

УДК [616.36-002.12:578.891]-07/08

Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С

Н.Д. Ющук¹, Е.А. Климова¹, О.О. Знойко¹, Г.Н. Кареткина¹, С.Л. Максимов¹, Ю.В. Мартынов¹, В.С. Шухов¹, К.Р. Дудина¹, И.В. Маев¹, В.Т. Ивашкин², М.В. Маевская², А.О. Буеверов², Е.А. Федосьина², Н.А. Малышев³, Н.П. Блохина³, И.Г. Никитин⁴, А.В. Чжао⁵, О.И. Андрейцева⁵, П.О. Богомолов⁶

¹ ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава»

² ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

³ ГУЗ г. Москвы Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы

⁴ ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова Росздрава»

⁵ Московский городской центр трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

⁶ МОНИКИ им. А.В. Владимирского, Московский областной гепатологический центр

The algorithm of viral hepatitis B and C diagnostics and treatment

N.D. Yuschuk, Ye.A. Klimova, O.O. Znoyko, G.N. Karetkina, S.L. Maximov, Yu.V. Martynov, V.S. Shukhov, K.R. Dudina, I.V. Mayev, V.T. Ivashkin, M.V. Mayevskaya, A.O. Buyeverov, Ye.A. Fedos'ina, N.A. Malyshev, N.P. Blokhina, I.G. Nikitin, A.V. Chzhao, O.I. Andreytseva, P.O. Bogomolov

ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава» кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии

Ющук Николай Дмитриевич, академик РАМН, профессор
Климова Елена Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор
Знойко Ольга Олеговна, доктор медицинских наук, профессор
Кареткина Галина Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент
Максимов Семен Леонидович, кандидат медицинских наук, доцент
Мартынов Юрий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор
Шухов Владимир Семенович, доктор медицинских наук, профессор
Дудина Кристина Рубеновна, кандидат медицинских наук, ассистент

кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Маев Игорь Вениаминович, доктор медицинских наук, профессор

ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», кафедра пропедевтики внутренних болезней, кафедра семейной медицины, курс «Функциональная гастроэнтерология и фармакотерапия», ФПО

Ивашкин Владимир Трофимович, академик РАМН, профессор
Маевская Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор
Буеверов Алексей Олегович, доктор медицинских наук, доцент
Федосьина Екатерина Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент

ГУЗ г. Москвы Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы

Малышев Николай Александрович, доктор медицинских наук, профессор
Блохина Наталья Петровна, доктор медицинских наук, профессор

ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова Росздрава», кафедра госпи- тальной терапии № 2 лечебного факультета

Никитин Игорь Геннадиевич, доктор медицинских наук, профессор

Московский городской центр трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Чжао Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор
Андрейцева Ольга Ивановна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник

МОНИКИ им. А.В. Владимирского

Московский областной гепатологический центр

Богомолов Павел Олегович, кандидат медицинских наук, доцент

Данный протокол является руководством для практических врачей, осуществляющих ведение и лечение пациентов с острыми и хроническими вирусными заболеваниями печени, и подлежит ежегодному пересмотру.

Проект протокола ведения больных острыми и хроническими гепатитами В и С включает в себя диагностические и лечебные мероприятия по следующим направлениям: клинический и лабораторно-инструментальный мониторинг; базисная терапия; противовирусная терапия; антибактериальная терапия; синдромальная терапия (включая инфузионную), в том числе у особых групп пациентов с хроническим гепатитом В или С:

- при хронической микст-инфекции: HBV + HDV, HBV + HCV + HDV, HBV + ВИЧ-инфекция;
- при хронической HBV-инфекции у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию;
- у больных с острой печеночной недостаточностью, в случае реактивации HBV-инфекции;
- у больных циррозом печени в исходе хронических гепатитов В и С;
- у больных циррозом в исходе хронического гепатита В или С с показаниями к трансплантации печени и у реципиентов.

Принципом формирования проекта протокола диагностики и лечения больных острым и хроническим гепатитами В и С является зависимость лечебной тактики от тяжести заболевания в острую фазу инфекции и от стадии поражения печени при хроническом течении болезни.

1. Острые вирусные гепатиты В и С

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

Острый гепатит С (ОГС) – вирусный гепатит с парентеральным механизмом передачи возбудителя – *вируса гепатита С* (HCV), характеризующийся высокой частотой формирования хронических форм болезни (50–80%) и возможностью последующего развития у части больных *цирроза печени* (ЦП) и *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК).

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

В 16 – «Острый гепатит В»;

В 16.0 – «Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) с печеночной комой»;

В 16.1 – «Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) без печеночной комы»;

В 16.2 – «Острый гепатит В без дельта-агента с печеночной комой»;

В 16.9 – «Острый гепатит В без дельта-агента без печеночной комы»;

В 17.0 – «Острая дельта (супер)-инфекция вирусносителя гепатита В»;

В 17.1 – «Острый гепатит С».

Критерии диагноза острых гепатитов В и С

Острый вирусный гепатит В диагностируют на основании:

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

– клинических проявлений (постепенное начало болезни; наличие преджелтушного периода продолжительностью от 1 до 4–5 нед, сопровождающегося снижением аппетита, тошнотой, иногда рвотой, слабостью, повышенной утомляемостью, чувством тяжести в правом подреберье, артралгиями, экзантемой типа крапивницы, кратковременным повышением температуры тела; ухудшение самочувствия на фоне появившейся желтухи; увеличение размеров печени);

– лабораторных данных – повышение уровня *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) больше 10 норм, общего билирубина за счет связанной фракции при желтушном варианте заболевания, обнаружение серологических маркеров острой HBV-инфекции (HBsAg, анти-HBcore IgM) в сыворотке крови.

Острый вирусный гепатит С диагностируют на основании:

– данных эпидемиологического анамнеза в сроки, соответствующие инкубационному периоду (наличие парентеральных манипуляций медицинского и немедицинского характера, сопровождающихся нарушением целостности кожного покрова и слизистых оболочек, включая внутривенное введение психоактивных препаратов, переливание крови или ее компонентов; половой путь (значительно реже, чем при гепатите В);

– клинических проявлений (длительность преджелтушного периода составляет 1–2 нед), однако в 80% случаев при остром гепатите С желтуха не развивается; заболевание характеризуется постепенным началом, сопровождается астеновегетативным синдромом, слабостью, быстрой утомляемостью, диспептическими расстройствами в виде снижения аппетита, дискомфорта в правом подреберье, тошноты и рвоты; в отличие от острого гепатита В

артралгия и экзантема встречаются существенно реже; возможно кратковременное возникновение субфебрилитета; отмечается умеренное увеличение размеров печени, которая имеет эластическую консистенцию, чувствительна при пальпации, реже — увеличение размеров селезенки;

— лабораторных данных: повышение активности АлАТ и АсАТ больше 10 норм, уровня общего билирубина при желтушном варианте течения болезни, обнаружение серологических маркёров острой HCV-инфекции (наличие впервые выявленных маркёров гепатита С — анти-HCV, РНК HCV); особую диагностическую ценность для распознавания ОГС имеет обнаружение анти-HCV в динамике болезни (через 4–6 нед) при отрицательном результате исследования этого маркёра в ранние сроки болезни, а также исключение гепатитов иной природы. Наличие РНК HCV в фазе «серологического окна» (в период отсутствия анти-HCV) является важным критерием диагностики среди комплекса диагностических признаков ОГС.

Инфицирование вирусами гепатитов В и D может приводить к развитию как острой HBV/HDV-коинфекции, так и острой дельта (супер)-инфекции у носителя вируса гепатита В. По сравнению с острым гепатитом В **при коинфекции HBV/HDV отмечаются:**

— более острое начало заболевания, лихорадка, частое появление полиморфной сыпи, суставных болей, увеличение селезенки, двухволновое течение заболевания с клинико-ферментативными обострениями;

— часто активность АсАТ выше активности АлАТ, коэффициент де Ритиса более 1;

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

— течение заболевания преимущественно в среднетяжелой и тяжелой формах;

— при благоприятном течении HBV/HDV коинфекции выздоровление наступает в 75% случаев;

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

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

При HBV/HDV-суперинфекции:

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

— у преобладающего большинства больных заболевание протекает волнообразно с повтор-

ными клинико-ферментативными обострениями, сопровождающимися нарастанием желтухи, симптомами интоксикации, развитием отечно-асцитического синдрома, кратковременными (1–2-дневными) волнами лихорадки с познанием, появлением эфемерной сыпи на коже; выраженность клинических симптомов у отдельных больных уменьшается при каждой новой волне;

— существенно нарушается белково-синтетическая функция печени, что проявляется повышением показателей тимоловой пробы, снижением протромбинового времени, уменьшением концентрации альбуминов, увеличением содержания γ -глобулиновой фракции в сыворотке крови;

— в сыворотке крови обнаруживаются соответствующие маркёры инфицирования вирусами гепатитов В и D (HBsAg в сочетании с анти-HDV IgM и/или РНК HDV, анти-HDV IgG, анти-HBcore IgG);

— часто регистрируются тяжелая и фульминантная формы заболевания;

— неблагоприятные исходы: летальный исход (при фульминантной и тяжелой формах с развитием подострой дистрофии печени), формирование хронического гепатита (примерно у 80% больных) с высокой активностью процесса и быстрым переходом в ЦП.

Развитие суперинфекции проявляется обострением до того благоприятно протекавшего хронического гепатита В, появлением симптомов интоксикации, желтухи, повышением активности АлАТ и АсАТ, а в последующем — прогрессированием в цирроз.

Клиническая классификация острых гепатитов:

— клинические варианты: желтушный, безжелтушный, субклинический (инаппарантный);

— течение: острое (до 3 мес), затяжное (до 6 мес), хроническое (более 6 мес);

— формы: легкая, среднетяжелая, тяжелая, фульминантная.

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

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

— основная жалоба пациентов — на зуд кожи;

— желтуха интенсивная, с зеленоватым или серо-зеленым оттенком кожи, сохраняется длительно, печень значительно увеличена, плотная, кал ахоличный, моча темная в течение длительного времени;

— в сыворотке крови уровень АлАТ и АсАТ — 5–10 норм, повышены содержание холестерина и активность щелочной фосфатазы (ЩФ), высо-

кий уровень общего билирубина за счет как связанной, так и свободной фракций;

— желтушный период может затягиваться до 2–4 мес, полная нормализация биохимических показателей происходит еще позже.

Критерии тяжести острых гепатитов В и С

Для оценки тяжести состояния больных острым гепатитом В (с дельта-агентом и без него) и острым гепатитом С необходимо ориентироваться на клиническую картину заболевания, в первую очередь на степень выраженности синдрома интоксикации, а также цитолитического синдрома и снижение белково-синтетической функции печени. Синдром печеночной интоксикации включает: слабость, адинамию, снижение аппетита вплоть до его полного отсутствия, головокружение, диспептические и вегетососудистые расстройства. При нарастании интоксикации слабость усиливается, появляются тошнота и рвота, тахикардия, нарушение ритма сна (сонливость днем и бессонница ночью), кошмарные сновидения, чувство «провалов», боли в животе, отмечаются сокращение размеров печени, ее мягкая (тестоватая) консистенция, «печеночный» запах изо рта, в отдельных случаях нарастают признаки нарушенного сознания, свидетельствующие о развитии острой (подострой) дистрофии печени.

Легкая форма остро гепатита В (В16.1, В16.9, В17.0) и **С** (17.1) характеризуется:

— слабо выраженными явлениями интоксикации или их полным отсутствием: возникающие слабость, утомляемость, снижение трудоспособности кратковременны, выражены нерезко; снижение аппетита умеренное, тошнота непостоянная, рвота в желтушном периоде не характерна;

— при повышении уровня АлАТ и АсАТ больше чем в 10 раз показатели белково-синтетической функции остаются без существенных отклонений от нормы;

— стойкость и интенсивность желтухи незначительны.

Среднетяжелая форма остро гепатита В (В16.1, В16.9, В17.0) и **С** (17.1) характеризуется:

— умеренно выраженными явлениями интоксикации: слабость, усиливающаяся во второй половине дня, непостоянная головная боль, адинамия с повышенной утомляемостью, плохой аппетит, выраженная тошнота, как правило, без рвоты;

— при повышении активности АлАТ и АсАТ показатели белково-синтетической функции остаются без существенных отклонений от нормы за исключением протромбинового времени.

Тяжелая форма остро гепатита В (В16.0, В16.1, В16.2, В16.9, В17.0) и **С** (17.1) характеризуется:

— нарастанием симптомов интоксикации, присоединением головокружения с «мушками» перед

глазами, адинамией, тахикардией, геморрагическим синдромом, болезненностью в области печени, склонностью к задержке жидкости;

— выраженной интоксикацией с развитием *острой печеночной энцефалопатии* (ОПЭ) как проявлением острой или подострой дистрофии печени вплоть до печеночной комы. Начальными проявлениями ОПЭ являются жалобы на слабость, по мере нарастания тяжести заболевания появляются инверсия сна, вялость, сонливость, заторможенность или возбуждение, негативизм, апатия или агрессия (ОПЭ I), «хлопающий тремор», мелькание «мушек» перед глазами, чувство «провалов» (ОПЭ I–II), эхолалия, отсутствие продуктивного контакта с больным, сопор (ОПЭ III), полное отсутствие сознания, арефлексия (ОПЭ IV).

— снижением белково-синтетической функции печени;

— билирубино-ферментной диссоциацией (падение уровня АлАТ и АсАТ при повышении содержания общего билирубина за счет как его связанной, так и свободной фракций).

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

В зависимости от временного интервала от момента появления желтухи до развития перечисленных симптомов выделяют сверхострый, острый, подострый, поздно развившийся (вплоть до 24 нед от появления желтухи), фульминантный и субфульминантный гепатит. Указанные формы фульминантного гепатита могут иметь клинические особенности и отличаться прогнозом. Так, известно, что при сверхостром фульминантном гепатите, развившемся в пределах 1-й недели после появления желтухи, отмечается самый высокий по сравнению с другими формами фульминантного гепатита средний показатель выживаемости – до 30–40%. При острой печеночной недостаточности, когда ОПЭ развивается в период от 8 дней до 4 нед от появления желтухи, выживаемость больных самая низкая и составляет 5–10%. При подострой форме печеночной недостаточности ОПЭ развивается в период от 5 до 12 нед после появления желтухи, выживаемость также низкая (10–20%) несмотря на то, что при данной форме реже наблюдается развитие отека мозга и менее выражены признаки печеночной недостаточности. В условиях отсутствия *ортопеченочной трансплантации печени* (ОТП) летальность при фульминантной форме гепатита любой этиологии достигает 80–90%.

Лабораторная диагностика острых гепатитов В и С

После установления предварительного диагноза на основании клинических и эпидемиологических данных с целью его верификации осуществляется забор крови для проведения биохимического анализа и определения серологических маркёров острых гепатитов В и С методами *иммуноферментного анализа* (ИФА) и при необходимости *полимеразной цепной реакции* (ПЦР). В табл. 1–3 представлены основные лабораторные показатели, позволяющие установить этиологию острого гепатита, дифференцированно диагностировать его с другой патологией гепатобилиарной зоны, выявить гепатит смешанной этиологии, микст-инфекцию вирусных гепатитов с *вирусом иммунодефицита человека* (ВИЧ).

Дополнительно в целях дифференциальной диагностики пациентам проводится инструментальное исследование, включающее рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, по показаниям – консультации специалистов.

Лечение больных острыми гепатитами В и С

Пациентам с острыми парентеральными вирусными гепатитами обязательна госпитализация.

Базисная терапия

Острые гепатиты В и С (В16.1, В16.9, В17.0, В17.1)

Базисная терапия включает:

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

Противовирусная терапия

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

В связи с тем что вероятность перехода острого гепатита В в хронический не превышает 5–10%, большинству пациентов с желтушной формой ОГВ нет необходимости назначать *противовирусную терапию* (ПВТ).

При легкой, среднетяжелой и тяжелой формах острого гепатита В (В16.1, В16.9, В17.0) противовирусное лечение не показано. При тяжелой

форме с развитием печеночной комы (В16.0, В16.2, В17.0) рекомендуются аналоги нуклеозидов: ламивудин (100 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно), энтекавир (0,5 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно), телбивудин (600 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно). Лечение проводится одним из указанных препаратов в стандартной суточной дозе и должно быть продолжено до исчезновения из крови HBsAg или независимо от этого показателя у пациентов, которым выполняется трансплантация печени, так как редукция уровня ДНК HBV уменьшает риск инфицирования трансплантата.

Применение интерферона при фульминантном течении ОГВ противопоказано.

Острый гепатит С (В17.1)

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

С учетом имеющихся сегодня данных рекомендации по специфическому лечению острого гепатита С можно свести к следующему.

- Больным ОГС целесообразно назначать противовирусную терапию препаратами интерферонового ряда.
- Противовирусное лечение может быть отложено на 8–12 нед от дебюта заболевания (отсрочка допустима в связи с возможностью спонтанного выздоровления).
- Монотерапия стандартными интерферонами обладает высокой эффективностью, однако предпочтение может быть отдано пегилированным интерферонам, учитывая меньшую кратность их введения.
- Длительность курса лечения должна составлять от 12 до 24 нед. При использовании стандартных интерферонов в настоящее время применяют следующие схемы: а) по 5 млн МЕ ежедневно в течение 4 нед, затем по 5 млн МЕ через день в течение 20 нед; б) по 10 млн МЕ ежедневно до нормализации уровня АсАТ и АлАТ (по результатам соответствующих исследований – через 4–6 нед после начала лечения). Пегилированные интерфероны при ОГС назначаются в стандартных дозах (12–24 нед).
- Пока отсутствуют окончательные рекомендации в пользу или против добавления рибавирина к интерферонам при лечении ОГС, решение этого

Таблица 1

Перечень основных лабораторных тестов,
выполняемых для верификации диагноза при подозрении на острый вирусный гепатит

Показатель	Кратность обследования в течение острого периода болезни	Комментарии
Билирубин общий: связанный свободный АлАТ АсАТ Общий анализ крови Общий анализ мочи Протромбиновое время/МНО Тимоловая проба <i>γ-глутамилтранспептидаза (γ-ГТП)</i> ЩФ	1 раз в 10 дней	При тяжелом течении заболевания – по мере необходимости
Общий белок и белковые фракции	–	В случае дифференциальной диагностики с аутоиммунным гепатитом
Глюкоза крови Амилаза крови	1	–
HBsAg	1	1 раз в 10 дней при ОГВ
HBеAg Анти-HBe	–	Только в случае затяжного течения ОГВ
Анти-HBc IgM	1	Критерий диагноза ОГВ
Анти-HBc суммарные	1	–
РНК HCV	1	Критерий диагноза ОГС в фазе «серологического окна»
Анти-HDV IgM Анти-HDV-суммарные	1	При наличии у больного в крови HBsAg
Анти-HCV	1	Критерий диагноза ОГС – обнаружение анти-HCV в динамике болезни при отрицательном результате исследования этого маркера в ранние сроки болезни
Анти-HAV IgM	1	Критерий диагноза ОГА
Анти-HEV IgM	–	В случае отсутствия маркеров вирусных гепатитов А, В, С у больного острым гепатитом
Анти-ВИЧ	1	–
Реакция Вассермана	1	–
Группа крови, резус-фактор Холестерин крови <i>β</i> -липопротеиды Триглицериды <i>Кислотно-щелочное состояние (КЩС)*</i> Калий крови* Натрий крови* Коагулограмма* LE-клетки Циркулирующие иммунные комплексы С-реактивный белок Диастаза мочи	1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	*При тяжелой и фульминантной формах, а также при среднетяжелой форме для проведения дифференциальной диагностики

вопроса целесообразно принимать индивидуально для конкретного больного с учетом имеющихся противопоказаний.

Противопоказания к лечению ОГС те же, что и при ХГС (см. табл. 9 приложения).

Синдромальная терапия (В16.0, В16.1, В16.2, В16.9, В17.0, В17.1)

Показания для инфузионной терапии:
– выраженный диспептический синдром (тошнота и рвота, отсутствие возможности для приема адекватного количества жидкости *per os*);

Таблица 2

Динамика появления сывороточных маркёров HBV
при остром гепатите В и трактовка лабораторных показателей

HBsAg/ анти-HBs	Анти- HBcIgM/ анти-HBc IgG	HBeAg/ анти-HBe	ДНК HBV	Трактовка результатов исследования
+/-	+/-	+/-	+	Инкубационный или острый период
+/-	+/+	-/+	+	Острый период и начало реконвалесценции
-/-	+/+	-/+	-	Ранняя реконвалесценция (2–3 мес от начала желтушного периода)
-/+	-/+	-/+	-	Поздняя реконвалесценция и формирование протективного иммунитета (6 мес и более от начала желтушного периода)

Таблица 3

Клиническая оценка маркёров HCV-инфекции

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

- нарастание симптомов интоксикации;
- развитие холестатического синдрома.

Для проведения инфузионной терапии используются растворы глюкозы, солевые растворы, объем и кратность введения которых, а также длительность применения определяются тяжестью состояния больного.

Для деконтаминации кишечника и профилактики развития бактериальных осложнений применяются антибиотики широкого спектра действия.

Больным острыми гепатитами В и С при развитии холестатического синдрома с билирубино-ферментной диссоциацией (активность АлАТ и АсАТ менее 10 норм при повышении уровня общего билирубина более 10 норм за счет его как связанной, так и свободной фракций) в целях уменьшения зуда кожи назначают: урсодезокси-холевую кислоту (8–10 мг на 1 кг массы тела в сутки), адеметионин (400–800 мг/сут внутривенно или внутримышечно, для поддерживающей терапии – внутрь 800–1600 мг/сут).

При тяжелом течении острых гепатитов В и С с развитием печеночной комы должен рассматриваться вопрос о включении больного в Лист ожидания неотложной ОТП, поскольку проведение этой операции позволяет увеличить выживаемость больных с 15% (без трансплантации печени) до 60–80%. Больной должен находиться в отделении интенсивной терапии на постельном режиме, при возможности предпочтительно энтеральное питание, которое при ухудшении состояния может быть заменено парентеральным. Следует избегать серьезного ограничения

белков (в ежедневный рацион включается около 60 г), вводятся сбалансированные аминокислотные смеси. Важно следить за полноценным опорожнением кишечника, при отсутствии самостоятельного стула показаны очистительные клизмы. Кроме того, назначается лактулоза по 30 мл 3–4 раза в день. Вводится витамин К (3,0 мл 1% раствора викасола внутримышечно 1 раз в сутки). Для профилактики генерализации бактериальной или грибковой инфекции, сепсиса назначают антибиотики широкого спектра действия (например, ампициллин по 1,0 г 4 раза в день внутримышечно, цефалоспорины III–IV поколения, фторхинолоны, карбапенемы и др.), противогрибковые препараты.

Поддерживающая терапия основывается на мониторинге состояния больного, наблюдении за появлением неврологических симптомов, свидетельствующих о повышении внутричерепного давления, за гемодинамикой, функцией почек, уровнем глюкозы, электролитов, показателями КЩС и др. При появлении симптомов отека мозга необходимо провести интубацию трахеи для перевода больного в режим *искусственной вентиляции легких* (ИВЛ), приподнять головной конец кровати на 30°. Ранняя ИВЛ является одной из наиболее важных составляющих в комплексе интенсивной терапии больных с ОПЭ III и IV стадий. При нарастании симптомов, указывающих на развитие внутричерепной гипертензии (артериальная гипертензия, брадикардия, нарушение дыхания, расширение зрачков и др.), показано внутривенное введение маннитола из расчета 0,5–

1,0 г/кг массы тела; эта доза при необходимости может быть введена повторно. Использование маннитола для профилактики отека мозга не показано. Снижению внутричерепного давления может способствовать ИВЛ в режиме гипервентиляции (однако этот эффект кратковременный), а также применение барбитуратов.

Для достижения мочегонного эффекта могут использоваться антагонисты альдостерона (верошпирон 100–150 мг/сут). Психомоторное возбуждение купируют низкими дозами бензодиазепинов (диазепам 2–5 мл 0,5% раствора внутримышечно), вводят натрия оксibuтират (20% раствор внутривенно медленно в дозе 70–120 мг/кг в сутки). Для лечения печеночной энцефалопатии показан орнитин 20 г/сут, который предварительно разводят в 500 мл инфузионного раствора, максимальная скорость введения – 5 г/ч; возможно повышение дозы до 40 г/сут.

В настоящее время считается, что кортикостероиды, которые часто использовались для предупреждения и лечения внутричерепной гипертензии, сопровождавшейся отеком мозга, не способствуют контролю последнему и повышению выживаемости пациентов с ОПЭ.

Поскольку пациенты с фульминантным течением гепатита имеют высокий риск развития желудочно-кишечных кровотечений, необходимо в комплекс лечебных мероприятий включать ингибиторы протонной помпы.

При наличии глубоких изменений в коагулограмме, развитии выраженного геморрагического синдрома, кровотечений различной локализации показаны трансфузии свежезамороженной плазмы, этамзилата натрия (2,0 мл 3 раза в сутки внутривенно), для угнетения фибринолиза назначают *ингибиторы протеазы* (ИП) – гордокс, трасилол, контрикал, способствующие также снижению аутолиза гепатоцитов и уменьшению геморрагического синдрома.

Поддержание адекватного внутрисосудистого объема как важный этап в комплексной терапии больных с острой печеночной недостаточностью осуществляется путем введения коллоидных и кристаллоидных растворов (200–400 мл 10–20% раствора альбумина, водно-солевых и глюкозо-калиевых растворов с инсулином). Гемодинамические сдвиги могут быть скорректированы введением допамина, адреналина.

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

Фульминантное течение вирусных гепатитов может приводить к развитию полиорганной недостаточности, часто – почечной, что делает необходимым длительное использование гемодиализа, плазмафереза. Возможно проведение альбуминового диализа при помощи системы

MARS (Molecular Adsorbent Recycling System), которая позволяет через полупроницаемую мембрану удалить из кровотока токсичные субстанции, в избытке накапливающиеся в организме больного с печеночно-клеточной недостаточностью.

2. Хронические вирусные гепатиты В и С

Хронический гепатит В

Хронический гепатит В – хроническое некровоспалительное заболевание печени той или иной степени выраженности, развивающееся при инфицировании вирусом гепатита В, длящемся более 6 мес.

Согласно МКБ-10 он регистрируется под кодами:

В 18.1 – «Хронический гепатит В без дельта-агента»;

В 18.0 – «Хронический гепатит В с дельта-агентом».

Приблизительно треть населения Земли имеет маркёры перенесенной HBV-инфекции и около 350 млн человек – маркёры текущей хронической HBV-инфекции, характеризующейся широким спектром клинических вариантов и исходов заболевания – от неактивного носительства HBV с низким уровнем виремии до хронического гепатита В с выраженной активностью и возможностью перехода в ЦП и ГЦК.

От неблагоприятных исходов хронического гепатита В (цирроза и ГЦК) ежегодно в мире погибает около 1 млн человек. Конечные стадии прогрессирующего ХГВ являются причиной 5–10% ежегодно выполняемых трансплантаций печени.

Естественное течение хронической HBV-инфекции

Исследования по длительному наблюдению естественного течения хронического гепатита В показали, что после установления диагноза кумулятивная частота развития ЦП в течение ближайших 5 лет составляет от 8 до 20%, его декомпенсации в последующие 5 лет – 20%, а вероятность выживаемости больного компенсированным циррозом в течение 5 лет – 80–86%. У пациентов с декомпенсированным ЦП прогноз выживаемости в течение 5 лет крайне неблагоприятен (14–35%). Ежегодная заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой у больных с установленным диагнозом цирроза в исходе ХГВ составляет 2–5% и различается в ряде географических регионов.

Течение и исходы заболевания печени, вызванного вирусом гепатита В, во многом определены взаимоотношениями иммунной системы организма человека и вируса. В ходе естественного течения

хронической HBV-инфекции выделяют несколько фаз, не обязательно последовательно сменяющих друг друга. Фазы заболевания характеризуются присутствием или отсутствием в крови большого HBeAg (HBe-положительный и HBe-негативный варианты ХГВ), степенью активности АлАТ и уровнем вирусемии, а также гистологической картиной заболевания – фаза иммунной толерантности, иммуноактивная фаза, состояние неактивного носительства и фаза реактивации.

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

- Первый – спонтанная сероконверсия, регистрируемая у 25–50% пациентов в возрасте до 40 лет, и переход течения заболевания в фазу неактивного носительства HBsAg.

- Второй – продолжающееся течение хронического HBe-положительного гепатита В с высоким риском развития ЦП.

- Третий – трансформация HBe-положительного гепатита в HBe-негативный хронический гепатит вследствие развития мутаций в зоне core HBV, последующего прекращения продукции «классического HBeAg», постепенного увеличения в популяции мутантных форм HBV с дальнейшим полным преобладанием данного варианта вируса. При динамическом тестировании уровень вирусемии колеблется в пределах 10^4 – 10^{10} копий/мл (200 МЕ/мл – 200 000 МЕ/мл), в печени продолжается активный воспалительный процесс.

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

В течении ХГВ возможно как спонтанное, так и обусловленное лечением прекращение продукции HBeAg и вслед за этим стойко регистрируемое наличие антител к HBeAg (анти-HBe), что диагностируется как «сероконверсия по HBeAg». Спонтанная или обусловленная лечением сероконверсия по HBeAg обычно приводит:

- к снижению уровня ДНК HBV до минимальных значений или даже до неопределяемого уровня (<60 МЕ/мл или <300 копий/мл) – как у лиц, находившихся в иммунотолерантной фазе, так и у больных ХГВ;

- к нормализации активности АлАТ и АсАТ;

- к значительному улучшению показателей гистологии ткани печени (если пациент находился в иммуноактивной фазе HBe-положительного гепатита В).

Спонтанное прекращение активной репликации вируса, сопровождающееся сероконверсией

по HBeAg, происходит с частотой 5–20% в год, преимущественно у людей до 30 лет. Сочетание двух факторов (уменьшение вирусной нагрузки до неопределяемого уровня, а также снижение активности гепатита до минимальной) позволяет считать пациента неактивным носителем HBsAg. Исчезновение HBsAg и сероконверсия с наличием анти-HBs в крови может происходить спонтанно в 1–3% случаев в год, как правило, после нескольких лет постоянно отрицательного теста на наличие ДНК HBV в крови.

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

В табл. 4 представлены опорные лабораторные и морфологические характеристики, позволяющие диагностировать фазу течения хронической HBV-инфекции и вариант хронического гепатита В.

Лабораторная диагностика хронического гепатита В

Скрининговым маркером текущей инфекции, вызванной вирусом гепатита В, является поверхностный антиген вируса (HBsAg). Для его выявления в сыворотке крови применяют тест-системы на основе иммуноферментного или иммунофлюоресцентного анализа, имеющие регистрационные удостоверения Росздравнадзора. К использованию рекомендуются тест-системы, имеющие аналитическую чувствительность не ниже 0,1 нг/мл. Другие антигены HBV и антитела к ним определяют методом ИФА.

Разработаны и внедрены в клиническую практику надежные молекулярно-биологические методы, в частности ПЦР, позволяющая выявить ДНК HBV в крови, ткани печени и других тканях организма. Наличие ДНК вируса гепатита В в сыворотке крови, лимфоцитах, клетках печени указывает на репликацию HBV, являясь иногда единственным маркером в случае ее особой формы – скрытой HBV-инфекции. Индикация ДНК HBV позволяет также диагностировать гепатит, вызванный мутантными штаммами HBV, при которых не обнаруживаются другие маркеры – HBe-антиген, HBs-антиген и т. д. Исследование крови на выявление антигенов и антител в сочетании с молекулярно-генетическими методами в динамике болезни позволяет не только констатировать наличие HBV-инфекции, но и дифференцировать острую инфекцию (HBsAg в сочетании с анти-HBc IgM) от хронической (HBsAg в соче-

Таблица 4

Лабораторные показатели и морфологическая характеристика хронической HBV-инфекции в зависимости от фазы течения заболевания и HBe-статуса пациента

Фаза хронической HBV-инфекции	Активность АлАТ	Гистология печени	Уровень ДНК HBV	HBeAg	HBsAg
Иммунотолерантная фаза	Норма или минимально повышена	Минимальная степень активности гепатита, минимальный фиброз	Высокий (10^8 – 10^{11} копий/мл)	+	+
HBeAg-положительный ХГВ	Повышена	Степень активности гепатита выше минимальной с различной выраженностью фиброза	Высокий (10^6 – 10^{10} копий/мл)	+	+
HBeAg-негативный ХГВ	Повышена постоянно или носит волнообразный характер	То же	Средний, часто волнообразный (10^3 – 10^{10} копий/мл)	–	+
Неактивное носительство HBsAg	Норма	Минимальная активность гепатита или ее отсутствие, минимальный фиброз	Низкий или не определяемый	–	+

тании с анти-HBc IgG), судить о выздоровлении и сформировавшемся протективном иммунитете (анти-HBs более 10 МЕ/л), регистрировать сероконверсию (HBeAg/анти-HBe), выявить вирусемию (наличие ДНК HBV в крови) и оценить ее количественным методом, определить форму хронического гепатита В (HBe-негативный или HBe-положительный), судить об эффективности проводимой терапии.

Стандартизация количественных методов определения ДНК HBV в сыворотке крови привела к появлению *Международных единиц* (МЕ). МЕ не отражают истинного количества вирусных частиц (копий ДНК) в образце плазмы крови; в зависимости от используемой тест-системы 1 МЕ/мл соответствует различному содержанию вирусных частиц (2–7 копий/мл). Если соотношение копии/МЕ для тест-системы не определено, для ориентировочного пересчета принято использовать усредненный коэффициент, равный 5 (1 МЕ = 5 копий вирусной ДНК). Таким образом, 100 000 копий/мл (10^5 копий/мл) равняются приблизительно 20 000 МЕ/мл (2×10^4 МЕ/мл).

На современном этапе для выявления ДНК HBV в крови наиболее перспективным является использование тест-систем на основе ПЦР с детекцией сигнала в режиме реального времени (Real-time PCR). Такие тест-системы, как правило, обладают оптимальными аналитическими характеристиками: наиболее широким линейным диапазоном измерений (для количественной оценки вирусной нагрузки) от 10–100 МЕ/мл до 10^8 – 10^{10} МЕ/мл, высокой аналитической чувствительностью (10–100 МЕ/мл) и специфичностью.

Морфологическая (гистологическая) диагностика хронического гепатита В

Пункционная биопсия печени (ПБП)

Показанием к ПБП у больного хроническим гепатитом В служит определяемый уровень вирусемии HBV, наличие в крови РНК HDV (ХГВ с дельта-агентом) и РНК HCV (хронический микст-гепатит – В + С или В + С + D). Биопсия проводится для уточнения диагноза (степени активности гепатита и стадии фиброза), определения показаний к лечению.

Активность воспалительного процесса и выраженность фиброза – две основные гистологические характеристики, которые учитываются при принятии решения о необходимости противовирусного лечения у больного ХГВ. С точки зрения морфологии «**неактивное носительство HBsAg**» можно определить как персистирующую HBV-инфекцию с минимально выраженным воспалительно-некротическим процессом в печени и отсутствием фиброза, «**хронический гепатит**» – как некрвоспалительный процесс выше минимальной активности с формированием той или иной стадии фиброза и «**цирроз печени**» – как 4-ю стадию фиброза. И степень активности, и стадия гепатита исследуются по трем основным системам полуколичественной оценки – METAVIR, Knodell, Ishak (табл. 5 и 6 приложения).

При отсутствии возможности выполнения ПБП точный диагноз и показания к назначению специфической терапии устанавливаются с учетом данных комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования – уровня активности АлАТ, количества тромбоцитов крови, показателей белкового спектра, УЗИ печени, результатов неинвазивных методов исследования фиброза, а также уровня ДНК HBV в крови (уровня вирусной нагрузки).

Диагностические критерии различных форм хронической HBV-инфекции

К диагностическим критериям относят:

- биохимические показатели крови (уровень активности АлАТ, АсАТ и др.);
- результаты определения ДНК HBV в крови (с помощью ПЦР качественным и количественным методом);
- результаты морфологического исследования биоптата печени.

Бессимптомное носительство HBsAg:

- персистенция HBsAg в течение 6 мес и более при отсутствии серологических маркеров репликации HBV в крови (HBeAg, анти-HBcore IgM), нормальные показатели АлАТ и АсАТ;
- отсутствие гистологических изменений в печени или картина хронического гепатита с минимальной некровоспалительной активностью – *индекс гистологической активности* (ИГА) 0–3;
- неопределяемый уровень ДНК HBV в крови (качественный анализ ПЦР).

Хронический гепатит В:

- уровень АлАТ больше нормы или волнообразно повышенный;
- вирусная нагрузка от 10^4 копий/мл (2000 МЕ/мл) и выше;
- морфологические изменения в печени (ИГА равен 4 и более баллам по Knodell).

Цирроз печени в исходе ХГВ:

- признаки портальной гипертензии, что подтверждено данными *ультразвукового исследования* (УЗИ) – расширение портальной или селезеночной вены и *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) – *варикозное расширение вен пищевода* (ВРВП);
- клиничко-лабораторные симптомы (внепеченочные знаки, асцит, тромбоцитопения, коэффициент де Ритиса (АсАТ/АлАТ) > 1 и т. д.);
- морфологическая характеристика биоптата печени (фиброз 4-й стадии).

Лабораторный и инструментальный мониторинг

Неактивные носители HBsAg

Неактивные носители HBsAg не нуждаются в противовирусной терапии вследствие минимального поражения печени. Целью лабораторного мониторинга являются контроль за уровнем вирусемии, активностью АлАТ и скрининг на наличие маркеров опухолевого роста (альфа-фетопротейна), что позволяет контролировать течение хронической HBV-инфекции.

Хронический гепатит В

Больные ХГВ нуждаются в противовирусной терапии при определенном сочетании лаборатор-

ных показателей и результатов морфологического исследования биоптата печени. Целью мониторинга лабораторных показателей и результатов инструментального обследования являются выявление среди больных гепатитом В кандидатов для лечения и оценка эффективности и безопасности последнего, если оно назначено.

Цирроз печени в исходе хронического гепатита В

Все больные циррозом в исходе ХГВ нуждаются в противовирусной терапии, а при наличии декомпенсированного ЦП – в трансплантации печени. Целью мониторинга лабораторных показателей и результатов инструментального обследования являются оценка эффективности лечения, выявление кандидатов для трансплантации печени, скрининг ГЦК. Рекомендуются диагностические тесты и кратность обследования пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита В приведены в табл. 7.

Лабораторный мониторинг у особых групп пациентов с наличием хронической HBV-инфекции

При ведении больных хроническим гепатитом В с дельта-агентом целью мониторинга лабораторных показателей являются выявление показаний к лечению (наличие РНК HDV в крови), оценка эффективности и безопасности противовирусной терапии, скрининг ГЦК. При ведении больных хроническим гепатитом В с наличием маркеров HCV-инфекции или хроническим гепатитом В с дельта-агентом мониторинг проводился с целью определения показаний к лечению (наличие в крови РНК HDV, РНК HCV) и оценки эффективности и безопасности противовирусной терапии. Рекомендуются диагностические тесты и кратность лабораторного и инструментального обследования больных хроническим гепатитом В с дельта-агентом и больных хроническим гепатитом смешанной этиологии (В + С или В + С + D) приведены в табл. 8.

Противовирусная терапия хронического гепатита В

В России для лечения ХГВ зарегистрированы пегилированные ИФН (Пег-ИФН- α -2а, α -2b, ИФН- α -2а или α -2b короткого действия), ламивудин, энтекавир, телбивудин. При этом у каждой группы противовирусных препаратов есть определенные достоинства и недостатки.

Пег-ИФН наиболее эффективны у пациентов с уровнем АлАТ в 2–3 раза выше нормы, выраженным воспалением по данным морфологического исследования печени и уровнем вирусемии менее 2×10^6 МЕ/мл. На результаты лечения влияет генотип вируса (наибольшая эффективность – при генотипах А и В, наименьшая – при гено-

Таблица 7

Тесты и кратность выполнения исследований у больных с хронической инфекцией вирусом гепатита В

Перечень диагностических процедур, обеспечивающих диагностику и контроль лечения	Кратность исследования при динамическом наблюдении пациента в отсутствие противовирусной терапии	Кратность исследования в случае проведения противовирусной терапии	Примечания
1	2	3	4
Перечень диагностических процедур, обеспечивающих диагностику и контроль лечения Билирубин общий и фракции АсАТ АлАТ Общий анализ крови, включающая тромбоциты Протромбиновый индекс Общий белок и фракции Железо Глюкоза Амилаза Холестерин γ-ГТП	1 раз в 6–12 мес 1 раз в 6 мес 1 раз в 6–12 мес	Ежемесячно 1 раз в 6 мес 1 раз в 6–12 мес	Кратность исследования может определяться индивидуально в зависимости от клинико-биохимической картины заболевания, предшествующих показателей, наличия цирроза печени и сопутствующих заболеваний
Мочевина крови Креатинин Альфа-фетопротеин Аутоантитела*	1 раз в год 1 раз в 6 мес	1 раз в 3–6 мес* 1 раз в 6 мес	*Если терапия проводится нуклеозидными аналогами. Кратность исследования определяется предшествующим уровнем показателя Кратность исследования определяется предшествующим уровнем показателя *В случае проведения противовирусной терапии
Гормоны щитовидной железы		1 раз в 3–6 мес*	*Если терапия проводится препаратами интерферона. Кратность исследования определяется предшествующим уровнем показателя
HBsAg Анти-HDV-суммарные* Анти-НСV* Анти-ВИЧ	1 раз в 12 мес*	1 раз в 12 мес*	*Исследование на HBsAg проводится для исключения спонтанного (или вызванного лечением) исчезновения HBsAg; в случае утраты HBsAg рекомендуется контроль анти-HBs *Исследование на анти-HDV-суммарные и анти-НСV проводится для исключения острых гепатитов D и С в случае ферментативного обострения
HBeAg Анти-HBe	1 раз в 12 мес	1 раз в 6–12 мес*	Проводится однократно. При HBe-негативном ХГВ повторяется только в случае ферментативного обострения. При HBe-позитивном ХГВ проводится ежегодный контроль HBeAg/ анти-HBe *Если в результате лечения достигнута сероконверсия HBeAg/анти-HBe, в последующем контроль HBeAg проводится только в случае возврата вирусемии и ферментативного обострения
ДНК HBV-качественный анализ	1 раз в 12 мес	1 раз в 6 мес	При выявлении ДНК HBV на фоне лечения (по истечении 24 нед после его начала) проводится количественный анализ ДНК HBV, так как в данном случае следует рассмотреть вопрос о резистентности к терапии

Продолжение табл. 7 на с. 16

Окончание табл. 7

1	2	3	4
ДНК HBV-количественный анализ	1 раз в 12 мес▲	1 раз в 6 мес*	▲Количественный анализ не проводится, если результат качественного анализа отрицательный *На фоне лечения как аналогами нуклеози(ти)дов, так и препаратами интерферона. После окончания курса терапии интерфероном и последующего 6-месячного периода наблюдения контроль осуществляется 1 раз в год в случае достижения ремиссии заболевания
УЗИ брюшной полости	1 раз в 6–12 мес	1 раз в 6–12 мес	При ЦП и при циррозе в фазе декомпенсации кратность исследования зависит от клинической ситуации и может быть большей при необходимости исключения асцита
ЭГДС	1 раз в 12 мес	1 раз в 12 мес	При наличии признаков портальной гипертензии по данным УЗИ и/или диагностированном ВРВП исследование может повторяться чаще для исключения угрозы кровотечения
Биопсия печени с последующим морфологическим исследованием пунктата	В первые 6–12 мес наблюдения пациента	По клиническим показаниям	Биопсия печени проводится всем пациентам с уровнем вирусии более 2000 МЕ

типе D, однако генотип вируса обладает меньшей предсказательностью в отношении успешности терапии по сравнению с уровнем АлАТ и не может определять выбор препарата для начала лечения). Преимуществом интерферонотерапии является полное отсутствие генотипической резистентности к ней, недостатками – широкий спектр противопоказаний к лечению (в том числе декомпенсированный ЦП) и наличие ряда побочных эффектов.

Отличительными особенностями современных нуклеозидных аналогов (энтекавира и телбивудина) являются высокая частота достижения неопределяемого уровня ДНК HBV в крови через 48 нед терапии (быстрое подавление репликации HBV) – в 60–67% случаев при HBe-положительном гепатите В и в 74–78% при HBe-негативном, возможность применения этих препаратов у больных циррозом (в том числе декомпенсированным). К недостаткам можно отнести неопределенную к настоящему времени длительность лечения HBe-негативного ХГВ, возможность развития генотипической резистентности и необходимость перехода на другие препараты (при этом риск развития резистентности выше по сравнению с риском у больных, ранее не получавших лечение нуклеози(ти)дными аналогами, например при переходе с терапии ламивудином на энтекавир) или добавления к лечению еще одного препарата (комбинированная терапия препаратами из группы нуклеозидных и группы нуклеотидных аналогов – тенофовир и ламивудин, тенофовир и энтекавир, тенофовир и телбивудин).

Показания для проведения противовирусной терапии ХГВ

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

- уровень вирусной нагрузки;
- сывороточная активность АлАТ;
- гистологически (морфологически) установленные степень активности и стадия гепатита.

Пациенту рекомендуется противовирусная терапия при наличии следующих условий:

- уровень ДНК HBV в крови более 10 000 копий/мл (2000 МЕ/мл);
- и/или активность АлАТ выше верхней границы нормы;
- по результатам ПБП (шкала METAVIR) диагностирована высокая активность гепатита и/или значительно выраженный фиброз A2 или F2 (METAVIR A2 = Knodell ≥6 баллов и Ishak ≥7 баллов; METAVIR F2 = Knodell и Ishak 3 балла).

Таблица 8

Тесты и кратность выполнения исследования у больных ХГВ с дельта-агентами и при смешанной этиологии заболевания

1	2	3	4
Перечень диагностических процедур, обеспечивающих диагностику и контроль за лечением	Кратность исследования при динамическом наблюдении пациента в отсутствие противовирусной терапии	Кратность исследования в случае проведения противовирусной терапии	Примечания
Билирубин общий и фракции АсАТ АлАТ Общий анализ крови, включающая тромбоциты Протромбиновый индекс Общий белок и фракции Железо Глюкоза Амилаза Холестерин γ-ГТП	1 раз в 6–12 мес 1 раз в год 1 раз в 6–12 мес	Ежемесячно 1 раз в год* 1 раз в 6–12 мес	Кратность исследования может определяться индивидуально в зависимости от клинико-биохимической картины заболевания, предшествующих показателей, наличия ЦП и сопутствующих заболеваний
Мочевина крови Креатинин	1 раз в год	1 раз в год	Кратность исследования определяется предшествующим уровнем показателя
Альфа-фетопротеин Аутоантитела*	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес	Кратность исследования определяется предшествующим уровнем показателя
Гормоны щитовидной железы		1 раз в 3–6 мес*	*Если терапия проводится препаратами интерферона. Кратность исследования определяется предшествующим уровнем показателя
HBsAg Анти-HDV-суммарные▲ Анти-HCV▲ Анти-ВИЧ▲	1 раз в 12 мес* 1 раз в 12 мес*	1 раз в 12 мес* 1 раз в 12 мес*	*Исследование на HBsAg проводится для исключения спонтанного (или вызванного лечением) исчезновения HBsAg; в случае утраты HBsAg рекомендуется контроль анти-HBs ▲Исследование на анти-HDV-суммарные проводится двукратно для верификации диагноза, исследование на анти-HCV и анти-ВИЧ проводится для исключения суперинфицирования вирусом гепатита С и ВИЧ
HBsAg Анти-HBe	1 раз в 12 мес*	1 раз в 12 мес*	В случае выявления HBsAg далее рекомендуется ежегодный контроль данного показателя для констатации сероконверсии, если она наступила спонтанно или в результате лечения
ДНК HBV – качественный анализ	1 раз в 12 мес*	1 раз в 12 мес*	Исследование повторяется только в случае положительного теста при первичном исследовании
ДНК HBV – количественный анализ	1 раз в 12 мес▲	1 раз в 6 мес*	▲Количественный анализ не проводится, если результат качественного анализа отрицательный *После окончания курса лечения интерфероном и последующего 6-месячного периода наблюдения контроль осуществляется 1 раз в год в случае достижения ремиссии заболевания

Продолжение табл. 8 на с. 18

Окончание табл. 8

1	2	3	4
РНК HDV – качественный анализ	1 раз в 12 мес	1 раз в 12 мес	▲ После окончания курса лечения интерфероном и последующего шестимесячного периода наблюдения контроль осуществляется 1 раз в год для подтверждения или исключения ремиссии заболевания
РНК HCV – качественный анализ	1 раз в 12 мес	1 раз в 12 мес	▲ После окончания курса лечения комбинацией интерферона и рибавирина и последующего 6-месячного периода наблюдения контроль осуществляется 1 раз в год в течение 2 лет в случае достижения ремиссии заболевания
УЗИ брюшной полости	1 раз в 6–12 мес	1 раз в 6–12 мес	При ЦП и циррозе в фазе декомпенсации кратность исследования зависит от клинической ситуации и может быть большей при необходимости исключения асцита
ЭГДС	1 раз в 12 мес	1 раз в 12 мес	При наличии признаков портальной гипертензии по данным УЗИ и/или диагностированном ВРВП исследование может повторяться чаще для исключения угрозы кровотечения
Биопсия печени с последующим морфологическим исследованием пункта	Однократно в начале наблюдения пациента*	По клиническим показаниям	* Допустимо повторять биопсию печени не ранее чем через 2–3 года от начала лечения, если клиническая ситуация требует подтверждения улучшения или ухудшения показателей гистологий печени, исключения ЦП

Если недоступно исследование уровня ДНК HBV в крови, но положителен качественный анализ на ДНК HBV, то основными критериями назначения терапии должны быть данные биопсии печени – активный некровоспалительный процесс (A2) и/или стадия фиброза печени 2 и выше (A2F2 и более по METAVIR). Необходимо учитывать повышение уровня АЛАТ при отсутствии иных, кроме HBV-инфекции, причин для этого. Нормальные значения АЛАТ при наличии фиброза 2–3-й стадий и положительном тесте на ДНК HBV не являются препятствием для назначения ПВТ. При отсутствии данных о гистологических результатах биопсии печени и уровне ДНК HBV назначение противовирусного лечения нецелесообразно. Пациента следует направить для полного обследования в медицинские учреждения, располагающие необходимыми диагностическими возможностями.

Лечение HBe-положительного хронического гепатита В

Основной целью терапии при HBe-положительном ХГВ являются достижение сероконверсии по HBeAg, неопределяемого современными методами уровня ДНК HBV в крови и нормализация показателей АЛАТ.

Лечение HBeAg-положительного хронического гепатита В возможно препаратами стандартного и пегилированного интерферона и аналогами нуклеозидов.

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

- Пег-ИФН используется в течение 48 нед в стандартных дозах 1 раз в неделю. При применении пегилированных интерферонов устойчивого ответа удается достичь у 25–30% пациентов. При отсутствии ответа на терапию или в случае рецидива после ее окончания возможно длительное лечение нуклеозидными аналогами, предпочтительно препаратом с высоким генетическим барьером к резистентности – энтекавиром, так как при HBe-положительном гепатите, как правило, уровень вирусной нагрузки очень высок.

- Нуклеози(ти)дные аналоги – энтекавир (бараклюд), телбивудин (себиво), ламивудин (зеффикс), тенофовир (вирсад, не зарегистрирован в России для лечения больных ХГВ).

Длительность применения нуклеозидных аналогов при хроническом HBe-положительном гепатите В определяется HBe-статусом пациента на фоне терапии. В том случае если удалось достичь сероконверсии, после ее наступления рекомендуется продолжить лечение (консолидирующая терапия) в течение 24–48 нед (48 нед предпочтительнее) и затем, если сохраняется неопределяемый уровень вирусной нагрузки, возможна отмена ПВТ. Если сероконверсии не удастся достичь, но сохра-

няется неопределяемый уровень виремии, лечение рекомендуется продолжать неопределенно долго, так как отмена препарата может привести к вирусологическому и биохимическому обострению.

Лечение HBeAg-негативного гепатита В

Основной целью терапии при HBeAg-негативном хроническом гепатите В являются клиренс ДНК HBV и нормализация активности АлАТ. Лечение возможно препаратами стандартного, пегилированного интерферона и аналогами нуклеози(ти)дов.

- Пег-ИФН и стандартный интерферон применяются в течение 48 нед. Кратность применения и дозы аналогичны таковым при HBeAg-положительном ХГВ. При отсутствии ответа на терапию или в случае рецидива после ее окончания возможно длительное лечение нуклеозидными аналогами (предпочтительно препаратом с высоким генетическим барьером к резистентности — энтекавиром).

- Нуклеозидные аналоги — энтекавир, телбивудин или ламивудин. Длительность лечения ими при HBeAg-негативном хроническом гепатите В в настоящее время не определена и возможны различные подходы:

- до наступления клиренса HBsAg (частота его составляет в среднем 2–5% в течение 2–4 лет лечения);

- пожизненная терапия (недостатки: высокая стоимость, неизвестны безопасность, риск развития лекарственной резистентности);

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

Особенности лечения отдельными группами препаратов

Препараты интерферона. Лечение пегинтерфероном- $\alpha 2a$ (Пегасис®) проводят в течение 48 нед в дозе 180 мкг 1 раз в неделю подкожно. Пегинтерферон- $\alpha 2b$ (ПегИнtron®) вводят в дозе 0,5 или 1,0 мкг/кг 1 раз в неделю в течение от 24 до 52 нед. Дозу выбирают с учетом предполагаемой эффективности и безопасности. Лечение препаратами пегилированного интерферона к настоящему времени демонстрирует максимальную частоту достижения сероконверсии HBe/анти-HBe при HBe-положительном гепатите (30%), сероконверсии HBsAg/анти-HBs (3–4%), устойчивого вирусологического ответа (30%) после отмены терапии по сравнению с другими группами препаратов при стандартной ее длительности 48 нед. Неопределяемого уровня виремии в период лечения удается достичь у 25 и 63% больных, нормализации активности АлАТ у 38 и 39% при HBe-положительном и HBe-негативном ХГВ соответственно, улучшения показателей гистоло-

гии печени — у 52 и 48% пациентов, закончивших 48 нед терапии.

Ламивудин (Зеффикс®). Лечение ламивудином проводят в дозе 100 мг ежедневно *per os*. Ламивудин характеризуется хорошим профилем безопасности. У больных HBe-положительным хроническим ВГВ удается достичь сероконверсии HBeAg/анти-HBe в 16–18% случаев в течение года терапии и в 27% случаев при применении этого препарата в течение 2 лет. Улучшение гистологической картины зафиксировано независимо от сероконверсии приблизительно у 50% больных уже через год от начала лечения. Комбинированная терапия интерфероном и ламивудином не показала преимуществ перед монотерапией пегилированными интерферонами по частоте развития УВО. Существенный недостаток терапии ламивудином — высокая вероятность развития генотипической резистентности к препарату (24 и 39% через 1 и 2 года соответственно).

Энтекавир (Бараклюд®). Препарат назначают в дозе 0,5 мг ежедневно *per os* пациентам, ранее не получавшим аналоги нуклеозидов. При развившейся резистентности или рефрактерности к ламивудину или телбивудину лечение проводят в дозе 1,0 мг ежедневно. Энтекавир характеризуется хорошим профилем безопасности, эффективно и быстро подавляет репликацию HBV в течение 48 нед лечения (67 и 90% эффективности при HBe-положительном и HBe-негативном хроническом ВГВ). Частота достижения нормализации АлАТ составляет соответственно 68 и 78%. Гистологический ответ при обоих вариантах ВГВ регистрируют у 70–72% пациентов уже через 48 нед лечения. Частота сероконверсии HBe/анти-HBe через год терапии — 21%, но повышается до 31% при продолжении лечения до 2 лет. Существенным преимуществом энтекавира служит низкая вероятность развития резистентности к лечению (1,2% через 6 лет терапии). Однако у пациентов, которым энтекавир назначен вследствие уже развившейся резистентности к ламивудину или телбивудину, риск развития генотипической резистентности к энтекавиру повышается до 6 и 15% через 1 и 2 года терапии соответственно.

Телбивудин (Себиво®). Лечение проводят в дозе 600 мг ежедневно *per os*. Препарат характеризуется хорошим профилем безопасности, эффективно подавляет репликацию HBV в течение 48 нед лечения (60 и 88% эффективности при HBe-положительном и HBe-негативном ХГВ соответственно и более чем 70% эффективности формирования биохимической ремиссии при той и другой форме гепатита). Гистологический ответ регистрируют у 65–67% пациентов при HBe-положительном и HBe-негативном хроническом ВГВ. Частота сероконверсии HBe/анти-HBe через год терапии — 23%, но повышается до 29,6% при продолжении лечения до 2 лет. Риск развития

резистентности к телбивудину существенно меньше, чем к ламивудину, но выше, чем при лечении энтекавиром (4 и 17% через 1 и 2 года терапии соответственно).

Тенофовир. Лечение проводят в дозе 300 мг ежедневно *per os*. Данные об эффективности и безопасности длительного применения препарата накапливаются.

Противопоказания для проведения противовирусной терапии ХГВ

Противопоказания к лечению интерфероном

Противопоказания к противовирусной терапии интерфероном обусловлены побочными действиями данного препарата и в основном сводятся к состояниям, при которых нельзя осуществлять интерферонотерапию (табл. 9 приложения).

Противопоказания к лечению аналогами нуклеозидов

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

Нуклеозидные аналоги следует с осторожностью применять в случаях нарушения функции почек, пациентам после трансплантации печени, лицам пожилого возраста при соблюдении дозовых рекомендаций (табл. 10–12).

У пациентов с нарушениями функции почек при клиренсе креатинина более 50 мл/мин коррекция дозы не требуется, при его величине менее 50 мл/мин необходима коррекция интервала между приемами препарата.

С осторожностью следует назначать ламивудин больным с почечной недостаточностью, панкреатитом (в том числе в анамнезе), периферической нейропатией (в том числе в анамнезе). При нарушениях функции почек умеренной и тяжелой степени тяжести концентрации ламивудина в сыворотке возрастают из-за снижения его почечного клиренса. Поэтому пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин дозу препарата рекомендуется снижать. Если требуется доза менее 100 мг/сут, следует применять ламивудин в форме раствора для приема внутрь.

Критерии эффективности лечения ХГВ

Лечение считается эффективным, если достигаются:

* Противопоказания одинаковы для ламивудина и телбивудина: допустимо применение при беременности, однако необходимо тщательно взвесить соотношение польза–риск при назначении препарата. Женщинам, которым назначена терапия ламивудин или телбивудином, следует отказаться от кормления грудью.

- устойчивая нормализация уровня АлАТ;
- стойкое подавление репликации ДНК HBV (снижение концентрации до неопределяемых значений к 24-й неделе лечения и далее в течение всего периода терапии);
- устойчивая сероконверсия по HBeAg для изначально HBeAg-позитивных пациентов.

Наилучшим результатом лечения является исчезновение HBsAg с последующей сероконверсией HBsAg/анти-HBs, что регистрируется крайне редко.

Мониторинг лабораторных показателей на фоне терапии ХГВ

Лечение интерфероном

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

Исследование крови на гормоны щитовидной железы следует выполнять до начала лечения и контролировать на 12, 24, 36 и 48-й неделях терапии.

Уровень сывороточной ДНК HBV должен быть исследован на 24-й неделе для оценки первичного ответа. Если к этому времени не зарегистрировано снижение уровня ДНК HBV на $1 \log_{10}$ и более, то лечение интерфероном считается неэффективным и отменяется.

У HBeAg-позитивных пациентов HBeAg и анти-HBe должны быть исследованы на 24, 48-й неделе лечения и через 24 нед после его отмены. Сероконверсия по HBeAg в сочетании со снижением уровня ДНК HBV ниже 2000 МЕ/мл (10^4 копий/мл) расценивается как достижение эффекта терапии. Неопределяемый уровень ДНК HBV в период наблюдения после отмены лечения считается оптимальным ответом на него и ассоциируется с 7–10% вероятностью исчезновения HBsAg. Наличие HBsAg в крови должно контролироваться с интервалом в 6 мес после сероконверсии по HBeAg, если тест на ДНК HBV негативен.

У HBe-негативных пациентов мониторинг эффективности терапии аналогичен. Снижение уровня ДНК HBV ниже 2000 МЕ/мл (10^4 копий/мл), как правило, ассоциируется с ремиссией заболевания. Неопределяемый уровень ДНК HBV в период наблюдения после отмены терапии считается оптимальным ответом на лечение и ассоциируется с вероятностью исчезновения HBsAg. Наличие HBsAg в крови должно контролироваться с интервалом в 6 мес, если тест на ДНК HBV негативен.

Все пациенты, получающие лечение интерфероном, должны быть обследованы на наличие известных побочных эффектов интерферонотерапии (цитопения, нарушение функции щитовидной

Таблица 10

Рекомендуемые дозы энтекавира у больных ХГВ с почечной недостаточностью

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза для пациентов	
	ранее не получавших нуклеозидные препараты	резистентных к ламивудину
>50	0,5 мг один раз в день	1,0 мг один раз в день
30 – <50	0,5 мг каждые 48 ч	1,0 мг каждые 48 ч
10 – <30	0,5 мг каждые 72 ч	1,0 мг каждые 72 ч
<10 – гемодиализ* или длительный амбулаторный перитонеальный диализ	0,5 мг каждые 5–7 дней	1,0 мг каждые 5–7 дней

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

Таблица 11

Рекомендуемые дозы телбивудина у больных ХГВ с почечной недостаточностью

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза, мг
>50	600 один раз в день
30–49	600 каждые 48 ч
<30 (состояние, не требующее проведения гемодиализа)	600 каждые 72 ч
Терминальная стадия заболевания почек	600 каждые 96 ч

Таблица 12

Рекомендуемые дозы ламивудина у больных ХГВ с почечной недостаточностью

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза раствора для приема внутрь, мл (мг)	
	начальная	поддерживающая
От 30 до <50	20 (100)	10 (50)
От 15 до <30	20 (100)	5 (25)
От 5 до <15	7 (35)	3 (15)
<5	7 (35)	2 (10)

железы, развитие депрессии, потеря массы тела, аллопеция и т. д.). В случае развития выраженных побочных проявлений решение об отмене лечения рассматривается индивидуально для каждого больного и принимается коллегиально с учетом заключений узких специалистов – дерматолога, эндокринолога, терапевта и др.

Длительное лечение аналогами нуклеозидов

Уровень сывороточной ДНК HBV должен быть исследован на 24-й неделе терапии для оценки первичного ответа. Если к этому времени ДНК HBV не определяется, то применение энтекавира допускается при условии продолжения лечения до 48 нед, если уровень ДНК HBV снизился до $4 \log_{10}$ (10^4 копий/мл). Если лечение проводится ламивудином или телбивудином, то при наличии определяемого уровня ДНК HBV (положительный качественный анализ на ДНК HBV в крови), ситуация расценивается как высокий риск развития резистентности к лечению и в случае, когда вирусная нагрузка не превышает 20 000 МЕ/мл (10^5 копий/мл), возможна замена на энтекавир.

Если на 24-й неделе лечения телбивудином ДНК HBV не определяется, риск резистентности расценивается как минимальный и терапия может быть продолжена.

Диагностика резистентности к аналогам нуклеозидов

Возникновение резистентности следует подозревать в случаях:

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

Если у пациента диагностирована резистентность к нуклеозидным аналогам, то дальнейшая

тактика лечения определяется коллегиально в условиях специализированного гепатологического центра, куда необходимо направить больного не прерывая текущую терапию.

Лечение хронического гепатита В у больных с микст-инфекцией HBV/HCV

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

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

Лечение хронического гепатита В с дельта-агентом

ХГВ с дельта-агентом характеризуется, как правило, неуклонно прогрессирующим течением и возможностью быстрого (на протяжении 10 лет) формирования цирроза печени, в связи с чем большинству пациентов рекомендуется противовирусная терапия, эффективность которой доказана только на фоне лечения интерфероном.

Целесообразность назначения ИФН-терапии определяется индивидуально для каждого пациента только после исследования маркёров фазы репликации как HDV, так и HBV. Лечение предусматривает введение больших доз стандартного интерферона (5–10 млн МЕ в день) трижды в неделю длительным курсом (не меньше 12 мес) или терапию Пег-ИФН в стандартных для ХГВ дозах. Эффективность терапии определяется не ранее чем через 24–48 нед и оценивается по наличию (отсутствию) РНК HDV или ее уровню в крови. При плохой переносимости интерферонотерапии допустимо снижение дозы или подбор индивидуальной дозы в каждом конкретном случае.

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

При острой печеночной недостаточности, вызванной реактивацией HBV-инфекции, предусматриваются посиндромное патогенетическое лечение с заместительной и дезинтоксикационной целью, использование нуклеозидных аналогов, ортотопическая трансплантация печени.

Эффективность терапии нуклеозидными аналогами при фульминантной форме гепатита В строго не доказана, однако этиологически и патогенетически обоснована.

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

Лечение больных ХГВ, получающих иммуносупрессивную терапию

Пациенты с хроническим вирусным гепатитом В, получающие иммуносупрессивную терапию, являются тем контингентом больных, у которых отношение к традиционным рекомендациям по лечению ХГВ может и должно быть существенно пересмотрено. Ведение таких пациентов должно осуществляться врачами нескольких специальностей. Это вызвано чрезвычайно широким кругом конкретных клинических ситуаций, поскольку маркёры хронического гепатита В могут определяться у больных ревматологических, онкогематологических клиник, стационаров, осуществляющих трансплантацию солидных органов. Данный контингент пациентов, как правило, в течение длительного времени получает иммуносупрессивную терапию, жизненно необходимую либо для достижения ремиссии заболевания, либо просто по жизненным показаниям для продления предстоящей жизни.

Чрезвычайно важны вид и продолжительность предполагаемого иммуносупрессивного лечения. Очевидно, что длительные курсы иммуносупрессивной терапии и вид лечения, осуществляемого комбинацией иммуносупрессивных агентов, — два независимых предиктора высокого риска активации хронической HBV-инфекции. Проведенные многоцентровые международные исследования демонстрируют значительный процент реактивации хронического гепатита В у пациентов практически с любым иммунологическим профилем его маркёров — от «простого» носительства HBsAg до изолированного выявления в сыворотке анти-HBcore. Показано, что у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями риск реактивации HBV-инфекции в процессе лечения иммуносуп-

рессантами приближается к 80%, значительно ухудшая дальнейшее развитие клинической ситуации с усугублением гепатотоксичности на фоне продолжающейся курсовой иммуносупрессивной терапии. В связи с этими предпосылками профилактики реактивации ХГВ приобретает очень важное значение. Известно, что у 5 из 7 реципиентов с трансплантированными солидными органами от доноров, в сыворотке крови которых изолировано определяется лишь анти-НВс_{core}, развивается острый гепатит В на фоне проводимой терапии иммуносупрессантами.

Таким образом, пациенты с «носителем» НВsAg, изолированным определением анти-НВс_{core} и тем более пациенты с маркерами хронического гепатита, которым независимо от степени вирусемии предстоит иммуносупрессивное лечение, должны рассматриваться как кандидаты для противовирусной терапии с целью предупреждения реактивации хронического гепатита В и минимизации потенциальной гепатотоксичности самой иммуносупрессивной терапии.

Отдельный вопрос противовирусного лечения ХГВ — назначение α -интерферонов, как «коротких», так и пегилированных. В обсуждаемой популяции лиц их применение становится весьма проблематичным: наличие фонового соматического заболевания, по поводу которого планируется иммуносупрессивное лечение, является если не абсолютным противопоказанием, то по меньшей мере существенно ограничивает показания к такой терапии. Невозможно, например, использование интерферонов у пациентов с активной формой болезни Крона, язвенного колита, ревматоидного артрита. Однако существуют ситуации, когда α -интерферон (как правило, стандартный) непосредственно входит в состав иммуносупрессивной терапии (меланома, гипернефроидный рак почки, некоторые варианты миелопролиферативных заболеваний). В этих случаях целесообразно с момента ее начала мониторировать вирусную нагрузку и данные биохимических тестов и, если наблюдаются усугубление цитолитического синдрома и усиление активности гепатита по результатам биопсии, что связано по мнению исследователей с реактивацией НВV, то следует рассмотреть присоединение к терапии нуклеозидных/нуклеотидных аналогов. При этом подчеркивается, что применение нуклеозидных аналогов, назначаемых на фоне использования α -интерферона, ассоциировано с меньшим риском развития специфических мутаций вируса.

Неактивные носители НВsAg

У пациентов, которым предполагается проведение иммуносупрессивного лечения курсами и в течение конкретно фиксированного срока, предпочтительно использовать ламивудин в стандартной дозе 100 мг/сут, обычно дополнительно

на протяжении 6 мес после окончания иммуносупрессивной терапии независимо от степени вирусемии как на старте иммуносупрессивного лечения, так и по завершении его полного курса.

Если планируется неопределенно длительное проведение иммуносупрессивной терапии, целесообразно назначать ламивудин с тщательным контролем его эффективности и возможного риска развития специфических мутаций и резистентности. В связи с этим установлен строгий порядок мониторингования таких пациентов:

- клинический и биохимический анализы крови — не реже одного раза в месяц;
- определение уровня ДНК НВV — один раз в 6 мес и дополнительно в случае повышения значений АлАТ, обнаруживаемого при рутинном исследовании (определение специфических мутаций при повышении уровня ДНК НВV на $1 \log_{10}$, сочетающемся с увеличением активности АлАТ).

При выявлении резистентности к ламивудину он должен быть заменен на энтекавир в суточной дозе 1 мг или на тенофовир в суточной дозе 300 мг.

Пациенты с изолированным определением в сыворотке крови анти-НВс_{core}

При использовании фиксированного курса иммуносупрессивной терапии предпочтительно назначать ламивудин в стандартной дозе 100 мг/сут. Лечение им обычно продолжается дополнительно на протяжении 6 мес после окончания иммуносупрессивной терапии. Если последняя планируется на неопределенно длительный срок, рекомендуется назначение ламивудина с тщательным контролем всех маркеров, характеризующих течение гепатита, прежде всего ДНК НВV. Мониторинг включает:

- клинический и биохимический анализы крови — не реже одного раза в месяц;
- определение уровня ДНК НВV — один раз в 2 мес, а также во всех ситуациях повышения активности АлАТ, обнаружения маркеров хронического гепатита В — НВsAg, НВеAg/анти-НВе.

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

Больные хроническим гепатитом В

Хронический гепатит В характеризуется различным профилем клинико-лабораторных проявлений активности — от минимальной до выраженной, преимущественно в виде цитолитического синдрома, выявлением в сыворотке крови НВsAg, НВеAg/анти-НВе и уровнем ДНК НВV выше порога чувствительности.

В случае неопределенно длительного срока иммуносупрессивной терапии целесообразно назначение ламивудина при тщательном контроле его эффективности, возможного риска появления специфических мутаций и развития резистентности. Порядок мониторингования таких пациентов предусматривает:

- клинический и биохимический анализы крови — не реже одного раза в месяц;
- определение уровня ДНК HBV — на 12-й и 24-й неделях терапии, затем не реже одного раза в 3 мес и дополнительно в случае повышения активности АлАТ, выявляемого при рутинном исследовании (определение специфических мутаций при повышении уровня ДНК HBV на $1 \log_{10}$, сочетающемся с повышением значений АлАТ);
- исследование содержания альфа-фетопротеина и ультрасонографию органов брюшной полости.

При обнаружении резистентности к ламивудину его заменяют на энтекавир в дозе 1 мг/сут или тенофовир в дозе 300 мг/сут.

Больные циррозом печени в исходе ХГВ

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

- клинический и биохимический анализы крови — не реже одного раза в месяц; при наличии цитопении на старте противовирусного лечения — не реже одного раза в 2 нед;
- исследование уровня ДНК HBV — на 12-й и 24-й неделях терапии, затем не реже одного раза в 3 мес и дополнительно в случае повышения активности АлАТ, выявляемого при рутинном исследовании (определение специфических мутаций при повышении уровня ДНК HBV на $1 \log_{10}$, сочетающемся с увеличением активности АлАТ).

В качестве препаратов «первой» линии на стадии цирроза печени в исходе ХГВ целесообразно назначать нуклеозидные аналоги с изначально низким потенциалом развития специфических мутаций — энтекавир 0,5–1,0 мг/сут однократно (в зависимости от предшествующего лечения), тенофовир 300 мг/сут однократно.

Больные, у которых возможна реактивация HBV-инфекции

К этой группе относятся: пациенты с онкогематологическими заболеваниями, ВИЧ-инфицированные, оперированные (трансплантация печени, почки, костного мозга), принимавшие лекарственные препараты (химио-, иммуносупрессивная терапия), пациенты с HCV-инфекцией (после проведенного противовирусного лечения возможна реактивация латентной HBV-инфекции).

В список препаратов, на фоне приема которых возможна реактивация HBV-инфекции, включены: алкилирующие цитостатики — циклофосфамид, ифосфамид, хлорамбуцил, карбоплатин; антиметаболиты — цитарабин, фторурацил, гемцитабин, меркаптопурин, метотрексат, тиогуанин; кортикостероиды — преднизолон/дексаметазон и др.; противоопухолевые антибиотики — блеомицин, митомицин, актиномицин; иммуносупрессивные средства — ритуксимаб (anti-CD20), алемтузумаб (anti-CD52), инфликсимаб (anti-TNF), средства растительного происхождения — винкристин, винбластин.

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

Хронический гепатит С

Хронический гепатит С — инфицирование вирусом гепатита С, длящееся более 6 мес и вызывающее некрвоспалительные и фибротические изменения печеночной ткани различной степени выраженности.

Естественное течение HCV-инфекции

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

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

Через 20–30 лет после инфицирования вирусом гепатита С вероятность развития цирроза колеблется от 4 до 45%. Считается, что прогрессирование в ЦП может наступать быстро (менее

чем за 20 лет), средними темпами (за 20–50 лет) и медленно (более чем за 50 лет). У части больных ХГС не прогрессирует.

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

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

Лабораторный мониторинг больного ВГС

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

Для диагностики и мониторинга инфекции, вызванной вирусом гепатита С, используются два вида исследований: серологические — для определения антител к HCV (анти-HCV) и молекулярно-биологические — для детекции РНК вируса (РНК HCV). Эти исследования не имеют значения для оценки тяжести поражения печени и прогноза заболевания.

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

В сыворотке крови и плазме РНК HCV тестируется как качественным методом (определяется ее наличие), так и количественным (измеряется уровень вирусемии). Специфичность используемых тестов достигает 98–99%. Современные диагностические тесты позволяют определять РНК HCV в количестве 10–50 МЕ/мл (качественными тест-системами) и 25–7 000 000 МЕ/мл (количественными). Широкий диапазон показателей связан с особенностями тест-систем разных производителей. При использовании высокочувствительных тестов определения РНК HCV в режиме реального времени возможно сразу определять уровень вирусной нагрузки, минуя качественный анализ.

В ходе ПВТ важно проводить анализы в одной и той же лаборатории.

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

Общепринятым является проведение генотипирования перед противовирусным лечением, так как схема терапии определяется генотипом HCV.

Серологическая и вирусологическая диагностика ОГС и ХГС и интерпретация результатов

Для диагностики острого и хронического гепатита С требуется определение в сыворотке и антител к HCV, и РНК HCV. При подозрении на острую или хроническую HCV-инфекцию необходимо исследовать анти-HCV. Тест на РНК HCV проводят следующим категориям пациентов:

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

Дифференциальной диагностике ОГС и ХГС способствует анализ клинических, биохимических и эпидемиологических показателей, например наличие симптомов интоксикации и появление желтухи, высокий уровень цитолиза, особенно в сочетании с данными о недавнем переливании крови, инъекционном введении наркотических средств или других факторах риска инфицирования. Обычно РНК ВГС может определяться в крови уже через 2 нед после заражения, до появления анти-HCV, которые могут не выявляться в течение первых 8–12 нед. Оба маркера HCV-инфекции могут обнаруживаться в крови в различных сочетаниях, что требует правильной клинической интерпретации (см. табл. 3).

Для формирования окончательного диагноза целесообразно, особенно при выявлении только одного из двух маркеров ВГС, проводить повторное тестирование анти-HCV и РНК HCV.

Морфологическая диагностика ХГС

Диагностическая ценность пункционной биопсии печени и неинвазивных маркеров фиброза

Данные, полученные при ПБП, позволяют охарактеризовать текущее поражение печени, в том числе установить наличие выраженного фиброза или цирроза, и принять решение о выборе

терапии. Кроме того, морфологическое исследование позволяет выявить различные гистологические признаки, которые могут оказывать влияние на прогрессирование ХГС: стеатоз, избыточное накопление железа. Выявление этих состояний не препятствует назначению противовирусной терапии и дает дополнительную информацию о прогнозе эффективности лечения. Как и всякий инвазивный метод, ПБП, являясь «золотым стандартом» диагностики хронических гепатитов, требует выполнения правил ее проведения в специализированных учреждениях и наличия квалифицированного персонала для правильной интерпретации результатов.

Для оценки результатов ПБП используются полуколичественные шкалы определения фиброза (Knodell, Ishak, METAVIR) — см. табл. 5 и 6 приложения. В последние годы в клиническую практику внедрены неинвазивные методы оценки фиброза, прежде всего эластография. Однако информативность этого метода ограничена для разделения стадий фиброза (F1–F2 и F2–F3), но он позволяет достаточно точно диагностировать отсутствие фиброза или его минимальные значения, а также конечную стадию — F4 (цирроз). Эластография имеет высокий уровень ошибочных результатов у больных со стеатозом печени и чрезмерным развитием подочно-жировой клетчатки, так как возможно искажение данных в сторону увеличения стадии фиброза.

ПБП выполняется:

- больным в отсутствие противовирусной терапии независимо от генотипа вируса для получения информации о стадии фиброза и прогнозе заболевания;

- пациентам с 1-м генотипом HCV для решения вопроса о проведении ПБТ. Лица с минимальным фиброзом (0–2 балла по Ishak, 0–1 балл по METAVIR) имеют низкий риск прогрессирования ХГС и смерти от осложнений его финальных форм (в течение 10–20 ближайших лет). Более выраженные стадии фиброза являются признаком прогрессирующего заболевания и показанием к назначению противовирусного лечения;

- при согласии больного на процедуру.

ПБП не обязательна:

- пациентам со 2-м и 3-м генотипами HCV, так как более 70–80% из них эффективно лечатся стандартными противовирусными средствами;

- больным с 1-м генотипом при выраженной стойкой мотивации к лечению.

Если ПБП не выполнена и лечение не назначено, пациент продолжает обследоваться всеми доступными методами ежегодно и при появлении признаков прогрессирования заболевания проводится ПБП.

Существующие неинвазивные тесты определения фиброза могут быть использованы для

определения его минимальной или значительной выраженности у больных ХГС, но они не могут заменить ПБП в рутинной клинической практике для диагностики стадий F2 и F3. Рекомендуемые диагностические тесты и кратность лабораторного и инструментального обследования больных хроническим гепатитом С, не получающих противовирусное лечение, приведены в табл. 13.

Лечение хронического гепатита С

Показания для проведения противовирусной терапии

Принятие решения о целесообразности лечения пациента с ХГС должно быть индивидуализировано и основано на степени поражения печени, потенциальных рисках побочных эффектов, наличии сопутствующих заболеваний, вероятности успеха терапии и готовности больного начать ее. Поскольку установить индивидуальный для пациента риск прогрессирования заболевания печени в настоящее время невозможно, то следует считать, что каждый больной ХГС с вирусемией является потенциальным кандидатом для проведения противовирусного лечения. Для определения строгих показаний к нему сегодня используются результаты морфологического исследования печени: пациентам с отсутствием или минимальным фиброзом (Ishak 0–1, METAVIR 0–1) противовирусная терапия может быть отложена в связи с низким риском развития неблагоприятных исходов заболевания, строго показана она пациентам с мостовидным фиброзом или компенсированным циррозом при отсутствии противопоказаний к ее проведению.

Комбинированное противовирусное лечение

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

В настоящее время для лечения ХГС используется сочетание Пег-ИФН- α -2а (пегасис) и α -2b (пегинтрон) с рибавирином, которые зарегистрированы в России. Ключевыми факторами успеха терапии являются оптимальная доза препаратов и достаточная продолжительность лечения.

Доза пегинтрона определяется из расчета 1,5 мг на 1 кг массы тела/нед. Доза рибавирина также зависит от массы тела: менее 65 кг — 800 мг/сут, 65–85 кг — 1000 мг/сут, 86–105 кг — 1200 мг/сут, более 105 кг — 1400 мг/сут. Доза пегасиса является фиксированной — 180 мкг/нед. При этом доза рибавирина составляет 1000 мг/сут для пациентов с массой тела до 75 кг и 1200 мг/сут при ее величине более 75 кг.

Оптимальная продолжительность лечения зависит от генотипа вируса гепатита С: при инфицировании 1-м генотипом она составляет 48 нед, при 2-м и 3-м — 24 нед. По 4-му и 6-му генотипам

Таблица 13

Тесты и кратность выполнения исследований у больных ХГС,
не получающих противовирусную терапию

Показатели	Кратность исследования	Примечания
Билирубин общий и фракции АсАТ АлАТ Общий анализ крови, включая тромбоциты	1 раз в 6–12 мес	Кратность исследования может определяться индивидуально в зависимости от предшествующих показателей, течения заболевания, наличия цирроза и сопутствующих болезней
Общий белок и фракции Железо Глюкоза Амилаза	1 раз в 12 мес	Кратность исследования определяется индивидуально в зависимости от предшествующих показателей
Мочевина крови Креатинин	—	То же
Альфа-фетопrotein	1 раз в 6 мес	При повышении показателя назначаются УЗИ и КТ
Аутоантитела	Однократно	При измененных показателях кратность исследования индивидуальная в зависимости от полученных ранее данных
Гормоны щитовидной железы	Однократно	То же
Анти-HCV HBsAg	1 раз в 12 мес	Исследование на HBsAg проводится для исключения микст-гепатита и острого гепатита В (в случае ферментативного обострения)
РНК HCV	1 раз в 12 мес (качественный анализ)*	*Количественный анализ не проводится, если результат качественного анализа отрицательный
УЗИ брюшной полости	1 раз в 12 мес	При появлении признаков портальной гипертензии кратность исследования определяется индивидуально
ЭГДС	Однократно (при выявлении клинических и биохимических признаков прогрессирования заболевания)	При выявлении ВРВП кратность исследования определяется индивидуально
Пункционная биопсия печени	1 раз в 5–6 лет	При стабильных показателях — 1 раз в 5–6 лет

рекомендуется 48-недельный курс, по генотипу 5 информация недостаточна для формулировки лечебных рекомендаций.

В России используется также комбинированная терапия ХГС стандартным интерфероном (3 млн МЕ 3 раза в неделю внутримышечно или подкожно) в сочетании с рибавирином (из расчета на массу тела, как указано выше), однако эффективность такой схемы лечения ниже, чем при применении комбинации пегилированного интерферона и рибавирина.

Предикторы ответа на противовирусное лечение ХГС:

- генотип вируса не-1;
- вирусная нагрузка менее 600 000 МЕ/мл;
- пол женский;
- возраст моложе 40 лет;
- раса европейская;
- масса тела менее 75 кг;
- отсутствие резистентности к инсулину;
- повышенная активность трансаминаз;
- отсутствие выраженного фиброза или цир-

роза по данным морфологического исследования печени.

Побочные эффекты лечения

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

Пегилированные интерфероны могут индуцировать развитие аутоиммунных заболеваний (аутоиммунный тиреоидит) или ухудшать тече-

ние предсуществовавших аутоиммунных расстройств. Необходимо различать пациентов, у которых гепатит С протекает с признаками аутоиммунного гепатита (показано противовирусное лечение), и пациентов с первичным аутоиммунным гепатитом, на который наслонился гепатит С (показана иммуносупрессивная терапия).

Самым частым побочным эффектом рибавирина является гемолитическая анемия. Модификация дозы препарата требуется у 9–15% пациентов. Эритроцитарные факторы роста (эритропоэтин) несколько улучшают самочувствие больных и уменьшают необходимость снижения дозы, но их благоприятное влияние на частоту достижения УВО доказано не было и безопасность окончательно не установлена. Использование их, хотя и редко, может сопровождаться тромбоемболией, красноклеточной аплазией, прогрессированием ряда онкологических заболеваний и наступлением смертельного исхода. На сегодняшний день применение факторов роста на фоне комбинированной ПВТ гепатита С не может быть рекомендовано к широкому практическому использованию. Предпочтительным методом коррекции цитопений остается модификация дозы соответствующих препаратов.

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

Рекомендации по коррекции дозы при возникновении серьезных нежелательных явлений

При возникновении серьезных нежелательных явлений или отклонений в лабораторных показателях во время применения монотерапии Пег-ИФН или комбинированной терапии Пег-ИФН и рибавирином дозу следует скорректировать или приостановить прием препаратов до прекращения нежелательных явлений (табл. 14 и 15).

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

Возникновение серьезных аутоиммунных нарушений и депрессивных состояний требует индивидуального подхода в коррекции дозы ИФН

Таблица 14

Коррекция схемы лечения при возникновении нежелательных явлений при монотерапии ХГС

Лабораторный показатель	Снижение дозы Пег-ИФН до половины терапевтической при значении показателя	Прекращение инъекций Пег-ИФН, если величина показателя
Нейтрофилы	<0,75×10 ⁹ /л	<0,5×10 ⁹ /л
Тромбоциты	<50×10 ⁹ /л	<25×10 ⁹ /л

Таблица 15

Коррекция схемы лечения при возникновении нежелательных явлений при комбинированной терапии ХГС

Лабораторный показатель	Снижение только дозы рибавирина до 600 мг/день*, если значение показателя	Снижение только дозы Пег-ИФН до половины терапевтической, если значение показателя	Прекращение приема рибавирина и Пег-ИФН, если значение показателя
Гемоглобин, г/дл	<10	–	<8,5 г/дл
Содержание Нв у больных с заболеваниями сердца в стадии компенсации	Уровень Нв снизился на ≥2 г/дл в течение любых 4 нед в ходе лечения (постоянное использование пониженной дозы препарата)		<12 г/дл через 4 нед после снижения дозы
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	–	<1,5	<1,0
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	–	<0,75	<0,5
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	–	<50	<25
Связанный билирубин, мг/дл	–	–	2,5×ВПН**
Свободный билирубин, мг/дл	>5	–	>4 мг/дл (более 4 нед)
Креатинин, мг/дл	–	–	>2
АлАТ/АсАТ	–	–	2×(базовое значение) и >10×ВПН**

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

**ВПН – верхний предел нормальных значений.

и/или решения вопроса (коллегиального) о прекращении лечения.

Отбор пациентов на противовирусное лечение

При решении вопроса о противовирусном лечении конкретного больного необходимо учитывать соотношение потенциальной пользы и риска, связанного с терапией. Основные ориентиры, которые могут помочь в ее выборе, изложены в табл. 16.

Повторное лечение больных, не ответивших на противовирусную терапию

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

Повторная терапия пациентов, не ответивших на комбинированное лечение Пег-интерферонами и рибавирином, приводит к достижению УВО менее чем у 5% больных. Эффективность применения невысоких доз пегинтерферонов с антифибротической целью заключается в снижении некрвоспалительной составляющей гепатита на фоне Пег-ИФН- α -2a (90 мкг/нед) при сохранении сопоставимых темпов и степени фиброобразования у больных, получавших и не получавших лечение.

Если первый курс состоял из «коротких» ИФН с/без рибавирина, то частота УВО при повторном курсе терапии Пег-интерферонами возрастает примерно на 20–40% и 8–10% соответственно у больных, которые не ответили на монотерапию «коротким» ИФН и комбинированное лечение «коротким» ИФН с рибавирином.

Чаще всего рецидивы отмечаются в течение первых 12 нед после прекращения лечения. Имеются данные об эффективности повторного курса с применением Пег-интерферонов и рибавирина — частота УВО 40–42% (при предшествующей терапии «коротким» интерфероном с/без рибавирина).

Сведений об эффективности повторного лечения больных, у которых рецидив развился после курса комбинированной терапии Пег-интерферонами и рибавирином, нет.

Рекомендации в отношении больных, которые не ответили на терапию или у которых развился рецидив, сводятся к следующему.

- Повторная терапия пациентов, получивших курс Пег-интерферона с рибавирином и не достигших УВО, не целесообразна. Этим больным при условии умеренной и выраженной биохимической активности с целью уменьшения некрвоспалительной активности и профилактики прогрессирования заболевания рекомендовано лечение фосфогливом 2,5–5 г внутривенно (10–15 процедур) повторными курсами 3–4 раза в год.

- Повторное лечение Пег-ИФН и рибавирином возможно для пациентов, которые прежде лечились «коротким» интерфероном с/без рибавирина и не достигли УВО. Особенно это актуально для больных с выраженным фиброзом печени.

Таблица 16

Критерии отбора пациентов для противовирусной терапии

Пациенты, которым терапия показана	Пациенты, нуждающиеся в индивидуальном подходе	Пациенты, которым терапия не показана
<ul style="list-style-type: none"> • Возраст более 18 лет • Позитивная РНК HCV в крови • Хронический гепатит с выраженным фиброзом по данным морфологического исследования • Компенсированное поражение печени • Приемлемые гематологические и биохимические показатели (гемоглобин 13,0 г/дл для мужчин и 12,0 г/дл для женщин, нейтрофилы в количестве не ниже 1500 в 1 мл, креатинин ниже 1,5 мг/дл) • Желание лечиться • Отсутствие противопоказаний 	<ul style="list-style-type: none"> • Неэффективный курс лечения в анамнезе (отсутствие ответа, рецидив) с использованием «коротких» ИФН с/без рибавирина либо пегинтерферонов в качестве монотерапии • Мотивированные к лечению наркоманы и лица, злоупотребляющие алкоголем при абстиненции не менее 6 мес • Отсутствие или минимальный фиброз по данным морфологического исследования • Острый гепатит С • Коинфекция ВИЧ/ВГС • Возраст менее 18 лет • Хроническая почечная патология • Декомпенсированный цирроз • Пациенты после трансплантации печени 	<ul style="list-style-type: none"> • Неконтролируемая депрессия • Трансплантация солидных органов (почка, сердце, легкое) • Аутоиммунный гепатит или другое аутоиммунное заболевание, обостряющееся на фоне применения Пег-интерферона или рибавирина • Нелеченное заболевание щитовидной железы • Беременность или нежелание применять адекватную контрацепцию • Тяжелое сопутствующее заболевание (сердечно-сосудистая патология, некомпенсированный сахарный диабет, хроническое obstructивное легочное заболевание) • Возраст менее 2 лет • Гиперчувствительность к препаратам

Таблица 17

Тесты и кратность выполнения исследований у больных, получающих противовирусную терапию

Показатели	Кратность исследования	Примечания
Билирубин общий и фракции АсАТ АлАТ Общий анализ крови, включая тромбоциты	Ежемесячно	Кратность исследования может определяться индивидуально в зависимости от предшествующих показателей, течения заболевания, наличия цирроза и сопутствующих болезней
Общий белок и фракции Железо Глюкоза Амилаза	До лечения	Кратность исследования определяется индивидуально в зависимости от предшествующих показателей
Мочевина крови Креатинин	До лечения	То же
Альфа-фетопrotein	1 раз в 6 мес	При повышении показателя назначаются УЗИ и КТ
Аутоантитела	1 раз в 3 мес	При измененных показателях кратность исследования индивидуальная в зависимости от предшествующих показателей
Гормоны щитовидной железы	1 раз в 3 мес	То же
Анти-НСV HBsAg	1 раз в 12 мес	Исследование на HBsAg проводится для исключения микст-гепатита и острого гепатита В (в случае ферментативного обострения)
РНК HCV	До лечения — количественный анализ 4-я и 12-я недели — качественный анализ 12-я неделя — количественный анализ* 24-я и 48-я недели — качественный анализ 24-я неделя после окончания лечения — качественный анализ	*Количественный анализ не проводится, если результат качественного анализа отрицательный
УЗИ брюшной полости	1 раз в 12 мес	При появлении признаков портальной гипертензии кратность исследования определяется индивидуально
ЭГДС	Однократно (при появлении признаков портальной гипертензии)	При выявлении ВРВП кратность исследования определяется индивидуально
Пункционная биопсия печени	До лечения	При отсутствии эффекта от лечения и стабильных показателях — 1 раз в 4–5 лет

• Поддерживающая монотерапия препаратом интерферонового ряда в стандартных или уменьшенных дозах у пациентов с тяжелым фиброзом или циррозом, не ответивших на лечение Пег-ИФН с рибавирином, может рассматриваться индивидуально с целью снижения некровоспалительной составляющей гепатита. Больным этой группы также можно назначать фосфоглив 2,5–5 г внутривенно (10–15 процедур) повторными курсами 3–4 раза в год, кроме того, допустимо применение препарата в пероральной форме (курс лечения 30–35 дней).

Специальные группы больных

Пациенты с заболеванием почек

- Все пациенты с почечной недостаточностью, которым планируются проведение гемодиализа или трансплантация почки, должны быть обследованы на предмет инфицирования ВГС.
- Больным, у которых необходимо оценить тяжесть поражения печени и принять решение о противовирусном лечении ХГС, проводят ПБП.
- Пациенты с ХГС и минимальным поражением почек могут получать стандартную комбинированную терапию, аналогичную при отсутствии почечной патологии.
- Больным с тяжелым поражением почек, не получающим гемодиализ, следует назначать реду-

Таблица 18

Критерии эффективности противовирусного лечения

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

цированные дозы и Пег-интерферона (135 мгк/нед), и рибавирина (200–800 мг/день) с тщательным мониторингом побочных эффектов.

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

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

- Пациентам с криоглобулинемией, слабой протеинурией и медленно прогрессирующим заболеванием почек могут назначаться «короткие» интерфероны или редуцированные дозы Пег-ИФН- α с рибавирином.

- Больным с криоглобулинемией, выраженной протеинурией, прогрессирующим поражением почек или обострением криоглобулинемии

следует назначать иммуносупрессивную терапию (цитостатики и кортикостероиды) и/или плазмаферез. При стихании острого почечного процесса в индивидуальном порядке можно рассматривать вопрос о противовирусной терапии ХГС.

Пациенты, употребляющие наркотические средства

Рекомендации в отношении лиц, употребляющих наркотики, сводятся к следующему.

- Лечение этих больных проводится с учетом тяжести поражения печени и приверженности к терапии.

- Во время лечения целесообразно противовирусную терапию проводить с участием специалистов психиатрического профиля.

Больные с психическими заболеваниями

Рассматривать лечение у данной категории больных целесообразно только в случаях тяжелого поражения печени, всестороннего анализа

рисков, связанных с усугублением основного психического заболевания, при наличии условий для постоянного психиатрического мониторинга в течение всего курса ПВТ.

Противопоказания к проведению противовирусной терапии

Противопоказания к применению α -интерферонов см. в разделе «Хронический гепатит В».

Противопоказания к рибавирину:

- гиперчувствительность к компонентам препарата;
- острые заболевания печени и почек;
- патология щитовидной железы;
- беременность, кормление грудью;
- тяжелые заболевания сердца;
- гемоглобинопатии;
- детский и юношеский возраст.

Мониторинг пациентов на фоне противовирусной терапии

Рекомендуемые диагностические тесты и кратность лабораторного и инструментального обследования больных хроническим гепатитом С, получающих противовирусное лечение, приведены в табл. 17.

Критерии ответа на противовирусное лечение

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

Характеристика вирусологического ответа в зависимости от времени его наступления представлена в табл. 18.

3. Цирроз печени

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

Диагностика

Данные, позволяющие предположить диагноз цирроза печени

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

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

Лабораторные показатели: тромбоцитопения, макроцитоз, анемия, повышение уровня билирубина, активности печеночных ферментов (АсАТ, АлАТ, ЩФ, γ -ГТП), снижение содержания альбумина, ПТИ, положительные маркеры вирусов гепатитов.

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

Исследования на амбулаторном этапе, позволяющие подтвердить ЦП:

- клинический анализ крови (с подсчетом тромбоцитов);
- биохимический анализ крови (альбумин, билирубин, АсАТ, АлАТ, γ -ГТП, ЩФ);
- коагулограмма;
- определение маркеров вирусных гепатитов (HBsAg, анти-HCV);
- УЗИ органов брюшной полости;
- ЭГДС.

После получения результатов требуется решить, действительно ли это цирроз печени, если да, то установить его этиологию, тяжесть состояния (есть ли декомпенсация заболевания и осложнения), имеется ли необходимость в срочной госпитализации (для уточнения диагноза или лечения), трудоспособен ли пациент, какое лечение можно назначить на амбулаторном этапе.

Чаще всего для оценки тяжести состояния больных ЦП применяется классификация по Child–Turcotte–Pugh (табл. 19 приложения). При сумме баллов менее 5 средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 года, при сумме 12 и более — 2 мес. К классу А относят амбулаторных больных, к классам В и С, как правило, госпитализируемых в стационар.

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

Прогноз жизни пациентов с ЦП во многом зависит от развития его осложнений, среди которых следующие.

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

Лечение

Цирроз печени в результате хронического инфицирования вирусом гепатита В

Показания к противовирусной терапии.

Лечение больных циррозом, вызванным вирусом гепатита В, не зависит от уровня АЛАТ, который может быть нормальным при декомпенсации заболевания. Препараты интерферонового ряда могут назначаться пациентам с ЦП класса А по Child–Pugh, однако необходимо помнить о риске развития инфекционных осложнений и декомпенсации функции печени у этой группы больных. Предпочтение следует отдавать аналогам нуклеоти(зи)дов, среди которых в России зарегистрированы ламивудин, телбивудин, энтекавир. Наиболее мощной противовирусной активностью обладают телбивудин и энтекавир, самый низкий барьер резистентности у энтекавира. Если в процессе терапии телбивудином на 24-й неделе получен отрицательный качественный тест на ДНК HBV, то риск развития резистентности к препарату в последующем минимален, следовательно, лечение им может быть продолжено.

Наблюдение за состоянием пациента, лабораторный контроль за показателями клинического, биохимического анализов крови и спектром вирусных маркеров, в том числе методом ПЦР, проводятся так же, как у больных ХГВ. В случае развития лекарственной резистентности изменение лечения осуществляется так же, как при ХГВ. При нарушениях функции печени (ЦП классов В и С по Child–Pugh) назначаются аналоги нуклеоти(зи)дов; режим наблюдения и оценка эффективности лечения те же, что у пациентов с ХГВ.

Цирроз печени в результате хронического инфицирования вирусом гепатита С

Показания к противовирусной терапии — стадия заболевания (цирроз печени) и определяемый уровень РНК HCV.

Больные ЦП класса А могут получать лечение в стандартном режиме пегилированным или стандартным интерфероном и рибавирином, но требуется тщательный мониторинг побочных эффектов. При декомпенсации цирроза пациенты должны находиться в Листе ожидания трансплантации печени.

Больным ЦП классов В и С препараты интерферона могут быть назначены в низких дозах, при развитии анемии и лейкопении, связанной с ПВТ, возможно использование факторов роста. Лечение и наблюдение за этими пациентами должны проводиться в специализированных лечебных учреждениях. Для уменьшения воспалительной активности, профилактики прогрессирования заболевания и риска развития ГЦК может назна-

чаться фосфоглив 2,5–8,0 г внутривенно (10–15 процедур) повторными курсами 3–4 раза в год, а также в пероральной форме 30–45 дней.

Цирроз печени в результате хронического инфицирования вирусом гепатита D

Показания к противовирусной терапии — стадия заболевания (цирроз печени) и определяемый уровень РНК HDV.

Больные ЦП класса А получают лечение в стандартном режиме пегилированным или стандартным интерфероном при тщательном мониторинге побочных эффектов. В случае декомпенсации ЦП пациенты должны находиться в Листе ожидания трансплантации печени.

Больным ЦП классов В и С препараты интерферона могут быть назначены в низких дозах, при развитии анемии и лейкопении, связанной с ПВТ, возможно использование факторов роста. Лечение и наблюдение за этими пациентами должно проводиться в специализированных лечебных учреждениях. Также может назначаться фосфоглив в указанных выше дозах.

Принципы терапии осложнений цирроза печени

Печеночная энцефалопатия

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

- энцефалопатия в результате острой печеночной недостаточности;
- портосистемное шунтирование в отсутствие цирроза печени;
- энцефалопатия у больных ЦП.

При хронических заболеваниях печени ПЭ проявляется в следующих формах:

- минимальная (ранее носившая название латентной);
- рецидивирующая;
- хроническая.

Хроническая рецидивирующая ПЭ чаще всего служит причиной госпитализаций больных циррозом.

В 90% случаев в реализации очередного эпизода ПЭ участвуют пусковые (триггерные) факторы, такие как повышенное поступление белка (богатая белком диета, желудочно-кишечное кровотечение), повышенный катаболизм белка (дефицит альбумина, обширные гематомы, лихорадка, хирургические вмешательства, инфекции, гиперглокагонемия). Оказывают влияние также факторы, снижающие детоксикационную функцию печени (алкоголь, лекарства, экзо- и эндотоксины, инфекция, запоры), повышение уровня TNF α , повышенное связывание ГАМК-рецепторов (прием производных бензодиазепина, барбитуровой кислоты, фенотиазина), метабо-

лические сдвиги (ацидоз, азотемия, гипогликемия), электролитные расстройства (уменьшение концентрации калия, натрия, магния, повышение содержания марганца), циркуляторные нарушения (гиповолемия, гипоксия), нарушение синтеза мочевины (прием диуретиков, снижение уровня цинка, ацидоз).

Основным критерием для определения стадии ПЭ служит состояние сознания пациента (табл. 20 приложения). В течение 1 года после появления клинически выраженной ПЭ выживает 42% больных, в течение 3 лет — всего 23%. С целью оценки состояния сознания пациента с ПЭ, в том числе в динамике на фоне терапии, может применяться также шкала Глазго (табл. 21 приложения). Сумма баллов определяет сознание от ясного (15 баллов) до атонической комы (3 балла).

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

К клиническим проявлениям минимальной ПЭ относятся:

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

С целью ранней диагностики ПЭ (см. табл. 20 приложения) в клинической практике широко применяются психометрические тесты: связи чисел, число—буква, линии, почерка, арифметический, пересказа и др. Например, при выполнении теста связи чисел пациент соединяет линией цифры от 1 до 25, напечатанные вразброс на листе бумаги. Оценкой теста служит время, затраченное на его выполнение, включая время, необходимое для исправления ошибок (табл. 22 приложения). Чувствительность психометрических тестов в выявлении ПЭ составляет 70–80%.

Для распознавания у больных ЦП ранних стадий печеночной энцефалопатии **подлежат скринингу**: группа риска — водители автотранспорта, лица, занятые на работах, требующих концентрации внимания и координации движений («Я испытываю трудности в выполнении привычной работы ...»); пациенты, предъявляющие жалобы на когнитивные расстройства (снижение внимания — «Я часто путаю ...», снижение памяти — «Я часто забываю ...»); пациенты, не способные выполнять рутинную работу (опросить родственников, сослуживцев).

У всех пациентов с анамнестическими данными о хроническом злоупотреблении алкоголем необходимо исключить поражение печени, которое

нередко протекает без какой-либо клинической симптоматики.

Общие принципы лечения

1. Элиминация этиологического фактора заболевания печени — в тех случаях, когда это возможно (например при алкогольном циррозе).

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

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

4. Диета. У больных с любой стадией ПЭ целесообразно *ограничение поступления белка с пищей*. При латентной форме белок рекомендуется ограничить приблизительно до 40 г/сут (0,6 г/кг массы тела), на I–II стадиях — до 30 г/сут (0,4 г/1 кг), на III–IV стадиях возможен перевод пациента на зондовое и парентеральное питание с содержанием белка около 20 г/сут. Белок в рационе больного ПЭ должен быть представлен преимущественно протеинами растительного происхождения и лактальбумином ввиду их лучшей переносимости. После ликвидации признаков ПЭ суточное количество белка может быть увеличено до 80–100 г/сут (1–1,5 г/кг). *Калорийность пищи* (1800–2500 ккал/сут) обеспечивается адекватным поступлением жиров (70–140 г) и углеводов (280–325 г). Пища больного ЦП должна содержать также адекватные количества витаминов и микроэлементов, при нарушении всасывания витаминов показано их парентеральное введение.

5. Медикаментозная терапия

Лактулоза — назначается 2–3 раза в сутки, дозировка индивидуальная. В качестве простого, но надежного критерия эффективности препарата рассматривается увеличение частоты стула до 2–3 раз в сутки.

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

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

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

В целях коррекции аминокислотного равновесия при ПЭ показано энтеральное или паренте-

ральное применение *препаратов аминокислот с разветвленной боковой цепью* для уменьшения белкового катаболизма в печени и мышцах и улучшения обменных процессов в головном мозге. Рекомендуемая доза — 0,3 г/кг/сут.

Эффективность проведенной терапии определяется по обратному развитию клинической симптоматики.

Асцит

Клинические проявления

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

Классификация асцита

По классификации Международного асцитического общества (International Ascetic Club — IAC) выделяют 3 степени асцита в зависимости от его выраженности: 1-я степень — жидкость в брюшной полости определяется только при ультразвуковом исследовании; 2-я степень проявляется симметричным увеличением живота; 3-я степень представляет собой напряженный асцит. Если правильное назначение мочегонных препаратов не приводит к уменьшению асцита, его называют *резистентным* — встречается в 10% случаев у пациентов с циррозом печени и асцитом. Выживаемость таких больных в течение 1 года не превышает 50%.

К диагностическим критериям резистентного асцита относятся (по К.Р. Моогге):

- длительность лечения — интенсивная терапия мочегонными препаратами (максимальные дозы антагонистов альдостерона 400 мг/сут, фуросемида 160 мг/сут) в течение 1 нед при соблюдении диеты с содержанием соли до 5,2 г/сут;

- отсутствие ответа на лечение — снижение массы тела менее 0,8 кг каждые 4 дня;

- ранний рецидив — возврат асцита 2–3-й степени в течение 4 нед от начала лечения;

- осложнения, связанные с приемом диуретических препаратов:

- портосистемная энцефалопатия, развившаяся в отсутствие других провоцирующих факторов;

- почечная недостаточность — повышение концентрации сывороточного креатинина более чем на 100% до уровня >2 мг/дл у пациентов, отвечающих на лечение;

- гипонатриемия — понижение содержания сывороточного Na больше чем на 10 ммоль/л до уровня <125 ммоль/л;

- гипокалиемия — понижение уровня сывороточного K меньше 3,5 ммоль/л;

- гиперкалиемия — повышение уровня сывороточного K выше 5,5 ммоль/л.

При обращении к врачу пациенту с впервые выявленным асцитом обязательно проводят исследование *асцитической жидкости* (АЖ) — абдоминальный парацентез. Цель — выявить причины возникновения асцита, поэтому АЖ направляют на биохимическое и цитологическое исследование. Если больному с асцитом ранее уже был установлен и доказан диагноз ЦП, то показаниями к проведению диагностического парацентеза служат:

- факт госпитализации пациента;

- признаки перитонита или инфекции;

- печеночная энцефалопатия;

- ухудшение функции почек;

- желудочно-кишечное кровотечение (перед назначением антибиотиков).

Больным с напряженным асцитом для облегчения их состояния и уменьшения одышки выполняется лечебный объемный парацентез. Исследуемая жидкость обычно прозрачна и имеет соломенный цвет, примесь крови наблюдается при злокачественном процессе в брюшной полости либо малом тазу, после недавно проведенного парацентеза или выполнения инвазивных процедур. По электролитному составу АЖ аналогична другим внеклеточным жидкостям. При биохимическом исследовании в ней обычно определяют уровень общего белка, альбумина, глюкозы, амилазы, *лактатдегидрогеназы* (ЛДГ) и триглицеридов.

Всем пациентам необходимо выполнять посев АЖ на стерильность. Для исследования на аэробную и анаэробную культуру ее следует немедленно поместить во флаконы с питательной средой и отправить в лабораторию. В АЖ подсчитывают также количество лейкоцитов (и их процентное соотношение), эритроцитов, осуществляют поиск атипичных клеток и бактерий. На основании полученных данных необходимо провести дифференциальную диагностику: если цирротическая этиология асцита доказана, достаточно, как правило, оценить содержание общего белка, альбумина, количество нейтрофилов в 1 мл жидкости и выполнить посев на стерильность.

Со степенью портальной гипертензии тесно коррелирует *сывороточно-асцитический градиент* (САГ), который рассчитывается по формуле: САГ = альбумин сыворотки — альбумин АЖ. Значения САГ 1,1 г/дл и больше в 80% случаев свидетельствуют в пользу портальной гипертензии как причины развития асцита (табл. 23 приложении).

В соответствии с рекомендациями Международного общества по изучению асцита при 1-й степени его выраженности назначается только диета с ограничением соли до 1,5 г/сут. При 2-й степени в дополнение к диете назначается спиронолактон в начальной дозе 50–200 мг/сут или амилорид 5–10 мг/сут. Больным с пери-

ферическими отеками, кроме того, назначают 20–40 мг фуросемида ежедневно. Целью диетических и терапевтических мероприятий служит снижение массы тела на 0,5 кг в день до полного исчезновения асцита или отеков. Больным с 3-й степенью асцита проводят тотальный парацентез с назначением альбумина (8 г на каждый удаленный литр АЖ) для профилактики циркуляторных расстройств. Эта процедура безопасна, эффективна и обладает меньшим побочным действием, чем диуретическая терапия. При эвакуации жидкости объемом более 5 л предпочтительнее назначать альбумин, а не плазмозамещающие растворы (декстран, полиглюкин и др.). В дальнейшем ввиду задержки натрия у таких пациентов им назначаются достаточно высокие дозы мочегонных препаратов в сочетании с бессолевой диетой.

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

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

Радикальный метод лечения ЦП, осложненного резистентным (рефрактерным) асцитом, — пересадка печени, что часто сопряжено с длительным наблюдением пациента в Листе ожидания трансплантации печени. Поэтому в течение периода, предшествующего операции, больные подвергаются *трансъюгулярному портосистемному шунтированию* (TIPS) или им при необходимости выполняется парацентез в сочетании с внутривенной трансфузией альбумина, который проводится 1 раз в 2–4 нед. Не следует забывать, что нередко асцит ошибочно расценивается как резистентный. Причинами неэффективности диуретической терапии могут быть несоблюдение гипонатриемической диеты, прием *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП), приводящий к задержке жидкости, назначение низких доз диуретиков.

Инфицирование асцитической жидкости

Цирроз печени часто служит причиной вторичного иммунодефицита.

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) — возможно, самое характерное инфекционное осложнение ЦП: по данным литературы, его выявляют у 7–31% больных с асцитом.

Клиническая симптоматика СБП — разлитая боль в животе различной интенсивности, без чет-

кой локализации, лихорадка и нарастание печеночной энцефалопатии без видимых провоцирующих факторов. У 8–10% пациентов определяется положительный симптом раздражения брюшины. Ригидность брюшных мышц редко встречается при напряженном асците. Лихорадка отмечается у 50% больных с СБП и может быть связана с септическим шоком, температура тела часто повышается только до субфебрильных цифр. У 10–15% пациентов возникают рвота, диарея, признаки пареза кишечника. В ряде случаев заболевание манифестирует признаками септического шока с выраженной гипотензией, тахикардией, олигурией.

Вместе с тем у 10–33% больных начальная симптоматика отсутствует и заболевание выявляют случайно при исследовании АЖ. Это может быть обусловлено тем, что обычно у таких пациентов преобладает клиника печеночной энцефалопатии, что затушевывает другую симптоматику.

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

Ввиду того что клинические проявления инфицирования АЖ нередко неспецифичны, диагноз СБП основывается на показателях, полученных при ее исследовании.

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

При мономикробном ненейтрофильном бактериальном асците в асцитической жидкости нейтрофилов содержится менее 250 в 1 мм³. Этот вариант встречается у больных с менее тяжелым поражением печени. У 62% пациентов АЖ самопроизвольно становится стерильной.

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

Вторичный бактериальный перитонит может быть заподозрен при выявлении в исследуемом материале полимикробной культуры в сочетании с нейтрофилами в количестве ≥ 250 в 1 мм³. Данный вариант инфицирования АЖ возникает при перфорации кишки и таким пациентам требуется срочное хирургическое вмешательство.

Биохимические характеристики АЖ следующие: уровень общего белка выше 1 г/дл, глюкозы ниже 50 мг/дл, активность ЛДГ выше 225 ед./мл (или больше верхней границы нормы в сыворотке). Кроме того, если при повторном парацентезе, проведенном через 48–72 ч после начала адекватной антибактериальной терапии, количество нейтрофилов повышается, можно предположить развитие вторичного перитонита.

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

Спонтанная бактериальная эмпиема плевры возникает у пациентов с гидротораксом в отсутствие пневмонии. Ее характеристики, развитие и лечение те же, что при СБП.

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

Антибактериальная терапия назначается пациентам с собственно СБП, культуroneгативным нейтрофильным асцитом и мономикробным ненейтрофильным бактериальным асцитом с клиническими проявлениями инфекции. Препаратом выбора служит антибиотик из группы цефалоспоринов III поколения цефотаксим — применяется по 2 г каждые 8 ч в течение 5–7 дней (эффективен в 90% случаев). Из других препаратов этой группы используются цефтриаксон и цефоницид. Альтернативный метод лечения — комбинация 1 г амоксициллина и 0,2 г клавулановой кислоты каждые 6 ч (положительный результат достигается у 85% больных). Применение офлоксацина по 400 мг 2 раза в день перорально у больных с неосложненным течением СБП так же эффективно, как и цефотаксима внутривенно. Пациентам, получавшим с профилактической целью хинолоны, назначают цефотаксим.

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

Назначение альбумина в дозе 1,5 г/1 кг массы тела в день постановки диагноза и 1 г/кг

в течение последующих 3 дней позволяет снизить летальность, обусловленную развитием острой почечной недостаточности, с 30 до 10%. К другим факторам, связанным с повышением летальности у пациентов с СБП, относятся: наличие почечной недостаточности до эпизода СБП, пожилой возраст, положительный результат посева АЖ и высокий уровень билирубина.

Поскольку повторные эпизоды СБП отмечаются у 70% больных и служат основной причиной смертельных исходов, такие пациенты должны быть включены в Лист ожидания трансплантации печени. Им показано проведение профилактики инфицирования АЖ препаратами группы фторхинолонов (норфлоксацин, цiproфлоксацин) постоянно, до исчезновения асцита или пересадки печени. Профилактика антибактериальными препаратами осуществляется и в случае кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта независимо от наличия или отсутствия асцита. Препаратом выбора у этих пациентов считается норфлоксацин в дозе 400 мг 2 раза в сутки *per os* или через назогастральный зонд в течение минимум 7 дней. Перед началом профилактического курса необходимо исключить наличие СБП или другой инфекции.

Европейское общество по изучению асцита рекомендует повторить исследование АЖ через 2 дня. Эффективность антибиотикотерапии определяют по исчезновению клинической симптоматики и уменьшению количества нейтрофилов в АЖ более чем на 25%. Продолжительность жизни пациентов после эпизода СБП составляет 1 год в 30–50% случаев и 2 года — в 25–30%.

Гепаторенальный синдром

Критерии постановки диагноза гепаторенального синдрома (ГРС) у больных циррозом представлены Международным обществом по изучению асцита (Salerno F., Gerbes A., Gines P. et al. // Gut, 2007). К ним относятся:

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

У больных с декомпенсированным ЦП в конечном итоге присоединяется и прогрессирует функциональная почечная недостаточность. Примерно у 15% пациентов ГРС развивается в течение 6 мес от момента первой госпитализации по поводу асцита, у 40% — в течение 5 лет.

Возможно развитие двух типов гепаторенального синдрома: *ГРС 1-го типа* протекает с быстрой декомпенсацией, уровень сывороточного креатинина обычно превышает 2,5 мг/дл. Этот синдром чаще возникает на фоне СБП, алкогольного гепатита или после объемного парацентеза без последующего восполнения альбумином. Без лечения или пересадки печени больные с ГРС 1-го типа живут не более 2 нед. *ГРС 2-го типа* развивается у пациентов с декомпенсацией заболевания печени и тесно связан с резистентным асцитом. Он отличается медленным течением, почечная недостаточность менее выражена (креатинин сыворотки не превышает 1,5–2,5 мг/дл).

Специфических клинических симптомов ГРС нет. Клинические признаки определяются сочетанием симптомов острой почечной недостаточности с прогрессирующей печеночной недостаточностью и портальной гипертензией. Для гепаторенального синдрома характерны жажда, апатия, слабость. Увеличивается в объеме живот, падает артериальное давление, возможно нарастание желтухи. Среди типичных почечных признаков — олигурия, снижение фильтрационной функции с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина и азота мочевины крови. При этом концентрационная способность почек достаточно сохранена. Протеинурия, изменения в мочевом осадке минимальны и обнаруживаются редко. В терминальной стадии гепаторенального синдрома возможно присоединение гиперкалиемии, гипохлоремии.

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

Лечение больных с ГРС проводится на фоне продолжающейся терапии печеночной недостаточности. При необходимости выполняется парацентез с последующим введением альбумина, однако лучшим методом, несомненно, служит пересадка печени. Из фармакологических средств препаратами выбора считаются системные вазоконстрикторы и плазмозаменители. Альбумин назначается по 1 г/кг в первый день, затем 20–40 г/день, мидодрин — перорально в дозе 2,5–7,5 мг (максимальная 12,5 мг) 2 раза в день в комбинации с подкожным введением

октреотида 100 мг 2 раза в день (максимальная доза 200 мг). Вместе с альбумином может применяться также норадrenalин 0,5–3 мг/ч внутривенно через инфузодоматор либо дофамин 100 мг за 12 ч (при отсутствии за указанное время увеличения диуреза введение дофамина прекращают).

Длительность лечения 1–2 нед, цель — снижение уровня сывороточного креатинина ниже 1,5 мг/дл. В ходе терапии необходимо контролировать гемодинамические показатели (пульс, артериальное давление).

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

Портальная гипертензия и кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка

Варикозное расширение вен (ВРВ) пищевода и желудка с кровотечением из них — клиническое проявление *портальной гипертензии* (ПГ). Классификация ПГ основана на локализации портального блока (табл. 24 приложения).

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

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

Косвенным подтверждением диагноза ПГ служит обнаружение ВРВ пищевода при выполнении ЭГДС. В случае их необнаружения требуется проведение эндоскопического исследования не реже 1 раза в 2 года, а в случае выявления — ежегодно. Кроме того, при ЭГДС обязательно оцениваются риск кровотечения из ВРВ пищевода и/или

желудка и необходимость профилактического лечения.

Классификация варикозных вен пищевода по их размерам:

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

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

III степень — вены сливаются по всей окружности пищевода.

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

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

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

В случае массивного кровотечения, когда проведение склерозирующей терапии невозможно из-за плохой видимости, прибегают к баллонной тампонаде варикозных узлов пищевода с помощью или зонда Сенгстейкена—Блейкмора, или (при локализации варикозных вен в фундальном отделе желудка) зонда Линтона—Нахласса. Зонд устанавливают на срок не более 12–24 ч. У некоторых пациентов после его удаления кровотечение может возобновиться.

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

Суммировать рекомендации по **лечению** острых варикозных кровотечений можно следующим образом.

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

2. Возможно применение октреотида, вазопрессина в комбинации с нитроглицерином. Вазопрессин вначале вводят внутривенно (в течение

20 мин) в дозе 20 ЕД на 100 мл 5% раствора глюкозы, после чего переходят на медленное вливание, вводя препарат в течение 4–24 ч со скоростью 20 ЕД/ч до полной остановки кровотечения. Сочетание с глицерил-тринитратом позволяет уменьшить выраженность системных побочных проявлений вазопрессина. Октреотид вводится болюсно в дозе 25–50 мкг, затем путем длительной инфузии 25–50 мкг/ч. Лекарственное лечение может продолжаться до 2–5 дней.

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

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

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

6. При неэффективности эндоскопических и лекарственных методов лечения рекомендуется наложение TIPS.

Первичная профилактика кровотечений проводится у больных ЦП классов А и В по Child–Pugh при ВРВ малой степени и/или при портальной гипертензионной гастропатии. Для этого используются неселективные β -адреноблокаторы (пропранолол, надолол, тимолол), которые позволяют снизить риск первого кровотечения приблизительно на 30–40%. Препараты назначают в дозе, снижающей частоту пульса в покое на 25%, или при его исходно низкой величине — до 55 ударов в минуту. Дозы пропранолола колеблются от 80 мг/сут внутрь (начальная) до 320 мг/сут (максимальная). В случае наличия противопоказаний альтернативой служит применение изосорбида 5-моонитрата. При достижении целевых дозировок β -блокаторов градиент портального давления снижается <10 мм рт. ст., что уменьшает риск кровотечения.

С целью профилактики кровотечения при варикозном расширении вен пищевода средней и большой степени показано их эндоскопическое лигирование.

Вторичная профилактика должна начинаться как можно скорее, так как первый эпизод желудочно-кишечного кровотечения у больных ЦП в 60% случаев сопровождается его рецидивом. Пациентам без первичной профилактики назначаются β -блокаторы либо проводится эндоскопическое лигирование, или рекомендуется комбинировать оба метода. Больные, получавшие β -блокаторы, подвергаются эндоскопическому лигированию ВРВ с 6-х суток от момента первого кровотечения.

Дилуционная гипонатриемия

Гипонатриемия разведения, или дилуционная гипонатриемия, у пациентов с ЦП представляет собой клинический синдром и диагностируется на основании **следующих признаков**:

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

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

Предрасполагающими факторами к развитию дилуционной гипонатриемии считаются прием НПВП и выполнение объемного парацентеза без последующего введения плазмозамещающих растворов. У больных ЦП она развивается, как правило, в течение нескольких дней — недель, хотя возможны и острые состояния. У большинства пациентов уровень натрия сыворотки крови колеблется от 125 до 130 ммоль/л, однако у части больных этот показатель может снижаться до 110–125 ммоль/л. Клинически гипонатриемия проявляется тошнотой, рвотой, апатией, анорексией, летаргией, судорогами, дезориентацией, головной болью. Неврологические симптомы, возникшие при этом состоянии, бывают трудно отличимы от проявлений печеночной энцефалопатии.

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

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

4. Диагностика и лечение пациентов с сочетанной инфекцией HBV/ВИЧ

Вирус гепатита В и вирус иммунодефицита человека имеют общие пути передачи, однако заражение ВГВ примерно в 100 раз выше. В связи с этим более чем у 70% ВИЧ-инфицированных обнаруживаются серологические маркеры текущей или перенесенной HBV-инфекции. У мужчин, практикующих секс с мужчинами, частота сочетанной инфекции HBV/ВИЧ выше,

чем у потребителей инъекционных наркотиков или гетеросексуалов. Риск развития хронического гепатита В выше у ВИЧ-инфицированных, как и при врожденных или приобретенных иммунодефицитах. Связанные с HBV-инфекцией заболевания печени, в том числе цирроз и его осложнения, у ВИЧ-инфицированных пациентов протекают тяжелее.

Естественное течение сочетанной инфекции HBV/ВИЧ

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

Влияние ВИЧ-инфекции на прогрессирование HBV-инфекции

- У ВИЧ-инфицированных пациентов гепатит В встречается чаще и протекает тяжелее.
- У больных с сочетанной инфекцией HBV/ВИЧ некрвоспалительные процессы в ткани печени обычно менее выражены. Однако активная репликация HBV усугубляет развитие фиброза и повышает (в 4,2 раза) риск возникновения цирроза, при этом быстрее наступает *терминальная стадия заболевания печени* (ТСЗП).
- У пациентов с сочетанной инфекцией HBV/ВИЧ и циррозом ГЦК возникает раньше и прогрессирует быстрее, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции. Кроме того, при сочетанной инфекции чаще наблюдаются многоочаговые поражения печени.
- ВИЧ-инфекция, особенно сопровождающаяся тяжелым иммунодефицитом, повышает опасность реактивации гепатита В после сероконверсии по HBsAg.
- При сочетанной инфекции ВИЧ-1 и HBV, особенно при малом числе CD4+ лимфоцитов, повышается риск смерти от заболеваний печени.

Влияние HBV-инфекции на прогрессирование ВИЧ-инфекции

- В большинстве клинических исследований не удалось обнаружить влияние HBV-инфекции на прогрессирование ВИЧ-инфекции. Однако при сочетанной инфекции HBV/ВИЧ возрастает риск повышения заболеваний и смертельных исходов, связанных с поражениями печени, а также более выражена гепатотоксичность на фоне проведения *антиретровирусной терапии* (АРВТ) и после одновременного прекращения последней и начала лечения гепатита В.

Диагностика HBV-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов

Первичная лабораторная оценка HBV-статуса

Все ВИЧ-инфицированные должны быть обследованы на наличие:

– HBsAg (присутствие HBsAg на протяжении по крайней мере 6 мес указывает на хронический гепатит В);

– антител к HBsAg;

– антител к HBsAg (сочетание с антителами к HBsAg указывают на перенесенную в прошлом HBV-инфекцию, без сочетания с ними – на проведенную в прошлом вакцинацию против гепатита В). Наличие только антител к HBsAg при отсутствии HBsAg может свидетельствовать о латентной инфекции. В этих редких случаях рекомендуется провести определение ДНК HBV.

Активность АлАТ

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

При нормальной активности АлАТ исследование проводят 1 раз в 6 мес. Если повышение активности печеночных ферментов сохраняется в течение хотя бы 3 мес, решается вопрос о начале лечения гепатита В.

Определение HBeAg, антител к HBeAg, ДНК HBV

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

• Прогрессирование заболевания печени возможно и в отсутствие HBeAg.

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

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

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

Показания и противопоказания для противовирусной терапии сочетанной инфекции HBV/ВИЧ

Показания для начала терапии

При принятии решения о начале лечения пациентов с сочетанной инфекцией HBV/ВИЧ основываются на следующих параметрах:

• уровень ДНК HBV;

• стадия заболевания печени;

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

Лечение HBV-инфекции независимо от числа CD4+ лимфоцитов показано при выявлении признаков активного заболевания печени (высокие значения АлАТ, высокая концентрация ДНК HBV в сыворотке крови, наличие некровоспалительных изменений или фиброза по данным пункционной биопсии или эластографии печени).

Противопоказания для проведения терапии

Противопоказания для проведения противовирусной терапии те же, что и при моноинфекции HBV. Однако имеются ограничения при применении ряда препаратов из группы нуклеози(ти)дных аналогов для лечения HBV-инфекции у ВИЧ-инфицированных из-за их одновременного ингибирования репликации ВИЧ.

Лечение

Лечение острого гепатита В у больных ВИЧ-инфекцией

Тактика ведения больных острым вирусным гепатитом у ВИЧ-инфицированных не отличается от таковой у больных моноинфекцией HBV.

Лечение хронического гепатита В у пациентов с ВИЧ-инфекцией

По результатам клинического и лабораторного обследований пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/хронический гепатит В кандидатов для проведения терапии можно разделить на три группы: 1) лечение гепатита В и ВИЧ-инфекции не требуется; 2) требуется лечение только гепатита В; 3) требуется лечение ВИЧ-инфекции или обоих заболеваний.

1-я группа: пациенты с сочетанной инфекцией HBV/ВИЧ, которые не нуждаются в лечении при наличии следующих условий:

– число CD4+ лимфоцитов ≥ 350 /мкл;

– РНК HIV $< 100\,000$ копий/мл;

– отсутствие клинических симптомов вторичных заболеваний;

– ДНК HBV < 2000 МЕ/мл; активность АлАТ в норме; отсутствие тяжелого поражения печени по данным биопсии или неинвазивного исследования фиброза (ИГА не > 8 баллов или стадия фиброза не > 2).

Этой группе пациентов требуется:

– определение числа CD4+ лимфоцитов каждые 3–6 мес;

– клиническое обследование для исключения симптомов ВИЧ-инфекции каждые 3–6 мес;

– определение активности АлАТ каждые 6 мес, исследование уровня альфа-фетопротейна или проведение УЗИ печени для исключения развития ГЦК;

– при наличии HBeAg, повышенной активности АлАТ и компенсированной функции печени наблюдение в течение 3–6 мес перед началом лечения, поскольку возможна спонтанная сероконверсия по HBeAg.

2-я группа: пациенты с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ, которые нуждаются в лечении только гепатита В, при этом показаниями служат:

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

Препараты для лечения гепатита В у ВИЧ-инфицированных, которым не требуется назначение АРВ-терапии

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

В РФ для лечения HBV-инфекции зарегистрированы Пег-ИФН- α -2а или α -2b, ИФН- α -2а или α -2b короткого действия, ламивудин, энтекавир, телбивудин, тенофовир.

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

Дозы и режим введения Пег-ИФН:

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

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

- При HBeAg-положительном гепатите – возможно 10 млн МЕ 3 раза в неделю или 5 млн МЕ ежедневно в течение 4–6 мес;

- При HBeAg-отрицательном гепатите – те же дозы в течение 12 мес.

Нуклеози(ти)дные аналоги. Назначение ламивудина и энтекавира при ВИЧ-инфекции возможно только в сочетании с АРВ-терапией. У больных ВИЧ-инфекцией, не нуждающихся в АРВ-терапии, в качестве препарата выбора для лечения ХГВ можно использовать телбивудин,

который обладает специфичной антивирусной активностью против ВГВ и не эффективен в отношении других РНК и ДНК вирусов, включая вирус иммунодефицита человека. Рекомендуемая доза – 600 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки внутрь независимо от приема пищи. Длительность курса терапии не установлена. Целесообразность применения телбивудина рядом исследователей оспаривается (AASLD, 2009). В соответствии с рекомендациями министерства здравоохранения США (январь 2008 г.) и EACS (2009 г.) по назначению АРВТ больным ВИЧ-инфекцией, у которых имеются показания для лечения ХГВ, возможно раннее применение АРВ-терапии, включающей тенофовир, эмтрицитабин и ламивудин, несмотря на количество CD4+ лимфоцитов, превышающее 500 клеток/мкл.

3-я группа: пациенты, которым показано лечение ВИЧ-инфекции или обоих заболеваний

Пациентам, имеющим клинические симптомы вторичных заболеваний или снижение количества CD4+ лимфоцитов менее 350 клеток/мкл, показана АРВ-терапия. Ее назначение рекомендуется также больным ВИЧ-инфекцией с количеством CD4+ лимфоцитов 350–500 клеток/мкл при уровне РНК HIV более 100 000 копий/мл. В случае обнаружения в плазме крови ДНК HBV в схему АРВ-терапии в качестве одного из компонентов следует включить препарат, обладающий активностью в отношении как ВИЧ, так и HBV, например ламивудин. Для лечения ВИЧ-инфекции ламивудин назначают в стандартной дозе (150 мг 2 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки). Учитывая регистрацию тенофовира для лечения ХГВ на территории РФ (март 2010 г.), рекомендуется его использование у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с ламивудином. Установлено, что при их одновременном назначении с меньшей частотой развивается резистентность HBV к данной схеме терапии.

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

Критерии эффективности проводимой противовирусной терапии

Критерии ответа на проводимую терапию хронического гепатита В при ВИЧ-инфекции те же,

что и при лечении моноинфекции HBV (сероконверсия HBeAg на анти-HBe, снижение активности АлАТ, подавление репликации ДНК HBV, улучшение гистологической картины в печени).

Побочные эффекты противовирусной терапии и их коррекция

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

Ведение пациентов с терминальной стадией болезни печени, связанной с сочетанной инфекцией HBV/ВИЧ

Всем пациентам с клинико-лабораторными признаками цирроза печени показано лечение гепатита В. При этом пороговое значение ДНК HBV для начала терапии ниже, чем у пациентов без цирроза (>200 МЕ/мл, т. е. как только начинает определяться ДНК). Возможно раннее назначение АРВТ (при количестве CD4+ лимфоцитов >350 клеток/мкл) с включением в схему ламивудина.

При компенсированном ЦП (класс А по Child–Pugh) не существует противопоказаний к применению каких-либо препаратов, при декомпенсированном показано паллиативное лечение. У пациентов с циррозом необходимо периодически проводить клиническое обследование, исследовать функцию печени и определять концентрацию препаратов в сыворотке крови. Может потребоваться коррекция доз АРВ-препаратов, которые метаболизируются в печени. Если это невозможно, следует избегать назначения дидазона и ставудина и тщательно наблюдать за пациентами, получающими схемы с ингибиторами протеазы.

Показания для трансплантации печени у пациентов с сочетанной инфекцией HBV/ВИЧ такие же, как и при моноинфекции HBV. После операции выживаемость больных составляет 86%, достоверно не отличаясь от частоты выживаемости у больных с моноинфекцией HBV – 93% ($p=0,58$).

Лечение особых групп пациентов с сочетанной инфекцией HBV/ВИЧ

При количестве CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мкл у больного существует высокий риск тяжелого обострения гепатита В (вплоть до летального исхода) из-за возникновения выраженной реакции воспаления при развитии синдрома восстановления иммунитета на фоне АРВ-терапии. В этом случае независимо от показаний

к лечению гепатита В схема АРВТ должна включать ламивудин.

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

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

Дельта-гепатит у больных ВИЧ-инфекцией

При хронической HBV-инфекции, особенно у потребителей инъекционных наркотиков, проводят определение серологических маркеров инфекции, вызванной *вирусом гепатита D* (BDG). Применение АРВ-терапии, включающей нуклеозидные ингибиторы с двойной активностью (против ВИЧ и HBV) – ламивудин, тенофовир, эмтрицитабин, позволяет добиться не только контроля над репликацией HBV, но и существенного снижения уровня РНК HDV и нормализации показателей АлАТ у большинства пациентов. Эффективность и переносимость терапии Пег-ИФН при дельта-гепатите у ВИЧ-инфицированных не установлены.

Тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией HBV/HCV/ВИЧ

К настоящему времени стратегия и тактика лечения таких больных не разработана. Учитывая, что Пег-ИФН эффективен и зарегистрирован для лечения как HBV-, так и HCV-инфекции, он может рассматриваться в качестве препарата первой линии у больных с микст-инфекцией.

У пациентов с доминированием HCV (РНК HCV+, ДНК HBV–) или активностью обоих вирусов (РНК HCV+, ДНК HBV+) рекомендует-

ся лечение по схеме терапии хронического гепатита С (Пег-ИФН + рибавирин в течение 48 нед). У больных с доминированием HBV (ДНК HBV+, РНК HCV-) показана монотерапия Пег-ИФН в течение 48 нед.

Тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией HCV/ВИЧ

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

Естественное течение сочетанной инфекции HCV/ВИЧ

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

Влияние ВИЧ-инфекции на прогрессирование HCV-инфекции

• У пациентов с сочетанной инфекцией HCV/ВИЧ фиброз печени прогрессирует быстрее, чем при моноинфекции HCV с учетом таких факторов, как возраст, пол и употребление алкоголя.

• При сочетанной инфекции могут наблюдаться качественные и/или количественные нарушения иммунного ответа на HCV. ВИЧ-инфекция ускоряет прогрессирование связанной с HCV болезни печени, особенно у пациентов с более выраженным иммунодефицитом.

• Вирус иммунодефицита человека способствует:

– повышению концентрации HCV в крови (в 2–8 раз), что значительно снижает частоту спонтанного выздоровления при остром гепатите С у больных ВИЧ-инфекцией;

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

– повышению частоты развития выраженного фиброза печени (в 2–5 раз), цирроза, печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярной карциномы,

а также связанной с этими заболеваниями летальности.

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

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

• У больных ХГС и с тяжелым иммунодефицитом серологическое исследование крови на антитела к HCV иногда дает ложноотрицательный результат.

Влияние HCV-инфекции на течение ВИЧ-инфекции

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

Диагностика HCV-инфекции у ВИЧ-инфицированных больных

Лабораторные методы исследования

1-й этап: всех ВИЧ-инфицированных необходимо обследовать на антитела к вирусу гепатита С.

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

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

печени. При спонтанной или ставшей следствием ПВТ элиминации вируса гепатита С из организма титры антител могут снижаться, иногда вплоть до полного исчезновения.

- ВИЧ-инфекция может ослаблять ответ на HCV-инфекцию при исследовании анти-HCV, поэтому для их выявления у пациентов с сочетанной инфекцией HCV/ВИЧ следует использовать тест-системы для иммуноферментного анализа III поколения.

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

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

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

- Ее персистенция на протяжении более 6 мес после инфицирования свидетельствует о наличии/развитии ХГС.

- РНК HCV в крови можно определить методом ПЦР или методом транскрипционной амплификации:

- для диагностических целей достаточно качественного анализа;

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

- Следует учитывать, что у пациентов с сочетанной инфекцией уровень нагрузки HCV в среднем в 5–10 раз выше, чем при инфицировании только HCV.

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

- В случае обнаружения генотипа 2 или 3 всем больным при отсутствии противопоказаний предлагают лечение без проведения пункционной биопсии печени.

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

При наличии комплекса неблагоприятных факторов, оказывающих влияние на достижение устойчивого вирусологического ответа (генотипы 1 и 4, нормальный уровень АлАТ, вирусная нагрузка более 400 000 МЕ/мл, индекс массы тела более 30) рекомендуется определять стадию болезни (фиброза) по результатам пункционной биопсии или непрямой транзитной фиброэластографии печени. В случае выявления фиброза

в стадии F2–F4 у больных с генотипом 1 или 4 вируса гепатита С лечение начинают немедленно.

Морфологические методы исследования

Используются те же методы, что и при моноинфекции HCV.

Показаниями для биопсии печени при сочетанной инфекции HCV/ВИЧ являются:

- генотипы 1 и 4 при высокой концентрации РНК HCV (более 400 000 МЕ/мл), нормальном уровне АлАТ, ИМТ более 30;

- сопутствующие заболевания и состояния:

- злоупотребление алкоголем;

- сочетанная инфекция вирусами гепатита В и/или дельта;

- подозрение на гепатотоксичность лекарственных препаратов.

Биопсия не требуется, если обнаруживаются: генотипы 2 и 3, генотип 1 (и, возможно, 4) при низкой концентрации РНК HCV ($\leq 400\,000$ МЕ/мл), клинические признаки цирроза и в случае отказа пациента от процедуры.

Показания и противопоказания для проведения противовирусной терапии гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией

Показаниями служат:

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

- хронический гепатит С:

- генотип HCV 2 или 3 независимо от концентрации РНК HCV или гистологических изменений;

- генотип HCV 1 при концентрации РНК HCV $\leq 400\,000$ МЕ/мл независимо от гистологических изменений;

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

Противопоказания те же, что и при моноинфекции HCV.

Лечение пациентов с сочетанной инфекцией HCV/ВИЧ

Для лечения вирусного гепатита С у ВИЧ-инфицированных больных на территории РФ зарегистрированы Пег-ИФН- α -2а или α -2b и рибавирин.

Ключевые вопросы, возникающие при ведении пациентов с сочетанной инфекцией HCV/ВИЧ: необходимость лечения каждого из заболеваний и время начала терапии, если она необходима. По результатам клинического и лабораторного обследования больных можно разделить на следующие четыре группы: 1) лечение гепатита С или ВИЧ-инфекции не требуется; 2) нужно лечить только гепатит С; 3) лечить только ВИЧ-инфекцию; 4) лечить оба заболевания.

1-я группа: пациенты с сочетанной инфекцией HCV/ВИЧ, которые не нуждаются в лечении ни того, ни другого заболевания при наличии следующих условий:

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

Состояние больного изучают каждые 6 мес (клинические симптомы, показатели функции печени) и каждые 3 года исследуют признаки поражения печени (с использованием неинвазивных методов).

2-я группа: пациенты, которые нуждаются в лечении только гепатита С при наличии следующих условий:

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

У всех пациентов с сочетанной инфекцией необходимо рассмотреть возможность лечения ВГС (когда польза от него перевешивает риск возникновения тяжелых нежелательных явлений) с учетом двух основных причин:

– у ВИЧ-инфицированных больных заболевание печени прогрессирует до терминальной стадии быстрее и в более раннем возрасте, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции;

– у больных с сочетанной инфекцией риск гепатотоксического действия АРВ-препаратов после начала АРВ-терапии выше, чем у пациентов с моноинфекцией ВИЧ. Следовательно, успешное

лечение гепатита С облегчает последующее ведение больных, получающих АРВ-терапию.

Лечение острого гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией

Рекомендуется использование Пег-ИФН- α на протяжении 6 мес. Применение комбинированной терапии в этой группе пациентов в настоящее время изучается.

Лечение хронического гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией (рис. 1)

Назначают комбинированную терапию с использованием Пег-ИФН- α -2а или α -2b и рибавирина. Для Пег-ИФН- α -2а стандартная доза – 180 мкг 1 раз в неделю, для Пег-ИФН- α -2b – 1,5 мкг/кг также 1 раз в неделю.

Независимо от генотипа HCV начальная доза рибавирина составляет ежедневно 1000 мг в сутки (400 мг утром и 600 мг вечером) при массе тела <75 кг и 1200 мг в сутки при массе тела >75 кг (по 600 мг утром и вечером). У больных с массой тела <50 кг возможно использование суточной дозы 800 мг (400 мг 2 раза в сутки).

Тактика лечения определяется результатами качественного определения РНК HCV через 4 нед, ее количественного определения через 12 нед, а затем качественного определения через 24 и 48 нед:

– если спустя 4 нед после начала лечения РНК HCV не определяется (качественный тест), то у больных со 2-м и 3-м генотипами вируса продол-

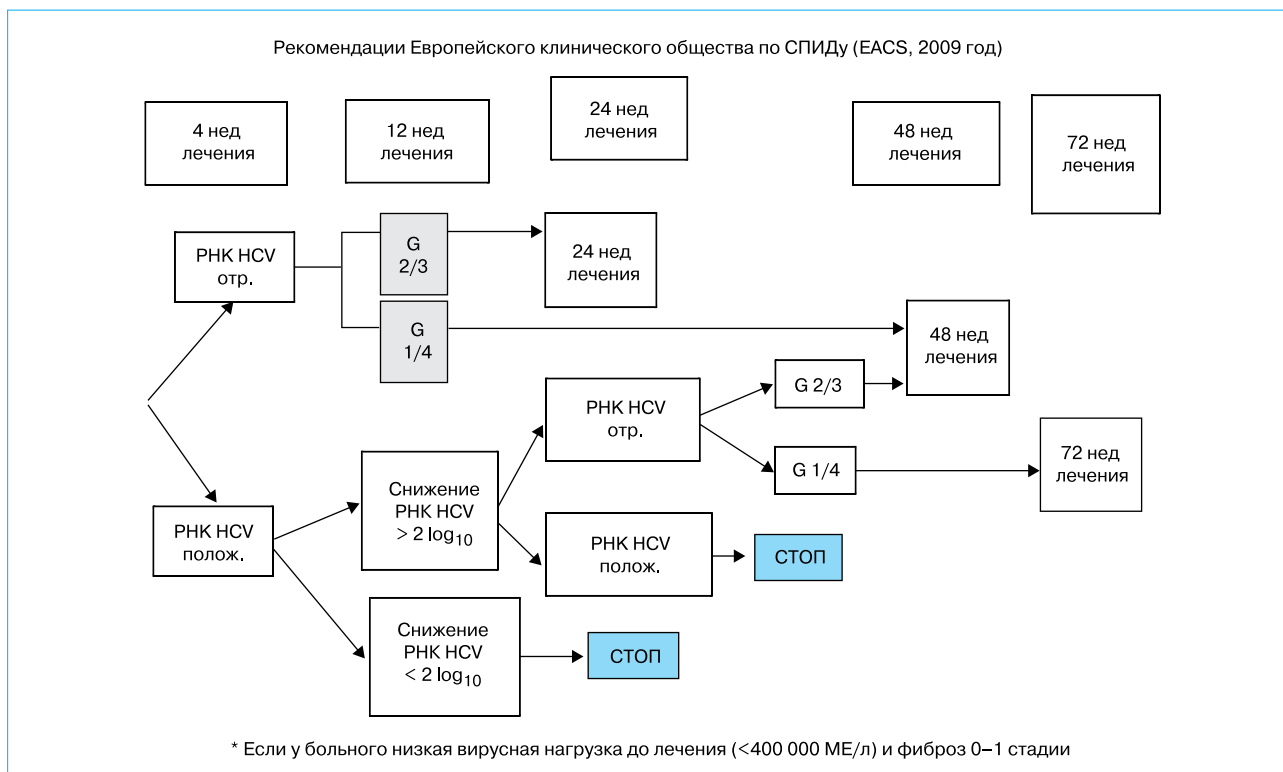


Рис. 1. Алгоритм лечения ХГС у больных ВИЧ-инфекцией

жительность терапии может составить 24 нед, а у пациентов с 1-м и 4-м генотипами – 48 нед (при исходно низком уровне РНК HCV и отсутствии или минимальных признаках фиброза);

– если через 12 нед от начала лечения РНК HCV не определится или снизилась более чем на $2 \log_{10}$, то у больных со 2-м и 3-м генотипами вируса продолжительность терапии может составить 48 нед, а у пациентов с 1-м и 4-м генотипами – 72 нед;

– если спустя 12 нед концентрация РНК HCV снизилась менее чем на $2 \log_{10}$, лечение прекращают, поскольку вероятность успеха независимо от генотипа вируса не превышает 1–2%, в противном случае его продолжают;

– через 24 нед после начала лечения проводят качественное определение РНК HCV, при определяемых показателях его прекращают;

– отрицательный результат исследования РНК HCV через 48–96 нед от начала лечения (спустя 24 нед после окончания терапии) свидетельствует о достижении УВО.

3-я группа: пациенты, которые нуждаются в лечении только ВИЧ-инфекции

Больные, которым требуется лечение только ВИЧ/СПИДа, должны соответствовать хотя бы одному из нижеприведенных условий:

- наличие симптомов вторичных заболеваний; число CD4+ лимфоцитов ≤ 350 /мкл; концентрация РНК HIV $>100\,000$ копий/мл при числе CD4+ лимфоцитов 350–500/мкл;

- есть анти-HCV, но репликация РНК HCV отсутствует, либо при наличии гепатита С имеются противопоказания к его лечению.

4-я группа: пациенты, которые нуждаются в лечении обоих заболеваний

Начало антиретровирусной терапии

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

При тяжелом иммунодефиците (CD4+ лимфоцитов <200 клеток/мкл) или наличии клинических симптомов вторичных заболеваний к лечению гепатита С приступают только после того, как число CD4+ лимфоцитов будет повышено с помощью АРВТ и полностью регрессируют симптомы вторичных заболеваний.

Если число CD4+ лимфоцитов составляет 200–350 клеток/мкл и отсутствуют клинические симптомы вторичных заболеваний, лучше начать лечение гепатита, чтобы избежать взаимодействия между средствами, используемыми для его лечения и АРВ-препаратами, а также чтобы облегчить соблюдение режима терапии. После окончания курса лечения гепатита С начинают АРВТ.

При снижении числа CD4+ лимфоцитов до уровня менее 200 клеток/мкл в процессе лечения ХГС целесообразно решить вопрос о назначении

АРВТ и профилактике вторичных заболеваний (пневмоцистоз и др.).

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

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

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

Антиретровирусные препараты

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

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

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

Ингибиторы протеазы. Убедительных доказательств их отрицательного влияния на достижение устойчивого вирусологического ответа при лечении гепатита Пег-ИФН и рибавирином нет, поэтому ИП можно не исключать из схем АРВ-терапии,

рекомендованных для пациентов с сочетанной инфекцией HCV/ВИЧ.

Гепатотоксичность АРВ-препаратов

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

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

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

Коррекция доз АРВ-препаратов у пациентов с циррозом печени

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

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

Зидовудин и абакавир (НИОТ) метаболизируются в печени ферментами, не относящимися к изоферментам цитохрома P450 (CYP). Следовательно, при декомпенсированном циррозе нужно снижать дозы ИП, ННИОТ, зидовудина и абакавира во избежание риска накопления препаратов.

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

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

Критерии эффективности проводимой противовирусной терапии

Оценка вирусологического ответа

Через 4 нед лечения проводят качественный тест на наличие РНК HCV. Ее отсутствие по истечении 4 нед (сверхранний вирусологический

ответ) является хорошим прогностическим признаком достижения УВО и определяет продолжительность терапии.

Уровень РНК HCV в сыворотке крови определяют перед началом лечения и через 12 нед после его начала, используя один и тот же метод с нижним порогом чувствительности 50 МЕ/мл: если после 12 нед концентрация РНК HCV уменьшилась, по крайней мере на $2 \log_{10}$ (ранний вирусологический ответ), лечение продолжают, в противном случае его прекращают, поскольку достижение УВО маловероятно (прогностическая ценность отрицательного результата составляет 99–100%). Это правило применимо независимо от выявленного генотипа ВГС.

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

Позднее проводят качественные определения РНК HCV по следующей временной схеме.

- Через 24 нед: если в сыворотке по-прежнему обнаруживается РНК HCV, лечение прекращают, так как достижение УВО маловероятно (прогностическая ценность отрицательного результата – 100%).
- Через 48 нед после окончания курса лечения.
- Через 72 нед: отрицательный результат качественного определения РНК HCV спустя 6 мес после завершения лечения указывает на достижение УВО; рецидив гепатита С в дальнейшем маловероятен.
- Через 12–24 мес после окончания терапии целесообразно провести дополнительное определение РНК HCV.

Оценка гистологического ответа

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

Наблюдение за переносимостью лечения

Через 1, 2 и 4 нед лечения исследуют показатели общего анализа крови с подсчетом тромбоцитов, определяют активность аминотрансфераз и уровень билирубина. Затем эти исследования повторяют ежемесячно. Ежемесячно определяют также число CD4+ лимфоцитов. По усмотрению врача могут проводиться дополнительные лабораторные исследования, в том числе определение уровня γ -ГТП (по крайней мере 1 раз в 3 мес).

Побочные эффекты противовирусной терапии и их коррекция

У большинства больных терапия Пег-ИФН и рибавирином сопровождается нежелательными явлениями, в некоторых случаях тяжелыми. Необходимо корректировать/предупредить их появление, не снижая дозы препаратов. Применение оптимальных доз рибавирина и Пег-ИФН важно на протяжении всего курса лечения, особенно в первые 12 нед терапии. Избегать снижения дозы рибавирина можно назначением эритропоэтина. Однако если во время лечения развились тяжелые нежелательные явления или обнаружены резкие отклонения от нормы лабораторных показателей и нет возможности назначить препараты гемопоэтических ростовых факторов, необходимо снижать дозу каждого из препаратов до исчезновения побочных эффектов.

Анемия и нейтропения

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

При одновременном приеме зидовудина, а также при низком исходном уровне гемоглобина анемия выражена сильнее. Зидовудин необходимо заменить другим АРВ-препаратом.

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

Нейтропения (число нейтрофилов <1000 клеток/мкл) может наблюдаться у половины пациентов, но тяжелые бактериальные инфекции развиваются редко. При развитии нейтропении 2-й степени и более (<1000 клеток/мкл) показано назначение колониестимулирующего фактора (филграстим и др.).

Коррекция доз Пег-ИФН- α и рибавирина (табл. 25 приложения)

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

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

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

- Прием рибавирина необходимо отменить в любом из следующих случаев:

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

- уровень гемоглобина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (стабильное состояние) остается <12 г/дл после 4 нед приема сниженной дозы рибавирина. Если уровень гемоглобина нормализовался, можно вновь назначить рибавирин в дозе 600 мг/сут; по усмотрению лечащего врача ее можно повысить до 800 мг/сут (возвращение к исходной дозе не рекомендуется).

- В случае непереносимости рибавирина продолжают монотерапию Пег-ИФН.

- Если число нейтрофилов <750 /мкл, дозу Пег-ИФН снижают, как указано в табл. 12. При снижении абсолютного числа нейтрофилов <500 /мкл лечение следует приостановить, пока этот показатель не возрастет до >1000 /мкл. Затем лечение возобновляют, назначая половинную дозу Пег-ИФН, и постоянно следят за числом нейтрофилов.

- Если число тромбоцитов $<50\ 000$ /мкл, дозу Пег-ИФН снижают вдвое, если $<25\ 000$ /мкл, рекомендуется прекратить лечение.

Гриппоподобные симптомы

При появлении гриппоподобных симптомов назначают парацетамол (можно в сочетании с НПВП), предпочтительнее перед инъекцией Пег-ИФН.

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

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

Тошнота

Для устранения тошноты назначают метоклопрамид (10 мг 3 раза в сутки).

Депрессия

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

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

- такие антидепрессанты, как доксепин (начальная доза 50 мг/сут).

При подборе схемы лечения необходима консультация психиатра.

У больных с депрессивными или другими тяжелыми невротическими расстройствами в анамнезе для смягчения дестабилизирующего действия препаратов ИФН требуется специализированное медикаментозное лечение.

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

Пациентам, ранее употреблявшим инъекционные наркотики, следует избегать назначения бензодиазепинов, поскольку возможно привыкание к ним.

Дисфункция щитовидной железы

Примерно у 7% пациентов применение препаратов ИФН приводит к нарушению функции щитовидной железы, однако отменять лечение не требуется. При гипотиреозе назначают заместительную терапию тиреоидными гормонами. Для облегчения состояния при тиреотоксикозе используют β -адреноблокаторы.

Ведение пациентов, не ответивших на противовирусную терапию

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

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

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

Ведение пациентов с терминальной стадией заболевания печени

Выявление гепатоцеллюлярной карциномы

Для выявления ГЦК у пациентов с циррозом печени каждые 4–6 мес проводят УЗИ и измеря-

ют уровень альфа-фетопротеина. Показано, что на фоне ВИЧ-инфекции ГЦК развивается раньше и прогрессирует быстрее. При обнаружении патологии пациента направляют в специализированный центр для диагностики, определения стадии болезни и схемы лечения (последнее возможно лишь на ранней стадии ГЦК).

Выявление варикозного расширения вен пищевода

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

Поддержка приверженности лечению

Приверженность лечению препаратами ИФН в популяции пациентов с сочетанной инфекцией HCV/ВИЧ даже в отсутствие противопоказаний к нему низкая, в основном из-за развития нежелательных явлений и токсичности применяемых средств. Однако некоторые больные, первоначально отказавшиеся от лечения, соглашаются на него позднее, после соответствующего обучения и участия в программах взаимопомощи. При необходимости пациенты могут продолжать работать, но длительность рабочего дня корректируется с учетом особенностей лечения и его побочных эффектов.

Существенную роль в повышении приверженности лечению играет консультирование. Необходимо, чтобы врач:

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

Повысить уровень приверженности лечению помогает комплексный подход с участием разных медицинских специалистов, социальных работников и/или представителей других служб. Эффективными оказались такие меры, как прием препаратов под наблюдением медработника, разработка руководств для пациентов, создание дискуссионных групп, «горячих линий» и служб психологической поддержки.

Лечение особых групп пациентов и пациентов с сопутствующими заболеваниями

Психические расстройства

Необходимо провести исходную оценку психического состояния пациента, поскольку примене-

ние препаратов ИФН может вызвать и обострить депрессию. До начала терапии показана консультация психиатра для исключения депрессии или решения вопроса о назначении антидепрессантов. При умеренной и тяжелой депрессии лечение гепатита С откладывают до тех пор, пока состояние пациента не улучшится.

Употребление алкоголя

Употребление больших количеств алкоголя (50 г/сут и более в пересчете на чистый спирт) при гепатите С способствует развитию фиброза печени.

Злоупотребление алкоголем — относительное противопоказание к лечению препаратами ИФН, поскольку известно, что такие пациенты пренебрегают и без того трудно выполнимыми врачебными назначениями из-за побочных эффектов назначаемых средств.

Необходима консультация нарколога или психиатра для оказания пациентам психологической, социальной и медицинской помощи и решения вопроса о возможности назначения противовирусной терапии.

Употребление психоактивных веществ

Употребление психоактивных веществ может приводить к снижению приверженности лечению и его эффективности. Эпизодическое их употребление не является противопоказанием для назначения терапии ХГС.

Вопрос о лечении гепатита С у лиц, употребляющих наркотики, решается индивидуально после консультации нарколога или психиатра. Таким пациентам следует обеспечить комплексную медицинскую, психологическую и социальную помощь.

Другие сопутствующие заболевания и состояния

Необходим тщательный сбор анамнеза при особом внимании к тем факторам, которые усугубляют поражение печени.

5. Гепатоцеллюлярная карцинома

Гепатоцеллюлярная карцинома во всем мире представляет собой важную проблему для системы здравоохранения по причине высокой заболеваемости, смертности (ежегодно в мире погибает более 1 250 000 человек) и быстрого прогрессирования. На сегодняшний день ГЦК по частоте встречаемости занимает 6-е место среди всех злокачественных опухолей у человека, и считается, что показатели заболеваемости продолжают повышаться в ближайшие десятилетия. К причинам повышения частоты ГЦК в популяции можно отнести в первую очередь увеличение числа больных ЦП, особенно с диагнозами вирусных

гепатитов С и В, а также увеличение продолжительности жизни таких пациентов за счет широко внедренных и в некоторой степени эффективных методов патогенетической и симптоматической терапии.

Международное агентство по изучению рака в Лионе признало, что вирусы гепатитов В и С являются канцерогенными факторами. В разных странах у больных с ГЦК антитела к HCV обнаруживаются в 20–75% случаев. Риск развития ГЦК у инфицированных вирусом гепатита С повышен более чем в 12 раз по сравнению со здоровыми людьми.

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

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

Скрининг. Факторами риска развития ГЦК являются наличие HBsAg и/или анти-HCV, крупноузловой цирроз любой этиологии, мужской пол. Больным из группы риска необходимо проводить скрининговое обследование (рис. 2).

Лечение ГЦК

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

2. **Трансплантация печени** — метод выбора у *больных без цирроза* печени, с мелкими многоочаговыми опухолями, при выраженных нарушениях функции органа. Проводится *пациентам с ГЦК и циррозом печени* класса А по Child–Pugh, в отсутствие клинически значимой портальной гипертензии, при уровне билирубина в сыворотке крови <1 мг/дл.

3. **Чрескожная деструкция опухоли** (эта-нолом или радиочастотная) выполняется при опухолях менее 3 см в диаметре и невозможнос-

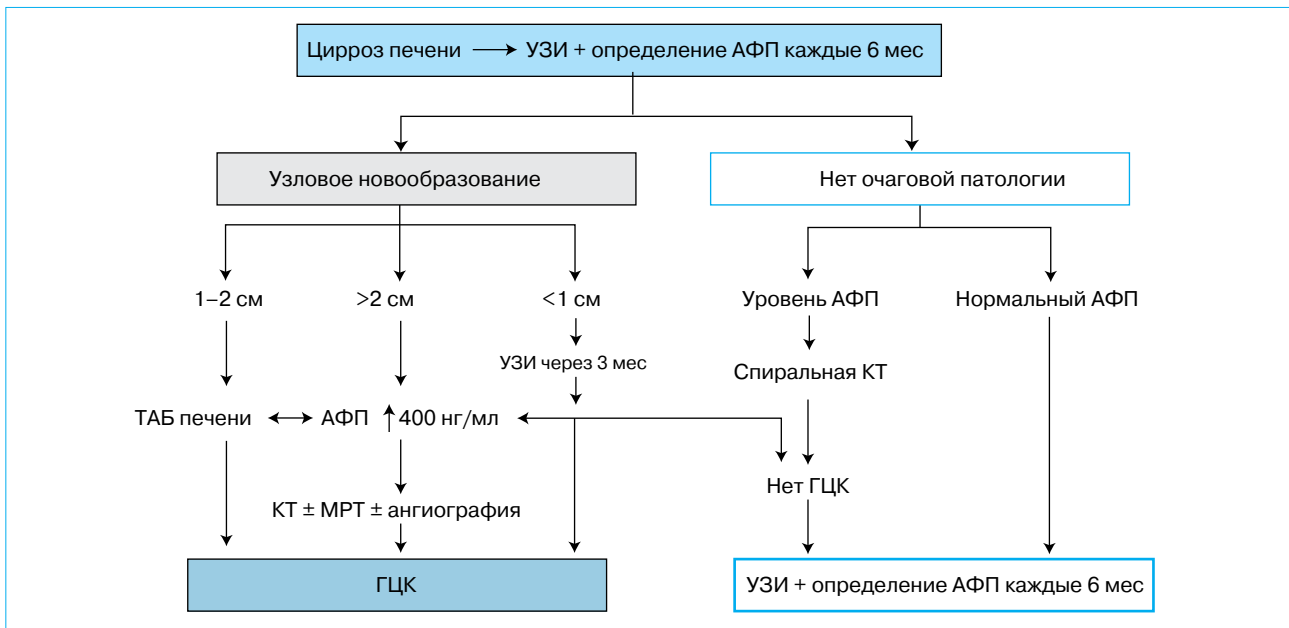


Рис. 2. Скрининг ГЦК. Врачебная тактика по El-Serag, 2007.

ТАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия, АФП — альфа-фетопроtein, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография

ти провести резекцию печени. Положительные результаты зависят от размера новообразования и колеблются в пределах 50–80%.

4. **Химиоэмболизация** применяется при неоперабельной ГЦК. Используется липиодол и доксорубин, митомин, цисплатин. Частичный ответ — у 15–55% больных. У пациентов с декомпенсацией функции печени метод не пригоден в связи с высоким риском тяжелых осложнений.

5. **Системная химиотерапия** не увеличивает выживаемость, частично эффективны доксорубин (около 10% больных отвечают на терапию) и цисплатин. В целом этот метод в клинической практике не рекомендуется.

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

Стратегия предотвращения. Уменьшить заболеваемость больных ГЦК и увеличить их выживаемость можно только при применении методов первичной профилактики (вакцинация против гепатита В) и противовирусного лечения больных вирусными гепатитами В и С, а также при использовании активного скрининга в группах риска. Обнадешивают результаты исследований, свидетельствующие об уменьшении вероятности возникновения ГЦК, связанной с HCV в группах больных, получающих современные препараты интерферона.

6. Трансплантации печени больным вирусными гепатитами

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

Терминальный ЦП в исходе вирусных гепатитов развивается в среднем через 10–20 лет от момента инфицирования. Проявлениями конечной стадии цирроза являются: желтуха, резистентный асцит, рецидивирующая энцефалопатия, спонтанный бактериальный перитонит, кожный зуд, дефицит питания, хроническая утомляемость вплоть до полной утраты трудоспособности, коагулопатия, синдром портальной гипертензии, проявляющийся рецидивирующими кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода, спленомегалией и трехростковой цитопенией, геморрагическим синдромом. О степени тяжести ЦП судят на основании классификации Child–Turcotte–Pugh. Пациентов со стадиями В и С необходимо направлять в специализированные трансплантационные центры для постановки в ЛО ТП и выполнения операции.

Все больные, находящиеся в ЛО ТП, по рекомендациям AASLD должны получить 2 дозы вакцины против гепатита А с интервалом в 6–18 мес. Пациенты с циррозом, не ассоциированным с HBV-инфекцией, должны быть вакцинированы против гепатита В. Вакцинация может быть про-

ведена по «быстрой» или стандартной схеме с учетом степени неотложности предстоящего оперативного лечения.

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

$MELD = 10 \times (0,957 \times \log e \text{ (креатинин, mg/dl)} + 0,378 \times \log e \text{ (общий билирубин, mg/dl)} + 1,12 \times \log e \text{ (MHO)} + 0,643 \times X)$, где $X=0$ при алкогольной или холестатической этиологии, $X=1$ при другой причине заболевания.

Автоматизированный вариант расчета MELD располагается на сайте www.unos.org. При MELD >20 баллов пациентам отдается приоритет в очередности выполнения пересадки печени.

Трансплантация печени при ЦП HCV-этиологии

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

- возраст донора старше 40 лет;
- цитомегаловирусная инфекция;
- проведение пульс-терапии большими дозами кортикостероидов при развитии реакции острого отторжения трансплантата;
- прием кортикостероидов;
- уровень вирусной нагрузки до операции >10⁶ копий/мл;
- длительное (>10 ч) время холодовой ишемии трансплантата.

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

Профилактика и лечение возвратной HCV-инфекции при трансплантации печени

Целью противовирусного лечения в дотрансплантационном периоде является снижение вирусной нагрузки. Возможность его проведения пациентам до трансплантации печени определяется степенью компенсации функции печени и решается в индивидуальном порядке. Противопоказания к ПВТ у больных ЦП общеизвестны. Только 25% пациентов с циррозом HCV-этиологии не имеют

противопоказаний к ее проведению. В большинстве случаев у больных ЦП классов В и С по Child–Turcotte–Pugh приходится отказываться от ПВТ ввиду наличия противопоказаний. Перед операцией назначение ее стандартных доз можно рекомендовать только при компенсированных циррозах класса А (предпочтительно при генотипах HCV 2 и 3). ПВТ при ЦП классов В и С редуцированными дозами препаратов возможна под постоянным контролем врачей, имеющих опыт лечения такого контингента больных. У этих пациентов нередко используются эритро- и лейкопоэтины, что позволяет снизить вероятность развития анемии, лейко- и тромбоцитопении.

Иммуносупрессия, проводимая реципиенту после трансплантации, усиливает некровоспалительные процессы в печени, индуцированные возвратной HCV-инфекцией. При этом у 23% пациентов в течение 3 лет после операции развивается цирроз печеночного трансплантата. ПВТ после операции может начинаться еще до развития клинических признаков острого гепатита С при морфологическом подтверждении активности процесса в печени. Препаратами выбора являются пегилированные интерфероны и рибавирин. Примерно 40% больных после трансплантации печени могут стать кандидатами для раннего начала противовирусного лечения (отсутствии цитопении). Комбинация Пег-ИФН с рибавирином позволяет добиться устойчивого вирусологического ответа в 9–39% случаев, при этом лучшие результаты отмечены при 2-м и 3-м генотипах HCV. Многочисленные исследования свидетельствуют о большом количестве осложнений при раннем начале ПВТ (1–2 мес после операции), что в 50% случаев требует снижения доз указанных выше препаратов. В связи с этим рекомендовать профилактическое их назначение после трансплантации в настоящее время не представляется возможным.

ПВТ HCV-инфекции в трансплантате следует начинать с 3 мес после операции, когда снижаются и окончательно подбираются дозы иммуносупрессивных препаратов, стабилизируется состояние пациентов. У некоторых из них приходится снижать стандартные дозы интерферона и рибавирина ввиду развития осложнений. Противовирусное лечение позволяет достичь стойкого вирусологического ответа менее чем у 50% больных. В то же время оно оправдано в целях снижения интенсивности фиброза печени.

Показаниями для проведения ПВТ после трансплантации являются: постоянное повышение уровня АлАТ (для мужчин >30 ЕД/л, для женщин >19 ЕД/л), которое нельзя объяснить другими причинами кроме возвратной HCV-инфекции, или значимый фиброз печени по данным пункционной биопсии (METAVIR ≥2 или Ishak ≥3). Из-за плохой переносимости рибавирина большинством

исследователей не подтверждены преимущества комбинированной терапии по сравнению с монотерапией пегилированным интерфероном в остром периоде гепатита С после операции.

Лечение следует проводить стандартными дозами Пег-ИФН на протяжении 24–48 нед. У 48% пациентов с легким течением гепатита С и у 19% — с тяжелым после трансплантации печени удается достичь устойчивого вирусологического ответа при комбинированной терапии Пег-ИФН- α -2b и рибавирином. Предпочтительной является комбинированная ПВТ в случае отсутствия или незначительно выраженных побочных эффектов рибавирина (анемия). Контролировать анемию часто удается применением эритропоэтинов. При отсутствии вирусологического и морфологического ответа на 12-й неделе лечения следует решать вопрос о прекращении ПВТ. В рандомизированных исследованиях показано, что риск развития острой клеточной реакции отторжения при назначении комбинированной ПВТ составляет от 0 до 5%.

Трансплантация печени при ЦП HBV-этиологии

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

В соответствии с международными рекомендациями 2000 г. высокой вирусной нагрузкой является уровень репликации HBV ДНК $>20\,000$ МЕ/мл ($>10^5$ копий/мл). Без проведения профилактики инфицирования печеночного трансплантата вирусом гепатита В реинфекция пересаженного материала развивается в 80% случаев после операции, что на фоне иммуносупрессии сопровождается высокой частотой потери трансплантата, особенно при HBeAg-положительном гепатите.

Дотрансплантационное ведение пациентов с ЦП HBV-этиологии

Все пациенты с ЦП HBV-этиологии в дотрансплантационном периоде должны получать ПВТ аналогами нуклеози(ти)дов, целью которой является прекращение репликации вируса (или как минимум снижение до $<10^5$ копий/мл). Это позволяет в дальнейшем (в интра- и послеоперационном периодах) с успехом применить стратегию профилактики инфицирования пересаженной печени вирусом гепатита В и увеличить срок выживания трансплантата и реципиента. Аналоги нуклеози(ти)дов не вызывают выраженных побоч-

ных реакций, их назначают в стандартных дозах, при этом следует учитывать наличие или отсутствие у пациента мутантных штаммов вируса гепатита В, а также HBe-статус. Необходимо принимать во внимание наличие перекрестной устойчивости YMDD мутантных штаммов HBV к ламивудину и телбивудину.

Основными препаратами для противовирусной монотерапии при HBV-инфекции являются ламивудин и энтекавир. Эти препараты назначаются вплоть до трансплантации независимо от прекращения репликации HBV ДНК. Стандартная доза ламивудина — 100 мг/сут, энтекавира — 0,5 мг/сут (1 мг/сут если ранее проводилась терапия ламивудином). Дозы должны корректироваться при снижении клубочковой фильтрации ниже 50 мл/мин. Вирусологический контроль эффективности лечения следует проводить каждые 3 мес.

Большинство пациентов с сопутствующей инфекцией вирусом гепатита D не нуждается в назначении аналогов нуклеози(ти)дов, поскольку HDV является супрессирующим для вируса гепатита В. Так, при наличии репликации вируса гепатита D репликация HBV бывает подавлена. Однако у таких пациентов необходимо регулярное вирусологическое исследование (определение ДНК HBV каждые 3 мес) с индивидуальным решением вопроса о терапии аналогами нуклеози(ти)дов.

Профилактика инфицирования печеночного трансплантата вирусом гепатита В в интра- и послеоперационном периодах

Во время агепатического периода трансплантации печени пациентам вводится 10 000 МЕ иммуноглобулина человека против гепатита В (HB Ig). В течение 7 дней после операции внутривенно вводится по 2000 МЕ HB Ig ежедневно. В последующем назначается по 2000 ЕД 2 раза в месяц на протяжении 12 мес. Одновременно в течение 12–24 мес продолжается прием аналогов нуклеози(ти)дов. Вирусологический контроль проводится 1 раз в 3 мес, уровень анти-HBs в течение первых 12 нед исследуется еженедельно, затем — 1 раз в 2 нед (для определения последующей дозы введения HB Ig) вплоть до окончания его применения. Доза HB Ig должна корректироваться в течение лечения. Считается, что на 1-й неделе терапии уровень анти-HBs должен быть не ниже 500 МЕ/мл, со 2-й по 12-ю — 250 МЕ/мл, после 12-й недели поддерживаться на уровне 100 МЕ/мл.

Применение HB Ig в сочетании с аналогами нуклеозидов позволяет снизить частоту реинфекции до 2–10% и добиться 5-летней продолжительности жизни реципиентов в 80% случаев. Лимитирующим фактором такого лечения является высокая стоимость HB Ig.

Профилактика инфицирования печеночного трансплантата у пациентов с фульминантным гепатитом В не требуется.

В случае возврата инфекции HBV после трансплантации (выявление HBsAg, ДНК HBV) показана длительная (пожизненная?) терапия аналогами нуклеози(ти)дов. При развитии возвратной инфекции, обусловленной YMDD-мутантным штаммом вируса, препаратом выбора становится энтекавир в дозе 1,0 мг/сут. Лечение аналогами нуклеозидов при HBeAg-положительном хроническом гепатите продолжается до 6 мес после HBeAg сероконверсии, при HBeAg-негативном — до момента исчезновения HBsAg.

Профилактика и лечение *de novo* HBV-инфекции при трансплантации печени

Опасность *de novo* HBV-инфекции при назначении компонентов крови, а также при трансплантации солидных органов (кроме печени) от анти-HBc-положительных доноров составляет от 0 до 13%. В случае пересадки печени эта вероятность возрастает до 75%.

При трансплантации печени от анти-HBc-положительного донора HBV-серонегативному реципиенту показано назначение противовирусной терапии аналогами нуклеози(ти)дов. Длительность терапии составляет не менее 12 мес. Необходимость назначения HB Ig до сих пор остается неясной.

Трансплантации печени у ВИЧ-инфицированных больных

Пересадка печени у ВИЧ-инфицированных больных при условии проведения высокоактивной противовирусной терапии имеет такие же отдаленные результаты, как у реципиентов без сопутствующей ВИЧ-инфекции. Противопоказания для трансплантации те же: наличие активной инфекции (пневмония, сепсис, внепеченочные воспалительные очаги, острый пиелонефрит), тяжелая кардиореспираторная патология, онкологические заболевания, гепатоцеллюлярный рак, не входящий в Миланские критерии, непонимание пациентом необходимости проведения операции и пожизненного приема иммуносупрессоров.

Отдаленные результаты трансплантации печени по поводу цирроза печени вирусного генеза

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

7. Приложения

Таблица 5

Морфологическая диагностика степени некрвоспалительной активности гепатита

Гистологический диагноз активности гепатита	METAVIR	Knodell (IV)	Ishak
Минимальная	A1	0–3	0–3
Слабовыраженная	A1	4–5	4–6
Умеренная	A2*	6–9*	7–9*
Выраженная	A3*	10–12*	10–15*
Выраженная с мостовидными некрозами	A3*	13–18*	16–18*

*Показание к лечению при ХГВ.

Таблица 6

Морфологическая диагностика стадии фиброза ткани печени

Гистологический диагноз стадии фиброза	METAVIR	Knodell (IV)	Ishak
Нет фиброза	F0	0	0
Портальный фиброз нескольких портальных трактов	F1	1	1
Портальный фиброз большинства портальных трактов	F1	1	2
Несколько мостовидных фиброзных септ	F2*▲	3*▲	3*▲
Много мостовидных фиброзных септ	F3*▲	3*▲	4*▲
Неполный цирроз	F4*▲	4*▲	5*▲
Полностью сформировавшийся цирроз	F4*▲	4*▲	6*▲

* Показание к лечению при ХГВ.

▲ Показание к лечению при ХГС.

Таблица 9

Противопоказания к лечению интерфероном

Заболевания или состояния, являющиеся противопоказанием к интерферонотерапии	Комментарии
Нарушение функции щитовидной железы (как с гипо-, так и гиперфункцией)	В случаях, когда не удается поддерживать функцию на нормальном уровне путем медикаментозной терапии
Психическое заболевание или выраженные психические нарушения в анамнезе	Препарат абсолютно противопоказан при наличии депрессии, суицидальных мыслях или попытках к суициду
Декомпенсированные легочно-сердечные заболевания	Тяжелое заболевание сердечно-сосудистой системы, нестабильное или неконтролируемое в течение предыдущих 6 мес
Беременность и период лактации	Препарат противопоказан при беременности, можно применять у женщин репродуктивного возраста в том случае, если на протяжении всего лечения они пользуются эффективными методами контрацепции. Женщинам, кормящим грудью, следует прекратить лечение интерфероном
Аутоиммунный гепатит Другие аутоиммунные заболевания (за исключением аутоиммунного тиреоидита, когда вопрос о возможности назначения интерферона рассматривается индивидуально в зависимости от течения тиреоидита) Декомпенсированный цирроз печени Декомпенсированный сахарный диабет Цитопения – лейкопения, тромбоцитопения (нейтрофилы <1500 в 1 мм ³ , тромбоциты <100 000 в 1 мм ³) Эпилепсия, эпилептический синдром в анамнезе Состояние после трансплантации органов (исключая печень) Гиперчувствительность к препаратам интерферона или компонентам препарата	

Таблица 19

Классификация степени тяжести цирроза печени по Child – Turcotte – Pugh

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Небольшой	Умеренный/большой
Энцефалопатия	Нет	Небольшая/умеренная	Умеренная/выраженная
Уровень билирубина, мг/дл	<2,0	2–3	>3,0
Уровень альбумина, г/л	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Удлинение протромбинового времени, с	1–3	4–6	>6,0
Общее количество баллов			Класс
5–6			A
7–9			B
10–15			C

Таблица 20

Стадии печеночной энцефалопатии

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

Таблица 21

Шкала комы Глазго

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

Таблица 22

Интерпретация результатов теста связи чисел

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

Таблица 23

Дифференциальный диагноз причин развития асцита в зависимости от уровня сывороточно-асцитического градиента (по Rimola A.)

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

Классификация портальной гипертензии

1. Надпеченочная

Тромбоз печеночных вен (синдром Бадда–Киари, инвазия опухолью)

Обструкция нижней полой вены (мембрана в просвете нижней полой вены, инвазия опухолью)

Заболевания сердечно-сосудистой системы (констриктивный перикардит, выраженная трикуспидальная регургитация)

2. Внутрпеченочная*Пресинусоидальная*

- Болезнь Рандю–Ослера
- Врожденный фиброз печени
- Тромбоз ветвей портальной вены (тяжелый бактериальный холангит, злокачественные новообразования)
- Первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит
- Гранулематозы (шистосомоз, саркоидоз, туберкулез)
- Хронический вирусный гепатит
- Первичный билиарный цирроз
- Миелопролиферативные заболевания
- Нодулярная регенераторная гиперплазия
- Идиопатическая (нецирротическая) портальная гипертензия
- Болезнь Вильсона
- Гемохроматоз
- Поликистоз
- Амилоидоз
- Воздействие токсичных веществ (медь, мышьяк, 6-меркаптопурин)

Синусоидальная

- Все случаи ЦП
- Острый алкогольный гепатит
- Тяжелый вирусный гепатит
- Острая жировая печень беременных
- Интоксикация витамином А
- Системный мастоцитоз
- Печеночная пурпура
- Цитотоксичные лекарства

Постсинусоидальная

- Веноокклюзионная болезнь
- Алкогольный центролобулярный гиалиновый склероз

3. Подпеченочная

Тромбоз воротной вены

Кавернозная трансформация воротной вены

Тромбоз селезеночной вены

Висцеральная артериовенозная фистула

Идиопатическая тропическая спленомегалия

Таблица 25

Коррекция доз Пег-ИФН и рибавирина при развитии нежелательных явлений и проявлении токсичности при коинфекции HCV/ВИЧ (European Medicine Agency, 2006)

Показатель	Снижение дозы рибавирина до 600 мг/сут	Отмена рибавирина	Снижение дозы Пег-ИФН на 70, 50 или 25%	Отмена Пег-ИФН	Отмена обоих препаратов
Абсолютное число нейтрофилов, клеток/мкл	—	—	<750	<500	—
Число тромбоцитов, клеток/мкл	—	—	25 000–50 000	—	<25 000
Гемоглобин — в отсутствие заболевания сердца, г/дл	8,5–10	<8,5	—	—	—
Гемоглобин — заболевание сердца (стабильное состояние)	Снижение на ≥ 2 г/дл в течение любых 4 нед лечения	<12 г/дл несмотря на прием сниженной дозы в течение 4 нед	—	—	—

Список сокращений

АЖ — асцитическая жидкость

АлАТ — аланиновая аминотрансфераза

анти-НВscore IgG — антитела к ядерному антигену вируса гепатита В, иммуноглобулины класса G

анти-НВscore IgM — антитела к ядерному антигену вируса гепатита В, иммуноглобулины класса M

анти-НВе — антитела к Е-антигену вируса гепатита В

анти-НВs — антитела к поверхностному S-антигену вируса гепатита В

анти-НСV — антитела к вирусу гепатита С

АРВТ — антиретровирусная терапия

АсАТ — аспарагиновая аминотрансфераза

БВО — быстрый вирусологический ответ

ВААРТ — высокоактивная антиретровирусная терапия

ВГ/ВИЧ — коинфекция вирусом гепатита и вирусом иммунодефицита

ВГВ — вирусный гепатит В

ВГС — вирусный гепатит С

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

ВРВП — варикозное расширение вен пищевода

ГРС — гепаторенальный синдром

ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ИГА — индекс гистологической активности

ИП — ингибиторы протеазы

ИФА — иммуноферментный анализ

ИФН — интерферон

КТ — компьютерная томография

КЩС — кислотно-щелочное состояние

ЛДГ — лактатдегидрогеназа

ЛО ТП — лист ожидания трансплантации печени

МНО — международное нормализованное отношение

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

ОГВ — острый гепатит В

ОГС — острый гепатит С

ОПЭ — острая печеночная энцефалопатия

ОТП — ортотопическая трансплантация печени

ПБП — пункционная биопсия печени

ПВТ — противовирусная терапия

Пег-ИФН — пегилированный интерферон

ПТИ — протромбиновый индекс

ПЦР — полимеразная цепная реакция

РВО — ранний вирусологический ответ

РНК — рибонуклеиновая кислота

САГ — сывороточно-асцитический градиент

СБП — спонтанный бактериальный перитонит

УВО — устойчивый вирусологический ответ

УЗИ — ультразвуковое исследование

ХГВ — хронический гепатит В

ХГС — хронический гепатит С

ХГД — хронический гепатит дельта

ЦП – цирроз печени
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭГДС – эзофагогастроуденоскопия
HB Ig – иммуноглобулин человека против гепатита В
HBeAg – Е-антиген вируса гепатита В
HBsAg – поверхностный S-антиген вируса гепатита В

HBV – вирус гепатита В
HCV – вирус гепатита С
HDV – вирус гепатита дельта (D)
MELD – Model for end-stage liver Disease
TIPS – трансъюгулярное портосистемное шунтирование

Список литературы

1. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50. – P. 227–242.
2. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36. – P. 973–977.
3. Ikeda K., Arase Y., Kobayashi M. et al. A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C: a cohort study of 1249 patients // *Dig. Dis. Sci.* – 2006. – Vol. 51. – P. 603–609.
4. Lok A.S., McMahon B.J. AASLD Practice Guidelines. Chronic hepatitis B // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 45, N 2. – P. 507–539.
5. Lok A.S., McMahon B.J. AASLD Practice Guidelines. Chronic hepatitis B: Update 2009 // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 50. – P. 661–662.