

**MINISTERUL  
SĂNĂȚĂȚII  
AL REPUBLICII MOLDOVA**



**МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА**

# **ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В У ВЗРОСЛЫХ**

**Национальный клинический протокол**

***Кишинев***

***2008***

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Сокращения, используемые в документе.....	4
<b>ВСТУПЛЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
<b>А. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ .....</b>	<b>5</b>
А.1. Диагноз.....	5
А.2. Код болезни (МКБ 10).....	5
А.3. Пользователи.....	6
А.4. Цели протокола .....	6
А.5. Дата разработки протокола.....	6
А.6. Дата пересмотра протокола .....	6
А.7. Список и контактная информация об авторах и лицах, которые участвовали в разработке протокола.....	6
А.8. Понятия и термины, используемые в документе.....	7
А.9. Эпидемиологическая информация .....	7
<b>В. ОБЩАЯ ЧАСТЬ .....</b>	<b>9</b>
В.1. Уровень первичной медицинской помощи .....	9
В.2. Уровень специализированной консультативной помощи (гепатолог/гастролог) .....	12
В.3. Уровень стационарной медицинской помощи .....	14
<b>С.1. АЛГОРИТМЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ.....</b>	<b>17</b>
С.1.1. Общий алгоритм ведения пациентов с инфекцией HBV .....	17
<b>С.2. ОПИСАНИЕ МЕТОДОВ, ТЕХНИК И ПРОЦЕДУР.....</b>	<b>18</b>
С.2.1. Классификация ХГ В.....	18
С.2.2. Факторы риска.....	20
С.2.3. Скрининг ХГ В .....	21
С.2.4. Ведение больных с ХГ В.....	22
С.2.4.1. Анамнез.....	22
С.2.4.2. Клиническое обследование .....	22
С.2.4.3. Инструментальные и лабораторные методы обследования .....	24
С.2.4.3.1. Схемы инструментальных и лабораторных обследований.....	24
С.2.4.3.2. Описание диагностических методов .....	27
С.2.4.3.2.1. Оценка активности вирусной инфекции гепатита В.....	27
С.2.4.3.2.2. Оценка активности процесса и степени поражения печени .....	29
С.2.4.3.2.3. Инструментальные методы диагностики ХГ В.....	32
С.2.4.4. Дифференциальный диагноз .....	35
С.2.4.5. Критерии госпитализации.....	35
С.2.4.6. Лечение ХГ В в фазы репликации и интеграции .....	36
С.2.4.6.1. Изменение образа жизни .....	36
С.2.4.6.2. Медикаментозная терапия.....	36
С.2.4.6.2.1. Схемы лечения ХГ В в фазе репликации.....	36
С.2.4.6.2.2. Принципы медикаментозной терапии.....	39
<b>С.2.4.6.2.2.1. Противовирусное лечение .....</b>	<b>39</b>
<b>С.2.4.6.2.2.2. Лечение гепатопротекторами.....</b>	<b>42</b>
С.2.4.7. Диспансерное наблюдение.....	43
С.2.6. Осложнения (предмет отдельных протоколов).....	44
<b>Д. КАДРЫ И МАТЕРИАЛЬНЫЕ РЕСУРСЫ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПРОТОКОЛА .....</b>	<b>45</b>
Д.1. Учреждения первичной медицинской помощи.....	45
Д.2. Учреждения / отделения специализированной амбулаторной медицинской помощи.....	45
Д.3. Учреждения стационарной медицинской помощи: отделения терапии районных и муниципальных больниц.....	46

<i>D.4. Учреждения стационарной медицинской помощи: отделения гастрологии / гепатологии муниципальных и республиканских больниц; Республиканская клиническая больница инфекционных заболеваний им. Тома Чорбы</i> .....	47
<b>Е. ПОКАЗАТЕЛИ ДЛЯ МОНИТОРИНГА ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА</b> .....	<b>49</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b> .....	<b>52</b>
<i>Приложение 1. Принципы рационального питания</i> .....	52
<i>Приложение 3. Гид пациента с ХГ В</i> .....	53
<b>БИБЛИОГРАФИЯ</b> .....	<b>56</b>

### Сокращения, используемые в документе

AASLD	Американская ассоциация по изучению болезней печени ( <i>American Association for the Study of the Liver Diseases</i> )
AMA	антимитохондриальные антитела ( <i>antimitochondrial antibodies</i> )
ANA	антиядерные антитела ( <i>antinuclear antibodies</i> )
Ат	антитела
ELISA	иммуносорбентный ферментный анализ ( <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> )
HBcAg	сердцевинный антиген ( <i>core</i> ) вируса гепатита В ( <i>hepatitis B c antigen</i> )
HBеAg	антиген е вируса гепатита В ( <i>hepatitis B e antigen</i> )
HBsAg	поверхностный антиген ( <i>superficial, s</i> ) вируса гепатита В ( <i>hepatitis B s antigen</i> )
HBV	вирус гепатита В ( <i>hepatitis B virus</i> )
HCV	вирус гепатита С ( <i>hepatitis C virus</i> )
HDV	вирус гепатита D ( <i>hepatitis D virus</i> )
Ig A	иммуноглобулины класса А
Ig G	иммуноглобулины класса G
Ig M	иммуноглобулины класса М
N	в пределах нормальных величин
RIBA	рекомбинантный иммуноблотный анализ ( <i>recombinant immunoblot assay</i> )
SMA	антитела к гладкой мускулатуре ( <i>smooth muscle antibodies</i> )
АЛТ	аланинаминотрансфераза
анти-CMV	антитела к цитомегаловирусу
анти-HBcor	антитела к антигену HBcor
анти-HBcor IgM	антитела к антигену HBcor класса иммуноглобулинов М
анти-HBe	антитела к антигену HBe
анти-HBs	антитела к антигену HBs
анти-HCV	антитела к вирусу гепатита С
анти-HCV IgM	антитела к вирусу гепатита С класса иммуноглобулинов М
анти-HDV	антитела к вирусу гепатита D
анти-HDV IgM	антитела к вирусу гепатита D класса иммуноглобулинов М
анти-HSV 1,2	антитела к вирусу герпеса типов 1 и 2
анти-LKM	антимикросомальные антитела ( <i>antibodies to liver/kidney microsome</i> )
анти-SLA	антитела к растворимому печеночному антигену ( <i>soluble liver antigen</i> )
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ГГТП	гаммаглутамилтранспептидаза
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИФ	интерферон
КТ	компьютерная томография
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
МЕ	международные единицы
ПЦР	полимеразная цепная реакция

РНК	рибонуклеиновая кислота
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФГДС	фиброгастродуоденоскопия
ХГ	хронический гепатит
ХГ В	хронический гепатит В
ХГ С	хронический гепатит С
ЦП	цирроз печени
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЭКГ	электрокардиограмма

## ВСТУПЛЕНИЕ

Этот протокол был разработан рабочей группой Министерства Здравоохранения Республики Молдова (МЗ РМ), состоящей из специалистов кафедры внутренних болезней №4, Лаборатории Гастроэнтерологии, кафедры инфекционный, тропических болезней и паразитологии Государственного Университета Медицины и Фармации им. Тестемицану в сотрудничестве с Программой Preliminar de Țară al „Fondului Provocările Mileniului” pentru Buna Guvernare, финансируемой Правительством США через корпорацию „Millenium Challenge Corporation” и администрируемой Агентством Соединенных Штатов Америки по Международному развитию.

Национальный протокол разработан в соответствии с современными интернациональными гидами по проблеме хронического вирусного гепатита В взрослых и является базой для разработки протоколов в отдельных медицинских учреждениях в зависимости от реальных возможностей в текущий момент (выдержки из национального протокола, адаптированные для конкретного медицинского учреждения, без изменения общей структуры, нумерации глав, таблиц, рисунков, кассет и др.). По рекомендации МЗ для мониторинга работы с протоколами медицинских учреждений могут быть использованы дополнительные формуляры, которые не включены в национальный клинический протокол.

## А. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

### А.1. Диагноз

#### Хронический вирусный гепатит В

- Фаза болезни: **активная или неактивная**
- Осложнения: **без осложнений**

#### Примеры клинических диагнозов:

- Хронический вирусный гепатит В, HBeAg-отрицательный, неактивная фаза (низкий уровень вiremии ДНК HBV 1500 МЕ/мл).
- Хронический вирусный гепатит В, HBeAg-положительный, активная фаза (высокий уровень вiremии ДНК HBV 30000 МЕ/мл), максимальная активность.
- Хронический вирусный гепатит В, HBeAg-отрицательный, активная фаза (высокий уровень вiremии ДНК HBV 50000 МЕ/мл), максимальная активность.

### А.2. Код болезни (МКБ 10)

**B18.0** Хронический вирусный гепатит В с антигеном Дельта

**B18.1** Хронический вирусный гепатит В без антигена Дельта

### А.3. Пользователи:

- кабинеты семейных врачей (семейные врачи и медицинские сестры);
- пункты здравоохранения (семейные врачи);
- центры семейных врачей (семейные врачи);
- консультативные районные центры (врачи гастроэнтеролог, гепатолог, при их отсутствии – врач терапевт);
- территориальные медицинские ассоциации (семейные врачи и гастроэнтеролог, гепатолог);
- отделения терапии районных, муниципальных и республиканских больниц (врачи терапевты);
- отделения гастроэнтерологии, гепатологии районных, муниципальных и республиканских больниц (гастроэнтерологи, гепатологи);
- отделения инфекционных заболеваний районных, муниципальных больниц, Республиканская клиническая больница инфекционных заболеваний им. Тома Чорбы (инфекционисты).

**Примечание:** При необходимости протокол может быть использован и другими специалистами.

### А.4. Цели протокола:

1. Усилить профилактические меры по предотвращению быстрого прогрессирования хронических гепатитов и их трансформации в цирроз печени.
2. Повысить уровень диагностики ХГ В на ранних стадиях.
3. Улучшить качество обследования и лечения пациентов с ХГ В.
4. Снизить уровень осложнений у больных с хронической инфекцией HBV.

**А.5. Дата разработки протокола:** август 2008

**А.6. Дата пересмотра протокола:** июнь 2010

### А.7. Список и контактная информация об авторах и лицах, которые участвовали в разработке протокола:

Фамилия	Должность
Думбрава Влада-Татьяна, доктор хабилитат медицинских наук, профессор	зав. кафедрой внутренних болезней № 4, ГУМФ им. Николая Тестемицану, главный специалист гастроэнтеролог-гепатолог МЗ РМ
Цуркану Адела, доктор медицинских наук	ассистент кафедры внутренних болезней № 4, ГУМФ им. Николая Тестемицану
Холбан Тибериу, доктор хабилитат медицинских наук	зав. кафедрой инфекционных, тропических болезней и паразитологии, ГУМФ им. Николая Тестемицану, главный специалист по инфекционным болезням МЗ РМ
Тофан-Скутару Людмила, доктор медицинских наук	доцент кафедры внутренних болезней № 4, ГУМФ им. Николая Тестемицану
Цуркан Светлана, доктор медицинских наук, доцент	научный координатор Лаборатории Гастроэнтерологии ГУМФ им. Николая Тестемицану
Берлиба Елина, доктор медицинских наук	ассистент кафедры внутренних болезней № 4, ГУМФ им. Николая Тестемицану

Максименко Елена	эксперт в области здравоохранения, Programul preliminar de Țară al „Fondului Provocările Mileniului” pentru Buna Guvernare
Неделку Нина	медицинская сестра, отделение гепатологии РКБ
Боцан Михай	пациент

### Протокол был обсужден, апробирован и заверен:

Наименование	Фамилия и подпись
Кафедра Внутренних болезней № 4, ГУМФ им. Николая Тестемицану	
Медицинская ассоциация гастроэнтерологии и гепатологии РМ	
Ассоциация семейных врачей РМ	
Научно-методическая комиссия по внутренним болезням	
Агентство Медикаментов	
Консилиум экспертов МЗ РМ	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Национальная Компания Медицинского страхования	

### А.8. Понятия и термины, используемые в документе

**Хронический вирусный гепатит В** – воспалительное заболевание печени, вызванное вирусом гепатита В, продолжительностью 6 месяцев и более, с потенциально прогрессирующим течением и возможностью трансформации в ЦП.

**Хронический гепатит В, HBeAg-положительный, активная фаза:** HBeAg положительный, уровень ДНК HBV > 10<sup>5</sup> копий/мл, постоянно или периодически повышенный уровень АЛТ, различная степень гистологической активности и фиброза.

**Хронический гепатит В, HBeAg-отрицательный:** HBeAg отрицательный, анти-HBe положительные, ДНК HBV < 10<sup>3</sup> копий/мл, уровень АЛТ и степень фиброза могут быть различными.

**Хронический гепатит В, HBeAg-положительный, фаза иммунотолерантности:** HBeAg положительный, уровень ДНК HBV > 10<sup>5</sup> копий/мл, АЛТ в пределах нормальных величин, гистологическая активности минимальная.

**Неактивное носительство HBV:** HBeAg отрицательный, анти-HBe положительные, ДНК HBV от неопределяемого уровня до < 10<sup>3</sup> копий/мл, уровень АЛТ в пределах нормальных величин.

**Скрытая инфекция HBV:** наличие ДНК HBV в крови и в ткани печени при отсутствии HBsAg.

**Рекомендуемые** – о методах диагностики и лечения, выполнение которых не носит обязательный характер и решение принимается врачом в каждом отдельном случае.

### А.9. Эпидемиологическая информация

Хроническим гепатитом В страдают около 3-5% населения земного шара. ХГ В является одной из основных причин цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, которые, в свою очередь, представляют одну из основных причин смертности населения, 9 место в структуре смертности в мире [2, 3, 14, 15].

Впервые, как нозологическая форма, вирусный гепатит В в нашей республике начал регистрироваться с 1966 года, и его распространенность тогда определялась на уровне 34,3 случая на 100 000 населения. В 2006 году показатель распространенности вирусного гепатита В составил 7,48%. По данным медицинской статистики ежегодно в республике регистрируются 2700 новых случаев обнаружения HBsAg.

Следует отметить, что в Молдове преобладают HBeAg-негативные формы, что предполагает инфекцию мутантным вирусом гепатита В, который ассоциируется с определенными сложностями в лечении [10]. Также особое внимание привлекает скрытая инфекция HBV, которая представляет собой клинко-биологическую форму, характеризующуюся наличием ДНК вируса в крови и в ткани печени, но без HBsAg в сыворотке. Скрытая инфекция может передаваться от доноров реципиентам в 25-94% случаев и вызывать у последних острый вирусный гепатит.

Эпидемиологические особенности вирусного гепатита D, в определенной степени, зависят от особенностей инфекции HBV. Это связано с тем, что вирус гепатита D является дефектным вирусом, который может поражать организм человека в виде коинфекции или суперинфекции с HBV. Ежегодно в мире насчитываются около 10 млн. лиц, инфицированных HDV, у которых в дальнейшем развиваются около 100 тысяч случаев фульминантного гепатита, 400 тысяч – хронического гепатита, 700 тысяч – цирроза печени. Заболеваемость вирусным гепатитом D в республике регистрируется с 1991 года [3, 10, 11].

Хронический гепатит В относится к заболеваниям, развитие которых можно предотвратить с помощью специфической иммунизации. Тем не менее, заболеваемость ХГ В в республике остается высокой, а своевременное и адекватное лечение способно улучшить показатели смертности, вызванной этой инфекцией [2, 10, 12, 14].

## В. ОБЩАЯ ЧАСТЬ

<b>В.1. Уровень первичной медицинской помощи</b>		
Описание (меры)	Обоснование (мотивы)	Шаги (способы и условия выполнения)
I	II	III
<b>1. Профилактика</b>		
1.1. Первичная профилактика	Первичная профилактика инфекции HBV предусматривает иммунизацию лиц из групп риска, а так же ряд неспецифических мер по предупреждению инфицирования [3, 6, 7, 10, 15].	<p><b>Обязательные:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вакцинация лиц с повышенным риском инфицирования HBV.</li> </ul> <p>В настоящее время рекомендуется вакцинация в три этапа (0, 1 и 6 месяцев), что приводит к выработке антител анти-HBs в титрах более 10 млн. МЕ/мл у ≈95% иммунокомпетентных лиц. Вакцина вводится в дельтовидную мышцу. Защитный иммунитет после вакцинации сохраняется более 15 лет.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пропаганда здорового образа жизни: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ограничение употребления алкоголя: менее 30 мл/день для мужчин, менее 15 мл/день для женщин (в пересчете на этиловый спирт);</li> <li>✓ сохранение оптимальной массы тела</li> <li>✓ (ИМТ 18,5- 24,9 кг/м<sup>2</sup>);</li> <li>✓ рациональное питание (<i>приложение 1</i>);</li> <li>✓ ежедневные физические упражнения не менее 30 минут;</li> <li>✓ отказ от курения.</li> </ul> </li> <li>• Информирование населения о мерах по предотвращению инфицирования и реинфицирования вирусами гепатитов.</li> <li>• Активное выявление больных в группах риска (<i>таб. 4</i>).</li> </ul>

I	II	III
1.2. Вторичная профилактика	Вторичная профилактика предполагает: подавление прогрессирования заболевания, снижение риска передачи инфекции, своевременную диагностику и адекватное лечение пациентов с ХГ В [13, 15]	<p><b>Обязательные:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Меры, направленные на уменьшение скорости прогрессирования ХГ В:               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ исключение алкоголя;</li> <li>✓ исключение гепатотоксичных медикаментов (без назначения врача);</li> <li>✓ вакцинация против гепатита А.</li> </ul> </li> <li>• Снижение риска передачи инфекции:               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ исключение донорства крови, органов, тканей, семенной жидкости;</li> <li>✓ строго индивидуальные предметы личной гигиены (зубная щетка, бритвенные лезвия и другие предметы, на которых может быть кровь);</li> <li>✓ информирование сексуальных партнеров о риске передачи инфекции сексуальным путем, использование презервативов.</li> </ul> </li> </ul>
1.3. Скрининг	В 70-80% случаев пациенты с ХГ В не предъявляют жалоб и не обращаются за медицинской помощью, что диктует необходимость активной тактики выявления заболевания [2, 15]	<p><b>Обязательные:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Обследование пациентов с жалобами и симптомами, характерными для заболеваний печени:               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ серологический скрининг;</li> <li>✓ биохимический скрининг;</li> <li>✓ УЗИ брюшной полости.</li> </ul> </li> <li>• Активное обследование пациентов из групп риска (таблица 4).</li> </ul>
<b>2. Постановка диагноза</b>		
2.1. Предположение и подтверждение диагноза ХГ В	Диагноз ХГ В устанавливается по анамнестическим данным, результатам клинического обследования, результатам инструментальных и лабораторных исследований [2, 3, 10, 12, 15]	<p><b>Обязательные:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сбор анамнеза (касета 6).</li> <li>• Клиническое обследование (касеты 7, 8).</li> <li>• Обязательные и рекомендуемые (по показаниям) параклинические обследования (касета 9).</li> <li>• Проведение дифференциального диагноза (касеты 19, 20).</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Определение степени активности, характера эволюции и прогноза заболевания (<i>кассета 12, таб. 6-8</i>).</li> </ul>
2.2. Принятие решения о необходимости консультации специалиста и/или госпитализации		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Консультация специалиста рекомендуется: (1) при впервые выявленном хроническом гепатите, (2) при ХГ В с впервые выявленными внепеченочными проявлениями (аутоиммунные заболевания, кожные, сосудистые, эндокринные проявления и др.); (3) при быстром прогрессировании заболевания; (4) для инициации противовирусной терапии, (5) для проведения врачебно-трудовой экспертизы.</li> <li>• Оценка критериев госпитализации (<i>кассета 21</i>).</li> </ul>
<b>3. Лечение ХГ В</b>		
3.1. Немедикаментозное лечение	Оптимизация режима жизни и питания уменьшает прогрессирование патологического процесса в печени и предупреждает развитие осложнений [5, 15]	<p><b>Обязательные:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Рекомендации по изменению образа жизни (<i>кассета 22</i>).</li> </ul>
3.2. Медикаментозное лечение	Медикаментозное лечение назначается с целью: профилактики и контроля симптомов заболевания, улучшения функции печени, уменьшения прогрессирования патологического процесса в печени и предотвращения развития осложнений [5, 6, 7, 8, 12].	<p><b>Обязательные:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Продолжение противовирусной терапии, назначенной врачом специалистом гастроэнтерологом/гепатологом (<i>таб. 14, 15</i>).</li> <li>• Неспецифическая терапия ХГ: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ гепатопротекторы;</li> <li>✓ антифибротические средства;</li> <li>✓ антиоксиданты;</li> <li>✓ иммуномодуляторы (<i>таблицы 14, 15</i>).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Рекомендуемые (по показаниям или продолжение лечения, назначенного гепатологом/гастроэнтерологом):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ глюкокортикостероиды;</li> <li>✓ цитостатики и др.</li> </ul>

I	II	III
<b>4. Диспансерное наблюдение</b>	Диспансерное наблюдение проводится совместно с врачом специалистом гепатологом/гастрологом	<b>Обязательные:</b> ✓ обследование 1 раз в 6 месяцев (таб. 22).

**В.2. Уровень специализированной консультативной помощи (гепатолог/гастролог)**

Описание (меры)	Обоснование (мотивы)	Шаги (способы и условия выполнения)
I	II	III
<b>1. Профилактика</b>		
1.2. Вторичная профилактика	Вторичная профилактика предполагает подавление прогрессирования патологического процесса в печени и предупреждение развития осложнений [10, 12, 15]	<b>Обязательные:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Комплексное обследование пациентов с признаками заболеваний печени.</li> </ul> <b>Рекомендуемые:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Меры, направленные на уменьшение скорости прогрессирования ХГ В:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ исключение алкоголя;</li> <li>✓ исключение гепатотоксичных медикаментов (без назначения врача).</li> </ul> </li> <li>• Снижение риска передачи инфекции:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ исключение донорства крови, органов, тканей, семенной жидкости;</li> <li>✓ строго индивидуальные предметы личной гигиены (зубная щетка, бритвенные лезвия и другие предметы, на которых может быть кровь);</li> <li>✓ информирование сексуальных партнеров о риске передачи инфекции сексуальным путем, использование презервативов.</li> </ul> </li> </ul>
1.3. Скрининг	В 70-80% случаев пациенты с ХГ В не предъявляют жалоб и не обращаются за медицинской	<b>Обязательные:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Обследование пациентов с жалобами и симптомами, характерными для заболеваний печени:</li> </ul>

	помощью, что диктует необходимость активной тактики выявления заболевания [5, 6, 7]	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ серологический скрининг;</li> <li>✓ биохимический скрининг;</li> <li>✓ УЗИ брюшной полости.</li> <li>• Активное обследование пациентов из групп риска (таблица 4).</li> </ul>
<b>2. Постановка диагноза</b>		
2.1. Предположение и подтверждение диагноза ХГ В	Диагноз ХГ В устанавливается по анамнестическим данным, результатам клинического обследования, результатам инструментальных и лабораторных исследований [7, 13, 15]	<b>Обязательные:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сбор анамнеза (кассета 6).</li> <li>• Клиническое обследование (касеты 7, 8).</li> <li>• Обязательные и рекомендуемые (по показаниям) параклинические обследования (кассета 10).</li> <li>• Обязательное исследование маркеров вирусных гепатитов (кассета 12).</li> <li>• Проведение дифференциального диагноза (касеты 19, 20).</li> <li>• Определение степени активности, характера эволюции и прогноза заболевания (С.2.4.3.2.1).</li> </ul>
2.2. Принятие решения о необходимости консультации других специалистов и/или о госпитализации	Лечение неврологических проявлений улучшает прогноз заболевания [15, 16].	<ul style="list-style-type: none"> <li>• В случае неврологических проявлений рекомендуется консультация психотерапевта.</li> <li>• Оценка критерием госпитализации (кассета 21).</li> </ul>
<b>3. Лечение ХГ В</b>		
3.1. Немедикаментозное лечение	Оптимизация режима жизни и питания уменьшает прогрессирование патологического процесса в печени и предупреждает развитие осложнений [14, 15]	<b>Обязательные:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Рекомендации по изменению образа жизни (кассета 22).</li> </ul>
3.2. Медикаментозное лечение	Медикаментозное лечение назначается с целью профилактики и контроля симптомов заболевания, улучшения функции печени, уменьшения прогрессирования патологического процесса в печени и	<b>Обязательные:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Противовирусная терапия, по показаниям (лечение начинается в стационарных условиях) (таблица 15, кассета 23).</li> <li>• Неспецифическая терапия ХГ: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ гепатопротекторы;</li> </ul> </li> </ul>

	предотвращения развития осложнений [5, 6, 8, 13, 15].	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ антифибротические средства;</li> <li>✓ антиоксиданты;</li> <li>✓ иммуномодуляторы (таблицы 15, кассеты 23, 27).</li> </ul> <b>Рекомендуемые (по показаниям):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ аминокислоты;</li> <li>✓ глюкокортикостероиды;</li> <li>✓ цитостатики и др.</li> </ul>
<b>4. Диспансерное наблюдение</b>	Диспансерное наблюдение проводится совместно с семейным врачом	Рекомендуется комплексное обследование 1 раз в 6 месяцев (таблица 23).

### **В.3. Уровень стационарной медицинской помощи**

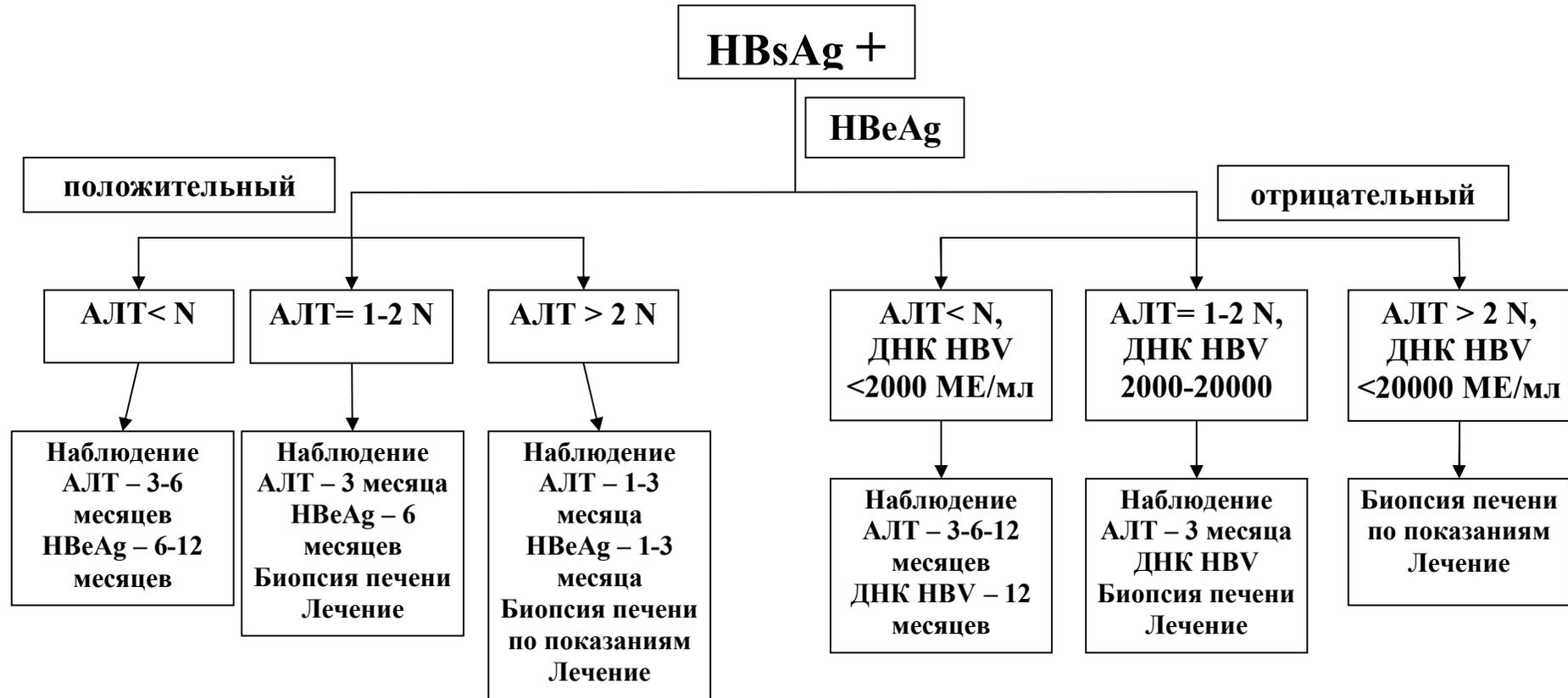
Описание (меры)	Обоснование (мотивы)	Шаги (способы и условия выполнения)
I	II	III
<b>1. Госпитализация</b>	Госпитализация показана при возникновении и быстром прогрессировании внепеченочных проявлений, для инициации специфического лечения (противовирусного, иммуносупрессивного), для проведения диагностических и лечебных процедур, которые не могут быть осуществлены в амбулаторных условиях (биопсия печени, лапароскопия и др.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Критерии госпитализации (кассета 21).</li> </ul>
<b>2. Постановка диагноза</b>		
2.1. Подтверждение диагноза ХГ В	Диагноз ХГ В устанавливается по клиническим, лабораторным, вирусологическим и морфологическим критериям [7, 10,	<b>Обязательные:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сбор анамнеза (кассета 6).</li> <li>• Клиническое обследование (кассеты 7, 8).</li> <li>• Обязательные и рекомендуемые (по показаниям)</li> </ul>

	13, 14, 15]	<p>параклинические обследования (<i>таблицы 5-11</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Обязательное исследование маркеров вирусных гепатитов (<i>кассета 12</i>).</li> <li>• Проведение дифференциального диагноза (<i>касеты 19, 20</i>).</li> <li>• Определение степени биохимической и вирусной активности, характера эволюции и прогноза заболевания (<i>С.2.4.3.2.1</i>).</li> </ul> <p><b>Рекомендуемые:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• В случае неврологических проявлений рекомендуется консультация психотерапевта.</li> </ul>
<b>3. Лечение ХГ В</b>		
3.1. Немедикаментозное лечение	Оптимизация режима и соблюдение диеты уменьшают прогрессирование патологического процесса в печени и предупреждают развитие осложнений [5, 7]	<p><b>Рекомендуемые:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Стационарный режим, ограничение физической активности у больных с умеренной и высокой степенью активности ХГ.</li> <li>✓ Диета 5 по Певзнеру.</li> </ul>
3.2. Медикаментозное лечение	Медикаментозное лечение назначается с целью подавления репликации вируса, с целью уменьшения некровоспалительных процессов в печени, что ведет к предупреждению развития ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы [7, 10, 13, 15, 16].	<p><b>Обязательные:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Инициация, по показаниям, противовирусной терапии (<i>таблицы 16, 18, 20; кассеты 23-25</i>).</li> <li>• Неспецифическая терапия ХГ: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ гепатопротекторы;</li> <li>✓ антифибротические средства;</li> <li>✓ антиоксиданты;</li> <li>✓ иммуномодуляторы (<i>таблицы 16, 17</i>).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Рекомендуемые (по показаниям):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ аминокислоты;</li> <li>✓ глюкокортикостероиды;</li> <li>✓ цитостатики и др.</li> </ul>
<b>4. Выписка</b>	При выписке больного необходимо разработать и рекомендовать семейному врачу дальнейшую тактику ведения пациента.	<p>Выписка <b>обязательно</b> должна содержать:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ уточненный развернутый диагноз;</li> <li>✓ результаты проведенных обследований и проведенное лечение;</li> <li>✓ рекомендации, понятные пациенту;</li> </ul>

		✓ рекомендации семейному врачу по ведению пациента.
--	--	---

## С.1. АЛГОРИТМЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ

### С.1.1. Общий алгоритм ведения пациентов с инфекцией HBV



**Примечание:** В случае, отрицательного HBsAg, необходимо исследовать анти-HBc общие и анти-HBs, а также ДНК для исключения скрытой инфекции HBV (см. таблицу 7).

## С.2. ОПИСАНИЕ МЕТОДОВ, ТЕХНИК И ПРОЦЕДУР

### С.2.1. Классификация ХГ В

Современная классификация хронических гепатитов проводится по этиологическим критериям. Спектр возможных причин ХГ представлен в кассете 1

#### Кассета 1. Этиологическая классификация ХГ (1994, Лос-Анджелес, США)

1. Хронический вирусный гепатит В.
2. Хронический вирусный гепатит В и D.
3. Хронический вирусный гепатит С.
4. Хронический смешанный вирусный гепатит (В + С, В + С + D).
5. Аутоиммунный гепатит.
6. Хронический гепатит, не классифицируемый как вирусный или аутоиммунный.
7. Медикаментозный или токсический гепатит.
8. Болезнь Вильсона-Коновалова.
9. Недостаточность  $\alpha_1$ -антитрипсина.
10. Первичный билиарный цирроз печени.
11. Первичный склерозирующий холангит.

#### Кассета 2. Международная классификация 10-го пересмотра (МКБ 10)

- V18 Хронический вирусный гепатит
- V18.0 Хронический вирусный гепатит В с антигеном Дельта
- V18.1 Хронический вирусный гепатит В без антигеном Дельта
- V18.2 Хронический вирусный гепатит С
- V18.8 Хронический вирусный гепатит другого генеза
- V18.9 Хронический гепатит, неуточненной этиологии

#### Кассета 3. Морфологическая классификация хронического гепатита

- Персистирующий хронический гепатит
- Активный хронический гепатит, формы легкая и тяжелая
- Лобулярный хронический гепатит
- Септальный хронический гепатит

### Клиническая терминология, используемая при хронической HBV инфекции

1. **Хронический вирусный гепатит В:** хроническое воспаление в тканях печени, связанное с наличием инфекции HBV. Хронический гепатит В делят на 2 формы: HBeAg-положительный и HBeAg-отрицательный. *Хронический HBeAg-положительный гепатит* – HBeAg определяется в крови, ДНК HBV  $> 10^5$  копий/мл, постоянно или периодически повышенный уровень АЛТ, различная степень гистологической активности и фиброза. *Хронический HBeAg-отрицательный гепатит* - HBeAg не определяется, анти-HBe положительные, ДНК HBV  $< 10^3$  копий/мл, уровень АЛТ и степень фиброза могут быть различными.
2. **Неактивное носительство HBV:** HBeAg отрицательный, анти-HBe положительные, ДНК HBV от неопределяемого уровня до  $< 10^3$  копий/мл, уровень АЛТ в пределах нормальных величин.

3. **Перенесенный вирусный гепатит В:** инфекция HBV в анамнезе, без вирусологической, биохимической и гистологической активности в последующем.
4. **Обострение вирусного гепатита В:** периодическое повышение активности трансаминаз более чем в 10 раз по сравнению с нормальными величинами.
5. **Реактивация вирусного гепатита В:** возобновление воспалительной активности в печени у пациентов с перенесенным вирусным гепатитом В или у носителей HBsAg.
6. **Клиренс HBeAg:** исчезновение HBeAg у лиц, ранее HBeAg-положительных.
7. **HBe-сероконверсия:** исчезновение HBeAg и появление анти-HBe у лиц, ранее HBeAg-положительных.
8. **Реверсия HBeAg:** появление вновь HBeAg у лиц, ранее HBeAg-отрицательных с положительными анти-HBe.

#### Фазы вирусной инфекции гепатита В

1. **Фаза иммунотолерантности** – HBsAg и HBeAg положительные, ДНК HBV –  $10^5$ - $10^{10}$  копий/мл, АЛТ в пределах нормальных величин, воспаление в печени минимальное или отсутствует.
2. **Фаза иммунного клиренса** – имеет место сероконверсия HBeAg в анти-HBe (в 1-5% случаев – вирус мутант HBe-отрицательный), снижается уровень ДНК HBV, уровень АЛТ повышен.
3. **Неактивная фаза (резидуальная)** – HBeAg отрицательный, ДНК HBV <  $10^4$  копий/мл, АЛТ в пределах нормальных величин, HBsAg не определяется.
4. **Фаза реактивации вирусной инфекции** – ДНК HBV >  $10^5$ - $10^9$  копий/мл, уровень АЛТ волнообразно повышается, активное воспаление в печени.

В настоящее время используются различные шкалы для оценки степени активности воспаления в печени и для определения стадии заболевания.

**Таблица 1. Шкала оценки стадии заболевания (стадии фиброза) (Ishak и соавт., 1995)[7]**

Изменения	Баллы
Отсутствие фиброза	0
Распространенность фиброза в отдельных портальных трактах, с короткими фиброзными септами или без них	1
Распространенность фиброза в большинстве портальных трактов, с короткими фиброзными септами или без них	2
Распространенность фиброза в большинстве портальных трактов, с единичными порто-портальными мостиками	3
Распространенность фиброза в большинстве портальных трактов, с порто-портальными и порто-центрными мостиками	4
Выраженные порто-портальные и порто-центрные мостики с единичными узлами регенерации (неполный цирроз)	5
«Полный» цирроз	6

**Таблица 2. Показатели гистологической активности (Ishak и соавт.,1995)**

<b>Перипортальный, перисептальный гепатит</b>	
Отсутствует	0
Минимальный (очаговый, несколько портальных зон)	1
Легкий (очаговый, большинство портальных зон)	2
Умеренный (распространенный, <50% портальных зон)	3
Выраженный (распространенный, >50% портальных зон)	4
<b>Некроз</b>	
Отсутствует	0
Очаговый (фокальный, «пятнистый») некроз	1
Некроз 3 зоны в единичных ацинусах	2
Некроз 3 зоны в большинстве ацинусов	3
Некроз 3 зоны + единичные мостовидные некрозы (порто-центральные)	4
Некроз 3 зоны + множественные мостовидные некрозы (порто-центральные)	5
Панацинарный некроз	6
<b>Очаги некроза, апоптоза и воспаления</b>	
Отсутствуют	0
Один очаг или менее в поле зрения	1
До четырех очагов в поле зрения	2
От 5 до 10 очагов в поле зрения	3
Более 10 очагов в поле зрения	4
<b>Воспаление портальной зоны</b>	
Отсутствует	0
Минимальное	1
Легкое	2
Умеренное	3
Выраженный	4

**Таблица 3. Индекс гистологической активности и фиброза по Knodell (1981)**

Компонент	Баллы
Перипортальный некроз с мостовидными некрозами или без них	0-10
Внутридольковая дегенерация и очаговые некрозы	0-4
Портальное воспаление	0-4
Фиброз	0-4

**Примечание:** Можно выделить 4 степени тяжести хронического гепатита: минимальный ХГ – 1-3 балла, легкий – 4-8, умеренный – 9-12 и тяжелый – 13-18 баллов (без учета фиброза).

### С.2.2. Факторы риска

#### Кассета 4. Факторы риска инфицирования вирусом гепатита В

- Парэнтеральное введение медикаментов и наркотиков нестерильными медицинскими инструментами
- Переливание крови и препаратов крови, пересадка органов, гемодиализ
- Татуировки, пирсинг и иглоукалывание
- Дети, рожденные от мам, инфицированных HBV
- Профессиональный контакт с кровью (медицинские работники)
- Сексуальные контакты без средств защиты
- Лица, находящиеся в пенитенциарных заведениях и детских интернатах

**Кассета 5. Факторы риска прогрессирования хронического гепатита В**

- Инфицирование вирусом гепатита В в пожилом возрасте
- Злоупотребление алкоголем
- Суперинфекция HDV
- Коинфекция с вирусом гепатита С
- Коинфекция с ВИЧ
- Иммуносупрессивные состояния (лечение кортикостероидами, цитостатиками)

**С.2.3. Скрининг ХГ В**

**В 70% случаев больные ХГ В не предъявляют жалоб и не обращаются за медицинской помощью.** В связи с этим выявление заболеваний печени на ранних стадиях диктует необходимость активной тактики. В первую очередь это относится к пациентам из, так называемых, групп риска.

**Таблица 4. Схемы обследования лиц из групп риска с целью выявления ХГ В**

№	Группы риска	Методы	Частота
1.	Лица, принимающие медикаменты и наркотики в инъекциях	• Серологический скрининг: HBsAg, анти-HBcor, HBeAg, анти-HCV и другие по показаниям	1 раз в год
		• АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, протромбин, общий анализ крови и тромбоциты	2 раза в год
		• УЗИ печени, селезенки и портальной системы	1 раз в год
2.	Пациенты после переливаний крови и пересадки органов	• Серологический скрининг: HBsAg, анти-HBcor, HBeAg, анти-HBe, анти-HCV и другие по показаниям	1 раз в год
		• АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, протромбин, общий анализ крови и тромбоциты	2 раза в год
		• УЗИ печени, селезенки и портальной системы	1 раз в год
3.	Медицинские работники, контактирующие с кровью	• Серологический скрининг: HBsAg, анти-HBcor, анти-HCV и другие по показаниям	1 раз в год
		• ГГТП, АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, протромбин, глюкоза, холестерин, общий анализ крови и тромбоциты	2 раза в год
		• УЗИ печени, селезенки и портальной системы	1 раз в год
4.	Лица, практикующие сексуальные контакты без средств защиты; или после пирсинга, татуировок, иглоукалывания	• Серологический скрининг: HBsAg, анти-HBcor, HBeAg, анти-HCV и другие по показаниям	1 раз в год
		• АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, протромбин, общий анализ крови и тромбоциты	2 раза в год

		<ul style="list-style-type: none"> <li>УЗИ печени, селезенки и портальной системы</li> </ul>	1 раз в год
5.	Лица, находящиеся в пенитенциарных заведениях и детских интернатах	<ul style="list-style-type: none"> <li>Серологический скрининг: HBsAg, анти-HBcor, HBeAg, анти-HCV и другие по показаниям</li> <li>АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, протромбин, общий анализ крови и тромбоциты</li> <li>УЗИ печени, селезенки и портальной системы</li> </ul>	1 раз в год

## С.2.4. Ведение больных с ХГ В

### С.2.4.1. Анамнез

#### Кассета 6. Ключевые моменты в оценке анамнеза жизни

- Ранее выявленные заболевания печени или билиарной системы
- Перенесенные хирургические вмешательства
- Переливание крови и/или препаратов крови
- Токсикомания, наркомания
- Сексуальные извращения
- Зарубежные поездки в зоны эндемичные по HBV
- Медицинские работники

### С.2.4.2. Клиническое обследование

Клиническая картина ХГ В зависит от степени активности патологического процесса в печени. 70% больных с хроническим гепатитом не предъявляют жалоб, и заболевание диагностируется «случайно», при обследовании по поводу другого заболевания.

#### Кассета 7. Возможные жалобы у пациентов с ХГ В

- Астения, снижение трудовой активности, усталость, эмоциональная лабильность, бессонница, подавленное настроение, снижение способности к концентрации внимания, головные боли – все это симптомы **астеновегетативного синдрома**, наличие которого может говорить в пользу нарушения функции печени.
- Тупые **боли** в правом подреберье, чувство тяжести, сдавления в этой области обычно связаны с реакцией капсулы печени (серозной оболочки, висцеральной брюшины) на растяжение, вызванное гепатомегалией (при острых и хронических гепатитах, венозном застое в печени и др.). Иногда такие жалобы появляются вследствие воспаления капсулы или из-за наличия спаек между серозной оболочкой и париетальной брюшиной (при сифилисе, абсцессах, опухолях).
- Понижение аппетита, тошнота, рвота, срыгивания, чувство тяжести и переполнения в эпигастральной области, непереносимость жирной пищи, вздутия, запоры, непереносимость алкоголя и сигаретного дыма – эти симптомы формируют **диспептический синдром**, характерный для больных хроническими гепатитами.
- **Желтуха**, кожный зуд, ксантелазмы, ксантомы, изменения цвета стула и мочи, потемнение и сухость кожных покровов отмечаются при первичном билиарном циррозе, первичном склерозирующем холангите, декомпенсированном циррозе печени,

хроническом гепатите с холестаазом, желчекаменной болезни, холангитах.

**Возможные внепеченочные проявления при хроническом гепатите В:**

- ✓ экзо- и эндокринные: синдром Сьюгрена, сахарный диабет, хронический панкреатит, тиреоидит;
- ✓ гематологические: гемолитическая анемия, частичная клеточная аплазия, иммуноглобулинопатии, острая или хроническая лейкемия, лимфомы, криоглобулинемия;
- ✓ кожные: витилиго, крапивница, язвеннонекротический васкулит;
- ✓ суставные и нейромышечные: артрит, ревматоидный полиартрит, узловатый периартериит, полимиозит, миалгии;
- ✓ почечные: гломерулонефрит;
- ✓ легочные: фиброзирующий альвеолит, гранулематоз, легочной васкулит;
- ✓ аутоиммунные: миокардит, перикардит, аутоиммунный тиреоидит, антифосфолипидный синдром, синдром Рейно.

**Кассета 8. Физикальное обследование пациентов с ХГ В**

**Перкуссия печени.** Верхняя граница абсолютной печеночной тупости совпадает с нижней границей правого легкого. В норме она проходит: по парастернальной линии на уровне верхнего края VI ребра (8-10 см), по медиоклавикулярной линии – на уровне VI межреберья (9-11 см), по передней подмышечной линии – на уровне VII ребра (10-12 см), по средней подмышечной линии – на уровне VIII ребра, по задней подмышечной линии – на уровне IX ребра и по лопаточной линии – на уровне X ребра.

В клинической практике, для определения размеров печени, наиболее удобен **метод Курлова**. Первый размер (AB) определяется по правой среднеключичной линии от верхней границы абсолютной печеночной тупости (A) до нижнего края печени (B). Затем, от верхней границы печени проводится горизонтальная линия до медиальной линии грудины (C) и от этой точки определяется расстояние (CD) до нижней границы печени по срединной линии. Для определения третьего размера печени (CE), точка C соединяется с точкой пересечения левой доли печени с левой реберной дугой (E). Нормальные размеры печени по Курлову составляют 9 x 8 x 7 см.

**Пальпация печени.** Для пальпации печени пациент должен занять горизонтальную позицию, лежа на спине, с руками вдоль туловища. Врач левой рукой (ладонь и четыре пальца) фиксирует правую заднюю нижнюю часть грудной клетки (соответствует задней поверхности печени), а большим пальцем – реберную дугу спереди. Таким образом, достигается уменьшение объема и ограничение движения грудной клетки. Во время выдоха правая рука исследователя погружается в правое подреберье. Во время вдоха пациента можно пальпировать нижний край печени. Во время вдоха, нижний край печени, скользя по брюшной стенке, попадает в «карман», образованный рукой исследователя при нажатии на переднюю стенку живота. При продолжающемся вдохе, печень «выскакивает» из этого «кармана», проходя по кончикам пальцев исследователя, и опускается ниже.

Для ХГ характерны увеличение размеров печени и изменение ее формы; эластичная консистенция плотная, гладкая поверхность и закругленный край органа.

**Пальпация селезенки** может быть выполнена в положении пациента лежа на спине или на правом боку, с полусогнутыми в коленях ногами и расслабленными мышцами брюшной стенки. Во время выдоха, рука исследователя погружается в левое подреберье, а на вдохе, селезенка, опускаясь вниз, может быть пропальпирована кончиками пальцев. В норме, нижний край селезенки не пальпируется. Считается, что если пальпируется нижний край

селезенки, тогда ее размеры увеличены в 1,5 раза. Во время пальпации определяется край, консистенция, поверхность и чувствительность органа.

Для пациентов с ХГ характерна увеличенная, безболезненная, эластичная селезенка, с гладкой поверхностью и закругленным краем.

**Перкуссия селезенки** выполняется в положении пациента на правом боку. Применяется методика тихой перкуссии. Длина селезенки определяется по ходу X ребра снизу вверх и медиально. В норме длина селезенки составляет 6-8 см. Для определения ширины, перкуссия проводится по линии перпендикулярной X ребру до более звучных тонов и наоборот. В норме ширина селезенки равна 4-6 см.

### ***С.2.4.3. Инструментальные и лабораторные методы обследования***

#### ***С.2.4.3.1. Схемы инструментальных и лабораторных обследований***

##### ***Кассета 9. Список диагностических методов на уровне первичной медицинской помощи***

###### **Обязательные:**

- Общий анализ крови, тромбоциты
- АЛТ, АСТ, билирубин, протромбин
- Вирусные маркеры: HBsAg, анти-HBcor, анти-HCV, анти-HDV
- Общий анализ мочи
- УЗИ брюшной полости
- ЭКГ, флюорография грудной клетки
- Консультация гастроэнтеролога/гепатолога или инфекциониста

###### **Рекомендуемые:**

- Холестерин
- Глюкоза
- Мочевина
- Общий белок и белковые фракции
- ФГДС

##### ***Кассета 10. Список диагностических методов на уровне специализированной консультативной помощи***

###### **Обязательные:**

- Общий анализ крови, тромбоциты.
- АЛТ, АСТ, билирубин, протромбин, альбумин, ГГТП, щелочная фосфатаза (для оценки степени активности и степени печеночной недостаточности).
- Серологический скрининг: HBsAg, анти-HBcor, HBeAg, анти-HBe, анти-HBcor IgM, анти-HCV, анти-HDV, ДНК HBV, РНК HCV, РНК HDV методом ПЦР (по показаниям), генотип вируса
- $\alpha$ -фетопротеин (для скрининга первичного рака печени).
- УЗИ брюшной полости.
- ФГДС или R-скопия пищевода и желудка (для определения варикозно расширенных вен пищевода/желудка).
- ЭКГ, флюорография грудной клетки, общий анализ мочи, холестерин, глюкоза.

- Консультация психотерапевта.

**Рекомендуемые:**

- Аутоантитела: ANA, AMA, SMA, анти-LKM и др.
- Криоглобулины
- Fe сыворотки, трансферрин, ферритин, церулоплазмин, Cu сыворотки и мочи
- Липидограмма: ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, фосфолипиды
- Общий белок и белковые фракции
- Показатели клеточного и гуморального иммунитета
- Уровень гормонов щитовидной железы
- УЗИ-Допплер портальной системы
- Сцинтиграфия печени с изотопами Tc<sup>99</sup> или Au<sup>197</sup>
- Компьютерная томография
- Магнитноядерный резонанс

**Кассета 11. Список обязательных диагностических методов на уровне стационарной медицинской помощи**

- Общий анализ крови, тромбоциты, ретикулоциты.
- АЛТ, АСТ, билирубин, протромбин, альбумин, ГГТП, щелочная фосфатаза.
- Fe сыворотки, глюкоза, мочевины, холестерин.
- Серологический скрининг (HBsAg, анти-HBcor, HBeAg, анти-Hbe, анти-HCV и др. по показаниям).
- α-фетопротеин (для скрининга первичного рака печени).
- УЗИ брюшной полости.
- ФГДС или R-скопия пищевода и желудка (для определения варикозно расширенных вен пищевода/желудка).
- ЭКГ, флюорография грудной клетки, общий анализ мочи.

**Таблица 5. Список рекомендуемых диагностических методов на уровне стационарной медицинской помощи**

Диагностические методы и процедуры	Показания
<p><b>Дополнительные лабораторные методы:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ДНК HBV, РНК HCV, РНК HDV методом ПЦР</li> <li>• Аутоантитела: ANA, AMA, SMA, анти-LKM, антикардиолипиновые и др.</li> <li>• Трансферрин, ферритин, церулоплазмин, Cu сыворотки и мочи</li> <li>• Липидограмма: ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, фосфолипиды</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Определение фазы вирусной инфекции HBV и уровня вирусной нагрузки, оценка возможной суперинфекции HDV или коинфекции HCV (таблица 8)</li> <li>✓ Обнаружение аутоиммунных проявлений (обязательно перед началом и во время противовирусной терапии)</li> <li>✓ Исключение гемохроматоза, болезни Вильсона-Коновалова</li> <li>✓ Оценка нарушений липидного обмена</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фибриноген, протромбиновое время или развернутая коагулограмма</li> <li>• Ca, Mg</li> </ul>	Оценка функции печени и диагностика осложнений
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Общий белок и белковые фракции</li> <li>• Мочевая кислота</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Показатели клеточного и гуморального иммунитета: Т и В лимфоциты (CD4, CD8, CD22), IgA, IgM, IgG, циркулирующие иммунные комплексы</li> </ul>	Диагностика оверлап-синдрома (хронический гепатит В в ассоциации с аутоиммунным гепатитом) или иммунодефицитных состояний
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Уровень гормонов щитовидной железы</li> </ul>	Исключение патологии щитовидной железы перед началом и во время противовирусной терапии
<b>УЗИ-Допплер</b> портальной системы	Определение степени портальной гипертензии
<b>Сцинтиграфия печени</b> с изотопами Tc <sup>99</sup> или Au <sup>197</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Дифференциальный диагноз гепатомегалии и спленомегалии</li> <li>2. Дифференциальный диагноз диффузного и очагового поражения печени</li> <li>3. Подтверждение или исключение первичного рака печени или метастазов в печень</li> </ol>
<b>ФГДС</b>	Оценка портальной гипертензии
<b>Лапароскопия</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Дифференциальный диагноз гепатомегалии, спленомегалии, желтухи, холестаза, лимфаденопатии и др., в случае, когда неинвазивные методы диагностики недостаточно информативны</li> <li>2. Для проведения целенаправленной биопсии печени</li> </ol>
<b>Биопсия печени</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ «слепая» чрезкожная</li> <li>✓ чрезкожная под контролем УЗИ</li> <li>✓ при лапароскопии</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Дифференциальный диагноз гепатомегалии</li> <li>2. Дифференциальный диагноз этиологии заболевания печени в случае, когда неинвазивные методы диагностики недостаточно информативны</li> <li>3. Оценка гистологической степени активности и стадии фиброза перед началом этиологического лечения</li> </ol>
<b>Компьютерная томография</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Дифференциальный диагноз гепатомегалии, спленомегалии, желтухи, холестаза, лимфаденопатии и других поражений, неуточненного генеза</li> <li>2. Подтверждение или исключение очаговых поражений печени (рак и др.)</li> </ol>
<b>Магнитноядерный резонанс</b>	
<b>Ретроградная эндоскопическая холангиография</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Дифференциальный диагноз желтухи или холестаза, неуточненного генеза</li> </ol>

### С.2.4.3.2. Описание диагностических методов

#### С.2.4.3.2.1. Оценка активности вирусной инфекции гепатита В

##### Кассета 12. Синдром, отражающий активность инфекции вирусного гепатита В

**Определение серологических маркеров инфекции HBV.** Диагностическая значимость серологических маркеров инфекции вирусного гепатита В представлена в таблицах 6, 7.

**Для определения уровня вирусемии (ДНК HBV)** используется полимеразная цепная реакция – ПЦР (*Amplicor HBV Monitor, Cobas Amplicor HBV Monitor*).

**Тесты для определения уровня вирусемии (ДНК HBV):** методом гибридизации (предел чувствительности  $10^4$ - $10^6$  геномов/мл) и методом обратной транскрипции (предел чувствительности 10 геномов/ml).

**Таблица 6. Диагностическая значимость серологических маркеров инфекции вирусного гепатита В**

Маркеры	Диагностическая значимость
HBsAg	Носитель HBV, острая или хроническая инфекция HBV. Не всегда контагиозен.
HBeAg	Маркер контагиозности. Коррелирует с высоким уровнем вирусной репликации.
Анти-HBs	Маркер защитного иммунитета, приобретенного в результате перенесенной инфекции HBV или в результате вакцинации или пассивной иммунизации.
Анти-HBe	Специфические антитела к HBeAg. Характерны для реконвалесцентов или при низком уровне вирусной репликации.
Анти-HBc IgM	Острая инфекция или реактивация. Риск хронизации HBV при длительной персистенции в крови при остром гепатите.
Анти-HBc IgG	В высоких титрах говорит о наличии хронической инфекции. Низкие титры в ассоциации с анти-HBs говорят в пользу иммунитета после перенесенной инфекции.

**Таблица 7. Клинико-серологические варианты инфекции HBV**

Вариант инфекции HBV	Серологические маркеры HBV	Уровень вирусемии	Клинико-морфологическая характеристика
<b>Классический HBeAg - положительный</b> (“дикий тип” - “wild”)	HBsAg положительный, HBeAg положительный	ДНК HBV $\geq 10^5$ копий/мл	Гепатит с различной степенью активности, показана противовирусная терапия
<b>HBeAg – отрицательный</b> (precore мутант)	HBsAg положительный, HBeAg отрицательный	ДНК HBV $\geq 10^4$ копий/мл	
<b>Носительство HBsAg</b> (“inactive carrier”)	HBsAg положительный, HBeAg отрицательный, Anti-HBe	Низкий или минимальный ( $< 10^5$ копий/мл) или может отсутствовать	Неактивный гепатит (АЛТ=N), прогноз благоприятный, но возможна реактивация

	положительный		
<b>Латентный</b> (“ <i>silent</i> ”)	HBsAg отрицательный, anti- HBc положительный anti-HBe положительный или отсутствие всех маркеров HBV	Минимальный (<10 <sup>3</sup> копий/мл)	Чаще отсутствие активности, но может быть и любая степень активности
<b>«Ускользающий» от диагностики</b> – мутант с дефектным HBsAg („ <i>escape</i> ”)	HBsAg не определяется обычными тест-системами (в крови циркулирует дефектный HBsAg)	Высокий или умеренный (≥10 <sup>5</sup> копий/мл)	Гепатит с различной степенью активности, приводит к развитию заболевания, несмотря на вакцинацию или иммунизацию специфическим иммуноглобулином

**Таблица 8. Серологические варианты смешанной инфекции HBV и HDV**

<b>Вирусные маркеры</b>	<b>Острый гепатит при коинфекции</b>	<b>Острый гепатит при суперинфекции</b>	<b>Хронический гепатит D</b>
HBsAg	положительный	положительный	положительный
Анти-HBcor IgM	положительные	отрицательные	отрицательные
HDAg (кровь)	положительный в ранние сроки, транзиторно, часто отрицательный	положительный в ранние сроки, транзиторно, часто отрицательный	отрицательный
РНК-HDV	положительный в ранние сроки, транзиторно, но сохраняется дольше HDAg	положительный в ранние сроки, постоянно	положительный
Анти-HDV	положительные в поздние сроки, низкие титры	положительные с быстро растущими титрами	положительные, высокие титры
Анти-HDV IgM	положительные транзиторно, могут быть единственным маркером	положительные, с быстро растущими титрами	положительные, высокие титры, переменные
HDAg (печень)	не определяется	положительный	положительный, в поздних стадиях - отрицательный
<b>Примечание.</b>			

**Коинфекция** развивается при одновременном инфицировании вирусами гепатита В и D. У таких пациентов развивается смешанный гепатит HBV+HDV, с появлением серологических маркеров, характерных для обеих инфекций. Варианты разрешения коинфекции HBV+HDV: полное выздоровление с элиминацией вирусов; фульминантный гепатит с развитием острой печеночной недостаточности на 4-5 день желтухи с высоким уровнем летальности, развитие хронического гепатита.

**Суперинфекция** развивается, когда пациент, имеющий различные формы инфекции HBV суперинфицируется вирусом гепатита D, что приводит к развитию острого гепатита D на фоне HBV. Если суперинфекция D развивается у пациента с установленным диагнозом хронический гепатит В, то момент суперинфекции может быть расценен как обострение ХГ В. Течение гепатита D зависит от длительности существующей инфекции HBV, так как при хронической инфекции, как и при хроническом носительстве HBsAg, в клетках печени постоянно вырабатывается большое количество HBsAg, что создает благоприятные условия для репликации вируса гепатита D.

### С.2.4.3.2.2. Оценка активности процесса и степени поражения печени

#### Кассета 13. Возможные изменения в общем анализе крови при ХГ В:

- Нормохромная, нормоцитарная анемия, обусловленная гиперспленизмом.
- Гемолитическая анемия, чаще в случае ХГ В в ассоциации с аутоиммунным гепатитом.
- Анемия, лейкопения, тромбоцитопения, как побочные эффекты противовирусной терапии интерферонами или аналогами нуклеозидов.
- Лейкопения в большинстве случаев является проявлением гиперспленизма, но может быть обусловлена и депрессивным влиянием гепатотропных вирусов на кроветворение.

Результаты биохимических тестов, отражающих функции печени могут быть сгруппированы в следующие синдромы: **цитолитический, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности и иммуновоспалительный синдром.**

Таблица 9. Основные показатели синдрома цитолитического

Наименование	Описание	Нормальные показатели
АЛТ	Самая высокая концентрация АЛТ – в печени. При заболеваниях печени, в случае цитолитического, в первую очередь растет уровень АЛТ (особенно при острых гепатитах), так как фермент расположен в цитоплазме и, при разрушении клетки, он быстро попадает из клетки в кровь. При активном ХГ В отмечается увеличение АЛТ в 5-8 раз.	19-30 МЕ/л (0,1-0,68 мкмоль/л/час – по методу Рейтмана-Френкеля)
<b>Примечание:</b> уровень нормальных показателей был пересмотрен: 30 МЕ/л – для мужчин и 19 МЕ/л – для женщин [12].		
АСТ	Распространена в различных тканях организма человека (сердце, печень, скелетная мускулатура, почки, поджелудочная железа, легкие и др.). Активность АСТ растет при ряде заболеваний, особенно при поражении тех тканей, которые богаты этим ферментом. Самые значительные повышения АСТ отмечаются при поражении миокарда (острый инфаркт миокарда). В клинической практике желательнее параллельное определение АЛТ и АСТ, что позволяет судить о локализации и глубине поражения, активности	10-30 МЕ/л (0,1-0,45 мкмоль/л/час – по методу Рейтмана-Френкеля)

	патологического процесса. <b>Коэффициент де Ритиса</b> (АСТ/АЛТ) в норме = 1,33. Для сердечных поражений, как и для алкогольного поражения печени характерно увеличение коэффициента, а для заболеваний печени другой этиологии – его уменьшение.	
--	---	--

**Кассета 14. Определение степени активности воспалительного процесса при заболеваниях печени**

**Степень активности** патологического процесса в печени определяется по выраженности синдрома цитолиза:

- Минимальная активность – АЛТ и/или АСТ  $\leq 2 N$ ;
- Умеренная активность – АЛТ и/или АСТ  $>2 N$  и  $< 5 N$ ;
- Высокая активность – АЛТ и/или АСТ  $\geq 5 N$ .

**Таблица 10. Основные показатели синдрома холестаза**

Наименование	Описание	Нормальные показатели
Билирубин общий, свободный (непрямой), связанный (прямой)	Определение уровня билирубина общего, прямого и непрямого обязательно при диагностике желтухи. Степень тяжести желтухи определяется уровнем гипербилирубинемии. Желтуха легкой степени определяется уровнем билирубина в сыворотке крови до 85 мкмоль/л, при умеренной желтухе уровень билирубинемии колеблется от 86 до 170 мкмоль/л, при тяжелой степени желтухи уровень гипербилирубинемии превышает 171 мкмоль/л.	Общий – 8,5-20,5 Свободный – 2,14-5,13 Связанный – 6,41-15,39 мкмоль/л
Общий холестерин	Печень является основным источником циркулирующего эндогенного холестерина с максимальным его содержанием в органе, уступающим содержанию только в нервной системе. Увеличение уровня холестерина сыворотки при холестазах объясняется регургитацией его свободной фракции в циркуляцию и повышенным синтезом в печени.	3,63-5,2 ммоль/л 140,0 – 201,1 мг/дл
$\beta$ -липопротеиды	Соответствуют липопротеинам низкой плотности. Характерно увеличение их уровня в сыворотке при холестазах.	3,0-4,5 г/л
Фосфолипиды	Более 90% фосфолипидов плазмы имеют печеночное происхождение. Характерно увеличение их уровня в сыворотке при холестазах.	1,61 – 3,55 ммоль/л 1,25-2,75 г/л
Триглицериды	Могут увеличиваться при заболеваниях печени и при механической желтухе.	0,45-2,3 ммоль/л
Щелочная фосфатаза	В печени щелочная фосфатаза находится в желчных канальцах и в синусоидальном полюсе гепатоцитов. Сывороточная ЩФ состоит из трех изоферментных вариантов: гепатобилиарная, костная и кишечная, к которым во время беременности добавляется плацентарная форма. Повышенный уровень ЩФ интерпретируется в клиническом контексте с другими ферментами холестаза: ГГТП, 5-нуклеотидазой, а также с	14-18 МЕ/л

	уровнем билирубина.	
ГГТП (гаммаглутамилтранспептидаза)	Активность ГГТП может увеличиваться как в связи с синдромом цитолиза (с более низкой чувствительностью по сравнению с трансаминазами), так и при холестазах. ГГТП считается как маркером холестаза, так и информативным маркером алкогольной этиологии заболевания печени. Может служить индикатором для мониторинга результатов дезинтоксикационной терапии.	10,4-33,8 МЕ/л (м) 8,8-22,0 МЕ/л (ж)

**Таблица 11. Основные показатели иммуновоспалительного синдрома**

Наименование	Описание	Нормальные показатели
Сывороточные глобулины	Воспалительные процессы сопровождаются увеличением уровня сывороточных глобулинов. $\alpha_1$ -глобулины увеличиваются при острых и при обострении хронических воспалительных заболеваний, при повреждении всех тканей, в том числе – печени, при клеточной пролиферации. $\alpha_2$ -глобулины увеличиваются при острых процессах, особенно - экссудативных и гнойных, при заболеваниях соединительной ткани, злокачественных опухолях. $\beta$ -глобулины увеличиваются при первичной и вторичной гиперлиппротеинемии, при заболеваниях печени, нефротическом синдроме гипотиреозе и др. $\gamma$ -глобулины представлены иммуноглобулинами Ig A, Ig M, Ig G и увеличиваются при воспалительных процессах.	15-22% $\alpha_1$ -глобулины = 4-6 %; $\alpha_2$ -глобулины = 7-9 %; $\beta$ -глобулины = 12-14 %; $\gamma$ -глобулины = 16-18 %.
Сывороточная активность комплемента	Любой воспалительный процесс в результате адекватного иммунного ответа сопровождается увеличением титра комплемента. Уменьшение титра свидетельствует о функциональной недостаточности комплемента и о комплементзависимой цитотоксичности, что, в свою очередь, приводит к накоплению иммунных комплексов и хронизации воспалительных процессов. Титры комплемента увеличиваются при аллергических заболеваниях.	70-140 МЕ/мл
Сывороточные иммуноглобулины	IgM первыми синтезируются при острых инфекциях, включительно при острых вирусных гепатитах. Увеличение их уровня характерно для фазы вирусной активности при вирусных гепатитах, а также для первичного билиарного цирроза печени. IgG – основной компонент гуморального иммунного ответа. Их уровень увеличивается при хронических инфекциях, включительно при хронических	IgM- 0,5-3,70 г/л IgG - 8-17 г/л IgA- 0,9-4,5 г/л

	вирусных гепатитах. Увеличение уровня IgA отмечается при алкогольной болезни печени.	
<b>Примечание:</b> <i>Тимоловая проба</i> отражает диспротеинемию, характерную не только для патологии печени. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) может быть увеличена при ХГ, не являясь при этом значимым показателем.		

**Таблица 12. Основные показатели синдрома печеночно-клеточной недостаточности**

Наименование	Описание	Нормальные показатели
Общий белок	Для заболеваний печени с недостаточностью синтетической функции органа характерна гипопротеинемия.	65-85 г/л
Альбумины сыворотки	Доля альбуминов составляет 60% всех сывороточных белков. Альбумины синтезируются только в печени и при недостаточности синтетической функции органа развивается гипоальбуминемия, которая коррелирует со степенью печеночно-клеточной недостаточности.	35-50 г/л
Протромбиновый индекс	Синтез факторов протромбинового комплекса происходит в печени. При заболеваниях печени протромбиновый индекс может служить показателем функционального состояния печени. Протромбин снижается при острых гепатитах, являясь неблагоприятным прогностическим признаком. Такие состояния необходимо дифференцировать с недостаточностью витамина К, которая также приводит к снижению протромбинового индекса (ситуация, возможная, например, при холестатических заболеваниях или механической желтухе, при которых снижается пассаж желчи в кишечник и нарушается абсорбция витамина К).	90-105%
Мочевина	Является финальным продуктом метаболизма белков. Сывороточный уровень мочевины зависит от соотношения между ее синтезом и выделением. При печеночно-клеточной недостаточности снижается синтез мочевины	2,5-8,3 ммоль/л
Фибриноген	(Фактор I) – белок, синтезирующийся в печени. При тяжелых заболеваниях печени с печеночной недостаточностью концентрация фибриногена снижается.	2,0 – 4,0 г/л

### **С.2.4.3.2.3. Инструментальные методы диагностики ХГ В**

#### **Кассета 15. Ультразвуковые методы**

- **УЗИ брюшной полости** является одним из самых распространенных методов диагностики заболеваний печени, который позволяет оценить не только изменения в паренхиме печени, но и наличие признаков портальной гипертензии. Для ХГ характерны: неоднородность паренхимы печени, увеличение или нормальные размеры печени и селезенки. Этот метод используется также для скрининга рака печени.
- **УЗИ-Допплер портальной системы** позволяет измерить не только диаметр сосудов в воротах печени и селезенки, но и скорость и объем кровотока в портальной и селезеночной венах, в печеночной артерии.

### Кассета 16. Эндоскопические методы

- **ФГДС** является предпочтительным методом при оценке признаков портальной гипертензии (варикозно расширенные вены пищевода/желудка, портальная гастропатия и др.). Варикозно расширенные вены пищевода появляются при трансформации гепатита в цирроз печени.
- **Лапароскопия** может быть рекомендована для подтверждения диагноза ХГ в случае, когда отсутствуют убедительные клинические признаки, а неинвазивные методы диагностики не позволяют с уверенностью провести дифференциальную диагностику. При лапароскопии можно провести прицельную биопсию печени. Лапароскопия показана при проведении дифференциальной диагностики с туберкулезом, саркоидозом, первичным или метастатическим раком печени, паразитарными заболеваниями, а также при асците, желтухе, холестазах, гепато- и спленомегалии неуточненной этиологии. Лапароскопия может быть рекомендована при сложностях в диагностике патологии желчного пузыря, при температуре неясного генеза, при подозрении на системные заболевания, новообразования или аномалии развития органов брюшной полости.

**Примечание:** Противопоказания к проведению лапароскопии могут быть абсолютными и относительными:

#### Абсолютные противопоказания

- Нарушения свертываемости
- Тяжелая дыхательная или сердечнососудистая недостаточность
- Выраженная артериальная гипертензия
- Массивные диафрагмальные грыжи
- Бактериальный перитонит

#### Относительные противопоказания

- Болезнь Бехтерева
- Мозговые нарушения
- Выраженное ожирение
- Выраженный пневматоз кишечника
- Спаечный процесс в брюшной полости

### Кассета 17. Рентгенологические методы и другие методы визуализации

- **Рентгеноскопия пищевода и желудка** позволяет определить варикозно расширенные вены пищевода и желудка, однако ее чувствительность несколько ниже, чем при ФГДС (расширение вен II и III степени).
- **Сцинтиграфия печени и селезенки** с изотопами  $Au^{197}$  sau  $Tc^{99}$  может свидетельствовать в пользу ХГ при: неравномерном накопления изотопа в печени, увеличении размеров и степени накопления изотопа в селезенке.
- **Компьютерная томография и магнитно-ядерный резонанс** информативны для определения размеров, плотности паренхимы, структуры, формы печени, для выявления объемных образований (опухоли, эхинококковые и др. кисты, абсцессы, липомы, гемангиомы, гематомы и др.). Компьютерная томография и магнитно-ядерный резонанс являются дорогостоящими методами обследования, поэтому они относятся к дополнительным методам, которые назначаются врачами специалистами: гастрологом, гепатологом, хирургом.
- **Ангиография.** Ангиографическое исследование позволяет получить изображение портальной венозной системы при прямом (катетеризация селезеночной или портальной вены) или непрямом контрастировании (введение контрастного вещества на уровне чревного ствола или верхней брыжеечной артерии, откуда кровь попадает в портальную систему). Ангиография позволяет проводить дифференциальную диагностику

различных форм портальной гипертензии, диагностировать сосудистые аномалии развития, стенозы, аневризмы, спонтанные спленоренальные шунты, артериовенозные фистулы и др.

- Получить изображение билиарных путей возможно с помощью **непрямой холангиографии** (внутривенное введение) или прямого контрастирования билирной системы методом эндоскопического ретроградного введения контраста (**эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография**), чрезкожного или непосредственного чрезпеченочного (во время оперативного вмешательства) контрастирования. В специализированных медицинских учреждениях гастроэнтерологического профиля эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография используется для уточнения диагноза при холедохолитиазе, стриктурах билиарных путей, их сдавливании из вне, опухолях, первичном склерозирующем холангите, паразитозах, стенозирующем папиллите, болезни Каролли (врожденные кисты внутрипеченочных билиарных протоков), аномалиях развития желчных путей, билиарном панкреатите, для уточнения причины механической желтухи и др.

#### **Кассета 18. Гистологический метод**

- **Биопсия печени** с последующим гистологическим изучением биоптата является «золотым» стандартом в диагностике ХГ. **Гистологическое исследование** способствует конкретизации клинического диагноза ХГ (определение этиологии, активности воспалительного процесса, степени некроза и стадии фибротического процесса).
- **Морфологическая картина ХГ В** соответствует картине, характерной для всех хронических гепатитов и описывается с использованием градации по шкалам Ishak, Knodell, представленным в таблицах 1, 2, 3. Особенность ХГ В является наличие гепатоцитов в виде матового стекла (ground glass) и ядер в форме песочных часов. Биопсия печени проводится только специализированных медицинских учреждениях. Противопоказаниями к проведению биопсии являются: нарушения свертывания, тяжелая сердечно-сосудистая или легочная недостаточность, поражения плевральной полости справа (плевриты, эмпиемы, абсцессы, плевропневмония), септический холангит, механическая желтуха, перитонит, выраженный асцит, выраженные лейкопения и тромбоцитопения.

**Таблица 13. Чувствительность и специфичность исследований**

<b>Метод</b>	<b>Специфичность</b>	<b>Чувствительность</b>
Компьютерная томография (при объемных образованиях)	86-100%	84-96%
Компьютерная томография (при дифференциальной диагностике желтух)	76%	77-97%
Магнитно-ядерный резонанс (при опухолях)	87%	98%
Ретроградная холангиопанкреатография (при механической желтухе)	78-93%	95-90%
УЗИ (при хроническом гепатите и циррозе печени)	75-89%	70-69%
УЗИ (при стеатозе печени)	75-89%	90%
УЗИ (при раке печени на фоне цирроза)	75-98%	До 50%
УЗИ (при механической желтухе)	75-89%	30-60%
Лапароскопия с биопсией печени (при опухолях,	100%	78%

циррозе печени)		
Чрезкожная биопсия печени (при хроническом гепатите)	100%	80%
Чрезкожная биопсия печени (при циррозе печени)	100%	60-95%

#### ***С.2.4.4. Дифференциальный диагноз***

##### **Кассета 19. Дифференциальный диагноз при ХГ В**

Наиболее частая патология, с которой необходимо проводить дифференциальную диагностику при ХГ:

- Хронический вирусный гепатит С или хронический гепатит, обусловленный другими гепатотропными вирусами (облигатными или факультативными).
- Аутоиммунный гепатит.
- Медикаментозный гепатит.
- Алкогольный гепатит.
- Стеатоз печени.
- Фиброз печени.
- Цирроз печени.
- Генетически детерминированные заболевания печени (гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова).
- Паразитарные поражения печени.
- Хронический холецистит, холангит.
- Рак печени первичный или метастатический.

##### **Кассета 20. Ключевые моменты дифференциальной диагностики при ХГ В**

- Необходима дифференциальная диагностика с циррозом печени (отсутствие клинических, эндоскопических, эхоскопических признаков портальной гипертензии).
- Для точной дифференциации гепатита необходимо определить клинические формы гепатита: холестатический; с гиперспленизмом; с эндокринными, аутоиммунными, токсическими проявлениями.
- Клинический диагноз ХГ В подтверждается определением маркеров вирусной инфекции HBV и гистологическими признаками (активность некрвоспалительного процесса в ткани печени).

#### ***С.2.4.5. Критерии госпитализации***

##### **Кассета 21. Критерии госпитализации**

- Впервые установленный ХГ В (для уточнения диагноза и выработки тактики лечения)
- Инициация противовирусной терапии при HBV инфекции или при ассоциации HBV+HDV (оценка показаний и противопоказаний к этиологическому лечению)
- Прогрессирующее течение заболевания, возникновение внепеченочных и аутоиммунных проявлений
- Необходимость проведения диагностических процедур и вмешательств, которые не могут быть проведены в амбулаторных условиях (лапароскопия, биопсия печени, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография и др.);
- Продолжающаяся активная репликация вируса гепатита В или D на фоне амбулаторного

лечения

### С.2.4.6. Лечение ХГ В в фазы репликации и интеграции

#### С.2.4.6.1. Изменение образа жизни

##### Кассета 22. Изменение образа жизни пациентов с ХГ В

- Исключение физических и психических переутомлений.
- Отказ от гепатотоксичных медикаментов, «печеночных экстрактов», бальнеологических и физиотерапевтических процедур с согреванием в области печени.
- Рациональное питание (*приложение 1*), с исключением переедания; частый дробный прием пищи 4-5 раз в день (стол №5 по Певзнеру).
- **Строгое исключение алкоголя.**

#### С.2.4.6.2. Медикаментозная терапия

ХГ В в фазе интеграции не требует медикаментозного лечения, Такие больные должны находиться под медицинским наблюдением с проведением один раз в год биохимических, серологических исследований и УЗИ брюшной полости.

##### С.2.4.6.2.1. Схемы лечения ХГ В в фазе репликации

Таблица 14. Список основных лечебных мероприятий на уровне амбулаторной помощи

Терапевтические методы	Показания	Дозы, длительность и периодичность лечения
Лечение гепатопротекторами и антифибротическими средствами: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Силимарин</li> </ul>	С целью гепатопротективного, антифибротического и антиоксидантного эффектов	280-420 мг/день, 1-3 месяца, 2 раза в год
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пентоксифиллин*</li> </ul>		100-200 мг х 3 раза/день или 400 мг (форма ретард) х 1-2 раза/день, 1-3 месяца, 2 раза в год
Антиоксидантная терапия: ✓ Витамины: Токоферол (Е), Ретинол (А)*, Аскорбиновая кислота (С)*		Средние терапевтические дозы 1-2 месяца, 1-2 раза в год
Урсодезоксихолевая кислота	ХГ В с холестатическим компонентом	10-15мг/кг массы тела, 3 месяца, 2 раза в год

\* - эффективность медикаментов не доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Таблица 15. Список рекомендуемых (по показаниям) лечебных мероприятий на уровне амбулаторной помощи

Терапевтические методы	Показания	Дозы, длительность и периодичность лечения
------------------------	-----------	--

Противовирусная терапия	ХГ В в фазу репликации, HBeAg положительный и отрицательный	Оценка необходимости и инициация терапии – в условиях специализированного стационара, по показаниям, изложенным ниже. Продолжение начатого лечения – в амбулаторных условиях (таблицы 16, 18, 19).
<p><b>В некоторых случаях показана терапия гепатопротекторами (в сочетании с противовирусными препаратами или без них):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ при наличии противопоказаний или побочных эффектов противовирусной терапии;</li> <li>✓ при наличии холестаза (в комбинации с Урсодезоксихолевой кислотой) или стеатоза печени (назначаются эссенциальные фосфолипиды и другие гепатопротекторы);</li> <li>✓ у пациентов, не ответивших на противовирусную терапию или с частичным ответом;</li> <li>✓ при отсутствии противовирусных препаратов.</li> </ul>		
Аминокислоты	Синдром холестаза Синдром цитолиза	1-2 г/день внутрь, 2 недели, 2-3 раза в год
• Аргинина аспарат		
• Адеметионин		400-1600 мг/день, 2 недели, 2-3 раза в год
Гепатопротекторы растительного происхождения*	С целью гепатопротективного эффекта	Гепафил** : 3 таблетки, 3 месяца, 2 раза в год
БиоР**	С целью антиоксидантного, иммунорегулирующего и мембраностабилизирующего эффектов	5 мг x 2 раза/день, 2-3 месяца, 2 раза в год
Паковирин**	С целью гепатопротективного, иммунорегулирующего и противовирусного эффектов	1-2 капс. x 2 раза/день, 6-12 месяцев

\* - эффективность медикаментов не доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях

\*\* - эффективность медикаментов доказана в исследованиях, проведенных в Молдове

**Таблица 16. Список основных лечебных мероприятий на уровне стационарной помощи**

Терапевтические методы	Показания	Дозы и длительность лечения
<b>Интерферон <math>\alpha 2\alpha</math></b>	Подавление вирусной репликации, контроль виремии: ✓ Снижение уровня ДНК HBV, РНК HDV в крови	6 млн. МЕ 3 раза в неделю (12-24 месяца) 9 млн./день (12-24 месяца при HBV+HDV)
<b>Интерферон <math>\alpha 2\beta</math></b>	✓ Сероконверсия HBeAg в анти-HBe ✓ Исчезновение HBsAg и	10 млн. МЕ 3 раза в неделю или 5 млн. МЕ ежедневно:

	<p>появление анти-НВs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Исчезновение ДНК НВV, РНК HDV из крови и ткани печени</li> </ul> <p>Уменьшение воспалительных изменений в ткани печени:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Нормализация уровней АЛТ, АСТ сыворотки</li> </ul> <p>Предупреждение развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы</p> <p><b>Примечание:</b> При гепатите D аналоги нуклеозидов не рекомендуются, проводится монотерапия интерферонами.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 16-24 недели при НВе-положительном гепатите В</li> <li>✓ 48-52 недели при НВе-отрицательном гепатите В</li> </ul> <p>9-10 млн. ежедневно при НВV+HDV (12-24 месяца)</p>
<b>Пегинтерферон <math>\alpha 2a</math></b>		180 мкг/неделю подкожно, 24-52 недели
<b>Пегинтерферон <math>\alpha 2\beta</math></b>		1,5 мкг/кг в неделю подкожно, <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 16-24 недели при НВе-положительном гепатите В</li> <li>✓ 48-52 недели при НВе-отрицательном гепатите В</li> </ul>
<p><i>Аналоги нуклеозидов</i></p> <p><b>Ламивудин</b></p> <p><b>Адефовир***</b></p> <p><b>Энтекавир***</b></p> <p><b>Телбивудин***</b></p>		<p>100 мг день (48-52 недели)</p> <p>10 мг день (48-52 недели)</p> <p>0.5 мг день (48-52 недели)</p> <p>600 мг день (48 недель)</p>
<p><b>В некоторых случаях показана терапия гепатопротекторами (в сочетании с противовирусными препаратами или без них):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ при наличии противопоказаний или побочных эффектов противовирусной терапии;</li> <li>✓ при наличии холестаза (в комбинации с Урсодезоксихолевой кислотой) или стеатоза печени (назначаются эссенциальные фосфолипиды и другие гепатопротекторы);</li> <li>✓ у пациентов, не ответивших на противовирусную терапию или с частичным ответом;</li> <li>✓ при отсутствии противовирусных препаратов.</li> </ul>		
<b>Силимарин</b>		300-600 мг/день, 1-3 месяца, 1-2 раза в год
<b>Пентоксифиллин*</b>	С целью гепатопротективного, антифибротического и антиоксидантного эффектов	100-200 мг x 3 раза/день или 400 мг (форма ретард) x 1-2 раза/день, 1-3 месяца, 2 раза в год
<b>Токоферол (Е), Ретинол (А)*, Аскорбиновая кислота (С)*, Селен* и др.</b>		Средние терапевтические дозы 1-3 месяца, 1-2 раза в год
<b>Урсодезоксихолевая кислота</b>	ХГ В с холестатическим компонентом	10-15мг/кг массы тела, длительно
<b>Эссенциальные фосфолипиды</b>	При ассоциации со стеатозом печени или токсическим гепатитом	1-2 капс. x 3 раза в день, 3-6 месяцев
<b>БиоР**</b>	С целью антиоксидантного, иммунорегулирующего и мембраностабилизирующего эффектов	1,0 мл в мышцу, 10 дней, затем в капсулах 5 мг x 2 раза/день, 3-6 месяцев
<b>Паковирин**</b>	С целью гепатопротективного, иммунорегулирующего и противовирусного эффектов	1-2 капс., длительно

<b>Инозин*</b>	С целью анаболического и иммунорегуляторного эффекта	2% раствор 5-10 мл в вену х 2 раза/день, 10 дней
----------------	--	--

\* - эффективность медикаментов не доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях.

\*\* - эффективность медикаментов доказана в исследованиях, проведенных в Молдове.

\*\*\* - медикамент не зарегистрирован в Республике Молдова.

**Таблица 17. Список рекомендуемых (по показаниям) лечебных мероприятий на уровне стационарной помощи**

Терапевтические методы	Показания	Дозы, длительность и периодичность лечения
Аминокислоты:	С целью гепатопротективного эффекта и коррекции дисбаланса аминокислот	500 мл, внутривенные вливания
• Аргинин		
• Аминоплазмаль-Гепа 10%		
• Адеметионин	400-800 мг/день в вену или в мышцу, затем 400-1600 мг/день внутрь	

#### **С.2.4.6.2.2. Принципы медикаментозной терапии**

##### **Кассета 23. Виды лечения ХГ В в ассоциации с гепатитом D и без таковой**

- Этиологическое лечение хронического гепатита В направлено на супрессию репликации вируса, проявляющуюся в элиминации ДНК HBV из крови или сероконверсии HBeAg на анти-HBe или исчезновение HBsAg из крови.
- Этиологическое лечение хронического гепатита В в ассоциации с хроническим гепатитом D направлено на снижение уровней сывороточных трансаминаз (которое проявляется обычно к 1-4 месяцу лечения), снижению уровня РНК HDV, общих анти-HDV и анти-HDV IgM в крови.
- Воздействие на патологические процессы, способствующие прогрессированию и ухудшению течения заболевания: подавление фиброгенеза (антифиброзанты: Пентоксифиллин, Силимарин и др.), лечение холестаза (Урсодезоксихолевая кислота, Адеметионин и др.), улучшение иммунного статуса (БиоР, Паковирин).
- Симптоматическое лечение – антиоксиданты, эссенциальные фосфолипиды, аминокислоты и др.

#### **С.2.4.6.2.2.1. Противовирусное лечение**

В случае ХГ В в фазе активной репликации рекомендована **противовирусная терапия**. Оценка показаний и инициация противовирусной терапии проводится в специализированных отделениях. Противовирусная терапия при ХГ В проводится двумя группами препаратов: альфа-интерферонами и аналогами нуклеозидов.

**Таблица 18. Рекомендации по лечению HBeAg-положительного ХГ В**

ДНК HBV	АЛТ	Рекомендации по лечению
>10 <sup>5</sup> копий/мл (>20000 МЕ/мл)	>2xN	Лечение, пункция печени не обязательна. Лечение I-ой линии: ИФ, пегилированные ИФ, Энтекавир, Адефовир, Телбивудин, Ламивудин.

$>10^5$ копий/мл ( $>20000$ МЕ/мл)	$<2xN$	Показана биопсия печени. В случае выраженного воспаления или фиброза в печени – лечение: ИФ, пегилированные ИФ, Энтекавир, Адефовир, Телбивудин, Ламивудин. При отсутствии гистологических признаков активного гепатита – наблюдение в динамике.
$<10^5$ копий/мл ( $<20000$ МЕ/мл)	$>2xN$	Показана биопсия печени. В случае выраженного воспаления или фиброза в печени – лечение: ИФ, пегилированные ИФ, Энтекавир, Адефовир, Телбивудин, Ламивудин. При отсутствии гистологических признаков активного гепатита – наблюдение в динамике.
$<10^5$ копий/мл ( $<20000$ МЕ/мл)	$<2xN$	Лечение не показано. Наблюдение в динамике.

**Таблица 19. Рекомендации по лечению HBeAg-отрицательного ХГ В**

ДНК HBV	АЛТ	Рекомендации по лечению
$<10^4$ копий/мл ( $<2000$ МЕ/мл)	$<2xN$	Лечение не показано. Наблюдение в динамике: один раз в 3 месяца в течение первого года наблюдения (подтвердить стабильность течения), затем – один раз в 6-12 месяцев.
$<10^4$ копий/мл ( $<2000$ МЕ/мл)	$>2xN$	Показана биопсия печени. В случае выраженного воспаления или фиброза в печени – лечение: ИФ, пегилированные ИФ, Энтекавир, Адефовир, Телбивудин, Ламивудин. При отсутствии гистологических признаков активного гепатита – наблюдение в динамике.
$\geq 10^4$ копий/мл ( $>2000$ МЕ/мл)	$<2xN$	Показана биопсия печени. В случае выраженного воспаления или фиброза в печени – лечение: ИФ, пегилированные ИФ, Энтекавир, Адефовир, Телбивудин, Ламивудин. При отсутствии гистологических признаков активного гепатита – наблюдение в динамике.
$>10^4$ копий/мл ( $>2000$ МЕ/мл)	$>2xN$	Лечение, пункция печени не обязательна. Лечение I-ой линии: ИФ, пегилированные ИФ, Энтекавир, Адефовир, Телбивудин, Ламивудин.

**Примечание:** Энтекавир, Адефовир, Телбивудин не зарегистрированы в Республике Молдова.

**Таблица 20. Мониторинг противовирусного лечения у больных ХГ В**

	Перед началом лечения	Во время лечения	После окончания лечения
Общий анализ крови	обязательно	на 1,2 и 4-ой неделе, затем каждые 4-8 недель	каждые 1-3 месяца в течение первого года, затем – один раз в 6 месяцев
АЛТ, АСТ	обязательно	на 1,2 и 4-ой неделе, затем каждые 4-8 недель	каждые 1-3 месяца в течение первого года, затем – один раз в 6 месяцев

Fe крови	обязательно	на 6-ой месяц лечения	обязательно
HBeAg, анти-HBe, ДНК HBV, РНК HDV	обязательно	каждые 3-6 месяцев ДНК HBV количественным методом; снижение ДНК HBV на 2 log <sub>10</sub> между 5 и 32 неделями и снижение титров HBeAg на 10 МЕ/мл между 12-24 неделями – благоприятный прогностический признак	ДНК HBV, РНК HDV определяется каждые 6 месяцев после окончания лечения в течение первого года, затем - - каждые 12 месяцев
Генотип	рекомендуется	не определяется	не определяется
Биопсия печени	по показаниям	не рекомендуется	не рекомендуется

**Примечание:**

- В случае лечения Ламивудином, Адефовиром или Энтекавиром, после достижения сероконверсии HBeAg в анти-HBe и снижения уровней ДНК HBV, лечение продолжается еще в течение 4-6 месяцев после момента, когда ДНК HBV методом ПЦР перестает определяться в крови.
- У пациентов с сероконверсией HBeAg на анти-HBe, но со стабильным уровнем виремии лечение продолжается еще 3-6 месяцев затем прекращается.
- Основным недостатком Ламивудина является то, что он провоцирует развитие вирусных мутаций, что приводит к резистентности к данному препарату; развитие резистентности коррелирует с длительностью лечения.
- Беременность противопоказана в период лечения и в течение 6 месяцев после лечения.

**Кассета 24. Факторы-предикторы положительного ответа на интерферонотерапию при ХГ В**

- Повышенная активность АЛТ (в 2-5 раз превышающая нормальные показатели)
- Умеренный уровень виремии (ниже 10<sup>6</sup> копий/мл в ПЦР)
- Инфицирование во взрослом возрасте
- Короткий анамнез хронического гепатита В
- Инфекция «диким» штаммом вируса
- Женский пол
- Отсутствие иммуносупрессии
- Отсутствие суперинфекции HDV
- HBV генотипов А и В

**Кассета 25. Противопоказания к интерферонотерапии**

- Аутоиммунный гепатит и другие аутоиммунные заболевания
- Декомпенсированный цирроз печени
- Тяжелая сопутствующая патология (сердечная, почечная, психиатрическая)
- Иммунодефицитные состояния
- Заболевания щитовидной железы
- Пациенты с пересаженными органами (почки, сердце, легкие)
- Неконтролируемый медикаментозно сахарный диабет
- Беременность
- Возраст младше 3 лет

- Наркомания
- Непереносимость интерферонов

#### **Кассета 26. Побочные эффекты интерферонотерапии**

- Соматические проявления: *псевдогриппозный синдром, миалгии, головная боль, астения, диспепсический синдром, снижение аппетита, выпадение волос.*
- Нейропсихические проявления: *бессонница, депрессия, раздражительность, психозы, снижение способности к концентрации.*
- Лабораторные проявления: *лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения.*
- Аутоиммунные проявления: *аутоиммунный тиреоидит.*

**Примечание:** Большинство из этих эффектов имеют легкую или умеренную степень проявления и контролируются медикаментами. Побочные эффекты более выражены в первые недели лечения, особенно после первых инъекций, затем уменьшаются. Парацетамол назначается в случае повышения температуры и миалгий. Пациенты с депрессией нуждаются в лечении антидепрессантами

#### **Таблица 21. Типы ответов на противовирусную терапию**

<i>Полный ответ</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ клинически – уменьшение и исчезновение симптомов</li> <li>✓ биохимически – уменьшение и нормализация АЛТ</li> <li>✓ серологически – исчезновение антигенов и появление антител</li> <li>✓ вирусологически – снижение концентрации и исчезновение ДНК (РНК) вируса в крови</li> <li>✓ гистологически – уменьшение некровоспалительных изменений и фиброза</li> </ul>
<i>Частичный ответ</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• наличие не всех из вышеперечисленных признаков</li> </ul>
<i>Отсутствие ответа</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• отсутствие всех вышеперечисленных признаков после, по меньшей мере, трех месяцев лечения</li> </ul>
<i>Реактивация</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• появление вновь каких-либо признаков активности после отмены терапии</li> </ul>
<i>„Прорыв” („Breakthrough”)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• появление вновь каких-либо признаков активности, исчезнувших ранее, во время продолжающегося лечения</li> </ul>
<i>Ответ к концу лечения</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• полный или частичный ответ к моменту завершения лечения</li> </ul>
<i>Поддерживаемый ответ</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• поддержание полученного ответа в течение 6-12 месяцев после завершения лечения</li> </ul>

#### **С.2.4.6.2.2. Лечение гепатопротекторами**

##### **Кассета 27. Медикаменты с гепатопротективным, антифибротическим, антиоксидантным эффектом**

- В настоящее время с целью лечения заболеваний печени используются более 600 наименований различных медикаментов, большинство из которых, к сожалению, не обладают доказанной эффективностью.
- Некоторые фитотерапевтические и гомеопатические средства содержат алкоголь, который, даже в минимальных дозах, оказывает негативное воздействие на печень, особенно при ХГ.

- В случае ХГ В с признаками активности воспалительного процесса в печени рекомендуются *Пентоксифиллин* и *Силимарин*, которые обладают доказанным антифибротическим и гепатопротективным эффектом.
- В случае ХГ В с синдромом холестаза рекомендуется назначение *Урсодезоксихолевой кислоты*, 5-15 мг/кг массы тела, в течение 2-3 месяцев и более и/или *Адеметионина*, 400-1600 мг/день.
- В терапии ХГ В может применяться аутохтонный препарат Биор, который обладает антиоксидантным, мембраностабилизирующим и иммунорегуляторным эффектами.
- Паковирин, аутохтонный препарат с гепатопротективным, непрямым противовирусным эффектами так же рекомендуется при лечении ХГ В.
- В качестве антиоксидантов рекомендуются витамины: Токоферол (Е), Ретинол (А) и Аскорбиновая кислота (С).
- Витаминотерапия (витамины группы В, Никотиновая кислота, Фолиевая кислота) назначается при наличии признаков соответствующих дефицитов, в частности при сопутствующей хронической алкогольной интоксикации или при синдроме мальабсорбции различного генеза.

#### С.2.4.7. Диспансерное наблюдение

Больные с хроническим гепатитом В нуждаются в активном медицинском наблюдении для своевременной диагностики, предупреждения и адекватного лечения осложнений ХГ (цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы).

**Таблица 22. Диспансерное наблюдение пациентов с ХГ В на уровне семейного врача**

Диагностические методы	Частота
Обследование у семейного врача	1 раз в год
Общий анализ крови, тромбоциты	1 раз в год
АЛТ, АСТ, билирубин, протромбин	1 раз в год
HBsAg, анти-HBsAg, анти-HBcor общие и др. по показаниям	1 раз в год
Альфа-фетопrotein (для скрининга первичного рака печени)	1 раз в год
УЗИ брюшной полости	1 раз в год
ЭКГ, флюорография грудной клетки, общий анализ мочи	1 раз в год
<b>Дополнительные лабораторные методы:</b> HBeAg, анти-HBe, анти-HBcor IgM, анти-HDV общие, анти-HDV IgM	1 раз в год
Холестерин, мочеви́на, глюкоза, щелочная фосфатаза, ГГТП, общий белок и белковые фракции	1 раз в год
ФГДС	1 раз в год

**Таблица 23. Диспансерное наблюдение пациентов с ХГ В на уровне врача специалиста**

Диагностические методы	Частота
<b>Обязательные</b>	
Консультация гастролога/гепатолога	2 раза в год
Общий анализ крови, тромбоциты, ретикулоциты	2 раза в год
АЛТ, АСТ, билирубин, протромбин, альбумин, ГГТП, щелочная фосфатаза, холестерин	2 раза в год

HBsAg, анти-HBe, анти-HBcor IgM, ДНК VHB, анти-HDV общие и анти-HDV IgM, РНК HDV	1 раз в 1-2 года или в случае «обострения»
Альфа-фетопротеин (для скрининга первичного рака печени)	2 раза в год
УЗИ брюшной полости	
ФГДС или R-скопия пищевода и желудка	1-2 раза в год
ЭКГ, флюорография грудной клетки, общий анализ мочи, мочевины, глюкоза	
<b>Дополнительные лабораторные методы:</b> Дополнительные вирусные маркеры: ✓ анти-HCV общий и IgM, РНК HCV ✓ анти-HSV 1,2 IgG и IgM, анти-CMV IgG и IgM	По показаниям
Аутоантитела: ANA, AMA, SMA, анти-LKM, антитиреоглобулин, антипероксидаза Криоглобулины	
Fe сыворотки, трансферрин, ферритин, церулоплазмин, Cu сыворотки и мочи	
Генотип вируса	
Непрямые маркеры фиброза печени: проколлаген I, III; аполипопротеин A2, интерлейкины 1,10, фактор некроза опухолей и др.	
Т и В лимфоциты, IgA, IgM, IgG, циркулирующие иммунные комплексы	1 раз в год
УЗИ-Допплер портальной системы	
Сцинтиграфия печени с изотопами Tc <sup>99</sup> или Au <sup>197</sup>	
Биопсия печени «слепая» или под контролем УЗИ (в стационарных условиях)	По показаниям
Компьютерная томография	
Магнитноядерный резонанс	

### С.2.6. Осложнения (предмет отдельных протоколов)

#### Кассета 28. Осложнения ХГ В

- Цирроз печени и его осложнения
- Гепатоцеллюлярная карцинома

## **D. КАДРЫ И МАТЕРИАЛЬНЫЕ РЕСУРСЫ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПРОТОКОЛА**

<p><b><i>D.1. Учреждения первичной медицинской помощи</i></b></p>	<p><b>Персонал:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• семейный врач;</li> <li>• медицинская сестра;</li> <li>• врач-лаборант и/или лаборант.</li> </ul>
	<p><b>Аппараты, оборудование:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• тонометр, фонендоскоп, электрокардиограф, сантиметр, весы;</li> <li>• возможность направить на УЗИ брюшной полости;</li> <li>• возможность направить на ФГДС;</li> <li>• стандартная клиническая и биохимическая лаборатория для проведения слудеющих анализов: общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, общий анализ мочи, глюкоза, холестерин, протромбин, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ;</li> <li>• возможность направить на серологические и вирусологические анализы: HBsAg, анти-HBcor, анти-HCV, анти-HDV.</li> </ul>
	<p><b>Медикаменты:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гепатопротекторы: Силимарин, Урсодезоксихолевая кислота, Эссенциальные фосфолипиды;</li> <li>• Антиоксиданты: Аскорбиновая кислота, Ретинол, Токоферол;</li> <li>• Антифиброзанты: Пентоксифиллин;</li> <li>• Аминокислоты (внутри): Аргинина аспартат, Адеметионин;</li> <li>• Витамины: Тиамин (В<sub>1</sub>), Пиридоксин (В<sub>6</sub>), Цианкобаламин (В<sub>12</sub>), Фолиевая кислота и др.</li> </ul>
<p><b><i>D.2. Учреждения / отделения специализированной амбулаторной медицинской помощи</i></b></p>	<p><b>Персонал:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• гастроэнтеролог;</li> <li>• инфекционист;</li> <li>• хирург / гастрохирург;</li> <li>• врач специалист в области функциональной диагностики;</li> <li>• рентгенолог;</li> <li>• врач-лаборант;</li> <li>• лаборант;</li> <li>• медицинские сестры.</li> </ul>
	<p><b>Аппараты, оборудование:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• тонометр, фонендоскоп, электрокардиограф, сантиметр, весы;</li> <li>• аппарат для проведения УЗИ брюшной полости;</li> <li>• фиброгастродуоденоскоп;</li> <li>• рентгенкабинет;</li> <li>• клиническая и биохимическая лаборатория для проведения слудеющих анализов: общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, ретикулоцитов, общий анализ мочи, глюкоза, протромбин, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза, общий белок и его фракции, альбумин, К, Na, сывороточное железо, трансферрин, мочевиная, креатинин, фибриноген, альфа-фетопротеин, холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, триглицериды, фосфолипиды;</li> <li>• иммунологическая лаборатория для определения: маркеров</li> </ul>

	<p>вирусных гепатитов В, С и D; аутоиммунных маркеров: ANA, AMA, SMA, анти-LKM и др.;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• возможность направить на обследования: УЗИ-Допплер, КТ, магнитно-ядерный резонанс, сцинтиграфия печени, ДНК HBV, РНК HCV, РНК HDV методом ПЦР.</li> </ul> <p><b>Медикаменты:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гепатопротекторы: Силимарин, Урсодезоксихолевая кислота, Эссенциальные фосфолипиды;</li> <li>• Антиоксиданты: Аскорбиновая кислота, Ретинол, Токоферол;</li> <li>• Антифиброзанты: Пентоксифиллин;</li> <li>• Аминокислоты (внутри): Аргинина аспартат, Адеметионин;</li> <li>• Витамины: Тиамин (В<sub>1</sub>), Пиридоксин (В<sub>6</sub>), Цианкобаламин (В<sub>12</sub>), Фолиевая кислота и др.</li> </ul>
<p><b><i>Д.3. Учреждения стационарной медицинской помощи: отделения терапии районных и муниципальных больниц</i></b></p>	<p><b>Персонал:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• терапевт;</li> <li>• врач специалист в области функциональной диагностики;</li> <li>• врач специалист в области ультразвуковой и эндоскопической диагностики;</li> <li>• рентгенолог;</li> <li>• медицинские сестры;</li> <li>• врачи-лаборанты;</li> <li>• лаборанты;</li> <li>• возможность направить на консультацию к: гастрологу/гепатологу, невропатологу, нефрологу, эндокринологу, хирургу / гастрохирургу.</li> </ul> <p><b>Аппараты, оборудование</b> (или возможность направить на обследование):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• тонометр, фонендоскоп, электрокардиограф, сантиметр, весы;</li> <li>• аппарат для проведения УЗИ брюшной полости;</li> <li>• фиброгастродуоденоскоп;</li> <li>• рентгенкабинет;</li> <li>• клиническая и биохимическая лаборатория для проведения слудеющих анализов: общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, ретикулоцитов, общий анализ мочи, глюкоза, протромбин, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза, общий белок и его фракции, альбумин, ионограмма, сывороточное железо, трансферрин, мочевины, креатинин, фибриноген, альфа-фетопротеин, холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, триглицериды, фосфолипиды;</li> <li>• иммунологическая лаборатория для определения: маркеров вирусных гепатитов В, С и D; аутоиммунных маркеров: ANA, AMA, SMA, анти-LKM и др.;</li> <li>• возможность направить на обследования: УЗИ-Допплер, КТ, магнитно-ядерный резонанс, сцинтиграфия печени, ДНК HBV, РНК HCV, РНК HDV методом ПЦР.</li> </ul> <p><b>Медикаменты:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Перечисленные для лечения на уровне специализированной</li> </ul>

	<p>амбулаторной медицинской помощи, преимущественно для парентерального введения;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Аминокислоты для парэнтерального введения: Аргинин, Аминоплазмаль Гепа 10%, Адеметионин;</li> <li>• Электролитные и коллоидальные растворы: растворы К, Na, Декстран-70 и др.</li> </ul>
<p><b><i>Д.4. Учреждения стационарной медицинской помощи: отделения гастрологии / гепатологии муниципальных и республиканских больниц; Республиканская клиническая больница инфекционных заболеваний им. Тома Чорбы</i></b></p>	<p><b>Персонал:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• гастронолог/гепатолог;</li> <li>• врач специалист в области функциональной диагностики;</li> <li>• врач специалист в области ультразвуковой и эндоскопической диагностики;</li> <li>• рентгенолог;</li> <li>• медицинские сестры;</li> <li>• возможность направить на консультацию к: невропатологу, нефрологу, эндокринологу, хирургу / гастрохирургу.</li> </ul>
	<p><b>Аппараты, оборудование</b> (или возможность направить на обследование и процедуры):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• тонометр, фонендоскоп, электрокардиограф, сантиметр, весы;</li> <li>• аппарат для проведения УЗИ брюшной полости;</li> <li>• фиброгастродуоденоскоп;</li> <li>• рентгенкабинет;</li> <li>• клиническая и биохимическая лаборатория для проведения следующие анализы: общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, ретикулоцитов, общий анализ мочи, глюкоза, протромбин, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза, общий белок и его фракции, альбумин, ионограмма, сывороточное железо, трансферрин, мочевины, креатинин, фибриноген, альфа-фетопротеин, холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, триглицериды, фосфолипиды;</li> <li>• эндоскопическое лигирование или склерозирование вен пищевода;</li> <li>• лапароскопия;</li> <li>• эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография;</li> <li>• ангиография;</li> <li>• пункционная биопсия печени;</li> <li>• компьютерная томография;</li> <li>• лаборатория срочных анализов;</li> <li>• вирусологическая лаборатория (количественное определение ДНК HBV, РНК HCV, РНК HDV и других гепатотропных вирусов методом ПЦР);</li> <li>• бактериологическая лаборатория.</li> </ul>
	<p><b>Медикаменты:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Перечисленные для лечения на уровне специализированной амбулаторной медицинской помощи, преимущественно для парентерального введения;</li> <li>• Противовирусные медикаменты: рекомбинантные интерфероны <math>\alpha 2\alpha</math> и <math>\alpha 2\beta</math>, пегилированные интерфероны, Ламивудин,</li> </ul>

	<p>Адефовир*, Энтекавир*, Телбивудин*;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Аминокислоты для парэнтерального введения: Аргинин, Аминоплазмаль Гепа 10%, Адеметионин.</li><li>• Электролитные и коллоидальные растворы: растворы К, Na, Полиглюкин и др.</li></ul>
* - медикаменты не зарегистрированы в Республике Молдова	

## Е. ПОКАЗАТЕЛИ ДЛЯ МОНИТОРИНГА ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

№	Цель	Показатель	Метод подсчета показателя	
			Числитель	Знаменатель
1.	Усилить профилактические меры по предотвращению быстрого прогрессирования хронического гепатита В и его трансформации в цирроз печени	1.1. Пропорция взрослых пациентов с хроническим гепатитом В, которым семейный врач, в документированной форме, в течение года предоставил информацию (дискуссии, гид пациента и др.) в отношении факторов риска прогрессирования болезней печени.	Количество взрослых пациентов с хроническим гепатитом В, которым семейный врач, в документированной форме, предоставил информацию (дискуссии, гид пациента и др.) в отношении факторов риска прогрессирования болезней печени, в течение последнего года x 100	Общее количество взрослых пациентов с хроническим гепатитом В, которые находились под наблюдением семейного врача в течение последнего года
		1.2. Пропорция взрослых пациентов с хроническим гепатитом В, которым врач стационара, в документированной форме, в течение года предоставил информацию (дискуссии, гид пациента и др.) в отношении факторов риска прогрессирования болезней печени.	Количество взрослых пациентов с хроническим гепатитом В, которым врач стационара, в документированной форме, предоставил информацию (дискуссии, гид пациента и др.) в отношении факторов риска прогрессирования болезней печени, в течение последнего года x 100	Общее количество взрослых пациентов с хроническим гепатитом В, которые находились на лечении в стационаре в течение последнего года
2.	Повысить уровень диагностики ХГ В на ранних стадиях заболевания без осложнений	2.1 Пропорция взрослых пациентов с впервые выявленным ХГ В на ранних стадиях заболевания без осложнений, в течение одного года	Количество взрослых пациентов с впервые выявленным ХГ В на ранних стадиях заболевания без осложнений, в течение последнего года x 100	Общее количество взрослых пациентов с впервые выявленным ХГ В в любой стадии, которые находились под наблюдением семейного врача в течение последнего года

№	Цель	Показатель	Метод подсчета показателя	
			Числитель	Знаменатель
3.	Улучшить качество обследования и лечения пациентов с ХГ В	3.1. Пропорция взрослых пациентов с хроническим гепатитом В, которые были обследованы и лечились в соответствии с рекомендациями национального клинического протокола «Хронический вирусный гепатит В у взрослых» в амбулаторных условиях, в течение одного года	Количество взрослых пациентов с хроническим гепатитом В, которые были обследованы и лечились в соответствии с рекомендациями национального клинического протокола «Хронический вирусный гепатит В у взрослых» в амбулаторных условиях, в течение последнего года x 100	Общее количество взрослых пациентов с хроническим гепатитом В, которые находились под наблюдением семейного врача в течение последнего года
		3.2. Пропорция взрослых пациентов с хроническим гепатитом В, которые были обследованы и лечились в соответствии с рекомендациями национального клинического протокола «Хронический вирусный гепатит В у взрослых» в стационарных условиях, в течение одного года	Количество взрослых пациентов с хроническим гепатитом В, которые были обследованы и лечились в соответствии с рекомендациями национального клинического протокола «Хронический вирусный гепатит В у взрослых» в условиях стационара, в течение последнего года x 100	Общее количество взрослых пациентов с хроническим гепатитом В, которые находились на лечении в стационаре в течение последнего года
4	Снизить уровень осложнений у пациентов с ХГ В	4.1 Пропорция взрослых пациентов с хроническим гепатитом В, которые наблюдались семейным врачом в соответствии с рекомендациями национального клинического протокола «Хронический вирусный гепатит В у взрослых», в течение одного года	Количество взрослых пациентов с хроническим гепатитом В, которые наблюдались семейным врачом в соответствии с рекомендациями национального клинического протокола «Хронический вирусный гепатит В у взрослых», в течение последнего года x 100	Общее количество взрослых пациентов с хроническим гепатитом В, которые находились под наблюдением семейного врача в течение последнего года
		4.2 Пропорция взрослых пациентов с хроническим гепатитом В, у которых развились	Количество взрослых пациентов с хроническим гепатитом В, у которых развились осложнения в	Общее количество взрослых пациентов с хроническим гепатитом В, которые

№	Цель	Показатель	Метод подсчета показателя	
			Числитель	Знаменатель
		сложнения в течение одного года	течение последнего года x 100	находились под наблюдением семейного врача в течение последнего года

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### *Приложение 1. Принципы рационального питания*

- Придерживайтесь разнообразного питания, отдавая предпочтение продуктам растительного, а не животного происхождения.
- Употребляйте хлеб, злаки, макаронные изделия, рис или картофель несколько раз в день.
- Включайте в рацион как можно шире фрукты и овощи, предпочтительно в сыром виде (по меньшей мере, 400 г, за исключением картофеля).
- Поддерживайте оптимальный вес (индекс массы тела от 20 до 25), прибегая, в том числе, к ежедневным адекватным физическим нагрузкам. Индекс массы тела вычисляется по следующей формуле:  
$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м)}.$$
- Контролируйте употребление жиров (жиры не должны превышать 30% от всего калоража пищи), максимально заменяйте жиры животного происхождения, на жиры растительного происхождения или маргарины с низким процентом жира.
- Заменяйте жирные сорта мяса и продукты из них фасолью, горохом, соей, рыбой, мясом птицы или нежирными сортами мяса.
- Отдавайте предпочтение обезжиренному и несоленому молоку и молочным продуктам (кефир, творог, простокваша, йогурт, ряженка и др.).
- Выбирайте для постоянного употребления продукты, которые содержат небольшое количество сахара, ограничьте употребление рафинированного сахара за счет ограничения сладостей и сладких прохладительных напитков.
- Ограничьте употребление соли до 6 г/день (чайная ложечка с учетом соли в хлебе и консервированных продуктах, маринадах и др.).
- Готовьте пищу безопасными и гигиеническими методами. Снижение количества потребляемых жиров достигается приготовлением пищи методом варки, выпекания, приготовлением на пару или в микроволновой печи.

### **Приложение 3. Гид пациента с ХГ В**

**Печень** - это самый крупный орган человеческого организма, она располагается в правом верхнем квадранте живота и прикрыта ребрами. Ее масса достигает 1500 г., что составляет приблизительно 1/50 часть массы всего тела. Анатомически в печени выделяют две доли - правую и левую. Правая доля почти в 6 раз крупнее левой.

Печень - это очень важный для жизни орган, она играет роль фильтра для организма человека. Обратите внимание, какое количество функций она выполняет:

1. Синтез белков, факторов свертывающей системы крови, гемоглобина, компонентов иммунной системы.
2. Участие в обмене жиров, углеводов, воды, витаминов.
3. Участие в работе эндокринной системы (переработка гормонов).
4. Выработка и выделение желчи, без которой невозможно нормальное пищеварение.
5. Накопление и хранение полезных соединений: гликогена (вещество, обеспечивающее запас глюкозы в организме), жиров, микроэлементов.
6. Обезвреживание различных соединений, поступающих в организм из окружающей среды (в том числе - лекарств).

#### **Что такое хронический гепатит?**

Хронический гепатит определяется как воспалительное заболевание печени с клиническими и биохимическими (лабораторными) признаками длительностью более 6 месяцев

#### **Причины хронического гепатита**

Чаще всего хронический гепатит развивается вследствие длительного воздействия «печеночных» вирусов (вирусы гепатитов В, С и D), алкоголя, лекарств (из различных фармакологических групп), а также в результате аутоиммунных механизмов. Иногда причину хронического гепатита установить невозможно и такой хронический гепатит называется неклассифицируемым как вирусный или аутоиммунный.

#### **Что такое хронический вирусный гепатит В?**

Хронический вирусный гепатит В представляет собой хроническое воспалительное заболевание печени, вызванное вирусом гепатита В, длительностью более 6 месяцев, с потенциальной возможностью прогрессирования заболевания до цирроза печени.

**Вирус гепатита В**, попадая в клетку печени, начинает размножаться и его антигены появляются на мембране клетки печени – происходит маркировка клетки печени чужим антигеном. Вследствие этого собственная печеночная клетка распознается иммунной системой человека как чужеродная клетка и уничтожается.

**Пути передачи инфекции HBV:** *парэнтеральный* (при использовании нестерильных медицинских инструментов при внутривенном введении лекарств и наркотиков, при нанесении татуировок, проведении пирсинга, иглоукалывания, выполнении хирургических и стоматологических вмешательств; в случае пересадки инфицированного трансплантата), *сексуальный* (сексуальные отношения без средств защиты, сексуальные извращения, гомосексуализм), *вертикальный* (от мамы, инфицированной HBV, к ребенку).

#### **Как проявляется хронический гепатит?**

В большинстве случаев хронический гепатит протекает длительное время без каких-либо значительных проявлений. Только в 20-30% случаев у пациентов могут быть некоторые симптомы заболевания.

#### **На что может жаловаться больной хроническим гепатитом?**

- Повышенная утомляемость
- Похудание
- Незначительное повышение температуры тела
- Снижение трудоспособности
- Снижение аппетита и дискомфорт в животе (вздутие, ощущение быстрого насыщения во время еды)
- Желтуха (окрашивание кожи, склер в желтый цвет)
- Осветление или обесцвечивание кала, потемнение мочи
- Боли в мышцах
- Боли в суставах
- Кожные высыпания, аллергические проявления

#### **Осложнения хронического гепатита В:**

- **цирроз печени**, который развивается у каждого 5-го больного хроническим гепатитом В (15-20%)
- **рак печени** является самым грозным осложнением хронической инфекции вирусом гепатита В, риск его возникновения в 200 раз выше у лиц с HBsAg (известным так же как австралийский антиген) по сравнению с неинфицированными лицами.

#### **Как можно предотвратить инфицирование гепатитом В?**

В настоящее время гепатит В можно предотвратить с помощью вакцинации.

Введение вакцины рекомендуется лицам с повышенным риском инфицирования вирусом гепатита В:

- лица, принимающие медикаменты и наркотики в виде инъекций;
- лица, после переливаний крови и препаратов крови, а также после пересадки органов и тканей;
- медицинские работники, имеющие профессиональный контакт с кровью пациентов;
- лица, практикующие сексуальные контакты без средств защиты;
- лица с татуировками, пирсингом и после иглоукалывания;
- лица, находящиеся в пенитенциарных заведениях и детских интернатах.

В настоящее время рекомендуется введение вакцины в три этапа (первая доза, затем вторая доза через месяц и третья доза через 6 месяцев после первой дозы). Такая схема приводит к выработке защитных антител в достаточном количестве у 95% вакцинированных лиц.

Вакцина вводится в мышцу плеча. Длительность иммунитета после вакцинации составляет более 15 лет.

#### **Меры по предотвращению быстрого прогрессирования хронического гепатита:**

- исключение алкоголя;
- исключение самолечения (лекарства могут отрицательно влиять на печень);
- вакцинация против гепатита А.

#### **Меры по снижению риска передачи вируса гепатита В другим лицам:**

- больной хроническим гепатитом В не может быть донором крови, органов и тканей;
- используйте строго индивидуально предметы личной гигиены (зубные щетки, лезвия для бритья, маникюрные ножницы и другие предметы, на которые может попасть кровь);
- перевязывайте или прикрывайте медицинским пластырем раны и порезы для предотвращения попадания инфицированной крови на окружающие предметы;
- обсудите с сексуальным партнером риск передачи вируса гепатита В сексуальным путем, используйте презервативы.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Хронический вирусный гепатит В - не смертельное заболевание, его нужно и можно эффективно лечить. Больные хроническим гепатитом В должны находиться под постоянным медицинским контролем.

Выбор оптимальной схемы лечения для каждого отдельного пациента может сделать только врач специалист.

Доказано, что алкоголь способствует прогрессированию гепатита, поэтому употребление алкоголя в любых видах и количествах запрещается.

Успех в лечении больного может быть достигнут только в случае строгого выполнения советов врача.

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of liver chemistry tests. Elsevier, 2003, v. 123, issue 4, p. 1364-1366.
2. Chronic hepatitis B infection. National Guideline Clearinghouse, 2007<sup>1</sup>.
3. Chronic hepatitis B. AASLD practice guideline. Hepatology, Vol.45, N 2, 2007, p.507-539
4. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. National Guideline Clearinghouse, 2007, www.guideline.gov.
5. Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național. Sub redacția V-T. Dumbrava, Chișinău, 2005, 334 p.
6. Hoofnagle, J. H. Hepatitis B -- Preventable and Now Treatable. NEJM 2006, 354: 1074-1076
7. Medicina internă. Volumul II. Gastroenterologie, hepatologie, reumatologie sub. red. C.Babiuc, V.Dumbrava, Chișinău 2007.
8. Saller, Reinhard 1. Meier, Remy 2. Brignoli, Reto 3. The Use of Silymarin in the Treatment of Liver Diseases. Drugs. 61(14):2035-2063, 2001.
9. Schuppan Detlef; Porov Yury. Hepatic fibrosis: From bench to bedside [Conference Proceedings].J. Gastr. And Hep. Vol. 17 Sup. 3, December 2002, p S300–S30. Cohrain Library - www.ovid.com.
10. Spânu C., Iarovoï P., Holban T. Hepatita virală B, Chișinău, 2008, p. 67-75.
11. Taylor J. M. Therapy for HDV! Hepatology. Dec 2003; 38(6): 1581-2.
12. Keeffe E.B., Dieterich D. T., Han S.h. et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2006; 4: 936-962.
13. Wong, S. N., Lok, A. S. F. Treatment of Hepatitis B: Who, When, and How?. Arch Intern Med, 2006, 166: 9-12.
14. Гастроэнтерология 2006-2007. Клинические рекомендации. Ред. Ивашкин В.Т., Москва, 2006, стр. 123-147.
15. Планы ведения больных. Москва, 2007, с. 238-272.

<sup>1</sup>[http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc\\_id=10827](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=10827)