## Государственное бюджетное профессиональное образовательное учреждение «Новороссийский медицинский колледж»

**министерства здравоохранения Краснодарского края**

**Методическая разработка**

**теоретического занятия №**

**для преподавателя**

МДК 02.01 Лечение пациентов инфекционного профиля

**Тема: Лечение нетрансмиссивных кровяных инфекций.**

Для специальности 31.02.01 " Лечебное дело"

Составил:

Преподаватель Кузнецова А.С.

Рассмотрено и утверждено

на заседании ЦК №

Протокол № от г.

**Тема:** **Лечение кровяных нетрансмиссивных инфекций.**

Форма организации учебного занятия: лекция.

Вид лекции: тематическая.

Тип лекции: ориентирующая, объясняющая.

Продолжительность: 2 по 90 минут.

**Цель занятия:**

**1.** **Обучающая:** студенты должны знать принципы лечения пациентов с кровяными нетрансмиссивными инфекциями.

**2.** **Развивающая:** развивать у студентов побуждения к самовоспитанию, развивать познавательный интерес умение логически мыслить, быстро ориентироваться в изменяющихся условиях, уметь правильно обобщать, сравнивать данные и делать выводы.

**3. Воспитывающая:** пробудить интерес к профессии. Обеспечить условия для воспитания положительного интереса к изучаемой дисциплине. Демонстрировать умения и навыки учебной работы, ответственное отношение к учению.

**Оборудование (оснащение) занятия**: информационное (методическая разработка занятия для преподавателя).

Межпредметные связи: фармакология, основы микробиологии.

У 1. определять тактику ведения пациента;

У 2. определять показания к госпитализации пациента и организовывать транспортировку в лечебно-профилактическое учреждение;

У 3. применять лекарственные средства пациентам разных возрастных групп.

З 1. *Знать -* принципы лечения и ухода в инфекционных болезнях;

З 2. *Знать -* фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных препаратов;

З 3. *Знать -* показания и противопоказания к применению лекарственных средств;

З 5. *Знать -* побочные действия, характер взаимодействия лекарственных препаратов из однородных и различных лекарственных групп.

**Осваиваемые компетенции:**

ОК 1. Понимать сущность и социальную значимость своей будущей профессии, проявлять к ней устойчивый интерес.

ОК 2. Организовывать собственную деятельность, выбирать типовые методы и способы выполнения профессиональных задач, оценивать их выполнение и качество.

ОК 3. Принимать решения в стандартных и нестандартных ситуациях и нести за них ответственность.

ОК 4. Осуществлять поиск и использование информации, необходимой для эффективного выполнения профессиональных задач, профессионального и личностного развития.

ОК 5. Использовать информационно-коммуникационные технологии в профессиональной деятельности.

ОК 6. Работать в коллективе и команде, эффективно общаться с коллегами, руководством, потребителями.

ОК 7. Брать на себя ответственность за работу членов команды (подчиненных), за результат выполнения заданий.

ОК 8. Самостоятельно определять задачи профессионального и личностного развития, заниматься самообразованием, осознанно планировать и осуществлять повышение квалификации.

ОК 9. Ориентироваться в условиях смены технологий в профессиональной деятельности.

ОК 10. Бережно относиться к историческому наследию и культурным традициям народа, уважать социальные, культурные и религиозные различия.

ОК 11. Быть готовым брать на себя нравственные обязательства по отношению к природе, обществу и человеку.

ОК 12. Организовывать рабочее место с соблюдением требований охраны труда, производственной санитарии, инфекционной и противопожарной безопасности.

ОК 13. Вести здоровый образ жизни, заниматься физической культурой и спортом для укрепления здоровья, достижения жизненных и профессиональных целей.

ПК 1.1. Проводить мероприятия по сохранению и укреплению здоровья населения, пациента и его окружения.

ПК 1.2. Проводить санитарно-гигиеническое воспитание населения.

ПК 1.3. Участвовать в проведении профилактики инфекционных и неинфекционных заболеваний.

ПК 2.1. Представлять информацию в понятном для пациента виде, объяснять ему суть вмешательств.

ПК 2.2. Осуществлять лечебно-диагностические вмешательства, взаимодействуя с участниками лечебного процесса.

ПК 2.3. Сотрудничать с взаимодействующими организациями и службами.

**Содержание теоретического занятия**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Этапы занятия** | **Продолжительность/мин** | **Цель** |
| **1** | **2** | **3** |
| **Организационный** **момент****Мотивация учебной деятельности****Изложение нового материала****Осмысление и систематизация полученных знаний. Подведение итогов занятия** | **5****3****74****5** | Организовать студентов на деятельность для достижения поставленных целей, создать у них положительный эмоциональный настрой.Проверка присутствующих, наличия формы, готовности студентов к занятию, оснащение рабочего местаАктивизировать познавательную деятельность студентов, показать значимость темы для будущей профессии специалиста.Формирование познавательного интереса к учебной дисциплине, формирование теоретических знаний в соответствии с целью и задачами занятия.Закрепление учебного материала, оценка работы студентов на занятии в целом. Преподаватель осуществляет выборочный опрос, отвечает на вопросы студентов |

**Лечение кровяных нетрансмиссивных инфекций.**

**План лекции:**

1. Лечение гепатита В.
2. Лечение гепатита D.
3. Лечение гепатита С.
4. Лечение ВИЧ-инфекции.

**Гепатит В.**

**Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

**Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**. Длительность инкубационного периода составляет от 1-4 до 6 месяцев, в среднем – 80 дней. Манифестные формы ГB протекают циклически, с различной степенью тяжести: легкая, средняя и тяжелая. Преджелтушный период длится 8-12 дней и более. Болезнь начинается постепенно. Характерны астеновегетативный (слабость, утомляемость, разбитость) и диспепсический (снижение аппетита, тошнота, иногда рвота, горечь во рту, тяжесть и тупые боли в правом подреберье) синдромы.

Часты головная боль, нарушение сна. Примерно у 20-30% больных наблюдают боли в крупных суставах, уртикарную сыпь, реже кожный зуд. В конце преджелтушного периода увеличивается печень (иногда селезенка), появляются темная моча и ахоличный кал. При лабораторном обследовании в моче обнаруживают уробилиноген, иногда желчные пигменты. В крови повышается активность АЛТ и АСТ, обнаруживается специфические маркеры HBV-инфекции (HBsAg, HBeAg, анти-HBcIgM). Преджелтушный период может отсутствовать, тогда потемнение мочи и желтушность склер служат первыми симптомами болезни.

 Желтушный период. С появлением желтухи самочувствие больных не улучшается: нарастает слабость, снижается аппетит вплоть до анорексии, тошнота, сухость и горечь во рту, нередко – головная боль и головокружение, прекращаются артралгии. В желтушном периоде еще более увеличивается печень. Постепенно нарастает желтуха, достигая максимума на 2-3 неделе. Моча становится темной, кал на высоте желтухи становится ахоличным. Продолжительность желтушного периода варьирует от нескольких дней до нескольких недель, чаще составляет 2-6 недель. Повышение активности АЛТ в 30-50 раз регистрируют в течение всего желтушного периода. Белково-синтетическая функция печени при ВГB нарушается при тяжелом течении болезни (снижение содержания альбумина, протромбинового индекса). Показатель тимоловой пробы, как правило, в пределах нормы. В периферической крови обнаруживают тенденцию к лейкопении и лимфоцитозу, СОЭ снижается или в норме. Фаза угасания желтухи характеризуется постепенным улучшением состояния больного и восстановлением показателей функциональных печеночных тестов. Однако, у ряда больных развиваются обострения.

 Период реконвалесценции может продолжаться до 6 месяцев. Клинико-биохимические изменения исчезают медленно: содержание билирубина в сыворотке нормализуется в течение 2-4 недель; повышенная активность ферментов сохраняется от 1 до 3 мес. У ряда больных можно наблюдать волнообразный характер гиперферментемии в период реконвалесценции. Рецидив заболевания с клинико-ферментативным обострением и гипербилирубинемией требует исключения HDV-инфекции.

Клинические варианты ВГB:

- Желтушный;

- Холестатический;

- Безжелтушный;

- Стертый;

- Инаппарантный (субклинический).

По данным эпидемиологичеких исследований, безжелтушный вариант встречается в 20-40 раз чаще желтушного. Стертая и безжелтушная формы ВГB обычно выявляются в ходе эпидемиологического и лабораторного обследования.

Безжелтушная форма ВГB характеризуются полным отсутствием клинических признаков желтухи при положительных энзимных тестах и слабовыраженных общих проявлениях заболевания, включая увеличение печени, субъективные признаки нарушений ее функций.

Субклиническая форма ВГB устанавливается при полном отсутствии клинических проявлений болезни, в том числе гепатомегалии, выявлении специфических маркеров ВГB в сочетании с повышенным содержанием трансаминаз, прежде всего АЛТ.

Инаппарантная форма устанавливается путем выявления только специфических маркеров ВГB при полном отсутствии клинических и биохимических признаков гепатита.

Острая форма ГB с холестатическим синдромом характеризуется развитием стойкого синдрома внутрипеченочного холестаза при слабой выраженности синдрома цитолиза. При этом интоксикация незначительная, ведущим клиническим проявлением становится интенсивная желтуха с упорным мучительным зудом кожи со следами расчесов на теле. Печень значительно увеличена, плотная. Кал ахоличный, моча темная в течение длительного времени. В сыворотке крови – высокая билирубинемия, повышенное содержание холестерина и активности ЩФ, ГГТП, а уровень АЛТ относительно невысок (3-5 норм). Желтушный период может затягиваться до 2-4 мес., полная нормализация биохимических сдвигов происходит еще позже.

При затяжных формах ОВГB (15-20%) клинико-биохимические проявления разгара заболевания и особенно периода обратного его развития длительные – от 3 до 6 мес. Критериями затяжного течения ГB являются – стабильно высокая концентрация в крови ДНК HBV более 3 нед., HBeAg более 1 мес., HBsAg более 3 мес., анти-HBcIgM все это характеризует прогредиентное течение ГB, а соответственно, более 5 нед., 2 и 6 мес. прогнозирует вероятность хронизации.

 Гепатит B у беременных нередко протекает более тяжело, особенно во второй половине беременности, осложняясь острой печеночной недостаточностью или нарушением беременности (отслойка плаценты, гибель плода и др.). У новорожденных и детей вирусный гепатит преимущественно (в 90-95%) протекает бессимптомно, без классической желтухи, но в 70-90% случаев переходит в хронический процесс. У взрослых в 1/3 случаев имеют место желтушные формы острого гепатита B, риск хронизации инфекции у взрослых ниже (6-10%). По всей видимости, это связано с совершенством и зрелостью иммунной системы. Гепатит B у пожилых людей часто имеет тяжелое течение, характерна значительная продолжительность болезни и имеются признаки холестаза. Наблюдается значительная диспротеинемия, высокий уровень в крови билирубина. холестерина и щелочной фосфатазы. На течение гепатита B неблагоприятно влияние сопутствующих хронических заболеваний.

Осложнениями острого гепатита B, могут быть острая печеночная недостаточность (ОПН в 0,8-1% случаев), массивный геморрагический синдром, обострения и рецидивы болезни (в 1-1,5% случаев), поражение желчных путей, вторичная бактериальная инфекция (пневмония, холангит, холецистит и др.)

**Специфическая лабораторная диагностика** - Рекомендуется всем пациентам с подозрением на острый вирусный гепатит B проведение серологических исследований определения антител и антигенов к ВГB методом иммуноферментного анализа для подтверждения этиологического фактора заболевания как критерий установления диагноза ОГB. Комментарии: Самым достоверным специфическим маркером ОГB являются анти-HBcIgM, которые появляются в конце инкубационного периода и сохраняются в течение всего периода клинических проявлений. Через 4-6 мес от начала заболевания анти-HBcIgM исчезают и появляются анти-HBcIgG (они сохраняются пожизненно). У вирусоносителей HBV анти-HBcIgM в крови отсутствуют. В инкубационном периоде ВГB одновременно с HBsAg в сыворотке крови циркулирует HBeантиген – маркер активной репликации вируса, он выявляется еще до синдрома цитолиза. HBeAg исчезает из крови еще в периоде желтухи и появляются анти-HBe. Наличие HBeAg всегда отражает продолжающуюся репликативную фазу острой HBV-инфекции, если он обнаруживается более 2-3 мес, то это свидетельствует о возможности хронизации процесса. Индикация HBeAg и анти-HBe имеет не столько диагностическое, сколько эпидемиологическое и прогностическое значение, изменением генетического кода в Рге. При заражении мутантным типом HBV наблюдается высокая частота развития тяжелых форм ОВГB и фульминантного гепатита. HBeAg как критерий репликации не выявляется, может отсутствовать HBsAg. - Рекомендуется определение ДНК вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, качественное и количественное исследование пациентам с подозрением на острый вирусный гепатит B как критерий для ранней диагностики и установления уровня вирусной нагрузки.

**Хронический вирусный гепатит В.**

Естественное течение хронической ВГВ-инфекции.

Исследования по длительному наблюдению естественного течения хронического гепатита В показали, что после установления диагноза кумулятивная частота развития цирроза печени в ближайшие 5 лет составляет от 8 до 20%, его декомпенсации в последующие 5 лет — 20%, а вероятность выживаемости больного компенсированным циррозом в течение 5 лет — 80–86%.

У пациентов с декомпенсированным ЦП прогноз выживаемости в течение 5 лет крайне неблагоприятен и составляет 14–35%. Ежегодная заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой у больных с установленным диагнозом цирроза в исходе ХГВ составляет 2–5% и различается в ряде географических регионов. Течение и исходы заболевания печени, вызванного инфицированием вирусом гепатита В, во многом определены взаимоотношениями иммунной системы организма человека и вируса.

В ходе естественного течения хронической ВГВ-инфекции выделяют несколько фаз, не обязательно последовательно сменяющих друг друга. Фазы заболевания характеризуются присутствием или отсутствием в крови больного антигена вируса гепатита В — HBeAg (HBe-позитивный и HBeнегативный варианты хронического гепатита В), степенью активности АлАТ и уровнем виремии, а также гистологической картиной заболевания, при этом в зависимости от сочетания указанных признаков диагноз может быть сформулирован следующим образом: ХГВ, фаза иммунной толерантности; ХГВ, иммуноактивная фаза; неактивное носительство вируса гепатита В; ХГВ, фаза реактивации.

В течении ХГВ возможно как спонтанное, так и обусловленное лечением прекращение продукции HBeAg и вслед за этим появление в крови антител к нему (анти-HBe), что принято называть «сероконверсией по HBeAg». Спонтанная или обусловленная лечением сероконверсия по HBeAg обычно сопровождается снижением уровня ДНК ВГВ до минимальных значений вплоть до неопределяемого уровня; нормализацией активности АлАТ и АсАТ; значительным гистологическим улучшением — уменьшением степени некровоспалительных изменений (если пациент находился в иммуноактивной фазе HBeпозитивного гепатита В). Спонтанное прекращение активной репликации вируса, сопровождающееся сероконверсией по HBeAg, происходит с частотой 5–20% в год, преимущественно у молодых людей до 30 лет. Снижение вирусной нагрузки ниже 2000 МЕ/мл, а также активности гепатита до минимальной степени позволяет считать пациента неактивным носителем вируса гепатита В. Исчезновение HBsAg и сероконверсия с наличием анти-HBs в крови может происходить спонтанно в 1–3% случаев в год, обычно после нескольких лет постоянно отрицательного теста на наличие в крови ДНК ВГВ.

**Фаза иммунной толерантности**

Фаза иммунной толерантности регистрируется, как правило, у молодых, инфицированных в детстве людей, продолжается в среднем до 20–30-летнего возраста, характеризуется отсутствием иммунного реагирования на инфекцию ВГВ; как следствие у таких лиц не регистрируется гистологическая активность гепатита, показатели АлАТ и АсАТ в норме, определяется очень высокий уровень виремии — 108 МЕ/мл и выше. **Иммуноактивная фаза, или стадия иммунного клиренса**

Иммуноактивная фаза, или стадия иммунного клиренса, характеризуется клинико-лабораторной картиной гепатита различной степени гистологической активности, повышением активности АлАТ и АсАТ, высоким уровнем виремии (106–1010МЕ/мл) на фоне сохраняющегося HBeAg и отсутствием анти-HBe. В основе патогенеза этой стадии болезни лежит иммуноопосредованный лизис гепатоцитов, инфицированных ВГВ. Длительность фазы иммунного клиренса различна (от нескольких лет до десятилетий), что, в свою очередь, определяет риск развития ЦП: он тем выше, чем дольше длится данная фаза болезни. Диагноз формулируется как хронический HBeAg-позитивный гепатит В\*.

Спонтанная сероконверсия по HBeAg и переход заболевания в фазу иммунного контроля или неактивного носительства ВГВ\*\* регистрируется у 25–50% пациентов в возрасте до 40 лет. У 10–30% инфицированных ВГВ после сероконверсии HBeAg сохраняются уровень виремии в диапазоне 103–106 МЕ/мл и повышенная активность АлАТ — развивается хронический HBeAgнегативный гепатит В\*\*\*.

**Фаза реактивации** В условиях иммуносупрессии пациент из статуса неактивного носительства может перейти в фазу реактивации ВГВ-инфекции и в этой ситуации вновь будут выявляться признаки хронического HBeAg-негативного гепатита В с высоким уровнем виремии, повышенной АлАТ и гистологически подтвержденным активным гепатитом. В отдельных случаях возможна реверсия антиHBe/HBeAg и диагноз больного будет вновь формулироваться как HBeAg-позитивный гепатит В.

Существует вариант ВГВ-инфекции, когда HBsAg не обнаруживается, однако в плазме крови и/или ткани печени может выявляться ДНК ВГВ. Такую ВГВ-инфекцию называют латентной. Следует отметить, что об истинно латентной ВГВ-инфекции можно говорить лишь в том случае, если HBsAg не определяется современными высокочувствительными лабораторными методами (с чувствительностью не ниже 0,01 МЕ/мл). Часто при латентной инфекции в крови могут выявляться анти-HBc, а уровень виремии (если вирус обнаруживается в крови), как правило, низкий (менее 200 МЕ/мл). Клиническое значение латентной ВГВ-инфекции пока окончательно не определено, изучаются онкогенный потенциал данного варианта, его роль в прогрессировании заболевания у больных с поражением печени другой этиологии (ВГС, алкоголь и т. д.), а также возможность передачи вируса при переливании крови или органном донорстве, спонтанной или вследствие иммуносупрессии реактивации ВГВ с развитием хронического гепатита В.

В настоящее время можно считать установленными следующие факты, имеющие значение для клинической практики:

• роль HBsAg как единственного и основного маркёра скрининга ВГВ-инфекции требует пересмотра;

• клиренс HBsAg и наличие анти-HBs в сыворотке крови не являются абсолютным признаком элиминации вируса из организма;

• латентная ВГВ-инфекция может быть причиной развития посттрансфузионного гепатита и поражения печени у реципиентов донорских органов, поэтому для скрининга крови и донорских органов на наличие ВГВ одного только теста на HВsAg недостаточно, необходимо также исследование на наличие анти-HBc и использование высокочувствительных методов для выявления ДНК ВГВ;

• длительная иммуносупрессивная терапия может привести к активации латентной ВГВинфекции с развитием тяжелого поражения печени вплоть до фульминантного гепатита, поэтому перед началом такой терапии требуется тщательное вирусологическое обследование, а при выявлении латентной ВГВ-инфекции необходим постоянный мониторинг в ходе и после лечения уровня виремии (количественное определение ДНК ВГВ в сыворотке крови) и биохимических печеночных тестов — АлАТ, АсАТ, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ) и фракций билирубина;

• не исключается онкогенный потенциал латентной ВГВ-инфекции, при ее наличии требуется регулярное наблюдение за больным (динамический УЗ-контроль и определение уровня a-фетопротеина не реже 1–2 раз в год).

**Лечение,** включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Принципы лечения больных с ГB предусматривают одновременное решение нескольких задач:

- предупреждение дальнейшего развития патологического процесса, обусловленного заболеванием;

- профилактика обострений, ближайших рецидивов и долечивание остаточных явлений заболевания;

- профилактика отдаленных рецидивов, т.е. достижение полного и стойкого выздоровления.

На выбор тактики лечения оказывают влияние следующие факторы:

- вариант начального периода заболевания;

- клиническая форма болезни;

- период болезни;

 - ведущие клинические проявления и особенности течения заболевания с учетом признаков иммунодефицита (хронический алкоголизм, истощение, тяжелая сопутствующая патология, пожилой возраст);

- тяжесть заболевания;

 - возраст больного;

- наличие и характер осложнений;

- доступность и возможность выполнения лечения в соответствии с необходимым видом оказания медицинской помощи.

Рекомендуется госпитализация в инфекционное отделение больных и подозрительных на заболевание ГB с целью оказания квалифицированной помощи.

**Консервативное лечение**

Этиотропная (противовирусная) терапия - Рекомендуется пациентам с тяжелым и фульминантным течением заболевания с диагнозом острый вирусный гепатит B проведение этиотропной терапии Нуклеозидами и нуклеотидами – ингибиторами обратной транскриптазы с целью предотвращения развития осложнений и хронизации заболевания.

Комментарии: Этиотропная терапия проводится препаратами, зарегистрированными в Российской Федерации. #Энтекавир\*\* назначается по 0,5 мг 1 раз в сутки или #Телбивудин\*\* назначается в дозе 600 мг 1 раз в сутки или #Тенофовир\*\* назначается в дозе 300 мг 1 раз в сутки. Терапия проводится до снижения сероконверсии до неопределяемого по HBsAg уровню и до снижения вирусологической нагрузки до неопределяемого уровня. Консолидирующая терапия проводится от 3 до 6 месяцев, далее поддерживающая терапия в течение 12 месяцев.

Патогенетическая и симптоматическая терапия - Рекомендуется обязательное проведение базисной терапии всем пациентам не зависимо от тяжести течения заболевания с целью восстановления нарушенных функций печени и профилактики осложнений. Комментарии: Базисная терапия включает в себя щадящий режим и диету. Из рациона исключают жареные, копченые, маринованные блюда, тугоплавкие жиры (свинина, баранина). Категорически запрещается алкоголь в любых видах. - Рекомендуется проведение дезинтоксикационной терапии пациентам с ОГB по клиническим показаниям с учетом степени тяжести заболевания для купирования синдрома интоксикации.

Комментарии: объем дезинтоксикационной терапии зависит от степени тяжести пациента: Легкая степень тяжести – пероральная дезинтоксикация в объеме 2-3 литров жидкости в сутки (некрепко заваренного чая с молоком, медом, вареньем, а также отвара шиповника, свежеприготовленных фруктовых и ягодных соков, компотов, щелочных минеральных вод. Средняя степень тяжести – инфузионная терапия: 800-1200 мл 5% раствора декстрозы\*\* внутривенно капельно. У пациентов с увеличенным уровнем глюкозы в крови рекомендовано введение натрия хлорида раствора сложного [Калия хлорид + Кальция хлорид + Натрия хлорид]\*\*, раствора калия хлорида + натрия ацетата + натрия хлорида\*\*, раствора натрия ацетата + натрия хлорида, раствора калия хлорида + натрия гидрокарбоната + натрия хлорида, 0,9% раствора натрия хлорида\*\* в суточной дозе – 5-20 мл/кг, при необходимости может быть увеличена до 30-50 мл/кг. Длительность курса – 5 дней. Тяжелая степень тяжести – усиление дезинтоксикационной терапии путем введения декстрана\*\*, 10% раствора альбумина\*\*, плазмы крови. - Рекомендуется назначение глюкокортикостероидов пациентам с любыми проявления фульминантной формы ГB (прекома, кома, признаки массивного некроза печени), с тяжелыми формами гепатита с признаками острой печеночной недостаточности, а также тяжелыми формами без признаков печеночной прекомы – комы, но с выраженными проявлениями интоксикации и их прогрессированием, несмотря на проводимую активную инфузионную терапию с целью подавления иммунопатологических, воспалительных реакций и предотвращения отека-набухания головного мозга

Комментарии: Абсолютных противопоказаний для назначения глюкокортикостероидов нет. Относительные противопоказания: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет, психические заболевания, бактериальная инфекция и некоторые другие. При назначении данных препаратов пациентам с относительными противопоказаниями проводится дополнительное лечение, направленное на предупреждение или купирование их побочного действия. Препаратами выбора являются: преднизолон\*\*, дексаметазон\*\* – в эквивалентных преднизолону дозах. При остром гепатите преднизолон\*\* вводят по 75-100 мг в сутки в/в капельно (#дексаметазон\*\* 8-32 мг в/в капельно) в течение 7-10 дней

 - Рекомендовано пациентам с ОГB с печеночной комой при поступлении, проведение инфузионно-трансфузионной терапии и терапии лекарственными препаратами группы глюкокортикостероидов не позднее 30 минут от момента поступления в стационар (при отсутствии медицинских противопоказаний

- Рекомендуется проведение экстракорпоральной детоксикации (плазмоферез, плазмоферез с частичным плазмообменом, гемосорбция, гемодиализ) пациентам с тяжелыми формами ГB в случае неэффективности проведенной дезинтоксикационной терапии с включением глюкокортикостероидов для выведения токсических продуктов из организма путем их извлечения непосредственно из крови

 - Рекомендуется лечение согласно соответствующему протоколу в условиях ОРИТ пациентам с острой печеночной недостаточностью для возможности оказания своевременной интенсивной терапии и неотложной помощи

Комментарии: интенсивная терапия проводится на фоне ранее проводимых терапевтических мероприятий и должна быть своевременной. В коматозном состоянии для улучшения легочной вентиляции рекомендовано использование аппарата искусственного дыхания. - Рекомендуется использование гемостатических препаратов пациентам с наличием геморрагического синдрома для коррекции гемостаза.

 Комментарии: назначение 5% раствора – аминокапроновой кислоты\*\* в дозе по 200 мл два раза в сутки, #апротинина\*\* по 100-200 ЕД или #апротинина\*\* по 800-1200 ЕД через каждые 3-4 часа по 800-1200 ЕД через каждые 3-4 часа.

 - Рекомендовано назначение аминокислот и их производных и прочих препаратов для лечения заболеваний печени пациентам, в независимости от формы тяжести для улучшения тканевого обмена, стабилизации клеточных мембран Комментарии: адеметионин\*\* – рекомендуемая доза составляет 5-12 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно. При необходимости поддерживающей терапии рекомендуется продолжить прием препарата в виде таблеток в дозе 800-1600 мг/сутки на протяжении 2-4 недель. глицирризиновая кислота + фосфолипиды\*\* – лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 2500 мг, предварительно растворив в 10 мл воды для инъекций\*\* в/в струйно медленно 2 раза в день в течение 10 дней затем переходят на пероральный прием по 1-2 капсулы 3 раза в сутки внутрь во время еды, инозин 0,6-0,8 г 3-4 раза в сутки.

Длительность курса пероральных препаратов с гепатопротекторным и антиоксидантным действием 3-4 недели и до 6 месяцев.

 - Рекомендуется назначение папаверина\*\* и его производных пациентам с жалобами на ноющие боли в правом подреберье обусловленные спазмами гладкой мускулатуры желчевыводящих путей и при развитии холестаза для улучшения оттока желчи.

Комментарии: использование дротаверина\*\* – 40-80 мг 1-2 раза в сутки, папаверина\*\* 40 мг 2-3 раза в сутки.

- Рекомендуется назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты\*\* в комбинации с парентеральным введением адеметионина\*\* пациентам с продолжительной гипербилирубинемией, симптомами холестаза с целью купирования синдрома холестаза и гепатопротективной целью. Комментарии: препараты урсодезоксихолевой кислоты\*\* назначаются по 500-1000 мг/сутки (на ночь) внутрь. Антихолестатическая терапия при продолжительной гипербилирубинемии и симптомах холестаза должна быть комплексной и включать препараты желчных кислот в сочетании с общетонизирующими препаратами, и адсорбирующими кишечными препаратами (адеметионином\*\*). Длительность курса урсодезоксизолевой кислоты\*\* при выраженном холестатическом компоненте может достигать 2-3 мес.

- Рекомендуется назначение витаминов пациентам, в независимости от формы и степени тяжести заболевания для обеспечения суточной потребности

Комментарии: потребность в витаминах должна обеспечиваться как за счет натуральных пищевых продуктов, так и дополнительного назначения поливитаминных препаратов. Для парентерального введения могут использоваться аскорбиновая кислота\*\*, витамины группы B (пиридоксин\*\*, тиамин\*\*), никотиновая кислота и ее производные. Использование перорально ретинола\*\* и альфа-токоферола ацетата возможно лишь при отсутствии синдрома холестаза

- Рекомендуется всем больным ГB проведение терапии, направленной на нормализацию функции ЖКТ (профилактику запоров, борьбу с дисфункцией) для ежедневного опорожнения кишечника с целью выведения токсических веществ

Комментарии: в зависимости от клинической симптоматики используются как препараты, стимулирующие моторику ЖКТ – слабительные препараты (лактулоза\*\* – начальная суточная доза 15-45 мл, поддерживающая суточная дозировка 15-30 мл, домперидон 10-20 мг 2 раза в сутки внутрь, метоклопрамид\*\* 20 мг 1-3 раза в сутки внутрь), так и адсорбирующие кишечные препараты (активированный уголь 1-2 г – 3 или 4 р./сут., смектит диоктаэдрический\*\* по 1 пакетику 3 раза в сутки, растворяя его содержимое в 1/2 стакана воды, диоксид кремения коллоидный – средняя суточная доза у взрослых 0,1-0,2 г на 1 кг массы тела (6-12 г), принимается 3-4 р./сут., растворить в ¼-1/2 стакана воды). Длительность курса 3-5 дней при лечении больных с ВГB необходимо следить за ежедневным опорожнением кишечника, доза лактулозы и других слабительных должна подбираться индивидуально таким образом, чтобы стул был ежедневно, оформленный или кашицеобразный.

 - Рекомендуется пациентам с наличием симптомов поражения поджелудочной железы назначение ферментных препаратов в качестве заместительной терапии. Комментарии: панкреатин\*\* 25 Ед. по 2-4 таблетки внутрь 3 раза в сутки во время еды, длительность курса 10-15 дней. Максимальная суточная доза – 16 таблеток.

Терапия пациентам с присоединением инфекционных бактериальных осложнений и сопутствующих заболеваний (холецистит, холангит, пневмония и др.) для санации очагов бактериальной инфекции. Комментарии: при выраженном холестатическом синдроме и длительной гипербилирубинемии всегда имеют место поражения желчевыводящих путей (холангита, холецистита, перехолецистита), требующие антибактериальной терапии: другие бета-лактамные антибактериальные препараты (цефазолин\*\* или цефтриаксон\*\* в дозе 1000 мг 2 раза в сутки внутримышечно), метронидазол\*\* 250-500 мг 3 раза в сутки внутрь. Длительность курса 10-14 дней. Предпочтительным является назначение метронидазола.

 - Рекомендуется применение ибупрофена\*\* – таблетки по 200 мг 3-4 раза в сутки. Для достижения более быстрого терапевтического эффекта у взрослых разовая доза может быть увеличена до 400 мг 3 раза в сутки при наличии у пациентов проявлений лихорадочного синдрома с целью его купирования. Комментарий: максимальная суточная доза препарата при показании лихорадочного синдрома для взрослых составляет 1200 мг.

**Гепатит С.**

**Этиология и патогенез** заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

Возбудителем ХВГС является ВГС, который представляет собой небольшой гепатотропный РНК-вирус из семейства Flaviviridae. Вирус состоит из нуклеокапсида, состоящего из сердцевинного (ядерного) белка (HCVcAg) и одноцепочечной (+) РНК, и белково-липидной оболочки, содержащей аполипопротеин E (апоE) человека и вирусные белки E1 и E2. Вирусный геном кодирует 10 различных белков, среди которых 3 описанных выше структурных и 7 неструктурных (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B). Выделяют 8 генотипов (ГТ), которые обозначаются арабскими цифрами от 1 до 8, и несколько десятков субтипов ВГС, которые обозначаются латинскими буквами.

Наибольшее клиническое значение имеют субтипы ГТ 1: a и b. Генотипы и субтипы различаются в последовательностях приблизительно на 30% и 20% соответственно. Вариабельность генома вируса обусловливает изменения в строении антигенных детерминант, которые определяют выработку специфических антител. Это препятствует элиминации вируса из организма и созданию эффективной вакцины против ВГС.

Инфицирование ВГС в большей доле случаев (55-85%) приводит к хроническому течению заболевания и примерно у четверти больных приводит в течение последующих десятилетий к развитию ЦП, что, в свою очередь, может служить основой для формирования ГЦК. Довольно часто ввиду преимущественного бессимптомного течения инфекции заболевание впервые проявляется осложнениями ЦП. Ведущим патогенетическим механизмом при ХВГС является нарушение взаимодействия иммунных клеток с инфицированными ВГС гепатоцитами. Повреждение печеночной ткани в большей степени является результатом реализации иммунного ответа в очаге воспаления, а не цитопатического действия вируса.

В печени накапливаются иммунокомпетентные клетки, часть из которых (NK-клетки, цитотоксические T-лимфоциты) обладают высокой цитотоксичностью и способностью повреждать гепатоциты. В результате контакта инфицированных гепатоцитов с CTL-лимфоцитами (компонента адаптивного иммунного ответа) происходит запуск апоптоза. Отмечается дефицит T-системы, депрессия макрофагов, ослабление системы интерфероногенеза, отсутствие специфического антителогенеза в отношении антигенов вирусов, что в конечном итоге нарушает адекватное распознавание и элиминацию иммунной системой антигенов вирусов на поверхности гепатоцитов. У больных с выраженным T-клеточным ответом происходит полная элиминация ВГС после перенесенного острого гепатита С. Вследствие взаимодействия вируса и иммунной системы происходит угнетение активности CTL-лимфоцитов белками вируса. В результате этого при ХВГС формируется иммунологическая толерантность к вирусу.

Действие вируса при ХВГС и вызванные им иммунологические реакции обусловливают не только повреждение печени, но и других органов и тканей. Концепция системных поражений при ХВГС заключается в возможности репликации вируса вне печени, а именно в тканях лимфоидного и нелимфоидного происхождения. Размножение вируса в иммунокомпетентных клетках (лимфоцитах) приводит к нарушению их иммунологической функции. Сохранение ВГС в моноцитах является основной причиной реинфекции после трансплантации печени у больных тяжелыми формами ХВГС. Среди факторов хозяина, влияющих на исход и течение ХВГС, имеет значение возраст на момент инфицирования, злоупотребление алкоголем, коинфицирование гепатотропными вирусами, нарушения липидного обмена и др.

**Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).**

У большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно и выявляется при обследовании в рамках диспансеризации, догоспитальной подготовки, при посещении гастроэнтеролога по поводу диспепсических явлений (как правило, не связанных прямо с наличием ХВГС) и других специалистов (гинекологов, урологов, стоматологов и т.д.).

От времени инфицирования до установления диагноза может пройти несколько лет. В ряде случаев первым проявлением заболевания являются В-клеточные лимфопролиферативные или иммунологически обусловленные внепеченочные заболевания (криоглобулинемический васкулит, в том числе с синдромом Рейно; интерстициальные заболевания легких; гломерулонефрит; синдром Шегрена; артрит и др.). У достаточного числа пациентов диагноз устанавливается только после манифестации осложнений ЦП: кровотечение из варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка и развития асцита. При физикальном осмотре в отсутствии ЦП патологических проявлений, как правило, нет. Активность трансаминаз может быть как повышенной, так и в пределах референсных значений. В некоторых случаях отмечается периодическое повышение активности АЛТ. В крови обнаруживаются anti-HCV и РНК ВГС. Активность АЛТ в пределах нормальных значений не свидетельствует об отсутствии изменений в печени, и пациенты не могут рассматриваться как "здоровые носители". Было показано, что 30-50% случаев у таких больных может быть диагностирован ЦП. Часто в начальной стадии компенсированного ЦП отмечаются лишь похудание, астенизация, снижение работоспособности. При осмотре выявляют увеличение печени с ее уплотнением и спленомегалию. Однако у 20% больных в начальной стадии ЦП протекает бессимптомно, и его обнаруживают, как правило, случайно во время профилактического осмотра или обследования по поводу другого заболевания.

Цирроз печени развивается, как правило, в 25-35% случаев ХВГС. Вероятность его развития составляет 7,3% в год (5,1-9,5%). У многих пациентов ЦП в исходе ХВГС впервые диагностируется по данным гистологического исследования биоптата печени. Темпы декомпенсации ЦП составляют 5,5% в год. Вероятность развития в течение года синдрома портальной гипертензии у больных с компенсированным ЦП составляет 3,6%, печеночной энцефалопатии – 0,4%, ГЦК – 1,5%

**Лабораторные диагностические исследования**.

Скрининг на наличие ХВГС основан на выявлении anti-HCV. Если обнаружены anti-HCV, следует обязательно провести анализ на РНК ВГС. В случае если анализ на РНК ВГС недоступен, допустимо провести тест на HCVcAg. Этот антиген в сыворотке или плазме крови также является маркером репликации ВГС. Анализ HCVcAg менее чувствителен, чем РНК ВГС (нижний предел обнаружения эквивалентен приблизительно 500-3000 МЕ/мл РНК ВГС, в зависимости от ГТ ВГС. В редких случаях HCVcAg не обнаруживается при определяемой РНК ВГС.

 - Рекомендуется обследование anti-HCV у лиц из группы повышенного риска для выявления потенциально инфицированных. Комментарии: отношение к группе повышенного риска устанавливается, как правило, на основании слов пациента (место работы, реципиент в анамнезе, введение инъекционных наркотиков, половые партнеры, семейный анамнез и т.д.).

К группе повышенного риска относятся:

- Беременные;

- Реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей;

- Персонал медицинских организаций;

- Пациенты центров и отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно-сосудистой и легочной хирургии, гематологии;

- Пациенты наркологических и кожно-венерологических кабинетов;

- Опекаемые и персонал учреждений с круглосуточным пребыванием детей или взрослых;

- Контактные лица в очагах острого и хронического гепатита C;

- Потребители инъекционных наркотиков и их половые партнеры;

- Лица, оказывающие услуги сексуального характера, и их половые партнеры;

- Мужчины, практикующие секс с мужчинами;

- Лица с большим количеством случайных половых партнеров;

- Лица, сделавшие татуаж;

- Лица, находящиеся в местах лишения свободы;

- Доноры крови (ее компонентов), органов и тканей, спермы;

- Пациенты с иммунодефицитом (пациенты с онкологическими заболеваниями, пациенты на гемодиализе, пациенты на лечении иммунодепрессантами и др.);

- Пациенты с заболеваниями печени неясной этиологии (в процессе первичного клиниколабораторного обследования).

- Всем пациентам с выявленными anti-HCV рекомендуется провести анализ РНК ВГС или HCVcAg (в случае недоступности первого) для подтверждения наличия текущей инфекции.

- Всем пациентам с выявленными anti-HCV и отрицательной РНК ВГС (или HCVcAg) в случае недоступности первого) рекомендуется провести повторный анализ РНК ВГС через 12 и 24 недели, с тем чтобы подтвердить или опровергнуть наличие ХВГС. Комментарии: наличие anti-HCV в сочетании с РНК ВГС (или HCVcAg) характерно как для пациентов с ХВГС, так и пациентов с острым гепатитом С. Концентрация РНК ВГС (или HCVcAg) у больных с острым гепатитом С может значительно колебаться, вплоть до неопределяемого уровня. Таким образом, пациентам с неопределяемой РНК ВГС (или HCVcAg), необходимо повторно провести анализ РНК ВГС (или HCVcAg) через 12 и 24 недели после отрицательного результата, с тем чтобы убедиться в клиренсе ВГС (самостоятельное выздоровление от острого гепатита C) или подтвердить формирование ХВГС.

**На этапе постановки диагноза:**

- Определение генотипа вируса гепатита C (Определение генотипа вируса гепатита C (Hepatitis C virus), далее везде в тексте – ГТ ВГС) рекомендуется только пациентам с ХВГС для планирования генотип-специфичной схемы противовирусной терапии (ПВТ). Комментарии: ГТ ВГС имеет значение только при планировании генотип-специфичных противовирусных препаратов. При доступности пангенотипных препаратов это обследование не требуется.

- Всем пациентам с ХВГС с исходом в ЦП и/или признаками внепеченочных проявлений (лимфопролиферативные заболевания) рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови развернутого. Комментарии: течение ХВГС может влиять на клеточный состав крови, однако убедительных доказательств таких изменений в отсутствии ЦП и лимфопролиферативных заболеваний, индуцированных ВГС, нет. В случае формирования ЦП чаще всего наблюдается тромбоцитопения различной степени выраженности, реже другие варианты цитопений.

- Всем пациентам с ХВГС рекомендуется проведение анализа крови биохимического общетерапевтического для определения активности трансаминаз (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза), тяжести повреждения гепатоцитов, оценки функции печени и почек. Комментарии: в отсутствии признаков ЦП клиническое значение активности трансаминаз и других показателей функции печени (билирубин, альбумин) невелико. Оно приобретает большее значение, если имеет место сочетанная патология печени. У пациентов с ЦП в исходе ХВГС тяжесть поражения гепатоцитов и признаки декомпенсации имеют решающее значение в выборе тактики ведения пациента, препаратов ПВТ, прогнозе течения заболевания. Кроме того, АЛТ и АСТ могут использоваться для самостоятельной оценки выраженности фиброза печени (например, индексы APRI, FIB-4) в отсутствии возможности выполнить инструментальное. Оценка функции почек (креатинин) необходима при планировании схем ПВТ, содержащих софосбувир\*\*.

- Всем пациентам с ХВГС с исходом в ЦП рекомендуется определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме для оценки функции печени.

- Рекомендуется исследование уровня альфа-фетопротеина (АФП) в сыворотке крови пациентам с ХВГС с выраженным и тяжелым фиброзом печени (F3-F4 по METAVIR) для своевременной диагностики ГЦК. Комментарии: риск развития ГЦК на стадии ЦП составляет приблизительно 1-5% в год. Вероятность летального исхода в течение первого года после постановки диагноза у пациентов с ГЦК составляет 33%.

**На этапе ПВТ**:

- Лабораторный мониторинг не рекомендуется пациентам с ХВГС без ЦП во время ПВТ без применения рибавирина\*\*. Комментарий: препараты современной ПВТ обладают высокой безопасностью и эффективностью, в связи с чем необходимости в лабораторном мониторинге во время ПВТ без применения рибавирина\*\* нет.

- При применении РБВ\*\* рекомендуется раз в 2-4 недели исследовать общий (клинический) анализ крови развернутый, с тем чтобы исключить вероятность частого побочного эффекта препарата – анемии.

- Не рекомендуется определение РНК во время ПВТ для оценки ее эффективности. Комментарий: закономерности между скоростью элиминации ВГС во время ПВТ и вероятностью УВО нет, в связи с чем необходимости в контроле РНК ВГС во время лечения нет.

**На этапе диспансерного наблюдения**:

- Не рекомендуется использовать анализ anti-HCV пациентам, выздоровевшим от ХВГС вследствие ПВТ, для контроля реинфицирования ВГС. Комментарий: после успешной ПВТ anti-HCV сохраняются длительно в подавляющем большинстве случаев, поэтому этот анализ не может использоваться для определения реинфицирования у пациентов с опытом элиминации ВГС. Доля пациентов, у которых anti-HCV постепенно исчезают, очень мала, и срок этого исчезновения неизвестен.

- Всем пациентам, получившим курс ПВТ ХВГС, рекомендуется определение РНК ВГС через 12 недель после окончания ПВТ для оценки ее эффективности (УВО12). Комментарий: отсутствие РНК ВГС через 12 недель после завершения ПВТ соответствует излечению от ХВГС, так как поздний рецидив возникает менее чем в 0,2% случаев.

- Рекомендуется определение уровня АФП пациентам с выраженным фиброзом печени (F3 по METAVIR) и с ЦП 1 раз в полгода для диагностики ГЦК. Комментарий: риск развития ГЦК на стадии ЦП составляет около 1-5% в год. Вероятность летального исхода в течение первого года после постановки диагноза у пациентов с ГЦК составляет 33%.

**Лечение.**

Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения Цель лечения ХВГС – элиминация ВГС для профилактики осложнений ХВГС (включая ЦП, ГЦК, смерть), улучшение качества жизни и предотвращение дальнейшей передачи ВГС в популяции. Вирус гепатита С не образует высокостабильных внутриклеточных форм генетического материала, поэтому может быть элиминирован из организма полностью.

Показателем элиминации вируса из организма является стойкое достижение неопределяемого уровня РНК вируса в крови, которое оценивают через 12 недель после окончания терапии (УВО12).

На выбор тактики лечения оказывают влияние следующие факторы:

- стадия фиброза печени, наличие ЦП и его класс;

- ГТ ВГС; - наличие некоторых сопутствующих заболеваний; - опыт предыдущей ПВТ (если есть);

- прием лекарственных средств по поводу сопутствующей патологии. Показания к началу противовирусной терапии - Противовирусное лечение рекомендуется проводить всем пациентам с ХВГС, независимо от наличия ЦП, с целью излечения от инфекции (эрадикации ВГС). Комментарии: лечение ХВГС показано всем больным, так как в настоящее время применяются высокоэффективные и безопасные препараты, которые позволяют добиться УВО в подавляющем большинстве случаев.

Для лечения ХВГС применяются противовирусные препараты прямого действия (ПППД). Те из них, которые входят в список ЖНЛВП, отмечаются знаком \*\*. ПППД представляют собой ингибиторы различных неструктурных белков вируса. Второй корень названия ПППД указывает на то, какой конкретно белок он ингибирует: "-превир" – NS3/NS4A, "-асвир" – NS5А, "-бувир" – NS5B. Выбор препаратов для лечения и длительность лечения зависят от стадии фиброза, наличия и класса ЦП, ГТ вируса, опыта предшествующей терапии ХВГС, наличия сопутствующих заболеваний (в частности, хронической болезни почек (ХБП)), некоторых препаратов сопутствующей терапии.

В зависимости от эффективности при различных ГТ выделяют пангенотипные схемы (эффективны при всех ГТ вируса) и генотип-специфические (эффективны только при определенных ГТ ВГС). Компоненты, входящие в состав лекарственных средств прямого противовирусного действия, и лекарственные средства прямого противовирусного действия, одобренные для применения в РФ (представлены в алфавитном порядке). Ингибирующие NS3/4A Ингибирующие NS5A Ингибирующие NS5B - Глекапревир (ГЛЕ)а - Гразопревир (ГРА)а - Нарлапревир\*\* (НРВ\*\*) - Паритапревир (ПТВ)а - Велпатасвир (ВЕЛ)а - Даклатасвир\*\* (ДАК\*\*) - Ледипасвир (ЛЕД)а - Омбитасвир (ОБВ)а - Пибрентасвир (ПИБ)а - Элбасвир (ЭЛБ)а - Дасабувир (ДСВ)а - Софосбувир\*\* (СОФ\*\*) Фиксированные комбинированные ПППД: - Велпатасвир + софосбувир\*\* (ВЕЛ+СОФ\*\*) - Глекапревир + пибрентасвир\*\* (ГЛЕ+ПИБ\*\*) - Гразопревир + элбасвир\*\* (ГРА+ЭЛБ\*\*) - Дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавирб\*\* (ДСВ; ОБВ+ПТВ/р\*\*) - Ледипасвир + софосбувир (ЛЕД+СОФ) Примечания: а – входят в состав комбинированных препаратов; б – ритонавир\*\* (РТВ\*\*) – фармакокинетический бустер, не обладает противовирусной активностью, используется с НРВ\*\* и ПТВ для увеличения их концентрации в крови. - Безотлагательно терапию рекомендуется рассмотреть в первую очередь у пациентов: - с ХВГС с исходом в ЦП (включая декомпенсированный ЦП); - с выраженным фиброзом (F3 по METAVIR); - с клинически значимыми внепеченочными проявлениями; - с рецидивом ХВГС после трансплантации печени; - с риском быстрого развития заболевания печени по причине сопутствующих заболеваний (хронический вирусный гепатит B, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет и др., после трансплантации других органов кроме печени); - с высоким риском передачи инфекции [1, 69]. Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1) - Перед применением ПППД рекомендуется проверить сочетаемость назначенной схемы с уже принимаемыми пациентом препаратами, используя любой специальный ресурс (например, https://www.hep-druginteractions.org). При выявлении значимого взаимодействия рекомендуется заменить схему или препарат, который пациент принимает при лечении сопутствующего заболевания. Если это невозможно, решение следует принимать в индивидуальном порядке, оценивая соотношение пользы и риска от данной комбинации и возможных последствий от ее применения [70]. Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 4) Комментарии: Большинство ПППД безопасно, но особенности их фармакокинетики могут приводить к значимому взаимодействию с другими препаратами, принимаемыми пациентом.

**Гепатит D.**

Хронический вирусный гепатит D (ХВГD) – заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита D у лиц с наличием в крови поверхностного антигена вируса гепатита B (HBsAgпозитивных лиц), продолжающееся более 6 месяцев, проявляющееся морфологически воспалительными, некротическими и фибротическими изменениями ткани печени различной степени тяжести.

 **Этиология и патогенез заболевания** или состояния (группы заболеваний или состояний).

Вирус гепатита D (ВГD) является РНК-содержащим вирусом, принадлежит к роду Deltavirus (дельтавирусов), обладает высокой инфекциозностью, является дефектным вирусом-спутником вируса гепатита B (вируса-помощника), требующим наличия поверхностного антигена вируса гепатита B (HBsAg) для построения оболочки и жизненного цикла (входа в клетку, секреции из клетки).

Геном ВГD образует одноцепочечная кольцевая РНК (наименьшая по размеру среди всех РНК-содержащих вирусов человека), с ней связан дельта-антиген (HDAg). Вирус не имеет собственных полимераз и использует полимеразы человека для репликации.

Проникновение ВГD в клетку осуществляется путем присоединения белка оболочки, представляющего собой так называемый крупный поверхностный антиген вируса гепатита B (L-HBsAg), к рецептору на базолатеральной мембране гепатоцитов – натрий-таурохолат котранспортному полипептиду, белку-транспортеру солей желчных кислот, являющемуся рецептором входа ВГD в клетку.

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

На территории России циркулирует преимущественно генотип 1, ассоциированный с более тяжелым течением заболевания, прогрессированием в цирроз печени, развитием гепатоцеллюлярной карциномы, плохим ответом на лечение интерферонами. В Республике Саха (Якутия) выделяется также 2 генотип. При 2 и 4 генотипах вируса наблюдается меньшая частота формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

**Эпидемиология заболевания** или состояния (группы заболеваний или состояний).

Пути передачи ВГD аналогичны таковым при ВГВ: парентеральный (переливание крови, оперативные вмешательства, инъекционная наркомания), половой путь, от инфицированной матери к ребенку в родах. Для эндемичных территорий по ХВГD характерно инфицирование вирусами родственников пациентов и формирование семейных очагов хронической инфекции, распространение ВГD среди членов одной семьи возможно при тесном бытовом контакте через микротравмы кожи и слизистых оболочек.

Частота выявления антител к вирусу гепатита D в крови среди HBsAg-позитивных пациентов в мире составляет 4-6%, что соответствует 15-20 млн инфицированных ВГD. Точная глобальная распространенность ВГD инфекции не ясна ввиду различий в чувствительности и специфичности применяемых тестов и отсутствия стандартизации тестсистем в соответствии с рекомендациями ВОЗ, низкой частоты тестирования маркеров ВГD у пациентов с ВГВ вследствие недоступности тестов или отсутствия осведомленности и настороженности специалистов в отношении ВГD; часто наблюдаются существенные различия в распространенности инфекции внутри отдельных стран.

Согласно данным ряда систематизированных обзоров и мета-анализов, распространенность ВГD инфекции может быть более высокой (до 11-14,6% среди HBsAg-позитивных лиц). Точная распространенность ХВГD в России неизвестна, поскольку пациенты с ВГD инфекцией не подлежат обязательной регистрации в отличие от пациентов с гепатитом C и B. Существуют области с высокой распространенностью ВГD (эндемичные зоны), такие как Республика Тыва (до 47% среди HBsAg-позитивных лиц), Республика Саха (Якутия) (до 35%), Республика Дагестан (до 15%).

Распространенность устойчива вследствие миграции населения из эндемичных зон в не эндемичные, роста инфицирования лиц, использующих внутривенное введение наркотиков (38% среди HBsAg-позитивных лиц) и лиц с рискованным половым поведением (17%), продолжающегося внутрисемейного заражения в эндемичных очагах. Заболевание часто диагностируется на поздней стадии (цирроза печени) в связи с отсутствием повсеместного целенаправленного выявления антител к вирусу гепатита D в крови среди HBsAg-позитивных пациентов; около 2/3 пациентов не осведомлены о своем статусе инфицирования

**Клиническая картина заболевания** или состояния (группы заболеваний или состояний).

ВГD вызывает развитие гепатита в виде коинфекции (при одновременном заражении ВГВ и ВГD с выздоровлением 90% пациентов) и суперинфекции (при присоединении инфекции ВГD к текущей инфекции ВГВ с последующей хронизацией течения у 70-90% пациентов); при обоих вариантах возможно фулминантное течение ВГD инфекции.

В зависимости от уровня репликации ВГВ и ВГD наблюдаются 3 варианта персистенции вирусов: 1) высокий уровень РНК ВГD и низкий, вплоть до неопределяемого, уровень ДНК ВГВ в крови (характерное подавление репликации ВГВ в присутствии ВГD, у 69% пациентов, обычно при HBeAg-негативном гепатите); 2) примерно одинаковый уровень РНК ВГD и ДНК ВГВ (28% пациентов), в основном при HBeAg-позитивном гепатите, 3) высокий уровень ДНК ВГB и низкий уровень РНК ВГD (3% пациентов).

ХВГD – наиболее тяжелая форма хронического вирусного гепатита, угрожающая жизни пациентов, характеризуется преимущественно быстропрогрессирующим течением со значительно более быстрым развитием цирроза печени (у 15% пациентов в течение 1-2 лет, у 70% пациентов – в течение 5-10 лет) по сравнению с гепатитом C (у 10-20% пациентов – в течение 20 лет) и B (у 20% пациентов – в течение 5 лет), более высоким по сравнению с ХВГВ риском развития гепатоцеллюлярной карциномы (в 3-6 раз), трансплантации печени (в 2 раза), смерти (в 2 раза). Большая часть пациентов с ХВГD имеют постоянно повышенную активность аминотрансфераз в крови. Пациенты часто не доживают до развития гепатоцеллюлярной карциномы и погибают от осложнений цирроза печени, преимущественно от печеночной недостаточности. Значительно реже наблюдается мягкое течение ХВГD, с медленным прогрессированием

**Консервативное лечение**.

 Этиотропное (противовирусное) лечение.

Показания к началу этиотропного (противовирусного) лечения:

- Наличие репликации ВГD (РНК ВГD в крови)

- Согласие пациента на проведение противовирусной терапии

- Отрицательный тест на беременность - Отсутствие противопоказаний к препаратам

Рекомендуется пациентам с ХВГD, в том числе с компенсированным циррозом печени (класс А по шкале Чайлд-Пью), не имеющим противопоказаний к интерферонам и непереносимости интерферонов, лечение булевиртидом в комбинации с интерферонами для достижения вирусологического и биохимического ответа, комбинированного вирусологического и биохимического ответа, серологического ответа.

Рекомендуется пациентам с ХВГD, в том числе с компенсированным циррозом печени (класс А по шкале Чайлд-Пью), имеющим противопоказания к интерферонам и непереносимость интерферонов, лечение булевиртидом в виде монотерапии для достижения вирусологического и биохимического ответа, комбинированного вирусологического и биохимического ответа. Комментарии: Монотерапия: Булевиртид\*\* 2 мг 1 раз в день п/к в течение 48 недель, далее при необходимости продолжение лечения под контролем показателей вирусологического и биохимического ответа на лечение до достижения целей лечения гепатита D.

Комбинированная терапия: Булевиртид\*\* 2 мг 1 раз в день п/к в течение 48 недель + #Пэгинтерферон альфа-2a (40 кДа)\*\* 180 мкг 1 раз в неделю п/к в течение 48 недель, далее при необходимости продолжение лечения под контролем показателей вирусологического, биохимического и серологического ответа на лечение до достижения целей лечения гепатита D. \*\*Включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (с 2022 г.) #Применяется по незарегистрированному показанию.

Не рекомендуется пациентам с ХВГD применение нуклеозидов – ингибиторов обратной транскриптазы (тенофовир\*\*, тенофовира алафенамид\*\*, энтекавир\*\*) с целью лечения ХВГD в связи с неэффективностью. Применение нуклеозидов – ингибиторов обратной транскриптазы (тенофовир\*\*, тенофовира алафенамид\*\*, энтекавир\*\*) у пациентов с ХВГD рекомендуется только с целью лечения ХВГВ при наличии показаний к лечению ХВГВ (ДНК ВГВ более 2000 МЕ/мл, наличие цирроза печени), но не в комбинации с интерферонами, в том числе в случае реактивации ВГВ при отмене этиотропного (противовирусного) лечения ХВГD.

Патогенетическое лечение.

Рекомендуется пациентам с ХВГD щадящий режим и диета для восстановления или профилактики нарушений функций печени. Комментарии: ограничение избыточных физических нагрузок, диета с исключением алкоголя, ограничением жиров животного происхождения.

Симптоматическое лечение.

Рекомендуется пациентам с ХВГD с развитием интерферон-индуцированной лейкопении и тромбоцитопении снижение дозы интерферонов в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

Рекомендуется пациентам с ХВГD с развитием интерферон-индуцированного гриппоподобного синдрома назначение антипиретиков.

При лечении пациентов с ХВГD нет необходимости в обезболивании.

Хирургическое лечение - Рекомендуется пациентам с ХВГD со стойкой декомпенсацией функции печени трансплантация печени. Комментарий: дообследование проводится в трансплантологическом центре в соответствии с протоколом ведения пациентов, состоящих в листе ожидания.

ВИЧ-инфекция.

**Лечение**.

Консервативное лечение.

В настоящее время основным компонентом лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией является АРТ, с помощью которой можно добиться контролируемого течения заболевания. Раннее начало АРТ позволяет достичь не только улучшения клинического прогноза заболевания, но и снижения уровня распространённости ВИЧ-инфекции в популяции.

Целями АРТ являются: увеличение продолжительности и сохранение (улучшение) качества жизни пациентов; снижение контагиозности пациента, что приводит к значительному снижению риска передачи ВИЧ-инфекции горизонтальным и вертикальным путём; уменьшение финансовых затрат, связанных с лечением вторичных заболеваний, нетрудоспособностью пациента. Основной задачей АРТ является максимальное подавление размножения ВИЧ, что сопровождается снижением содержания РНК ВИЧ в крови (ВН) до неопределяемого (методом ПЦР) уровня.

Принципами АРТ являются: добровольность – осознанное принятие решения о начале лечения и его проведении, документированное «информированным согласием»; своевременность – как можно более раннее начало АРТ; непрерывность – длительное (пожизненное) соблюдение режима приёма АРВП. Решение о начале проведения АРТ принимается: врачебной комиссией по назначению АРТ территориального центра СПИД\* с учётом результатов клинико-лабораторного и инструментального исследования и консультирования; при письменном согласии пациента на лечение конкретными препаратами. \* Комментарий: в случае передачи полномочий по лечению пациента другой медицинской организации, Центр СПИД осуществляет контролирующую функцию. Рекомендуется врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, перед началом АРТ провести консультирование, т.е. обсудить с пациентом вопросы, связанные с течением ВИЧ-инфекции, проведением АРТ и необходимостью строгого соблюдения рекомендаций по наблюдению и лечению, а также выявить возможные барьеры приверженности (2A) Комментарии: Консультирование необходимо проводить с начала АРТ и продолжать в процессе лечения, поддерживая приверженность терапии. После проведения консультирования подписывается информированное согласие на проведение АРТ или отказ от её проведения.

Рекомендуется врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, перед началом АРТ обсудить следующие основные вопросы: важность строгого соблюдения режима АРТ (временной, пищевой, водный режим, режим питания и т.д.); возможные побочные действия АРВП, в случае которых необходимо обратиться к врачу; профилактика вторичных инфекций, в том числе пневмоцистной пневмонии, токсоплазмоза, микобактериоза, туберкулёза; возможность развития синдрома восстановления иммунитета, сопровождающегося временным ухудшением клинического состояния, разъяснение, что это является показателем эффективности проводимой терапии и не является основанием для её отмены или прерывания.

Рекомендуется врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, проводить АРТ всем пациентам с ВИЧ-инфекцией. Комментарии: Начало AРТ следует рекомендовать независимо от количества CD4 и уровня ВН, т.к. применение АРТ уменьшает системное воспаление и снижает риск развития заболеваний.

Рекомендуется врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, врачам акушерам-гинекологам у беременных считать критерием начала АРТ лабораторное подтверждение инфицирования ВИЧ для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

Не рекомендуется врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, врачам акушерам-гинекологам при лабораторном подтверждении инфицирования ВИЧ у беременных женщин откладывать начало АРТ до получения всех уточняющих результатов обследования, особенно при выявлении инфицирования на поздних сроках гестации, для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ. Комментарии: Согласно действующей в России классификации ВИЧ-инфекции, стадия и фаза заболевания устанавливается только на основании клинических проявлений (наличие вторичных заболеваний).

Уровень ВН или CD4 не является критерием для определения клинической стадии или фазы заболевания. Эти показатели при подтверждённом инфицировании ВИЧ не влияют на необходимость проведения химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ. Промедление в начале АРТ в данной ситуации ведёт к увеличению риска перинатальной трансмиссии вируса иммунодефицита человека.

Рекомендуется врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, начать АРТ в неотложном порядке (не позднее 1 нед) в следующих случаях: при количестве CD4 100 000 копий/мл на сроке гестации менее 13 нед. Комментарии: При поступлении под наблюдение ВИЧ-инфицированной беременной на сроке гестации 28 нед и более АРТ следует начать не позднее 3 дней независимо от показаний и ВН.

Рекомендуется врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, быстрое начало АРТ (не позднее 2 нед) при наличии: клинических стадий 2, 4 и 5 по РК при количестве CD4 100 000 копий/мл; хронического вирусного гепатита В, требующего лечения; заболеваний, требующих длительного применения терапии, угнетающей иммунитет, неврологических заболеваний; необходимости использования вспомогательных репродуктивных технологий партнёра без ВИЧ-инфекции в устойчивых серодискордантных парах. Комментарии: у пациентов в возрасте старше 50 лет возможно рассмотреть начало АРТ в приоритетном порядке в связи с риском более быстрого прогрессирования заболевания.

Потенциальными преимуществами начала терапии при любой стадии острой инфекции являются: снижение тяжести клинических проявлений острой стадии; понижение уровня ВН ВИЧ и сокращение размеров резервуара ВИЧ; снижение скорости генетической эволюции вируса; понижение уровней иммунной активации и системного воспаления; -1 -1 -1 сохранение иммунной функции и целостности лимфоидной ткани; защита нервной системы; предотвращение поражения лимфоидного аппарата кишечника.

Не рекомендуется врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, принимать решение об отказе в старте АРТ, ориентируясь только на уровень ВН ВИЧ. Комментарии: прогностически неблагоприятным считается уровень ВН более 100 000 копий/мл, однако даже при низких уровнях ВН заболевание может иметь прогрессирующее течение. Начало АРТ уменьшает системное воспаление и снижает уровень иммунной реактивации, минимизируя риск возникновения заболеваний. Период между установлением диагноза ВИЧ-инфекции и началом АРТ должен быть максимально сокращён. При готовности пациента к старту АРТ и наличии его согласия лечение может быть начато немедленно, сразу после установки диагноза, если нет клинических противопоказаний для приёма антиретровирусных препаратов.

Рекомендуется врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, отложить начало АРТ в следующих случаях: при тяжёлом состоянии пациента, требующем стабилизации жизненно важных функций, неотложного этиотропного лечения вторичных или сопутствующих заболеваний (туберкулёз, поражения ЦНС и т.п.), при наличии высокого риска летальных осложнений АРТ из-за развития угрожающего жизни воспалительного синдрома восстановления иммунной системы. Комментарии: При выявлении у пациента активного туберкулёза следует начинать его лечение, а затем присоединять АРТ: при количестве CD4 50 мкл – не позднее, чем через 8 нед. При выявлении у пациента криптококкового менингита начинают его лечение, а АРТ добавляют после улучшения состояния, как правило, через 2-10 нед лечения противогрибковыми препаратами.

Рекомендации отложить лечение в данных случаях нацелены на снижение риска появления жизнеугрожающего синдрома иммунной реконституции, и основаны на отсутствии данных о снижении смертности в этих группах пациентов при более раннем начале АРТ6. при наличии у ВИЧ-инфицированной женщины беременности в 1 триместре. Комментарии: учитывая низкую частоту передачи ВИЧ от матери плоду на сроке гестации до 13 нед, а также во избежание потенциально возможного воздействия АРВП на плод АРТ может быть отложена до окончания 1 триместра беременности – при отсутствии показаний для быстрого начала АРТ. у «элитных контроллеров». Комментарии: У пациентов, имеющих в динамике наблюдения неопределяемый уровень ВН и высокие показатели CD4 (> 500 мкл ) при отсутствии АРТ, отмечается низкий риск прогрессирования ВИЧ-инфекции. Во избежание развития побочных действий АРВП и при отсутствии любых показаний для начала АРТ, за исключением наличия ВИЧ-инфекции, лечение может быть отложено до появления показаний. Необходимым условием для принятия решения является наличие регулярного диспансерного наблюдения пациента с возможностью исследования CD4 и ВН. При этом следует пояснять пациенту, что отсутствие терапии влечёт за собой повышение уровня системного воспаления и рост рисков сопутствующих заболеваний даже при «элитном контроле».

Рекомендуется врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, перед началом АРТ провести обследование пациентов в объёме диспансерного наблюдения. Комментарии: Обследование проводится для получения исходных данных, которые позволят оценивать безопасность и эффективность проводимой терапии. По результатам клиниколабораторного и инструментального исследования оценивают состояние основных органов и -1 -1 -1 систем организма (ЦНС, кроветворение, почки, печень, лёгкие, ССС), наличие сопутствующих и вторичных инфекций (ХВГ В и С, туберкулёз, токсоплазмоз) и состояний (беременность), а также активность вирусной репликации (ВН) и выраженность иммуносупрессии (уровень СD4).

Рекомендуется врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, перед началом АРТ провести психологическую подготовку пациента. Комментарии: Лечение проводится на добровольной основе и предполагает активное участие самого пациента, поэтому важнейшим компонентом успеха АРТ является психологическая подготовка пациента, неотъемлемая часть которого – консультирование по вопросам приверженности лечению, его предполагаемой эффективности, противопоказаний и возможных осложнений планируемой терапии.

Женщинам детородного возраста сообщают о возможном влиянии проводимого лечения на течение беременности и развитие плода.

Рекомендуется врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, перед назначением АРТ получить письменное «информированное согласие» пациента, заверенное лечащим врачом. Комментарии: Подписание «Информированного согласия на проведение АРТ» является логическим завершением подготовки (в том числе- психологической) пациента к АРТ и включает обязательное обсуждение с пациентом всех положений информированного согласия.

Рекомендуется врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, до начала АРТ провести анализ на генотипическую резистентность, желательно сразу после постановки диагноза ВИЧ; или до начала АРТ [113] (5С): всем пациентам в регионах с распространённостью резистентности более 10% при наличии высокого риска первичной резистентности к ННИОТ вследствие широкого применения данной группы препаратов в регионе.

Рекомендуется врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, подобрать оптимальную для данного пациента схему АРТ с учётом возможных противопоказаний к назначению отдельных АРВП и факторов риска их применения. Комментарии: Для выявления возможных противопоказаний к назначению конкретного АРВП перед его назначением следует внимательно изучить прилагаемую инструкцию.

Следует обратить внимание на анамнез жизни и болезни, провести тщательное физикальное обследование и необходимые лабораторные и инструментальные исследования.

Рекомендуется врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, провести следующие диагностические мероприятия для принятия решения о выборе АРВП: определение уровня креатинина в сыворотке крови (расчет скорости клубочковой фильтрации) – при выборе TDF\*\*; исследование аллеля HLA B\*5701 – при выборе ABC\*\*; исследование уровня гемоглобина и нейтрофилов – при выборе ZDV[OAS1] [ЕЦ2] [ЕЦ3] \*\*, ФАЗТ\*\*; определение количества CD4+лимфоцитов – при выборе EFV\*\*, NVP\*\*, RPV; исследование уровня трансаминаз – при выборе ABC\*\*, NVP\*\*; EFV\*\*; исследование уровня билирубина и его фракций – при выборе ATV\*\*; исследование липидного профиля – при выборе ИП и EFV\*\*; выявление остеопении или ее высокого риска – при выборе TDF\*\*.

Рекомендуется врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, при назначении АРТ первого ряда (стартовой АРТ) использовать менее токсичные и наиболее удобные схемы лечения в виде комбинированных препаратов с фиксированными дозами.

Не рекомендуется врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, включать в стартовую схему препараты ННИОТ первого поколения АРТ без предварительного проведения теста на резистентность в случаях, когда имеется высокий риск резистентности к ННИОТ, как результат применения данной группы препаратов при ППМР.

 Не рекомендуется врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, использовать некоторые АРВП и сочетания АРВП, имеющие повышенный риск неблагоприятных последствий.