение ETV может улучшить гистологию у пациентов с циррозом печени, существенно снижает частоту развития декомпенсации и ГЦК, а также снижает смертность от болезней печени.

Доза для взрослых: ежедневно 0,5 мг (лица, ранее не принимавшие Ламивудин) или 1,0 мг (лица, ранее принимавшие Ламивудин или имеющие декомпенсированный цирроз печени).

Детская доза (возраст  $\geq 2$  лет): в зависимости от веса до 10–30 кг, а для детей с массой тела более 30 кг использовать 0,5 мг в день для детей, ранее не принимавших Ламивудин, или 1,0 мг для детей с опытом применения Ламивудина или с декомпенсированным циррозом печени.

Категория беременности: С

Мониторинг во время лечения: определять уровень молочной кислоты для диагностики лактоацидоза.

#### Тенофовир дизопроксил фумарат (TDF):

TDF относится к НА с высоким барьером резистентности и высокоэффективен в подавлении репликации вируса. Длительное лечение тенофовиром может значительно улучшить гистологию печени и снизить риск развития ГЦК. Распространенность резистентности к тенофовиру чрезвычайно низка. TDF относительно безопасен, в клинических исследованиях сообщалось о небольшом количестве побочных эффектов. Однако при длительном лечении наблюдался риск почечной недостаточности и остеопороза. Кроме того, частота вирусологического ответа на тенофовир остается высокой у пациентов с резистентностью к другим НА.

Доза для взрослых и детей (возраст  $\geq 12$  лет): 300 мг в день.

Категория беременности: В

Мониторинг во время лечения: измерять исходный клиренс креатинина у лиц с риском почечной недостаточности, а также, по крайней мере, ежегодные уровни клиренса креатинина, фосфатов в сыворотке, глюкозы в моче и белка в моче. Рассмотреть возможность сканирования плотности костной ткани на исходном уровне и во время лечения для пациентов с переломами в анамнезе или с риском остеопении. Измерять уровень молочной кислоты для диагностики лактоацидоза.

#### Тенофовир алафенамид фумарат (TAF):

TAF относится к НА с высоким барьером резистентности и высокоэффективен в подавлении репликации вируса. Длительное лечение TAF показывает сопоставимый вирусологический ответ с TDF и обеспечивает лучшую частоту биохимического ответа. Более того, TAF безопаснее, чем TDF с точки зрения костного метаболизма и профилей почечной безопасности. Но он может влиять на метаболизм липидов. TAF можно использовать у пациентов с частичным вирусологическим ответом на ETV. Примечательно, что проспективное исследование в Китае показало, что уровень полного вирусологического ответа и уровень нормализации АЛТ были значительно выше после 24 недель лечения TAF у пациентов, перешедших с ETV, по сравнению с теми, кто продолжал лечение ETV.

Доза для взрослых: 25 мг в день. Детского дозирования нет.

Категория беременности: Недостаточно данных у людей.

Мониторинг во время лечения: определить уровень молочной кислоты для диагностики лактоацидоза. Перед началом и во время терапии измерять креатинин сыворотки,

фосфор сыворотки, клиренс креатинина, уровень глюкозы в моче и уровень белка в моче у всех пациентов по показаниям.

Большинству пациентов требуется длительное лечение НА, а частота вирусологических рецидивов высока после отмены препарата. Для HBeAg-положительных пациентов с ХГВ, у которых достигнута сероконверсия HBeAg и неопределяемая ДНК HBV, HBsAg <100 МЕ/мл указывает на низкий риск рецидив после отмены препарата. Однако HBeAg-негативным пациентам с ХГВ обычно требуется длительное лечение. Отмена препарата может рассматриваться только в том случае, если ДНК HBV не обнаруживается и наблюдается потеря HBsAg с анти-HBs или без него, а также в течение как минимум 12 месяцев консолидирующей терапии.

### **Пегелированный интерферон**

(ПЭГ-ИФН)-альфа-2а (взрослые)

Доза для взрослых: 180 мкг еженедельно подкожно.

Категория беременности: С

Мониторинг во время лечения: общий анализ крови (ежемесячно или каждые 3 месяца) и уровень тиреотропного гормона (каждые 3 месяца). Оценить аутоиммунные, ишемические, нервно-психические и инфекционные осложнения.

#### **Противопоказания к терапии пег-ИФН-а включают:**

1. Абсолютные противопоказания: беременность или планирование беременности, психические заболевания в анамнезе (шизофрения или тяжелая депрессия в анамнезе), неконтролируемая эпилепсия, декомпенсированный цирроз печени, неконтролируемые аутоиммунные заболевания, тяжелая инфекция, заболевание сетчатки, сердечная недостаточность и хроническая обструктивная болезнь легких.
2. Относительные противопоказания: заболевания щитовидной железы, депрессия в анамнезе, неконтролируемый диабет, высокое кровяное давление и болезни сердца.

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

Выбор режима противовирусной терапии инфекции, вызванной вирусом HBV

Препарат	Рекомендуется	Не рекомендуется при	Тактика	Мониторинг во время ПВТ
Энтекавир	Лицам с почечной патологией и остеопорозом При патологии костной ткани (длительное использование стероидов или других лекарственных препаратов, снижающих плотность костной ткани, переломы костей в анамнезе, остеопороз)	лицам с нарушенной функцией почек при СКФ ниже 50 мл/мин подбор дозы	Заменить на TAF	уровень молочной кислоты для диагностики лактоацидоза.
		Ламивудин устойчивых формах	Избегать назначения	
		беременности	Препарат выбора TDF	
		семейном анамнезе ГЦК принимать более 2х лет	Заменить на TDF	
TDF	Беременным женщинам, независимо от срока гестации  Женщинам детородного возраста, планирующим беременность в ближайшее время	лицам с нарушенной функцией почек при СКФ ниже 50 мл/мин	Заменить на TAF	фосфата в сыворотке, глюкозы и белка в моче. Рассмотреть возможность сканирования плотности костной ткани на исходном уровне и во время лечения для пациентов с переломами в анамнезе или с риском остеопении. Измерять уровень молочной кислоты для диагностики лактоацидоза
		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ возрасте &gt; 60 лет;</li> <li>✓ заболеваниях костей;</li> <li>✓ системных заболеваниях, ревматоидном артрите, при длительном приеме стероидов или других лекарств, влияющих на кости или обладающий иммуносупрессивным действием;</li> <li>✓ переломах из-за сниженной плотности костей;</li> <li>✓ установленном остеопорозе;</li> </ul>	Начать с ETV,  Если ранее получали TDF заменить на ETV	
TAF	Лицам с: <ul style="list-style-type: none"> <li>– нарушенной функцией почек при СКФ ниже 50 мл/мин</li> <li>– альбуминурией &gt; 30 мг / 24 ч или умеренной протеинурией;</li> <li>– снижением фосфатов &lt;2,5 мг /дл;</li> <li>– пациенты на гемодиализе</li> </ul>			Определить уровень молочной кислоты для диагностики лактоацидоза. Перед началом и во время терапии измерять креатинин сыворотки, фосфор сыворотки, клиренс креатинина, уровень глюкозы и уровень белка в моче по показаниям.

Виды вирусологического ответа на ПВТ НА

Виды ВО	Определение
Вирусологический ответ.	Отсутствие (неопределяемый уровень) HBV ДНК по данным высокочувствительной ПЦР (оценивается каждые 3–6 месяцев во время лечения).
Первичное отсутствие ответа.	Снижение концентрации HBV ДНК $< 1 \log_{10}$ МЕ/мл от первоначального через 3 месяца после начала терапии. Основная причина – резистентность.
Частичный вирусологический ответ.	Снижение уровня ДНК HBV $> 1 \log_{10}$ МЕ/мл при наличии определяемой HBV ДНК спустя по крайней мере 12 месяцев после начала терапии.
Вирусологический прорыв.	Подтвержденное повышение уровня HBV ДНК $> 1 \log_{10}$ МЕ/мл по сравнению с наименьшим уровнем ДНК HBV, достигнутым на фоне лечения. Основные причины: низкая приверженность к лечению и резистентность вируса.
Устойчивый вирусологический ответ.	Сохранение уровня HBV ДНК $< 2000$ МЕ/мл спустя по крайней мере 12 месяцев после прекращения ПВТ.
Резистентность.	Селекция мутантных штаммов HBV с заменами аминокислот в обратной транскриптазе, которые приводят к снижению чувствительности вируса к НА.

## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ О ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ

### Что такое Гепатит?

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

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

### Пути заражения

Вирусы гемоконтактных гепатитов попадают в организм человека через контакт с инфицированной кровью. Он характерен для вирусов гепатитов В, С, D. Наибольшую опасность, ввиду распространённости и тяжёлых последствий заражения, представляют вирусы гепатитов В и С.

Вот ситуации, при которых чаще всего происходит заражение:

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

### Гепатит В

Вирус гепатита В содержится в крови и других биологических жидкостях человеческого организма (сперма, вагинальный секрет). Инкубационный период длится от 50 до 180 дней. Вирус гепатита В передается от инфицированного человека здоровому через кровь и при не защищенном сексуальном контакте. Заразиться можно также при совместном использовании предметов личной гигиены (зубная щетка, бритва, маникюрные принадлежности) и при совместном использовании инструментов (шприц, ложка, и др.) при употреблении наркотиков. В типичных случаях заболевание начинается со слабости, болей в суставах, тошноты и рвоты. Иногда повышается температура тела до субфебрильных цифр, появляются высыпания. Происходит увеличение печени и селезёнки. Также может быть потемнение мочи и обесцвечивание кала. В ряде случаев может протекать бессимптомно, и тогда инфекцию можно выявить только с помощью анализов крови.

Специфической реакцией для диагностики гепатита В или его носительства служит выявление HBsAg. Лечение требует комплексного подхода и зависит от стадии и тяжести болезни. При хроническом вирусном гепатите В используется противовирусная терапия — интерферон-альфа и аналоги нуклеозидов. От гепатита В существуют различные виды вакцин, которые эффективно защищают от заражения не менее 5 лет. Для формирования иммунитета прививку повторяют через месяц и через полгода после первой инъекции.

### **Гепатит С**

Считается наиболее распространенным и в более чем в половине случаев гепатит С переходит в хроническую форму, что в последствии может привести к циррозу или раку печени. От момента заражения до клинических проявлений проходит от 2-х до 26-и недель. Это в том случае, когда вирус многие годы находится в организме, и человек является источником заражения. При этом вирус может напрямую действовать на клетки печени, приведя со временем к опухоли печени. В случае острого начала болезни начальный период длится 2-3 недели, и как при гепатите В, сопровождается суставными болями, слабостью, расстройством пищеварения. В отличие от гепатита В, подъём температуры отмечается редко. Желтуха так же малохарактерна для гепатита С. Хроническое течение развивается примерно у 70-80% больных. Вирус гепатита С постоянно подвергается мутациям, имеет несколько генотипов и поэтому тяжело поддается лечению. Очень часто гепатит С протекает бессимптомно, что вызывает трудности в ранней диагностике. Заражение вирусом гепатита С может произойти через шприцы и иглы людей, употребляющих наркотики, при переливаниях крови и ее компонентов. Возможен половой путь передачи, а также от матери — плоду, но они случаются реже. Лечение гепатита С — комбинированная противовирусная терапия.

### **Гепатит D**

Возбудитель дельта-гепатита имеет дефект, который выражается в том, что вирус не может самостоятельно размножаться в организме человека, он нуждается в участии вируса-помощника. Таким помощником является вирус гепатита В. Такой тандем порождает довольно тяжёлое заболевание. Врачи называют такой "союз" суперинфекцией.

Чаще всего заражение происходит при переливаниях крови, через шприцы у людей, употребляющих наркотики. Возможен половой путь передачи и от матери — плоду. Все лица, инфицированные вирусом гепатита В, восприимчивы к гепатиту D. В группу риска входят больные гемофилией, потребители инъекционных наркотиков, гомосексуалисты.

Нередко заражение вирусами гепатитов В и D происходит одновременно. От момента заражения до развития болезни проходит, как и при гепатите В — 1,5-6 месяцев. Клиническая картина и лабораторные данные — такие же, как при гепатите В.

Однако при смешанной инфекции преобладают тяжёлые формы заболевания, нередко приводящие к циррозу печени. Врачи сходятся на том, что прогноз при данном заболевании часто неблагоприятный. Лечение такое же, как при гепатите В.

### **Профилактика гепатита**

Чтобы уберечься от заражения гепатитами, необходимо избегать контакта с биологическим жидкостями других людей. Для предохранения от гепатитов В и С - в первую очередь с кровью.

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

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

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

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

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

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

### **Беременность при Гепатите**

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

- Влияние вируса на здоровье матери.
- Риск инфицирования ребенка.

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

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

Инфицирование ребенка от инфицированной матери, возможно, следующим путем:

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

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

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

инфицирования ребенка, особенно, в тех ситуациях, когда у матери наблюдается обострение заболевания в послеродовой период.

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

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

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

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

#### **Лечение гепатитов**

Можно ли вылечить гепатит?

Лечение вирусного гепатита С проводится по стратегии “лечить всех” с применением противовирусных препаратов и можно добиться излечения от вируса. При хроническом вирусном гепатите В возможность добиться излечения и избавиться от вируса не бывает абсолютной. В любом случае, лечение хронических гепатитов В и С требует постоянного внимания, постоянного контакта врача и пациента. Только так лечение станет максимально эффективным и заболевший "попадет в хорошие проценты".

**Кто может вылечить гепатит?**

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

Острые вирусные гепатиты лучше распознают и лечат инфекционисты, так как их проявления могут напоминать другие инфекционные заболевания, и требуют общепринятых при инфекциях методов лечения и профилактики.

Однако с хроническими гепатитами В и С нужно обращаться к инфекционисту или гепатологу. Состояние печени, важность не допустить тяжелых и необратимых исходов заболевания при хроническом гепатите выходит на первый план.

Современная гепатология уделяет большое внимание лечению хронических гепатитов. Зная все о печени, врач-гепатолог обеспечивает наибольшую эффективность и безопасность любого метода терапии, направленного на лечение заболеваний печени.

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

## **Современные методы лечения гепатита**

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

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

Какие препараты используются в лечении гепатита?

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

Сегодня можно увидеть предложения и других методов лечения хронических вирусных гепатитов - от траволечения и средств "нетрадиционной медицины" до "терапевтических" приборов и таблеток с вполне "медицинскими" названиями и сложными описаниями. Их могут рекомендовать известные лица и учреждения, Вы можете услышать рассказы о том, кому и как они "помогли".

Однако реально доказанной эффективности при гепатитах все эти средства не имеют. Главное - не опоздать с настоящим лечением. И не принимать ничего без совета врача.

**С чего начать лечение гепатита?**

Начать надо с визита к врачу.

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

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

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

**Министерство здравоохранения Кыргызской Республики**  
Республиканский центр по контролю за гемоконтактными вирусными гепатитами и ВИЧ  
Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева  
Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения  
квалификации им. С.Б. Даниярова  
Международная высшая школа медицины

**АЛГОРИТМ**

**ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ  
ГЕМОКОНТАКТНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ С, В и D  
в КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ  
(КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ)**

**Клиническая проблема:**

Цирроз печени в исходе гемоконтактных вирусных гепатитов С, В и D

**Название документа:**

«Алгоритм противовирусной терапии цирроза печени в исходе гемоконтактных вирусных гепатитов С, В и D в Кыргызской Республике» представлен в «приложении С» Клинического руководства по диагностике и лечению гемоконтактных вирусных гепатитов С, В и D в Кыргызской Республике (КР) для специалистов всех уровней здравоохранения.

**Этапы оказания помощи:**

Первичный, вторичный и третичный уровни здравоохранения

**Цель создания Клинического руководства**

Внедрение и организация системы единого подхода к противовирусной терапии цирроза печени в исходе гемоконтактных вирусных гепатитов С, В и D в КР, основанного на международных клинических руководствах высокого методологического качества, адаптированных к местным условиям.

**Целевые группы**

Семейные врачи, врачи первичного уровня здравоохранения, инфекционисты, гастроэнтерологи, гепатологи, терапевты, организаторы здравоохранения, специалисты, контролирующие качество оказания медицинской помощи (ФОМС).

**Адрес для переписки с рабочей группой:**

Кыргызская Республика,  
г. Бишкек, ул. Логвиненко 8, 720040  
e-mail: rospid@mail.ru

## АЛГОРИТМ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ГЕМОКОНТАКТНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ С, В и D

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ

#### Стандартное определение случая «Цирроз печени»

##### Продозрительный случай

- Пациенты, имеющие продвинутую стадию заболевания печени, характеризующаяся обширным фиброзом, появлением узелковых уплотнений ткани печени, изменениями её архитектоники и нарушением печеночного кровообращения

##### Подтвержденный случай

- признаки подозрительного случая ПЛЮС
- обнаружение специфических маркеров вирусных гепатитов С, В и D

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕРИФИКАЦИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

основывается на клинико-лабораторных критериях, УЗИ признаках и показателе сывороточных биомаркеров фиброза: индексы APRI >1.0 или FIB-4 > 3,25, либо значениям транзитной эластографии >12,5 кПа.

#### Шифр и формулировка диагноза по системе эпиднадзора за ГВГ в КР, 2024

К 74.7.0 Цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита В без дельта-агента

К 74.7.1 Цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита В с дельта-агентом

К 74.7.2 Цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита С

К 74.7.3 Цирроз печени в исходе микст хронического вирусного гепатита В без дельта-агента и хронического гепатита С (ХГВ+ХГС)

К 74.7.4 Цирроз печени в исходе микст хронического вирусного гепатита В с дельта-агентом и хронического гепатита С (ХГD+ХГС)

К 74.7.5 Цирроз печени в исходе вирусного гепатита В без дельта-агента у ЛЖВ

К 74.7.6 Цирроз печени в исходе вирусного гепатита В с дельта-агентом у ЛЖВ

К 74.7.7 Цирроз печени в исходе вирусного гепатита С у ЛЖВ

К 74.7.8 Цирроз печени в исходе микст вирусного гепатита В без дельта-агента и гепатита С (ХГВ+ХГС) у ЛЖВ

К 74.7.9 Цирроз печени в исходе микст вирусного гепатита В с дельта-агентом и гепатита С (ХГD+ХГС) у ЛЖВ

#### Осмотр больных

- Собрать данные пациента на наличие симптомов и анамнеза болезни и эпидемиологического анамнеза с использованием *Чек-листа по сбору данных*. (Приложение 4);
- Провести общий осмотр кожных покровов на наличие желтушного окрашивания кожи и слизистых оболочек (обратить внимание на внепеченочные знаки: телеангиоэктазии, расширенная венозная сеть, пальмарная эритема);
- Определить ИМТ (измерение роста и массы тела);
- Обследовать органы брюшной полости: оценить размер живота, его форму, участие в акте дыхания; пальпировать и определить границы печени, выявить признаки увеличения и болезненности печени, увеличения селезёнки; определить болезненность в точках пальпации желчного пузыря и поджелудочной железы;
- Пациентам с признаками острой печеночной недостаточности провести оценку степени нарушения сознания и определить стадию комы по шкале Глазго не позднее 30 минут с момента поступления в стационар для своевременного перевода и дальнейшего оказания специализированной помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ);

- Обратить внимание на признаки декомпенсации функции печени и наличие симптомов/признаков цирроза: энцефалопатия, асцит, периферические отеки, геморрагический синдром, в анамнезе пищеводного кровотечения, геморроя для своевременной диагностики осложненного течения заболевания.
- беременным женщинам с ЦП в исходе ГВГ информировать о повышенных рисках и совместное наблюдение с акушером-гинекологом

#### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

- Провести лабораторные исследования следующих показателей:
  - ОАК с тромбоцитами;
  - АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин – при наличии желтухи;
  - Креатинин в сыворотке крови, СКФ;
  - общий белок, альбумин, сахар
  - щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутаминтранспептидаза (ГГТП),
  - протромбиновый индекс, МНО/протромбиновое время.

#### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

- УЗИ брюшной полости провести (---);
- КТ или МРТ брюшной полости показаны при неясных очаговых изменениях в печени или неопределенных противоречивых данных, полученных при УЗИ брюшной полости;
- При доступности, ультразвуковую сдвиговолновую эластографию печени (УЭ) или транзиентную эластографию (ТЭ).

#### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОЦЕНКЕ ПЛОТНОСТИ ПЕЧЕНИ [WHO 2024]:

- Оценить стадию фиброза с помощью сывороточных биомаркеров: индексы APRI при ХГВ и ХГД и FIB-4 при ХГС;
- При повышенном значении APRI или FIB-4 рекомендуется определить стадию фиброза с помощью ультразвуковой сдвиговолновой эластографии печени или транзиентной эластографии (при доступности), с учётом пороговых значений фиброза;
- Признаки цирроза печени основываются на показателе показателе APRI >1.0, FIB-4 > 3,25 либо на значении транзиентной эластографии >12,5 кПа.

#### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ ПО ЧАЙЛД-ТЮРКОТТ-ПЬЮ

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Небольшой	Умеренный/большой
Энцефалопатия	Нет	Стадия 1-2	Стадия 3 -4
Уровень билирубина	<34.2 мкмоль/л	34.2–51.3 мкмоль/л	>51.3 мкмоль/л
Уровень альбумина	>35 г/л	28 – 35 г/л	<28 г/л
ПВ (сек) или МНО	1 – 3 или <1.7	4 - 6 или 1.7 - 2.3	>6,0 или >2.3
<b>Общее количество баллов</b>			<b>Класс</b>
5 – 6			<b>А</b>
7 – 9			<b>В</b>
10 – 15			<b>С</b>

#### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ АСЦИТА

Оценить степень асцита по шкале IAC (International Ascites Club, 2003),

- 1 степень – жидкость в брюшной полости определяется только при УЗИ;  
 2 степень – проявляется симметричным увеличением живота;  
 3 степень – напряженный асцит.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОЦЕНКЕ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Оценить стадию печеночной энцефалопатии с использованием нижеприведенной таблицы

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус, поведение	Неврологический статус
Минимальная (латентная)	Не изменено	Не изменены	Изменения выявляются при проведении психометрических тестов
Стадия 1 (легкая)	Сонливость, нарушение ритма сна	Снижение внимания, трудность 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

***Ведение и лечение осложнений цирроза печени согласно национального стандарта по циррозу печени.***

### ***Примеры формулировки диагноза:***

- К 74.7.0 Цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита В без дельта-агента, класс А по Чайлд Пью (\_\_\_ баллов), MELD\_\_\_.
- К 74.7.1 Цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита В с дельта-агентом, класс В по Чайлд Пью (\_\_\_ баллов), MELD\_\_\_
- К 74.7.2 Цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита С, класс С по Чайлд Пью (\_\_\_ баллов), MELD\_\_\_
- К 74.7.3 Цирроз печени в исходе микст хронического вирусного гепатита В без дельта-агента и хронического гепатита С, класс В по Чайлд Пью (\_\_\_ баллов), MELD\_\_\_
- К 74.7.4 Цирроз печени в исходе микст хронического вирусного гепатита В с дельта-агентом и хронического гепатита С, класс С по Чайлд Пью (\_\_\_ баллов), MELD\_\_\_

### **ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ**

Больные (взрослые и дети) с ЦП госпитализируются в гастроэнтерологическое/гепатологическое/терапевтическое/детское или отделение стационара при ухудшении общего состояния с появлением признаков осложнений цирроза печени.

**ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ  
КОМПЕНСИРОВАННОМ ЦП В ИСХОДЕ ХГС (КЛАСС А ПО ЧАЙЛД-ПЬЮ)  
[EASL, 2020; WHO, 2020]**

РЕКОМЕНДУЕТСЯ взрослым и подросткам старше 12 лет независимо от генотипа и предыдущей ПВТ:

- Софосбувир/велпатасвир (**400/100 мг**) в день в течение **12 недель**
- Отложить терапиюППД пациентам с ГЦК, которым показана потенциальная лечебная терапия с резекцией или абляцией печени до завершения лечения ГЦК;

**ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ  
ДЕКОМПЕНСИРОВАННОМ ЦП В ИСХОДЕ ХГС (В ИЛИ С ПО ЧАЙЛД-ПЬЮ) или  
компенсированным ЦП с предшествующими эпизодами декомпенсации с  
показаниями к трансплантации печени или без них**

РЕКОМЕНДУЕТСЯ взрослым и подросткам старше 12 лет независимо от генотипа и предыдущей ПВТ [EASL, 2020; WHO, 2020]:

- **софосбувир/велпатасвир (400/100 мг) в день в течение 24 недель**
- проводить тщательное наблюдение во время ПВТ с возможностью ее прекращения при наличии признаков усугубления декомпенсации во время лечения [EASL, 2020]

РЕКОМЕНДУЕТСЯ при рецидиве ВГС после трансплантации печени назначить

- **Софосбувир/велпатасвир** в течение 24 недель.

НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ использовать схемы, содержащие ингибиторы протеазы - **гразопревир, глекапревир или воксилапревир** у пациентов декомпенсированным ЦП [EASL, 2020]

РЕКОМЕНДУЕТСЯ детям  $\geq 3$  лет по рекомендуемым дозировкам ПППД [WHO 2022]

<b>Софосбувир/даклатасвир</b>	<b>Софосбувир/велпатасвир</b>
$\geq 26$ кг	$\geq 30$ кг
<b>Дозировка:</b> 400/60 мг - таблетка КПФД, покрытая пленочной оболочкой. <b>Прием:</b> по 1 таблетке КПФД, один раз в сутки после еды.	<b>Дозировка:</b> 400/100 мг - таблетка КПФД. 50мг/12,5мг - упаковка с гранулами, покрытыми пленочной оболочкой. <b>Прием:</b> по 1 таблетке КПФД или 8 упаковок с гранулами, один раз в сутки после еды.
<b>14–25 кг</b>	<b>17–29 кг</b>
<b>Дозировка:</b> 200 мг/30 мг - таблетка КПФД, покрытая пленочной оболочкой. <b>Прием:</b> по 1 таблетке КПФД, один раз в сутки после еды.	<b>Дозировка:</b> 200/50 мг - таблетка КПФД. 50мг/12,5мг – упаковка с гранулами, покрытыми пленочной оболочкой. <b>Прием:</b> по 1 таблетке КПФД или 4 упаковки с гранулами, один раз в сутки после еды.
	$\leq 16$ кг
	<b>Дозировка:</b>

	50мг/12,5мг – упаковка с гранулами, покрытыми пленочной оболочкой. <b>Прием:</b> по 3 упаковки с гранулами, один раз в сутки после еды.
--	--

## РЕЦИПИЕНТЫ ДО И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ [WHO 2022, EASL 2020]

– Назначить ПВТ ВГС до трансплантации печени в соответствии с общими рекомендациями пациентам ожидающих трансплантацию печени.

– Начинать ПВТ после стабилизации состояния пациента после трансплантации (обычно в первые 3 месяца после операции). В противном случае показатели УВО12 могут снижаться;

– После трансплантации печени независимо от предыдущей ПВТ назначить **Софосбувир/велпатасвир** в течение 12 недель (без необходимости коррекции дозы иммунодепрессанта).

### ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЦП В ИСХОДЕ ХГВ и ХГД

РЕКОМЕНДУЕТСЯ [ВОЗ, 2024]:

- ПВТ НА всем взрослым, подросткам и детям  $\geq 2$  лет при циррозе печени независимо от уровня ДНК HBV или АЛТ;
- пожизненная терапия НА при установленном циррозе печени и не следует прекращать противовирусную терапию из-за риска реактивации, которая может вызвать вспышку острого гепатита;

РЕКОМЕНДУЕТСЯ НАПРАВИТЬ НА ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПЕЧЕНИ ПРИ MELD>15 [EASL, 2018]:

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ И ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ В ОТДЕЛЬНЫХ ГРУППАХ

**Женщинам репродуктивного возраста с ЦП** рекомендуется [EASL 2023, WHO 2024].

- При необходимо проводить тщательную консультацию о планировании беременности;
- Беременным женщинам с ЦП рекомендуется терапия TDF; тем, кто уже получает противовирусное лечение TDF, следует продолжить лечение;

**Дети в возрасте 2-11 лет с ЦП** рекомендуется

ПВТ НА независимо от уровня ДНК HBV или АЛТ

**Противовирусные препараты,**

**одобренные для лечения детей и подростков с гепатитом В [WHO 2024]**

Название противовирусного препарата	Возраст, разрешенный для приема лекарств	Дозировка препарата	Лекарственные формы
Энтекавир	$\geq 2$ года	10-30 кг.: 0,015 мг./кг. в сутки (максимум 0,5 мг.) > 30 кг: 0,5 мг. в день	Раствор для приема внутрь (0,05 мг/мл)

Тенофовир дизопроксил фумарат	$\geq 2$ года <sup>1</sup>	8 мг/кг в день (максимум 300 мг)	<b>Порошок для приема внутри</b> (40 мг. вещества в 1 гр. порошка)
	$\geq 12$ лет <sup>1</sup>	300 мг. в день	таблетки (150 мг., 200 мг., 250мг и 300мг)
Тенофовир алафенамид	$\geq 12$ лет <sup>2</sup>	25 мг. в день	таблетки (25 мг.)

<sup>1</sup>Одобрено для детей  $\geq 2$  лет Европейским агентством по лекарственным средствам и детей  $\geq 12$  лет Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

<sup>2</sup> Одобрен для возраста с 12 лет при весе  $> 35$  кг.

**Пациентам с декомпенсированным ЦП с нарушенной функцией почек в зависимости от СКФ:**

- доза TAF коррекции не требует.
- доза ETV требует коррекции (см табл.).

#### Рекомендованная дозировка

Препарат	Рекомендованное уменьшение дозы или изменение интервалов дозирования			
	СКФ(мл./мин.) с			
	$\geq 50$	30–49	10–29	$< 10$ , гемодиализ или ПАПД
Энтекавир	1,0 мг 1 раз в сутки	0,5 мг 1 раз в сутки ИЛИ <b>1,0 мг. каждые 48 часов.</b>	0,3 мг 1 раз в сутки ИЛИ <b>1,0 мг каждые 72 часа.</b>	0,1 мг 1 раз в сутки ИЛИ <b>1,0 мг каждые 7 дней.</b>

#### Рекомендации по мониторингу [EASL 2017, WHO 2024]:

- При проведении длительной терапии НА проводить мониторинг функции почек и следующих показателей:
  - определение протеинурии и глюкозурии с помощью индикаторных полосок для исследования мочи (если нет диабета или уровень глюкозы в крови хорошо контролируется);
  - определение уровня креатинина в сыворотке;
  - снижения уровня рСКФ;
  - содержания фосфатов в сыворотке;
  - соотношения белок/креатинин в моче (или фракционной экскреции фосфатов, если это доступно).
- **Лицам с высоким риском токсического поражения почек** проводить мониторинг функции почек каждые 6 месяцев, если нет признаков ухудшения. Более тщательный мониторинг функции почек необходим лицам с СiCr  $< 50$  мл/мин.;
- **Лицам с низким риском токсического поражения почек** либо не проводить регулярный мониторинг функции почек, либо проводить каждые 12 месяцев, если нет признаков ухудшения;
- Избегать назначения тенофовира при одновременном или недавнем приеме адефовира или других нефротоксичных препаратов (например, аминогликозидов, амфотерицина В, фоскарнета, ганцикловира, ванкомицина, цидофовира), в связи с повышенным риском неблагоприятных эффектов со стороны почек.

**Пациенты после трансплантации печени (ТП) по поводу ВГВ-ассоциированных заболеваний печени [EASL 2017, WHO 2024]:**

- Назначать НА всем пациентам с ВГВ-ассоциированным заболеванием, находящимся в листе ожидания трансплантации печени;
- Назначать комбинацию ВГВ-иммуноглобулина (НВИГ) с НА после ТП в целях предотвращения рецидива ВГВ;
- Продолжить назначение НА и отменить НВИГ пациентам с низким риском рецидива ВГВ;
- Назначить профилактический прием НА НВsAg-негативным реципиентам печени от доноров с паст-инфекцией ВГВ (anti-НВс-позитивным) ввиду риска рецидива ВГВ;
- Учитывать взаимодействие НА с препаратами ИСТ, в особенности, с ингибиторами кальциневрина, их взаимное влияние на концентрации и потенцирование токсичности при ведении пациентов после трансплантации печени.

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАБЛЮДЕНИЕ НА УРОВНЕ ПМСП  
ПАЦИЕНТОВ с ЦП В ИСХОДЕ ВГС ПОСЛЕ ДОСТИЖЕНИЯ УВО-12**

**Пациентам (включая ЛЖВ) достигшим УВО-12:**

**РЕКОМЕНДУЕТСЯ**

**пациентам с компенсированным ЦП проводить каждые:**

- 6 месяцев ОАК с тромбоцитами, АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин при наличии желтухи, креатинин, рСКФ, общий белок, альбумин, ПТИ, МНО, ЩФ, ГГТП, АФП, глюкоза, УЗИ, а при наличии показаний КТ и МРТ;

**пациентам с декомпенсированным ЦП проводить каждые,**

- 3 месяца ОАК с тромбоцитами, АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин при наличии желтухи, креатинин, рСКФ, общий белок, альбумин, ПТИ, МНО, ЩФ, ГГТП, АФП, глюкоза, УЗИ, а при наличии показаний КТ и МРТ;

**Всем пациентам с ЦП проводить каждые:**

- 6 месяцев подсчет FIB-4, MELD, определить класс по Чайлд-Пью для определения прогрессирования декомпенсации или рекомпенсации (Критерий Бавено VII)
- 6 месяцев скрининг ГЦК с использованием АФП и УЗИ органов брюшной полости
- 12 месяцев эндоскопическое обследование на варикозно-расширенные вены пищевода и желудка при отсутствии противопоказаний.
- При появлении клинико-лабораторных признаков гепатита определить АЛТ, АСТ, ОАК с тромбоцитами и оценку FIB-4, а также УЗИ органов брюшной полости, ПЦР HCV (качественный тест) с генотипированием для исключения повторного заражения;
- Консультировать пациентов по воздержанию от приема алкоголя.
- Совместное ведение с гастроэнтерологами или терапевтами.

**Пациентам с ХГС НЕ достигшим УВО-12:**

- Провести оценку причины неудачи ПВТ: соблюдение приверженности и анализ потенциальных взаимодействий лекарственных средств для определения дальнейшей тактики;
- провести тестирование на резистентность HCV к ПППД перед повторной ПВТ;
- определить генотип HCV;
- назначить повторную схему ПВТ: Софосбувир/велпатасвир в течение **24 недель**

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАБЛЮДЕНИЕ НА УРОВНЕ ПМСП  
ПАЦИЕНТОВ с ЦП В ИСХОДЕ ВГВ и ВГД**

**РЕКОМЕНДУЕТСЯ**

**пациентам с компенсированным ЦП проводить каждые:**

- 6 месяцев ОАК с тромбоцитами, АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин при наличии желтухи, креатинин, рСКФ, общий белок, альбумин, ПТИ, МНО, ЩФ, ГГТП, АФП, глюкоза, УЗИ, а при наличии показаний КТ и МРТ;

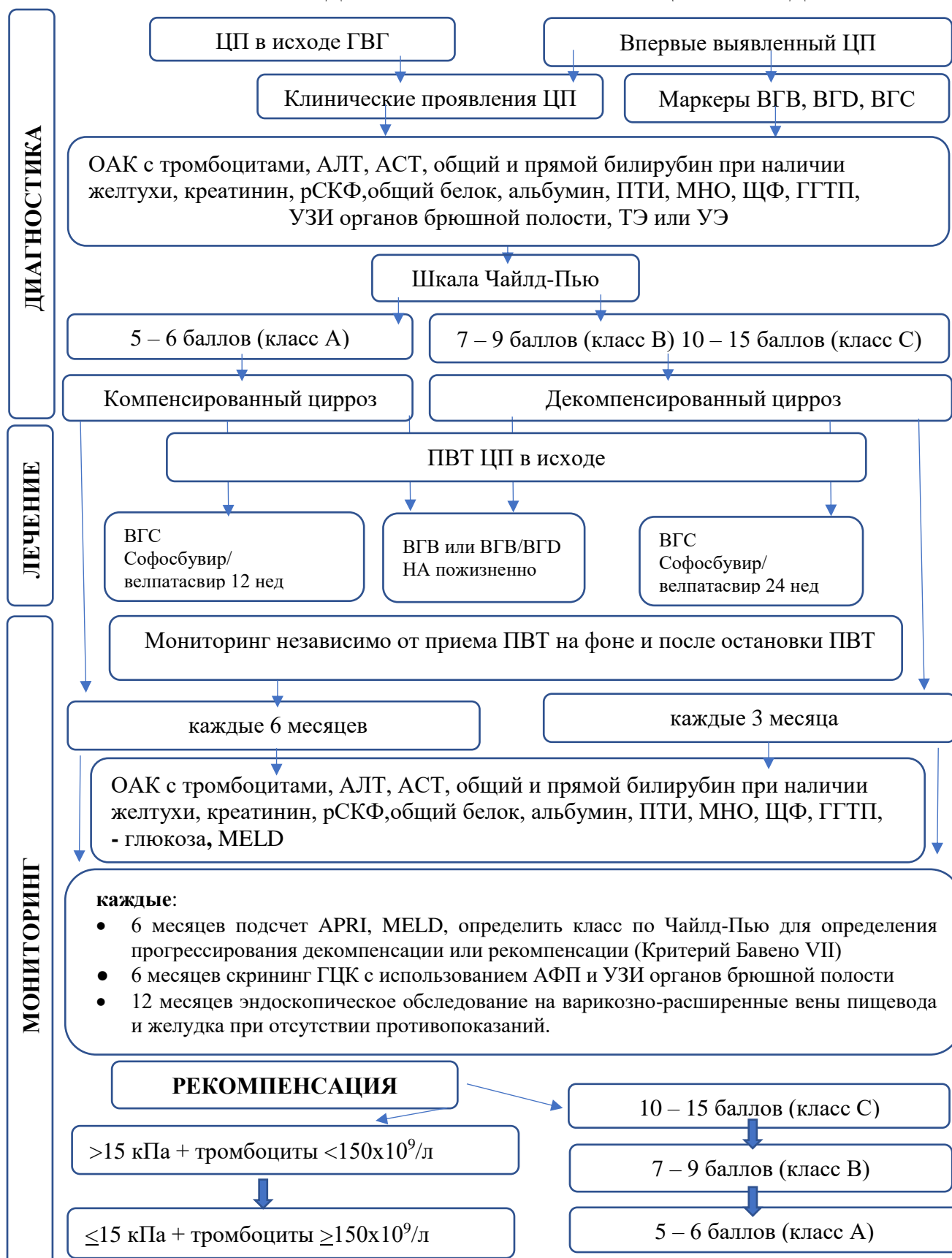
**пациентам с декомпенсированным ЦП проводить каждые,**

- 3 месяца ОАК с тромбоцитами, АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин при наличии желтухи, креатинин, рСКФ, общий белок, альбумин, ПТИ, МНО, ЩФ, ГГТП, АФП, глюкоза, УЗИ, а при наличии показаний КТ и МРТ;

**Всем пациентам с ЦП проводить каждые:**

- 6 месяцев подсчет APRI, MELD, определить класс по Чайлд-Пью для определения прогрессирования декомпенсации или рекомпенсации (Критерий Бавено VII)
- 6 месяцев скрининг ГЦК с использованием АФП и УЗИ органов брюшной полости
- 12 месяцев эндоскопическое обследование на варикозно-расширенные вены пищевода и желудка при отсутствии противопоказаний.
- При появлении клинико-лабораторных признаков гепатита определить АЛТ, АСТ, ОАК с тромбоцитами и оценку APRI, а также УЗИ органов брюшной полости, ПЦР ДНК HBV и РНК HDV (количественный тест);
- Консультировать пациентов по воздержанию от приема алкоголя.
- Совместное ведение с гастроэнтерологами или терапевтами.

## АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ПВТ ПРИ ЦП В ИСХОДЕ ГВГ



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ВОЗ. Руководство по оказанию помощи и лечению при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С. июль 2018 г. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2019, 110с. (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/279945>).
2. Prasad M. Risk factors for mother to child transmission of hepatitis C (HCV): A prospective observational study.//American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2022; V.226; 1 (S5).
3. Indol G, Easterbrook P, Dusheiko G, El-Sayed MH, Jonas MM, Thorne C et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. //Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019; 4: С. 477-87.
4. Malik F, Bailey H, Chan P, Collins IJ, Mozalevskis A, Thorne C et al. Where are the children in national hepatitis C policies? A global review of national strategic plans and guidelines. //JHEP Rep. 2021; 3: 100227.
5. Schmelzer J, Dugan E, Blach S, Coleman S, Cai Z, DePaola M et al. Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modelling study. //Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020; 5: С. 374-92. doi: 10.1016/s2468-1253 (19) 30385-1
6. Modin L, Arshad A, Wilkes B, Benselin J, Lloyd C, Irving WL et al. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection among children and young people. J Hepatol. 2019;70:371-8.
7. Целевая программа «Стратегия борьбы с вирусными гепатитами в Кыргызской Республике на 2017-2022гг  
(<http://www.npopm.kg/uploads/media/default/0001/01/e775f74c4d54c15d07d1ea99ad1bea8146b2449a.pdf>)
8. Отчетные данные НИОЗ МЗ КР. Результаты сероэпидемиологического исследования на маркеры вирусных гепатитов 2018г.
9. WHO. Hepatitis B Control Country Profile, 2022.  
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
10. Отчет Миссии ВОЗ по оценке мер борьбы с вирусными гепатитами в Кыргызстане 11-15 июля 2016 г. Стр.16.
11. ВОЗ. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту 2016-2021. На пути к ликвидации вирусного гепатита, 2016.  
<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250042/WHO-HIV-2016.06-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
12. Таксономия вирусов на сайте Международного комитета по таксономии вирусов (ICTV) <https://ictv.global/taxonomy>
13. Kato N. Genome of human hepatitis C virus (HCV): gene organization, sequence diversity, and variation. Microb. Comp. Genom. 2000, 5 (3): 129-51.
14. Зинченко А.И., Паруль Д.А. Основы молекулярной биологии вирусов и антивирусной терапии. — Минск: Высшая школа, 2005. С. 164. — 214 с.
15. Литусов Н.В. Вирус гепатита В. Иллюстрированное учебное пособие. – Екатеринбург: УГМУ, 2018. – 22 с.
16. Locarnini S. Molecular virology of hepatitis B virus. Seminars in Liver Disease, 2004. Suppl 1: 3-10. CiteSeerX 10.1.1.618.7033. doi:10.1055/s-2004-828672. PMID 15192795.
17. Jaroszewicz J., Calle Serrano B., Wursthorn K. et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. Journal of Hepatology, 2010. 52 (4): 514-22.
18. Alotaibi B.S. Hepatitis B virus infection, structure, genotypes, and epidemiology- A review. Pharmacy Practice 2023;21(3):2856. <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2023.3.2856>
19. Fields Virology / Editors-in-chief David M. Knipe, Peter M. Howley. – Sixth edition. – Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. – 2582 p. – ISBN 978-1-4511-0563-6.

20. Абдурахманов Д.Т., Есмамбетов К.И., Никулкина Е.Н. и др. Хронический гепатит дельта: современное состояние проблемы и перспективы лечения. *Клин фармакол тер* 2019;28(1):26-34. DOI 10.32756/0869- 5490-2019-1-26-34.
21. Pan C., Gish R., Jacobson I.M., Ke-Qin Hu, Wedemeyer H., Martin P. Diagnosis and Management of Hepatitis Delta Virus Infection *Digestive Diseases and Sciences*. 2023. 68:3237–3248 <https://doi.org/10.1007/s10620-023-07960-y>
22. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *Journal of Hepatology*, 2023. vol.79 : 433–460
23. ВОЗ. Стандарты эпиднадзора за управляемыми инфекциями. Гепатит В, 2018. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/vpd\\_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/07-who-surveillancevaccinepreventable-07-hepb-russian-r1.pdf?sfvrsn=418a2ed3\\_10&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/vpd_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/07-who-surveillancevaccinepreventable-07-hepb-russian-r1.pdf?sfvrsn=418a2ed3_10&download=true)
24. ВОЗ. Руководство по тестированию на гепатиты В и С. [Guidelines on hepatitis B and C testing]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018.
25. EASL. Клинические рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени: Тактика ведения пациентов с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С. *Journal of Hepatology* 2013.
26. World Gastroenterology Organization. Диагноз, ведение и профилактика Гепатита С, 2017.-38с.
27. EASL. Practice guidelines. Recommendations on treatment of hepatitis C. // *Journal of Hepatology*, 2020, vol.73. P.1170-1218.
28. WHO. Updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV infection: policy brief. Geneva: 2022.
29. Scott J.D., Kim N. Goals and Benefits with HCV treatment, 2021. <https://www.hepatitisc.uw.edu/go/evaluation-treatment/treatment-goals-predicting-response/core-concept/all#background>
30. Terrault N.A, Lok A.S.F., McMahon B.J. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. // *Hepatology* 2018; 67: 1560-1599 [PMID: 29405329 DOI: 10.1002/hep.29800] – <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29800>
31. Consolidated guidelines on HIV, viral hepatitis and STI prevention, diagnosis, treatment and care for key populations, WHO, 2022.
32. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update.
33. Cox-North P.P. Evaluation and staging of liver fibrosis, 2021. <https://www.hepatitisc.uw.edu/go/evaluation-staging-monitoring/evaluation-staging/core-concept/all>
34. Казанцев А.П., Зубик Т.М., Иванов К.С., Казанцев В.А. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней.- М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1999.- 482 с.
35. К.-П. Майер. Гепатит и последствия гепатита: Практич. Рук.: Пер. с нем. – 2-е изд., перераб. И доп. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 720 с.
36. Mauss S., Berg T., Rockstroh J. et al. *Hepatology. A clinical textbook*, 2014: 612 p.
37. WHO. Elimination of mother –to-child transmission of hepatitis B virus of HIV, syphilis and hepatitis B virus, 2021.
38. WHO. Prevention of mother –to-child transmission of hepatitis B virus Guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy, 2020
39. WHO. Criteria for validation of elimination of viral hepatitis B and C report of seven country pilots, 2022

40. Management of Hepatitis B Virus Infection: 2018 Guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver and Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada.
41. Medscape/ Hepatitis B Treatment & Management, 2022. – <https://emedicine.medscape.com/article/177632-treatment>
42. Клинические рекомендации по острому вирусному гепатиту В, РФ, 2021 – <https://diseases.medelement.com/disease/острый-гепатит-в-у-взрослых-кп-рф-2021/16918>
43. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection, <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/HepB-English-report.pdf>
44. AASLD 2022 hepatitis B guidance, Update. – <https://www.guidelinecentral.com/guideline/10618/>
45. Клинические рекомендации РК, Хронический гепатит В у взрослых, 2021 – <https://diseases.medelement.com/disease/хронический-гепатит-в-у-взрослых-2019/16388>
46. You H, Wang F, Li T, Xu X, Sun Y, Nan Y, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B (version 2022). J Clin Transl Hepatol 2023. doi: 10.14218/JCTH.2023.00320.
47. Stinco M, Rubino C, Trapani S, Indolfi G. Treatment of hepatitis B virus infection in children and adolescents. World J Gastroenterol 2021; 27(36): 6053-6063 URL: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v27/i36/6053.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v27.i36.6053>
48. NICE. Hepatitis B (chronic): diagnosis and management. Last updated: 20 October 2017 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg165/resources/hepatitis-b-chronic-diagnosis-and-management-pdf-35109693447109>
49. Электронный калькулятор APRI - [www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri](http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri)
50. Электронный калькулятор FIB-4 - <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>
51. EASL 2023. Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. Journal of Hepatology, 2023. Vol. 79:433–460 [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(23\)00317-3/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(23)00317-3/fulltext)
52. Абдурахманов Д.Т., Есмамбетов К.И., Никулкина Е.Н. и др. Хронический гепатит дельта: современное состояние проблемы и перспективы лечения. Клин фармакол тер 2019; 28(1):26-34. DOI 10.32756/0869- 5490-2019-1-26-34.
53. Мозес К.Б., Мозес В.Г., Захаров И.С. и др. Гепатит В и беременность: современные подходы к скринингу и профилактике вертикальной передачи инфекции. Обзор научной литературы //Мать и дитя в Кузбассе, 2019.-№3(78).-С. 10-17.