

**Министерство здравоохранения Республики Казахстан
Институт развития здравоохранения**

**Протоколы
диагностики и лечения заболеваний
(для стационаров терапевтического профиля)**

Алматы 2007 г.

Хронический вирусный гепатит

1. Хронический вирусный гепатит

2. Код протокола: Н-Т-026

3. Код (коды) по МКБ-10:

1. Хронический вирусный гепатит В с дельта агентом В18.0

2. Хронический вирусный гепатит В без дельта агента В18.1

3. Хронический вирусный гепатит С В18.2

4. Другие уточненные хронические вирусные гепатиты В18.8

5. Другие неуточненные хронические вирусные гепатиты 18.9

4. Определение: Хронический вирусный гепатит – воспаление ткани печени, сохраняющееся в течение длительного (более 6-ти месяцев) периода времени.

5. Классификация хронического вирусного гепатита

I. По этиологическим критериям:	1. Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ): HbeAg-положительный и HBeAg-негативный (с мутацией pre-cog зоны); HbsAg-негативный (с мутацией по гену S) 2. Хронический вирусный гепатит С (ХВГС): 1b / 1a / 2 / 3 / 4 генотип; с высокой или низкой вирусной нагрузкой 3. Хронический вирусный гепатит Д (ХВГД): ко- и суперинфекция (ХВГД или ХВГВ с дельта-агентом). 4. Хронический вирусный гепатит, не классифицируемый другим образом
II. По фазе репликации вируса	1. Репликативная 2. Низко(не)репликативная 3. Иммунной толерантности (для вирусного гепатита В)
III. По степени активности*:	Минимальная Слабо выраженная Умеренно выраженная Выраженная
IV. По стадии:	0. Отсутствие фиброза I. Слабовыраженный (портальный) фиброз II. Умеренный (перипортальный) фиброз III. Тяжелый (септальный, мостовидный) фиброз IV. Цирроз

*Степени активности хронического гепатита определяют по выраженности некроза паренхимы и воспалительной клеточной инфильтрации применением полуколичественного (рангового) анализа, оценивая выраженность гистологических признаков в баллах (индекс Knodell, шкала METAVIR).

Степень активности	Индекс гистологической активности**	Активность АлАТ (ориентировочная оценка)
I – минимальная	1-3 баллов	Норма
II – слабовыраженная	4-8 баллов	Повышение до 3 норм
III - умеренная	9-12 баллов	Повышение от 3 до 10 норм

IV – выраженная (тяжелая)	13-18 баллов	Повышение свыше 10 норм
---------------------------	--------------	----------------------------

****Оценка индекса гистологической активности**

Компоненты индекса	Пределы баллов
1. Перипортальные некрозы с мостовидными некрозами или без них	0-10
2. Внутريدольковая дегенерация и фокальные некрозы	0-4
3. Портальное воспаление	0-4
4. Фиброз	0-4

6. Факторы риска:

В группу риска входят: наркоманы, лица с беспорядочными половыми связями, пациенты отделений гемодиализа, больные, нуждающиеся в повторных трансфузиях крови или ее компонентов, медицинские работники, члены семьи носителя вирусов. Наиболее значимые пути заражения, по которым происходит массивная передача возбудителя, - переливание крови и ее продуктов (70% случаев посттрансфузионного гепатита), инъекции и другие инвазивные вмешательства, гемодиализ, трансплантация органов, татуаж. Роль полового, вертикального и перинатального путей заражения более существенна для ХВГВ. В 40% случаев не удается установить путь передачи возбудителя.

Основной путь передачи HCV - парентеральный: трансфузии, трансплантации органов от инфицированных доноров, внутривенное введение наркотиков.

7. Первичная профилактика:

Активная иммунизация.

Проводится с помощью рекомбинантной HBV-вакцины, которая вводится трехкратно (0-1-6 месяцев). Иммунизации подлежат:

- HBsAg –негативные лица, тесно контактирующие с больными острым гепатитом В.
- Больные с гемофилией
- Пациенты, которым проводят почечный диализ
- Пациенты, нуждающиеся в повторных гемотрансфузиях
- Персонал, ухаживающий за умственно остальными пациентами
- Персонал тюремных учреждений и заключенные
- Персонал исследовательских лабораторий
- Медицинский персонал (врачи, сестры, студенты)
- Лица, работающие зарубежом в высоко эндемических регионах
- Наркоманы, проститутки, гомосексуалисты (обеспечить полную иммунизацию данной категории невозможно, но при всяком удобном случае им нужно предлагать вакцинацию)
- Поддерживающие дозы вакцины следует вводить каждые 5-10 лет.

Пассивная иммунизация

Заключается во введении двух доз гипериммунного HBV –иммуноглобулина (500 МЕ внутримышечно с интервалом в 1 месяц). Категории лиц, подлежащие данному виду иммунизации:

- ранее не иммунизированный медицинский персонал, получивший травмы кожных покровов при оказании помощи пациентам, инфицированным вирусом гепатита В. Иммуноглобулин следует вводить в течение первых 7 суток с последующим проведением активной иммунизации. Если пациент является HBV- негативным, необходимо провести активную иммунизацию и проанализировать действия персонала для предупреждения повторных травм.

- близко контактирующие с больными острым гепатитом В.
- новорожденные от HBV-позитивных матерей. В первые 12 ч с момента рождения в разные участки тела вводят 200 МЕ иммуноглобулина и 0,5 мл (10 мкг) рекомбинантной вакцины. Вторую и третью дозы вакцины вводят через 1 и 6 месяцев.

8. Диагностические критерии:

8.1. жалобы и анамнез: ХВГВ чаще протекает с явлениями астеновегетативного синдрома, пациентов беспокоят слабость, утомляемость, бессонница или гриппоподобный синдром, мышечные и суставные боли, тошнота. Менее характерны боли в эпигастральной области, диарея, кожная сыпь, желтуха.

У большинства пациентов с ХГС даже на фоне высоких уровней сывороточных трансаминаз заболевание зачастую протекает бессимптомно либо с явлениями астеновегетативного синдрома. Реже отмечается тошнота, потеря аппетита, кожный зуд, артралгии и миалгии.

ХВГД является исходом суперинфекции вирусом гепатита Д у пациентов с ХВГВ и имеет, по сравнению с ХВГВ и ХВГС более выраженные клинические проявления.

8.2. физикальное обследование:

При физикальном обследовании основным объективным симптомом является гепатомегалия, повышение плотности печени. При высокой активности процесса, а также формировании цирроза печени возможны спленомегалия, иногда – лимфаденопатия, наличие печеночных знаков (пальмарная и подошвенная эритема, сосудистые звездочки, гиперпигментация).

8.3. лабораторное обследование:

Изменения общего анализа крови малохарактерны и чаще наблюдаются в качестве побочных эффектов противовирусной терапии. Биохимические изменения крови включают синдром цитолиза (повышение активности АЛТ, АСТ, альдолазы, ЛДГ, 4,5-орнитинкарбамилтрансферазы), синдром холестаза (повышение активности/содержания ЩФ, 5-нуклеотидазы, ГГТП, билирубина (прямой фракции), желчных кислот, холестерина, β -ЛП, фосфолипидов), синдром печеночно-клеточной недостаточности (снижение содержания альбуминов, холинэстеразы, протромбина, проконвертина, задержка выделения бромсульфалеина), синдром иммунного воспаления (повышение содержания γ -глобулинов, IgA, IgM, IgG, увеличение тимоловой пробы, снижение сулемовой пробы, наличие аутоантител: антинуклеарных (ANA), антигладкомышечных (ASMA), к микросомам печени и почек I типа (LKM-1), к растворимому антигену печени (SLA)), синдром шунтирования (повышение содержания аммиака, фенолов, свободных аминокислот)

Идентификацию вирусов производят на основании серологических маркеров:

- HBsAg, HBeAg, анти-HBc, HBe IgG, анти-HBc IgM, анти HBe IgG, DNA HBV
- анти-HCV total, RNA HCV
- анти-HDV, RNA HDV

<i>Маркеры ХВГВ</i>	<i>Интерпретация</i>
anti-HBs	Реконвалесценция с формированием иммунитета, успешная вакцинация
anti-HBc IgG	Реконвалесценция без формирования иммунитета
HBsAg, HBeAg, anti-HBc IgM, HBV-DNA	Фаза репликации дикого штамма
HBsAg, anti-HBe IgM/IgG, anti-HBc IgM, HBV-DNA	Фаза репликации мутантного штамма
HBsAg, anti-HBc IgG	Фаза иммунной толерантности

<i>Маркеры ХВГС</i>	<i>Интерпретация</i>
anti-HCV total / IgM / IgG anti-HCV core anti-HCV Ns (Ns ₁ -Ns ₅) HCV-RNA	Фаза репликации
anti-HCV total / IgM / IgG anti-HCV core, anti-HCV Ns (Ns ₁ -Ns ₅)	Возможна фаза репликации (низкая репликативная активность), пастинфекция

<i>Маркеры ХВГД</i>	<i>Интерпретация</i>
anti-HDV IgM, HDV-RNA	Фаза репликации
anti-HDV IgG	Пастинфекция

8.4. инструментальное обследование:

1. Биопсия печени (оценка активности и стадии гепатита)
2. Эндоскопическое исследование, контрастное исследование пищевода с барием (варикозное расширение вен пищевода)
3. Ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы (гепатомегалия, спленомегалия, изменение структуры печени)
4. Доплерграфическое исследование печеночного и портального кровотока
5. Компьютерная или магнитно-резонансная томография для более точной оценки

8.5. показания для консультации специалистов:

формирование и прогрессирование портальной гипертензии: спонтанного бактериального перитонита, порто-системной энцефалопатии, гепато-рентального синдрома, гепатопульмонального

синдрома, вторичного гиперспленизма с цитопенией (аплазия костного мозга), коагулопатия (потребления), ДВС-синдром.

8.6. дифференциальный диагноз:

1. Болезни печени и её сосудов: аутоиммунный гепатит, латентный цирроз печени, эхинококк печени, рак печени, доброкачественные опухоли печени, непаразитарные кисты печени, туберкулёзный гранулёматоз, туберкулома печени, болезнь Бадда-Киари

2. Болезни накопления: жировой гепатоз, гемохроматоз, гепатолентикулярная дегенерация, амилоидоз

3. Болезни сердечно-сосудистой системы: констриктивный перикардит, недостаточность кровообращения II и III степени («застойная печень»)

9. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

Перечень основных диагностических мероприятий:

Общий анализ крови, мочи, копрограмма, биохимические пробы печени (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТП или ГГТ, билирубин, белки сыворотки крови, коагулограмма или протромбиновое время, креатинин или мочевины), серологические маркеры (HBsAg, HBeAg, анти-HBc, HBe IgG, анти-HBc IgM, анти-HBe IgG, DNA HBV, анти-HCV total, RNA HCV, анти-HDV, RNA HDV)

- Ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы

- Эндоскопическое исследование пищевода, желудка

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- Доплеровское исследование печеночного и портального кровотока

- Компьютерная томография – для более точной оценки структуры печени

- Магнитно-резонансная томография

- Биопсия печени.

- Исследование пищевода с барием

10. Тактика лечения

10.1. цели лечения:

- Предупреждение прогрессирования заболевания
- Эрадикация вируса
- Улучшение гистологической картины печени
- Снижение риска формирования цирроза печени и печеночной недостаточности
- Снижение риска гепатоцеллюлярной карциномы
- Улучшение качества жизни пациента

10.2. немедикаментозное лечение:

щадящий режим (избегать физических перегрузок, перегреваний, переохлаждений), диета №5, обязательное исключение любых алкоголь-содержащих напитков.

10.3. медикаментозное лечение (1,2,3,4):

В лечении хронического вирусного гепатита ведущую роль играет противовирусная терапия с использованием интерферонов и аналогов нуклеозидов/нуклеотидов. Учитываются активность процесса, клинико-биохимические и гистологические изменения печени.

Показаниями для противовирусной терапии являются:

- Прогрессирующее и хроническое течение
- Наличие маркеров репликации
- Повышение уровня АлАТ более чем в 2 раза (для ХВГВ)
- Гистологические признаки активности

Противопоказаниями для назначения интерферонов являются:

- Аутоиммунные заболевания
- Депрессивные состояния
- Ишемическая болезнь сердца
- Сосудистые заболевания головного мозга
- Почечная недостаточность
- Сахарный диабет
- Беременность
- Анемия или невозможность переносимости анемии

Предикторами эффективности противовирусной терапии являются:

- Небольшая давность болезни
- Молодой возраст (до 45 лет)
- Женский пол
- Отсутствие цирроза печени

- Отсутствие микст-гепатита
- Отчетливое повышение АлАТ в начале лечения
- Отсутствие избыточной массы тела
- Отсутствие ИФН-терапии в анамнезе

Предикторами неэффективности противовирусной терапии являются:

- Факторы вируса:
 - Генотип 1,4 для HCV, мутантный штамм HBV
 - Высокая вирусная нагрузка (свыше 2 млн копий в мл)
- Особенности заболевания:
 - Выраженный фиброз и цирроз
 - Смешанная криоглобулинемия
 - Микст-гепатиты, коинфекция HIV
 - Большая давность заболевания (свыше 10 лет)
 - Рецидив
- Факторы пациента:
 - Пожилой возраст - старше 65 лет
 - Злоупотребление алкоголем
 - Мужской пол
 - Африканская раса
 - Ожирение

Для лечения ХВГВ используются пегилированные интерфероны в монотерапии и аналоги нуклеотидов/нуклеозидов.

Стандартная доза пегилированного интерферона $\alpha 2a$ составляет 180 мкг 1 раз в неделю, пегилированного интерферона $\alpha 2b$ - 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю. Стандартная длительность терапии – 24 недели, однако в настоящее время она пересматривается в сторону увеличения до 48 и даже 96 недель.

В качестве альтернативы, а также при наличии противопоказаний к интерферонотерапии используют аналоги нуклеотидов/нуклеозидов (ламивудин 100 мг/сутки или адефовир 10 мг/сут или энтекавир 0,5 мг/сут). Лечение у HBe-позитивных пациентов длится до достижения сероконверсии (появление anti-HBe) и исчезновения DNA HBV, у HBe-негативных пациентов - до исчезновения DNA HBV на протяжении не менее 24 недель. При отсутствии сероконверсии и отрицательной качественной ПЦР эффективность терапии оценивают по снижению вирусной нагрузки (не более 10^4), а длительность терапии в этих случаях может быть неопределенно долгой.

На фоне лечения аналогами нуклеотидов/нуклеозидов возможно возникновение резистентности (чаще к ламивудину) в виде ухудшения течения заболевания, подъема АЛТ, увеличения вирусной нагрузки. В этих случаях дальнейшее лечение ламивудином комбинируют с адефовиром.

При ХВГС используют комбинированную противовирусную терапию интерферонами и рибавирином. Продолжительность лечения при, а продолжительность лечения при 1,4,5 и 6 генотипах составляет 48 недель, а при генотипах 2 и 3 – 24 недели.

Стандартная доза пегилированного интерферона $\alpha 2a$ составляет 180 мкг 1 раз в неделю, пегилированного интерферона $\alpha 2b$ - 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю.

Доза Рибавирина при лечении пациентов с генотипами 1,4,5 и 6 рибавирин составляет 1200 мг в сутки, с генотипами 2 и 3 1000 мг в сутки.

При ХВГД используют стандартные дозы пегилированных интерферонов. Рекомендуемая длительность лечения - от 48 до 96 недель.

В случаях сопутствующего холестаза у пациентов с хроническими вирусными гепатитами доказана эффективность урсодезоксихолевой кислоты (500-1000 мг/сутки).

При возникновении серьезных побочных эффектов терапии, не поддающихся коррекции (лейкопения менее $1,8 \cdot 10^9$, тромбоцитопения менее $80 \cdot 10^9$, анемия тяжелой степени, глубокая депрессия, аутоиммунные заболевания), рассматривают вопрос об отмене терапии. У пациентов с ХВГС терапию отменяют также при отсутствии вирусологического ответа после 12 недель лечения.

10.4. показания к госпитализации:

- госпитализация при необходимости коррекции печёночной дисфункции, уточнения активности процесса, подбора противовирусной терапии и её коррекции при возникновении нежелательных явлений – в гастроэнтерологические или терапевтические стационары.

10.5. профилактические мероприятия:

при вирусном гепатите В - активная и пассивная иммунизация, при гепатитах С, D, E, G не существует иммунизации, которая была бы эффективна.

10.6. дальнейшее ведение, принципы диспансеризации (З):

Диспансеризация проводится поликлиническим терапевтом, гастроэнтерологом, инфекционистом. Осмотры с определением биохимических показателей активности воспаления, маркёров вирусной репликации и других тестов проводятся не реже 1 раза в полгода, а при проведении ПБТ – 1 раз в месяц. Через 6 месяцев после окончания курса лечения исследуют уровень АЛТ, HCV RNA и HBV DNA. Если уровень АЛТ нормален, HCV RNA и HBV DNA отрицателен, то эффект расценивают как стойкий положительный. В противном случае дальнейшую тактику ведения пациента выбирают индивидуально. У больных на стадии вирусного цирроза печени каждые 6 месяцев проводят исследование α -фетопротеина и УЗИ.

11. Перечень основных и дополнительных медикаментов

Перечень основных медикаментов:

1. Пегилированные интерфероны $\alpha 2a$ и $\alpha 2b$
2. Ламивудин 100 мг
3. Рибавирин 200 мг

Перечень дополнительных медикаментов:

1. Урсодезооксихолевая кислота 250 мг
2. Адеметионин 400 мг
3. Адефовир 10 мг
4. Энтекавир 0,5 мг
5. Лактулоза 200,0

12. Индикаторы эффективности лечения:

Для оценки эффективности лечения используют следующие понятия:

- 1). Биохимический ответ- нормализация АЛТ под влиянием лечения
- 2). Вирусологический ответ - исчезновение HCV RNA и HBV DNA, сероконверсия HbeAg
- 3). Полный ответ – сочетание биохимического и вирусологического ответов.
- 4). Неполный ответ – наличие либо биохимического, либо вирусологического ответов.
- 5). Ответ на момент окончания лечения – эффективность лечения оценивают непосредственно на момент завершения его курса.
- 6). Стойкий ответ – сохранение нормального уровня АЛТ и отрицательные результаты HCV RNA и HBV DNA через 6 месяцев после завершения курса лечения.

13. Список использованной литературы:

1. Клинические рекомендации для практикующих врачей, основанные на доказательной медицине, 2-е издание. ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2003.
2. К.-П. Майер. Гепатит и последствия гепатита. ГЭОТАР МЕДИЦИНА. Москва, 1999.
3. Руководство по внутренним болезням под общей редакцией академика РАМН Ф.И.Комарова. ООО «Медицинское информационное агентство», Москва, 2007.
4. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей под редакцией академика РАМН, профессора В.Т.Ивашкина. ООО «Издательский дом «М-Вести»», Москва, 2002.
4. Приказ № 1050 от 26 ноября 2002 г. Министерства здравоохранения Республики Казахстан «О мерах по профилактике заболеваемости вирусными гепатитами в Республики Казахстан».

14. Список разработчиков:

Нерсесов А.В. д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней, факультет усовершенствования врачей, КазГМА

Калиаскарова К.С. к.м.н., в.н.с. Центра внутренней медицины, Национальный научный медицинский центр

Петрова Н.П., доцент кафедры инфекционных болезней Алматинского государственного института усовершенствования врачей