



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Хронический вирусный гепатит D (ХВГD) у взрослых

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем,
связанных со здоровьем:

V18.0. Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом

Год утверждения: 2020

МКБ 10:

Разработчик клинической рекомендации:

Некоммерческое партнерство «*Национальное научное общество инфекционистов*»

Утверждены

___ __ 2020_ г.

Согласованы

Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации
___ 2020_ г.

Оглавление

Список сокращений	3
Термины и определения	4
1. Краткая информация по заболеванию.....	5
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	8
3. Лечение, включая медикаментозное и немедикаментозное, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	18
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	25
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	25
6. Организация оказания медицинской помощи	28
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	29
Критерии оценки качества медицинской помощи	30
Список литературы	33
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	36
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	38
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	41
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	43
Приложение В. Информация для пациента	44
Приложение Г1. Критерии токсичности	46
Приложение Г2. Оценка степени тяжести цирроза печени по шкале Child-Pugh.....	49
Приложение Г3. Стадии фиброза печени по шкалам KNOVELL, ISHAK, METAVIR	50
Приложение Г4. Схема назначения лекарственных препаратов	51
Приложение Г5. Современная стратегия лечения хронического гепатита D	52
Приложение Г6. Схема мониторинга лабораторных показателей при проведении противовирусной терапии булевиридом.....	53
Приложение Г7. Схема мониторинга лабораторных показателей при проведении противовирусной терапии с использованием пегилированного интерферона (моно- и комбинированная терапия)....	54

Список сокращений

АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаратаминотрансфераза
ВГА – вирус гепатита А
ВГВ – вирус гепатита В
ВГD – вирус гепатита D
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ГГТ – гаммаглутамилтранспептидаза
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ДНК ВГВ – дезоксирибонуклеиновая кислота вируса гепатита В
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
КИ – клиническое исследование
КТ – компьютерная томография
МНО – международное нормализованное отношение
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПБП – пункционная биопсия печени
ПВ – протромбиновое время
ПВТ – противовирусная терапия
пегИФН – пегилированный интерферон
П/к - подкожно
ПТИ – протромбиновый индекс
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК ВГD – рибонуклеиновая кислота вируса гепатита D
УДД - уровень достоверности доказательств
УЗИ – ультразвуковое исследование
УУР – уровень убедительности рекомендаций
ФЭГДС - фиброэзофагогастроуденоскопия
ХВГВ – хронический вирусный гепатит В
ХВГD – хронический вирусный гепатит D
ЩФ – щелочная фосфатаза
Эхо-КГ – эхокардиография
HBeAg – е-антиген вируса гепатита В
HBsAb – антитела к s-антигену вируса гепатита В
HBsAg – s-антиген (поверхностный антиген) вируса гепатита В
HDVAb – антитела к вирусу гепатита D (HDV)
HDAg – антиген вируса гепатита D
LKM3 – антитела к микросомам печени и почек
NTCP - натрий-таурохолат котранспортный полипептид

Термины и определения

Клинические рекомендации (протокол ведения) – нормативный документ системы стандартизации в здравоохранении, определяющий требования к выполнению медицинской помощи больному при определенном заболевании, с определенным синдромом или при определенной клинической ситуации.

Модель пациента – сконструированное описание объекта (заболевание, синдром, клиническая ситуация), регламентирующее совокупность клинических или ситуационных характеристик, выполненное на основе оптимизации выбора переменных (осложнение, фаза, стадия заболевания) с учетом наибольшего их влияния на исход и значимых причинно-следственных связей, определяющее возможность и необходимость описания технологии оказания медицинской помощи.

Качество медицинской помощи – совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата.

Вирусологический ответ – снижение рибонуклеиновой кислоты вируса гепатита D (РНК ВГD) $\geq 2 \log_{10}$ МЕ/мл или до неопределяемого уровня по сравнению с исходным уровнем во время лечения и через 6 месяцев после завершения лечения и при дальнейшем наблюдении [28,38].

Серологический ответ – снижение и исчезновение HBsAg, HBsAg-сероконверсия, во время лечения и после завершения лечения [28,38].

Биохимический ответ – нормализация аланинаминотрансферазы (АЛТ) или снижение АЛТ по сравнению с исходным уровнем, во время лечения и после завершения лечения [28,38].

Комбинированный вирусологический и биохимический ответ – снижение РНК ВГD $\geq 2 \log_{10}$ МЕ/мл по сравнению с исходным уровнем или до неопределяемого уровня (если исходный уровень < 100 МЕ/мл) и нормализация АЛТ в конце лечения и через 6 месяцев после завершения лечения, и при дальнейшем наблюдении [28,38].

Скрытый (латентный) гепатит D характеризуется выявлением маркёров активной репликации ВГD только в ткани печени (РНК ВГD, HDAg), при этом в сыворотке крови могут быть обнаружены HDVAb в отсутствие HBsAg и дезоксирибонуклеиновой кислоты вируса гепатита В (ДНК ВГВ) [12,14].

1. Краткая информация по заболеванию

1.1 Определение заболевания

Хронический вирусный гепатит D (ХВГD) – длительное диффузное воспалительное поражение печени, вызываемое вирусом гепатита дельта, которое может переходить в более тяжелое заболевание – цирроз и первичный рак печени, оставаться без изменений или регрессировать под влиянием терапии. Основным критерием для причисления заболевания к хроническому гепатиту является сохранение диффузного воспаления печени более 6 месяцев [1,2,6, 13, 19, 27, 30].

1.2 Этиология и патогенез заболевания

Вирус гепатита дельта (ВГD) является РНК-содержащим вирусом, принадлежит к роду Deltavirus (дельтавирусов), обладает высокой инфекциозностью, является дефектным вирусом-спутником ВГВ (вируса-помощника) и требует HBsAg для построения оболочки и своего жизненного цикла (входа в клетку, секреции из клетки) [25].

Геном HDV 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 L-HBsAg к рецептору на базолатеральной мембране гепатоцитов – натрий-таурохолат котранспортному полипептиду (NTCP), белку-транспортеру солей желчных кислот [37].

Популяция ВГD представлена 8 генотипами. Наиболее распространен в мире генотип I, с доминированием в Европе и Северной Америке. II генотип превалирует в Азии, странах Ближнего Востока, Египте, III генотип – в странах бассейна Амазонки в Южной Америке, IV генотип – в Японии, Китае, Тайване, V-VIII генотипы – в Африке, однако ввиду миграции генотипы V-VII обнаруживаются в странах Европы [29].

На территории России циркулирует преимущественно I генотип, в Республике Саха (Якутия) выделяется II генотип [4,5].

Наиболее патогенным является III генотип ВГD. I генотип также связан с более тяжелым течением заболевания, прогрессированием в цирроз печени (ЦП), развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), плохим ответом на лечение интерфероном. Для II и IV генотипов вируса характерно более благоприятное течение и меньшая частота формирования ЦП и ГЦК [6, 29, 30].

1.3 Эпидемиология заболевания

ХВГД является более распространенным заболеванием, чем предполагалось ранее: оценочное число инфицированных в мире, по данным систематизированного обзора с мета-анализом, может составлять 62-72 млн. (ранее 15-20 млн.), что в 2 раза больше, чем для ВИЧ-инфекции (37 млн), частота выявления антител к ВГД (HDVAb) среди HBsAg-положительных пациентов – до 14,6% (ранее 5%) [30]. Наиболее высокая частота инфицирования ВГД у лиц, использующих внутривенное введение наркотиков (38% среди HBsAg-положительных пациентов), у лиц с рискованным половым поведением (17%) [10,13,23,32]. Распространенность ВГД не уменьшается со временем, остается стабильной или возрастает (вследствие миграции населения из эндемичных зон в неэндемичные, роста инфицирования при внутривенной наркомании, половых контактах, внутрисемейного распространения).

По частоте выявления HDVAb среди пациентов с ХВГВ регионы могут быть условно отнесены к одной из четырех зон эндемичности: высокой (60%), средней (21-60%), низкой (6-20%) и очень низкой (менее 0-5%) [3].

Точная глобальная распространенность ВГД инфекции не ясна из-за различий в чувствительности и специфичности применяемых тестов и отсутствия стандартизации тест-систем в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, низкой частоты (или недоступности) тестирования маркеров ВГД у пациентов с ВГВ, в том числе вследствие отсутствия осведомленности и настороженности специалистов в отношении ВГД, а также различиями в распространенности инфекции даже внутри одной страны.

В России отсутствует официальная регистрация ВГД-инфекции и обязательное определение HDVAb у HBsAg-положительных пациентов, в связи с этим точное число инфицированных ВГД не известно, оценочное число может достигать 125 тысяч (5% среди носителей HBsAg). По уровню распространённости ВГД среди пациентов с ХВГВ выделяют зоны средней эндемичности (Республика Тыва и Республика Саха (Якутия) – 46,5% и 24,5%, соответственно) и низкой эндемичности (Европейская часть РФ) [3,4]. В настоящее время представлены данные о широком распространении HDVAb у HBsAg-положительных пациентов в республике Дагестан (10-15%) [19]. Это диктует необходимость начать официальную регистрацию заболеваемости ХВГД в нашей стране.

Пути передачи ВГД аналогичны таковым при ВГВ: парентеральный (переливание крови, оперативные вмешательства, инъекционная наркомания), половой путь, от инфицированной матери к ребёнку в родах [2,4]. Для эндемичных территорий по ХВГД характерно инфицирование вирусами родственников пациентов и формирование

семейных очагов хронической инфекции. Распространение ВГD среди членов одной семьи происходит при тесном бытовом контакте через микротравмы кожи и слизистых оболочек; возможна передача при половых контактах [4, 5, 19].

1.4 Особенности кодирования заболевания по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

V18.10 – Хронический гепатит В с дельта агентом;

1.5 Классификация заболевания

По фазам инфекционного процесса:

- репликативная;
- вне репликации;

По стадиям:

- 0 – без фиброза;
- 1 – слабовыраженный фиброз;
- 2 – умеренный фиброз;
- 3 – выраженный фиброз;
- 4 – цирроз печени.

По активности цитолитического синдрома:

- без цитолитической активности;
- низкая цитолитическая активность;
- умеренная цитолитическая активность;
- высокая цитолитическая активность.

По наличию осложнений:

- без осложнений;
- с наличием осложнений.

1.6 Клиническая картина заболевания

ВГD вызывает развитие гепатита в виде коинфекции (одновременное заражение ВГВ и ВГD с хронизацией у 5% пациентов) и суперинфекции (инфицирование ВГD на фоне ХВГВ, с хронизацией у 70-90% пациентов) [6].

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 сыворотке крови – ВГD подавляет репликацию ВГВ (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 ВГВ и низкий уровень РНК ВГD (3% пациентов) [23].

ХВГD – наиболее тяжёлая форма хронического вирусного гепатита, угрожающая жизни пациентов, характеризуется преимущественно прогрессирующим 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 С (у 10-20% пациентов – в течение 20 лет) и В (у 20% пациентов – в течение 5 лет), высокой смертностью от печеночной недостаточности (5- и 10-летняя выживаемость – 49% и 40%, соответственно), значительно более высоким по сравнению с ХВГВ риском развития гепатоцеллюлярной карциномы (в 3-6 раз), трансплантации печени (в 2 раза), смерти (в 2 раза). Пациенты чаще не доживают до развития ГЦК и погибают от осложнений ЦП [15, 17,26]. Значительно реже (10–15%) наблюдается мягкое течение ХВГD, с более медленным прогрессированием.

Клинические проявления ХВГD характеризуются усталостью, недомоганием, отсутствием аппетита, дискомфортом в правом верхнем квадранте живота, мышечной слабостью, желтухой и потемнением мочи. Большинство пациентов с ХВГD имеют постоянно повышенный уровень активности АЛТ и АСТ, высокий уровень репликации ВГD и низкий – ВГВ [1,2].

ХВГD нередко сопровождается аутоиммунными нарушениями; в сыворотке крови выявляются различные аутоантитела (антинуклеарные, к гладкой мускулатуре, к микросомам печени и почек (ЛКМ3) и другие) [4,5].

Скрытый (латентный) гепатит D характеризуется выявлением маркёров активной репликации ВГD только в ткани печени (РНК ВГD, HDАg), при этом в сыворотке крови могут быть обнаружены HDVAb в отсутствие HBsAg и ДНК ВГВ (впервые описан у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени) [12,14].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

- Рекомендуется обязательное скрининговое серологическое исследование на ВГD (HDVAb) у всех лиц с наличием HBsAg (независимо от уровня ДНК ВГВ и наличия симптомов), прежде всего при повышенном уровне активности АЛТ и факторов риска заражения ВГD в анамнезе [4,5,7,13,19, 20, 27]:

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: к лицам с высоким риском заражения ВГD относятся:

- *Беременные женщины (в I и III триместрах беременности);*

- *Реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей (при подозрении на инфицирование ВГВ и в течение 6 месяцев после переливания компонентов крови);*
- *Персонал медицинских организаций (при приеме на работу и далее 1 раз в год, дополнительно – по показаниям);*
- *Пациенты центров и отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно-сосудистой и легочной хирургии, гематологии (при поступлении и при необходимости по клиническим и эпидемиологическим показаниям);*
- *Пациенты перед поступлением на плановые хирургические вмешательства, перед проведением химиотерапии (не ранее 30 дней до поступления или начала терапии);*
- *Больные с хроническими заболеваниями, в том числе с поражением печени (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования, дополнительно – по показаниям);*
- *Пациенты наркологических и кожно-венерологических диспансеров, кабинетов, стационаров, исключая больных дерматомикозами и чесоткой (при постановке на учет и далее не реже 1 раза в год, дополнительно – по показаниям);*
- *Опекаемые и персонал учреждений с круглосуточным пребыванием детей или взрослых (при поступлении и далее не реже 1 раза в год, дополнительно – по показаниям);*
- *Контактные лица в очагах острого и хронического гепатита В (не реже 1 раза в год; через 6 месяцев после разобщения или выздоровления (смерти) больного ХВГВ);*
- *Лица, относящиеся к группам риска по заражению ВГД (лица, мигрировавшие из эндемичных регионов по ВГД, потребители инъекционных наркотиков и их половые партнеры; лица, оказывающие услуги сексуального характера, и их половые партнеры; лица с большим количеством случайных половых партнеров, мужчины, практикующие секс с мужчинами, члены семьи и лица, проживающие в постоянном контакте с пациентом);*
- *Лица, находящиеся в местах лишения свободы (при поступлении в учреждение, дополнительно – по показаниям);*
- *Доноры крови (ее компонентов), органов и тканей, спермы (при каждой донации или каждом взятии донорского материала);*
- *Дети в возрасте до 12 месяцев, рожденные от инфицированных ВГВ матерей (в возрасте 2, 6 (при отсутствии ДНК ВГВ в возрасте 2 месяца) и 12 месяцев);*

- Больные с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ); с онкологическими заболеваниями, на гемодиализе, на лечении иммунодепрессантами и др.).

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется обратить внимание на наличие перенесенной инфекции ВГВ и ВГД у самого пациента или ближайших родственников с целью выявления источников инфекции, путей и факторов передачи инфекции, давности инфицирования [1-4].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Рекомендуется обратить внимание на парентеральные вмешательства и манипуляции, переливание крови или ее компонентов, операции, нанесение татуировок, пирсинг и т. д.; случайные половые контакты, частую смену половых партнеров до появления симптомов заболевания с целью выявления источника инфекции, путей и факторов передачи инфекции, давности инфицирования [1,2,3, 7].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Рекомендуется обратить внимание на общее недомогание, повышение температуры, утомляемость, анорексию, тошноту, рвоту, периодическое появление желтухи и/или потемнения мочи, увеличение живота в размерах, появление отеков, периодических спонтанных кровотечений и/или кровоизлияний для диагностики степени тяжести и формы заболевания [1,2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

2.2 Физикальное обследование

На этапах постановки диагноза, обследования перед началом лечения, во время лечения, диспансерного наблюдения:

- Рекомендуется выявление наличия желтушного окрашивания кожи и слизистых оболочек для диагностики степени тяжести и формы заболевания [2,7].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

- Рекомендуется определение размеров (увеличение или уменьшение) и консистенции печени и селезенки при пальпации для выявления гепатолиенального синдрома [2,7].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется выявление признаков декомпенсации функции печени: энцефалопатии, асцита, периферических отеков, гидроторакса, геморрагического синдрома для диагностики степени тяжести заболевания и осложнений [2,7].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

2.3 Лабораторные диагностические исследования

На этапе постановки диагноза:

- Рекомендуется проведение клинического анализа крови с исследованием лейкоцитарной формулы и тромбоцитов во время первичного обследования для комплексной оценки степени тяжести болезни, своевременного выявления осложнений и неотложных состояний [2,7].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1).

Комментарии: выполняется для выявления анемии, тромбоцитопении, воспалительных реакций

- Рекомендуется проведение общего анализа мочи во время первичного обследования для выявления признаков нарушения пигментного обмена и исключения сопутствующей патологии почек и мочевыводящих путей [2,7].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: выполняется для выявления потемнения мочи, повышения уробилиногена и желчных пигментов в моче.

- Рекомендуется проведение биохимического анализа крови для оценки наличия и выраженности синдромов цитолиза и холестаза [1,2,7].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: выполняется для выявления повышения уровня АЛТ, аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ), что позволяет оценить наличие и активность синдромов цитолиза и холестаза.

- Рекомендуется проведение анализа белков сыворотки для оценки наличия и выраженности снижения синтетической функции печени и диспротеинемии [2,7].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендуется при наличии геморрагического синдрома проведение исследования системы гемостаза (коагулограммы): определение времени свертывания нестабилизированной крови или рекальцификации плазмы, времени кровотечения, протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, тромбинового времени в крови, ПТИ для оценки наличия и выраженности снижения синтетической функции печени и оказания своевременной помощи [2,7].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: выполняется для выявления снижения фибриногена, факторов свертывания: II, V, VII, VIII, IX, X, протромбинового индекса (ПТИ), удлинения протромбинового времени (ПВ), периода свертывания крови.

- Рекомендуется определение серологических маркеров ВГД (HDVAb) в сыворотке крови для подтверждения этиологического фактора заболевания [7,19,27,30].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

- Рекомендуется у пациентов с положительным результатом HDVAb определение РНК ВГД (качественный тест) в сыворотке крови для диагностики фазы инфекционного процесса [7,13,19,30, 38].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1)

- Рекомендуется у пациентов с положительным результатом РНК ВГД (качественный тест) определение РНК ВГД (количественный тест) в сыворотке крови для контроля эффективности дальнейшего лечения [8,28,38].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1)

- Рекомендуется у пациентов с выраженным фиброзом печени определение уровня альфа-фетопroteина для диагностики ГЦК [7,16,19,27,30].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1)

На этапе обследования перед началом лечения:

- Рекомендуется дополнительно определение аутоантител для выявления противопоказаний к пегилированным интерферонам (пегИФН) [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: выполняется для выявления антител к пероксидазе, гладкой мускулатуре, микросомальным антигенам печени и почек, антинуклеарных антител.

- Рекомендуется дополнительно определение показателей функции щитовидной железы для выявления противопоказаний к пегИФН [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: выполняется для выявления изменений уровня тиреотропного гормона, свободного тироксина. При наличии отклонений показателей от нормальных значений рекомендована консультация эндокринолога для решения вопроса о медикаментозной коррекции.

На этапе проведения лечения:

- Рекомендуется проведение биохимического анализа крови через 4 нед. от начала лечения и в дальнейшем через каждые 4 нед. ПВТ или по показаниям при развитии нежелательных явлений и далее 2 раза в год для контроля эффективности лечения, выявления возможных нежелательных явлений [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: выполняется для выявления повышения уровня АЛТ, АСТ. Показатели биохимического анализа приведены в Приложении Г6, Приложении Г7.

- Рекомендуется проведение клинического анализа крови с исследованием лейкоцитарной формулы и тромбоцитов через 4 недели от начала лечения и в дальнейшем через каждые 4 недели ПВТ или по показаниям (при развитии нежелательных явлений) и далее 2 раза в год для выявления возможных нежелательных явлений [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: выполняется для выявления нейтропении, анемии, тромбоцитопении при лечении с применением пегИФН. Показатели клинического анализа приведены в Приложении Г6.

- Рекомендуется проведение анализа белков сыворотки для оценки наличия и выраженности снижения синтетической функции печени и диспротеинемии [7].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендуется при наличии геморрагического синдрома проведение исследования системы гемостаза (коагулограммы): определение времени свертывания нестабилизированной крови или рекальцификации плазмы, времени кровотечения, ПВ в крови или в плазме, тромбинового времени в крови, ПТИ для оценки наличия и выраженности снижения синтетической функции печени и оказания своевременной помощи [7].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

- Рекомендуется у пациентов, получающих лечение с применением пегИФН, определение аутоантител и показателей функции щитовидной железы каждые 12 недель лечения или по показаниям, для выявления возможных нежелательных явлений пегИФН [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: выполняется для выявления антинуклеарных антител, изменений уровня тиреотропного гормона, свободного тироксина при лечении с применением ПегИФН. Показатели биохимического анализа приведены в Приложении Гб.

На этапе обследования после завершения лечения:

- Рекомендуется определение РНК ВГD (качественный тест) в сыворотке крови с целью контроля эффективности лечения [2,13,19,27,30,38].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1).

- Рекомендуется у пациентов с положительным результатом РНК ВГD (качественный тест) определение РНК ВГD (количественный тест) в сыворотке крови для контроля эффективности лечения – выявления снижения уровня РНК ВГD $\geq 2 \log_{10}$ МЕ/мл по сравнению с исходным уровнем [8,28,38].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1).

- Рекомендуется определение уровня АЛТ, АСТ для подтверждения эффективности лечения – выявления снижения уровня по сравнению с исходным или нормализации уровня [7,8,28,38].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется определение HBsAg и HBsAb в сыворотке крови для контроля эффективности лечения – выявления исчезновения HBsAg и HBsAg-сероконверсии [8,28,38].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется у пациентов, получавших лечение с применением пегИФН, определение аутоантител и показателей функции щитовидной железы для выявления возможных нежелательных явлений пегИФН [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

***Комментарий:** выполняется для выявления антинуклеарных антител, изменений уровня тиреотропного гормона, свободного тироксина при лечении с применением пегИФН.*

На этапе диспансерного наблюдения:

- Рекомендуется проведение биохимического анализа крови 2 раза в год или по показаниям с целью контроля эффективности лечения и исключения рецидивов [7].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

***Комментарии:** выполняется для определения уровня АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, оценки наличия и активности синдромов цитолиза и холестаза.*

- Рекомендуется определение РНК ВГD (качественный тест) в сыворотке крови 2 раза в год или по показаниям с целью контроля эффективности лечения и исключения рецидивов [7,8,28,38].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1)

- Рекомендуется у пациентов с положительным результатом РНК ВГD (качественный тест) определение РНК ВГD (количественный тест) в сыворотке крови для контроля эффективности лечения – выявления снижения уровня РНК ВГD $\geq 2 \log_{10}$ МЕ/мл по сравнению с исходным уровнем и исключения рецидивов [8,28,38].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1).

- Рекомендуется определение уровня альфа-фетопротеина 1 раз в год для исключения ГЦК [7,16].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

На этапе постановки диагноза:

- Рекомендуется выполнение неинвазивной диагностики фиброза печени (эластометрия) для оценки стадии заболевания [7].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

- Рекомендуется у пациентов с болями в животе, рвотой «кофейной гущей» выполнение фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) для уточнения характера повреждения слизистой пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки [1,2,7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: эндоскопический осмотр выполняется для определения степени варикозного расширения вен пищевода, а также для наложения клипс и лигатур при кровотечении из вен пищевода или его профилактики у пациентов с циррозом печени; при нетяжелом общем состоянии пациента рекомендуется проводить амбулаторно с использованием местной аппликационной анестезии; возможно проведение в условиях седации, что требует предварительной консультации и сопровождения анестезиолога.

- Рекомендуется выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства для оценки состояния печени и селезенки, желудочно-кишечного тракта [1,2,7].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства проводится для диагностики увеличения и изменения структуры печени, увеличения селезенки, увеличения диаметра сосудов системы воротной вены, наличия асцита, исключения сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что может иметь значение в определении стадии заболевания и тактики лечения.

- Рекомендуется проведение компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости в нативном режиме и с

контрастным усилением при выявлении очагового образования печени и селезенки, при неопределенных или противоречивых данных УЗИ органов брюшной полости для уточнения выявленной патологии [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

На этапе диспансерного наблюдения:

- Рекомендуется выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства 1 раз в год для контроля развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [7].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

- Рекомендуется выполнение неинвазивной диагностики фиброза печени (эластометрия) 1 раз в год для динамической оценки степени выраженности фиброза печени [7].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

- Рекомендуется у пациентов с выраженным фиброзом печени выполнение ФЭГДС 1 раз в год у пациентов для выявления портальной гипертензии, динамической оценки степени выраженности варикозного расширения вен пищевода и желудка [7].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

- Рекомендуется проведение КТ или МРТ органов брюшной полости в нативном режиме и с контрастным усилением при выявлении очагового образования печени и селезенки, при неопределенных или противоречивых данных УЗИ органов брюшной полости для выявления ГЦК [7].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

2.5 Иные диагностические исследования

На этапе обследования перед проведением лечения:

- Рекомендуется проведение консультаций специалистов – эндокринолога, офтальмолога, психиатра, гастроэнтеролога – при планировании лечения пегИФН.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется проведение биопсии печени (пункционной, краевой, трансюгулярной) для оценки активности печеночного процесса и выраженности фиброза, выявления ГЦК, других заболеваний печени [1,2,7].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: пункционная биопсия печени (ПБП) позволяет оценить выраженность некротовоспалительных изменений и фиброза, может проводиться в динамике с целью оценки прогрессирования поражения печени, позволяет выявить другие сопутствующие заболевания печени (стеатогепатит, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и др.).

3. Лечение, включая медикаментозное и немедикаментозное, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

На выбор тактики лечения оказывают влияние следующие факторы:

- клиническая форма болезни;
- тяжесть заболевания;
- степень выраженности фиброза печени;
- молекулярно-генетическая и молекулярно-биологическая характеристика ВГД;
- возраст больного;
- наличие и характер осложнений;
- доступность и возможность выполнения лечения в соответствии с необходимым видом оказания медицинской помощи.

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Этиотропное (противовирусное) лечение

Показания к началу противовирусной терапии:

1. Наличие репликации ВГД (РНК ВГД в сыворотке крови)
 2. Согласие пациента на проведении противовирусной терапии
 3. Отрицательный тест на беременность
 4. Отсутствие противопоказаний к лекарственным препаратам.
- Рекомендуется лечение булевиртидом в виде монотерапии или в комбинации с пегИФН (у пациентов, не имеющих противопоказаний к пегИФН и непереносимости пегИФН), в том числе у пациентов с компенсированным

циррозом печени, для достижения вирусологического и биохимического ответа, комбинированного вирусологического и биохимического ответа, серологического ответа со стороны HBsAg (при комбинации с пегИФН) [28,22,17,11,8,31,9, 21, 35].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии:

Монотерапия:

булевертид 2 мг 1 раз в день подкожно (п/к) в течение 48 недель, далее продолжение лечения под контролем показателей ответа на лечение, учитывая достижение целей лечения гепатита D

Комбинированная терапия:

булевертид 2 мг 1 раз в день п/к в течение 48 недель

+

*пэгинтерферон альфа-2a** 180 мкг 1 раз в неделю п/к в течение 48 недель,*

или

*#пэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к в течение 48 недель,*

или

*#цепэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к в течение 48 недель,*

далее продолжение комбинированной терапии под контролем показателей ответа на лечение, учитывая достижение целей лечения гепатита D

- Рекомендуется лечение пегИФН (монотерапия, при невозможности осуществления комбинированной терапии с булевертидом), в том числе при компенсированном циррозе печени, для достижения вирусологического и биохимического ответа [34,36].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии:

*пэгинтерферон альфа-2a** 180 мкг 1 раз в неделю п/к в течение 48 недель,*

или

*#пэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к в течение 48 недель,*

или

*#цепэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к в течение 48 недель.*

3.1.2 Патогенетическое лечение

- Рекомендуется обязательное проведение базисной терапии независимо от тяжести течения заболевания для восстановления нарушенных функций печени и профилактики осложнений [2,7].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

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 ХВГД по клиническим показаниям с учетом степени тяжести заболевания для купирования синдрома интоксикации [2,7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: дезинтоксикационная терапия направлена на купирование синдрома интоксикации, ее объем зависит от степени тяжести заболевания.

Метаболическая терапия влияет на обмен веществ в печени.

- Рекомендуется назначение средств метаболической терапии пациентам, в независимости от формы тяжести для улучшения тканевого обмена, стабилизации клеточных мембран [2,7].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: адеметионин** первые две недели внутривенно струйно в дозе 800–1600 мг ежедневно с последующим переходом на таблетки – по 2–4 таблетки в день, глицирризиновая кислота + фосфолипиды** по 2500 мг, предварительно растворив в 10 мл воды для инъекций внутривенно 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.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендуется назначение глицирризиновой кислоты в сочетании с фосфолипидами** пациентам, с отсутствием клинических и лабораторных признаков холестаза, с гепатопротекторной, мембраностабилизирующей целью [7].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: назначается глицирризиновая кислота + фосфолипиды^{**}: по 2500 мг, предварительно растворив в 10 мл воды для инъекций внутривенно 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.

- Рекомендуется пациентам с признаками печеночной энцефалопатии назначение орнитина с гипозотемической, дезинтоксикационной, гепатопротекторной целью [7].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: орнитин^{**} назначается до 8 ампул в сутки, предварительно растворив в 1000 мл инфузионного раствора; максимальная скорость внутривенного введения – 5 г/час.

- Рекомендуется назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты^{**} в комбинации с парентеральным введением адеметионина^{**} пациентам с продолжительной гипербилирубинемией и симптомами холестаза с антихолестатической и гепатопротективной целью [7].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

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 антигипоксантами и сорбентами (адеметионином и/или холестирамином). Длительность курса урсодезоксизолевой кислоты при выраженном холестатическом компоненте может достигать 2-3 мес.

- Рекомендуется назначение спазмолитиков пациентам с жалобами на ноющие боли в правом подреберье и при развитии холестаза для улучшения оттока желчи [7].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

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

- Рекомендована антибактериальная терапия пациентам с присоединением инфекционных бактериальных осложнений и сопутствующих заболеваний (холецистит, холангит, пневмония и др.) для санации очагов бактериальной инфекции [1,2,7].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: при выраженном холестатическом синдроме и длительной гипербилирубинемии всегда имеет место поражение желчевыводящих путей (холангит, холецистит, перихолецистит), требующие антибактериальной терапии: цефалоспорин (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.

- При наличии у пациентов лихорадки рекомендуется применение ибупрофена** в дозе 10 мг/кг с антипиретической целью [7].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: не чаще, чем через каждые 6 часов, для взрослых не более 3 г/сутки

- Рекомендуется проведение длительной диуретической терапии спиронолактоном пациентам с циррозом печени для купирования отечно-асцитического синдрома [7].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: назначается спиронолактон**(калийсберегающий диуретик), по 100-400 мг/сутки (доза подбирается индивидуально). В случае недостаточности эффекта антагонистов альдостерона показано дополнительное введение петлевых диуретиков – фуросемид** в начальной дозе 20-40 мг/сутки, максимально до 160 мг.

- Рекомендуется использование свежезамороженной плазмы пациентам с наличием геморрагического синдрома для коррекции гемостаза [7].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: при выраженной коагулопатии назначение 100 - 200 мл свежезамороженной плазмы.

Рекомендуется назначение витаминов, независимо от формы тяжести, для обеспечения суточной потребности [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

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 В (пиридоксин**, тиамин**).

Рекомендуется проведение терапии, направленной на нормализацию функции ЖКТ (профилактику запоров, борьбу с дисфункцией) для ежедневного опорожнения кишечника с целью выведения токсических веществ [7].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: в зависимости от клинической симптоматики используются как препараты, стимулирующие моторику ЖКТ – слабительные (лактолоза**30–60 мл/сутки внутрь, домперидон** 10 – 20 мг 2 раза в сутки внутрь, метоклопрамид** 20 мг 1-3 раза в сутки внутрь), так и энтеросорбенты (активированный уголь** 1-2 г – 3 или 4 р./сутки, смектит диоктаэдрический** по 1 пакетику 3 раза в сутки, растворяя его содержимое в 1/2 стакана воды, диоксид кремния коллоидный – средняя суточная доза у взрослых 0,1-0,2 г на 1 кг массы тела (6-12 г), принимается 3-4 р/сутки, растворить в 1/4-1/2 стакана воды). Длительность курса 3-5 дней при лечении больных необходимо следить за ежедневным опорожнением кишечника, доза лактулозы и других слабительных должна подбираться индивидуально таким образом, чтобы стул был ежедневно, оформленный или кашицеобразный.

3.1.3 Симптоматическое лечение

- При развитии гриппоподобного синдрома при введении интерферона рекомендуется назначение жаропонижающих средств, которые не влияют на эффективность терапии [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- При развитии интерферон-индуцированной лейкопении рекомендуется снижение дозы интерферона и/или назначение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов, назначение которых врачом выполняется на основании индивидуальных особенностей каждого пациента [7].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –3)

Комментарии: дозу пэгинтерферона рекомендуется снижать ступенчато: для пэгинтерферона-альфа-2а: 180 мкг/неделю – 135 мкг/неделю – 90 мкг/неделю; для пэгинтерферона-альфа-2b: 1,5 мг/кг/неделю – 1,0 мг/кг/неделю – 0,5 мг/кг/неделю. Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы назначают при уровне нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9$ клеток/л, чтобы попытаться сохранить высокую дозу интерферона. Доза гранулоцитарных колониестимулирующих факторов должна подбираться индивидуально. Поскольку в большинстве случаев первичные нарушения гемопоэза отсутствуют, для получения эффекта чаще всего достаточно низкой дозы (филграстим** 30 мг (30 млн МЕ) 1 р/неделю, молграмостим 350 мкг 1 р/неделю).

- При развитии интерферон-индуцированной тромбоцитопении рекомендуется снижение дозы интерферона [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

3.2 Хирургическое лечение

- При наличии стойких признаков декомпенсации функции печени рекомендуется проведение трансплантации печени [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: дообследование проводится в соответствии с протоколом ведения пациентов из листа ожидания в трансплантологическом центре.

- При наличии варикозного расширения вен пищевода рекомендуется рассмотреть возможность выполнения их эндоскопического лигирования [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: лигирование варикозно расширенных вен пищевода выполняется как с целью профилактики кровотечения, так и с целью его купирования.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

В настоящее время реабилитационные мероприятия не разработаны.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1 Диспансерное наблюдение

- Рекомендуется обязательное диспансерное наблюдение у врача-инфекциониста в медицинской организации по месту жительства или в территориальном специализированном центре [2,7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- После окончания ПВТ рекомендуется динамическое наблюдение инфекциониста с частотой обследования 1 раз в год [1,2,7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

5.2 Профилактика

Профилактика гепатита D должна проводиться комплексно в отношении источников вируса, путей и факторов передачи, а также восприимчивого населения, включая лиц групп риска [6,34].

5.2.1 Профилактика специфическая

- Рекомендуется проведение плановой вакцинации против вирусного гепатита В в рамках национального календаря профилактических прививок всем гражданам с целью предупреждения развития инфекции ВГD [18,32].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1).

Комментарии: стандартная схема вакцинации от гепатита В: 0-1-6 месяцев. Первую дозу вводят в роддоме, вторую – по достижению месячного возраста, третью – не раньше, чем через 5 месяцев (на 6 месяце жизни). Такая же схема используются для прививания детей старшего возраста и взрослых (вторую дозу вводят через месяц после первой, третью – через 5 месяцев). Основной принцип – придерживаться установленного интервала между дозами.

Детей из группы риска (наличие ХВГВ у матери или члена семьи, носительство ВГВ у матери, отсутствие обследования матери во время беременности, неблагополучная семья) вакцинируют по схеме: 0-1-2-12 месяцев.

Экстренная профилактика. Вакцины против гепатита В могут применяться в целях экстренной профилактики инфекции. Случаи рождения детей от матерей-носительниц вируса также рассматривается как показание к экстренной профилактике. Вакцина применяется либо в сочетании со специфическим иммуноглобулином, либо без него. В целях экстренной профилактики вакцинацию проводят по альтернативной схеме иммунизации: 0-1-2-12 мес.

Лица с повышенным риском инфицирования гепатитом В:

- *новорожденные от матерей – носителей HBsAg или больных острым гепатитом В в периоде родоразрешения – вводится 1 доза препарата (100 МЕ) в первые 12 часов после рождения одновременно с вакциной против гепатита В, но в разные участки тела (в дальнейшем дети подлежат прививке вакциной гепатита В в возрасте 1, 2 и 12 месяцев);*
- *лица, не привитые ранее против гепатита В или лица, у которых вакцинация не закончена, или в случае, когда уровень HBsAb ниже защитного (<10 МЕ/л), после случайных заражений в результате контакта с инфицированным материалом (при инъекциях, стоматологических манипуляциях, переливании крови, попадании брызг инфицированного материала в рот или глаза и т.п.) – препарат вводят из расчета 0,1 мл/кг массы как можно раньше после контакта (по возможности в течение 24-48 ч.): одновременно (в этот же день) следует начать вакцинацию против гепатита В по схеме 0-1-2-12 мес. или продолжить начатый курс.*
- *лица, относящиеся к группам высокого риска инфицирования вирусом гепатита В (пациенты центров хронического гемодиализа, больные, страдающие различными заболеваниями, которые по жизненным показаниям получают частые трансфузии крови и ее препаратов, контактные в очагах гепатита В и др.) – не привитым против гепатита В иммуноглобулин вводят до начала процедуры – гемодиализа, переливания крови и ее препаратов и др.; детям до 10 лет – 100 МЕ, детям старше 10 лет и взрослым – из расчета 0,1 мл/кг массы; одновременно с введением иммуноглобулина следует начать курс вакцинации против гепатита В по укороченной схеме – 3 аппликации вакцины с интервалом 1 месяц; через 12 месяцев после начала иммунизации вводится 4-ая дополнительная доза вакцины; первая доза вакцины вводится одновременно с иммуноглобулином, но в разные участки тела.*

- Рекомендуется проведение вакцинации против вирусного гепатита А (ГА) пациентам с отсутствием в крови антител к вирусу ГА (ВГА) для предотвращения микст-инфицирования [6,7].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1).

***Комментарии:** проводится с помощью вакцин против ГА, которые представляют собой инактивированный ВГА, адсорбированный на гидроокиси алюминия. Почти у 100% людей в течение одного месяца после введения одной дозы вакцины развиваются защитные уровни антител к вирусу. Даже в случае воздействия вируса одна доза вакцины способна защитить провакцинированного человека, если ее аппликация проведена в течение двух недель после контакта с вирусом. Для формирования длительного и устойчивого иммунитета (20 и более лет) производители рекомендуют вводить две дозы вакцины с интервалом от 6 месяцев до 6 лет. Как правило, схема вакцинации включает в себя две внутримышечные инъекции. Некоторые производители вакцин против ГА предлагают считать второе введение вакцины не составной частью схемы вакцинации, а бустерным введением препарата, определяющим длительное сохранение анти-ВГА у привитого.*

5.2.2 Профилактика неспецифическая

- Рекомендуется активное выявление источников инфекции (обследование лиц, подверженных повышенному риску инфицирования и/или имеющие особую эпидемиологическую значимость) [2,6].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендована профилактика искусственного механизма передачи (переливание крови только по жизненным показаниям, обоснованность инвазивных методов обследования, использовании одноразового инструментария, строгое соблюдение режимов обработки медицинского инструментария и оборудования, использование защитных средств медработниками) [2,6,20].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется лечение больных ХВГД, направленное на эрадикацию возбудителя [8, 9,11,17,20-22,31,33,35].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для экстренной госпитализации [7]:

- кровотечения;
- боли в животе;
- появление желтухи;
- головная боль с нарушением сознания.

Показания для плановой госпитализации [7]:

- начало противовирусной терапии (ПВТ) ХВГД;
- побочные эффекты в результате ПВТ ХВГД;
- длительно удерживающаяся гипертермия;
- обострение хронических заболеваний;
- снижение гематологических показателей ниже допустимых;
- выполнение пункционной биопсии печени (по необходимости);
- тяжелые внепеченочные проявления ХВГД;
- декомпенсированный цирроз печени в исходе ХВГД.

Форма помощи

Несмотря на планирование проведения диагностических и лечебных мероприятий пациентам при ХВГД, помощь носит неотложный характер. Отсрочка начала ПВТ или нарушение сроков проведения этапов лечения приводит к снижению показателей общей и безрецидивной выживаемости у этих пациентов и утяжеляет прогноз у конкретного больного.

Условия оказания медицинских услуг

Проведения диагностических мероприятий на этапе постановки диагноза и в период ПВТ может осуществляться в условиях специализированного инфекционного стационара в амбулаторном режиме или режиме дневного стационара. В случае развития значимых нежелательных явлений пациент переводится на стационарное лечение.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Факторы, наличие которых увеличивает риск развития печеночной недостаточности и летального исхода [2,7]:

- микст-инфицирование гепатотропными вирусами и вирусом иммунодефицита человека;
- соматическая патология – язвенная болезнь, сахарный диабет, заболевания крови;
- инфекция – одонтогенная, тонзиллогенная, туберкулез;
- алкоголизм, наркомания и токсикомания;
- лекарственные токсические гепатиты;
- иммунодефицитные состояния;
- алиментарная дистрофия, несбалансированное питание;
- трансплантация печени

Отрицательно влияют на исход ПВТ [2,7]:

1. развитие нежелательных явлений лечения, требующих снижения дозы противовирусных препаратов;
2. нарушение пациентом режима приема противовирусных препаратов;
3. развитие нежелательных явлений, требующих проведения медикаментозной коррекции или прерывания курса ПВТ.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
Этап постановки диагноза			
1	Выполнен клинический анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы и тромбоцитов; общий анализ мочи; биохимический анализ крови: общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, креатинин; протеинограмма; ПТИ	1	А
2	Выполнено определение антител к ВГД (HDVAb)	1	А
3	Выполнено молекулярно-биологическое исследование ВГД: РНК ВГД (качественный тест), РНК ВГД (количественный тест – при положительном результате качественного теста и планируемой ПВТ)	1	А
4	Выполнено УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства	1	А
5	Выполнена ПБП или неинвазивная диагностика фиброза печени (эластометрия, ФиброТест, ФиброМетр)	1	А
6	Выполнена ФЭГДС	3	В
7	Выполнено КТ или МРТ органов брюшной полости в нативном режиме и с контрастным усилением у пациентов с выраженным фиброзом печени при подозрении на очаговое образование	3	В
Этап обследования перед началом ПВТ			
1	Выполнено определение аутоантител для выявления противопоказаний к пегИФН	5	С
2	Выполнено дополнительное определение показателей функции щитовидной железы для выявления противопоказаний к пегИФН	5	С
33	Выполнено определение показаний и противопоказаний к проведению ПВТ	1	А
5	Выполнен выбор оптимального режима ПВТ	1	А
Этап проведения ПВТ			
1	После 2 недель ПВТ выполнен клинический анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы и тромбоцитов; биохимический анализ крови: общий билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, креатинин, ПТИ.	1	А
2	Через 4 недели ПВТ и в дальнейшем каждые 4 недели лечения выполнены клинический анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы; общий анализ мочи; биохимический анализ крови: общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, креатинин; протеинограмма (при наличии цирроза печени); ПТИ; по показаниям при развитии нежелательных явлений	1	А
3	Каждые 12 недель ПВТ с применением пегИФН определены антинуклеарные антитела, выполнен контроль функции щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный	5	С

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
	тироксин); по показаниям – при развитии нежелательных явлений		
4	Выполнено определение РНК ВГД (качественный тест) и РНК ВГД (количественный тест – при положительном результате качественного теста) при проведении ПВТ через 6 и 12 месяцев от начала лечения	1	A
5	Выполнена оценка нежелательных явлений при проведении ПВТ	1	A
6	Проведена коррекция нежелательных явлений при проведении ПВТ	1	A
Этап обследования после завершения ПВТ (6 месяцев)			
1	Выполнен клинический анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы и тромбоцитов; общий анализ мочи; биохимический анализ крови: общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, креатинин; протеинограмма; ПТИ	1	A
2	Выполнено молекулярно-биологическое исследование РНК ВГД (качественный тест), РНК ВГД (количественный тест при положительном результате качественного теста)	1	A
	Выполнено определение HBsAg и HBsAb в сыворотке крови	1	A
3	Выполнено определение антинуклеарных антител, оценена функция щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный тироксин) при проведении ПВТ с применением пегИФН	5	C
4	В случае отсутствия эффекта от проводимой терапии проведение биопсии печени		
Этап патогенетической терапии			
1	Выполнен клинический анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы; общий анализ мочи; биохимический анализ крови: общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, холестерин, мочевины, креатинин; протеинограмм; ПТИ	1	A
2	Выполнено УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства	2	A
3	Выполнена ФЭГДС	3	B
4	Выполнено лигирование варикозно расширенных вен пищевода	1	A
5	Назначена патогенетическая и симптоматическая терапия	4	C
Этап диспансерного наблюдения			
1	Выполнен клинический анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы; общий анализ мочи; биохимический анализ крови: общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, холестерин, мочевины, креатинин; протеинограмма; ПТИ (2 раза в год)	1	A
2	Выполнено молекулярно-биологическое исследование ВГД: РНК ВГД (качественный тест), РНК ВГД (количественный тест – при положительном результате качественного теста) (2 раза в	1	A

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
	год)		
3	Выполнено определение уровня альфа-фетопротеина (1 раз в год)	1	А
4	Выполнено УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (1 раз в год)	2	А
5	Выполнена неинвазивная диагностика фиброза печени (эластометрия, ФиброТест, ФиброМетр) (1 раз в год)	1	А
6	Выполнена ФЭГДС (1 раз в год)	3	В
7	Выполнена КТ или МРТ органов брюшной полости в нативном режиме и с контрастным усилением при подозрении на очаговое образование печени (1 раз в год)	3	В
	Назначена патогенетическая и симптоматическая терапия	4	С

Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. М.: ГЭОТАРМедиа, 2010; 288 с.
2. Блохина Н.П. Автореферат дис.. докт. мед. наук. Хронический гепатит Дельта. (клиника, диагностика, лечение): Москва, 1989; 48 с.
3. Исаева О.В., Кюрегян К.К. Вирусный гепатит дельта: недооценная угроза. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2019; 8, 2(29): 72-79.
4. Кожанова Т.В., Ильченко Л.Ю., Михайлов М.И. Гепатит дельта: этиология, клиника, диагностика, терапия. *Архивъ внутренней медицины*. 2014; 5: 21-8.
5. Кожанова Т. В., Ильченко Л. Ю., Михайлов М.И. Вирусный гепатит дельта. Существует ли в Российской Федерации проблема дельта-инфекции? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; 112: 4–12.
6. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М. ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. 2003; 383 с.
7. Ющук Н.Д. *Инфекционные болезни: национальное руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; 1104 с.
8. Asselah T., Loureiro D., Tout I. et al. Future treatments for hepatitis delta virus infection. *Liver Int*. 2020; 40, suppl 1: 54-60.
9. Blank A., Markert C., Hohmann N. et al. First-in-human application of the novel hepatitis B and hepatitis D virus entry inhibitor myrcludex B. *J Hepatol*. 2016; 65: 483-9.
10. Chen H., Shen D., Ji D. et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2018; 68: 381–2.
11. Da B., Heller T., Koh C. Hepatitis D infection: from initial discovery to current investigational therapies. *Gastroenterology Report*. 2019; 7(4): 231–45.
12. Delfino C., Eirin M., Berini C. et al. HDAG-L variants in covert hepatitis D and HBV occult infection among Amerindians of Argentina: new insights. *J Clin Virol*. 2012; 54: 223–228.
13. Do A., Reau N. Chronic Viral Hepatitis: Current Management and Future Directions. *Hepatology Communications*. 2020; 4: 329-41.
14. Farci P., Niro G. Clinical features of hepatitis D. *Semin Liver Dis*. 2012; 32: 228–236.
15. Fattovich G., Giustina G., Christensen E. et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut*. 2000; 46: 420–6.
16. Galle P., Forner A., Llovet J. et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepato*. 2018; 69: 182–236.
17. Gilman C, Heller T, Koh C. Chronic hepatitis delta: A state-of-the-art review and new therapies. *World J Gastroenterol*. 2019; 25: 4567-795.

18. Goyal A., Murray J. The impact of vaccination and antiviral therapy on hepatitis B and hepatitis D epidemiology. *PLoS ONE*. 2014; 9: e110143.
19. Isaeva O.V., Ilchenko L.Yu., Kozhanova T.V. et al. Current epidemiology of hepatitis delta in the Russian Federation APASL Single Topic Conference Delta Hepatitis June 27-28, 2019 Baku, Azerbaijan. Poster.
20. Kamili S., Drobeniuc J., Mixson-Hayden, Kodani M. Delta hepatitis – toward improved diagnostics. *Hepatology*, 2011; 66: 1716-8.
21. Li W., Urban S. Entry of hepatitis B and hepatitis D virus into hepatocytes: Basic insights and clinical implications. *J Hepatol*. 2016; 64(1 Suppl): S32-S40.
22. Mentha N., Clement S., Negro F., Alfaiate D. A review on hepatitis D: from virology to new therapies. *J Adv Res*. 2019; 17: 3-15.
23. Miao Z., Zhang S., Ou X. et al. Estimating the global prevalence, disease progression and clinical outcome of hepatitis delta virus infection. *J Inf Dis*. 2019; DOI: 10.1093/infdis/jiz633.
24. Rizzetto M., Canese M.G., Aricò S. et al., Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut*. 1977;18:997–1003.
25. Rizzetto M. Targeting Hepatitis D. *Semin Liver Dis*. 2018; 38(1): 66-72.
26. Romeo R., Foglieni B., Casazza G. et al. High serum levels of HDV RNA are predictors of cirrhosis and liver cancer in patients with chronic hepatitis delta. *PLoS ONE*. 2014; 9: e92062.
27. Sarin S., Kumar M., Lau G. et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016; 10: 1-98.
28. Shah P., Choudhry S., Reyes K. et al. An update on the management of chronic hepatitis D. *Gastroenterol Report*. 2019; 7: 396–402.
29. Su C., Huang Y., Huo T. et al. Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1625–35.
30. Terrault N., Lok A., McMahon B. et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology*. 2018; 67: 1560-99.
31. Urban S., Bartenschlager R., Kubitz R., Zoulim F. Strategies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes. *Gastroenterology*. 2014; 147: 48-64.
32. Vlachogiannakos J., Papatheodoridis G. New epidemiology of hepatitis delta. *Liver International*. 2020; 40 (Suppl. 1): 48–53.
33. Wedemeyer H., Schöneweis K., Bogomolov P. et al. Final results of a multicenter, open-label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of myrcludex B in combination with PEG-interferon Alpha 2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection. *J Hepatol*. 2019; 70: e81.

34. Wedemeyer H., Yurdaydin C., Hardtke S. et al. HIDIT-II study team. Peginterferon alfa-2a plus tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D (HIDIT-II): a randomised, placebo controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2019; 19: 275-86.
35. Wedemeyer H., Bogomolov P., Blank A. et. al. Final results of a multicenter open-label phase 2b clinical trial to assess safety and efficacy of Myrcludex B in combination with tenofovir in patients with chronic HBV/HDV infection. *J Hepatol.* 2018; 68: S3 (GS-005).
36. Wranke A., Serrano B., Heidrich B. et al. Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. *Hepatology.* 2017; 65: 414-25.
37. Yan H., Zhong G., Xu G. et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *Elife.* 2012; 1: e00049.
38. Yurdaydin C., Abbas Z., Buti M. et al. (on behalf of the Hepatitis Delta International Network – HDIN). Treating chronic hepatitis delta: the need for surrogate markers of treatment efficacy. *J Hepatol.* 2019; 70: 1008-15.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Ильченко Л.Ю. - д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; в.н.с. лаборатории вирусных гепатитов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Федерального агентства научных организаций России;
2. Исаева О.В. – к.б.н., в.н.с. научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в.н.с. лаборатории вирусных гепатитов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Федерального агентства научных организаций России; старший преподаватель кафедры вирусологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
3. Малинникова Е.Ю. - д.м.н., доцент, заведующая кафедрой вирусологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный инфекционист Российской Федерации
4. Михайлов М.И. - член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией вирусных гепатитов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Федерального агентства научных организаций России; научный руководитель научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

5. Новак К.Е. - к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

6. Эсауленко Е.В. - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Все члены рабочей группы являются членами Некоммерческого партнерства «Национального общества инфекционистов» («НОИ»).

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врач-инфекционист;
2. врач-терапевт;
3. врач-гастроэнтеролог;
4. врач общей практики;
5. студенты высших медицинских учебных заведений, ординаторы, аспиранты.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

Определение уровней достоверности доказательств и убедительности рекомендаций для диагностических вмешательств

Таблица П1. Уровни достоверности доказательности для диагностических вмешательств

УДД	Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Общепринятым стандартом клинического исследования (КИ) диагностических вмешательств является одномоментный дизайн исследования, в котором к каждому включённому пациенту параллельно и в одинаковых условиях применяются исследуемый диагностический метод и референсный метод, являющийся «золотым стандартом» диагностики изучаемого заболевания или состояния, при этом исследуемый и референсный методы должны применяться независимо друг от друга (т.е. исследуемый метод не может быть частью референсного) и должны интерпретироваться исследователем без знания результатов применения другого метода (рекомендуется использовать ослепление).

Таблица П1. Шкала определения УУР для диагностических вмешательств

УУР	Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5
А	Однозначная (сильная) рекомендация (все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Примечание: УУР – уровень убедительности рекомендаций; УДД - уровень достоверности доказательств.

Таблица П3. Возможные комбинации УДД и УУР для диагностических вмешательств

УУР	Расшифровка	
1=Наиболее достоверные доказательства: систематические обзоры исследований с контролем референсным методом	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	А
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	В
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	С
2=Отдельные исследования с контролем референсным методом	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	А
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	В
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	С
3=Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом не являющимися	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	В
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	С

независимым от исследуемого метода		
4=Несравнительные исследования, описание клинического случая		С
5=Наименее достоверные доказательства: имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов		С

*Если оценивается одно КИ, то данное условие не учитывается

Определение уровня достоверности доказательств и убедительности рекомендаций для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств

Таблица П4 – Уровни достоверности доказательности для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств

УДД	Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и системные обзоры исследований любого дизайна за исключением рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнения экспертов

Таблица П5 – Шкала определения уровни убедительности рекомендаций для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств

УР	Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5
	Однозначная (сильная) рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
	Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Клинические рекомендации обновляются каждые 3 года.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

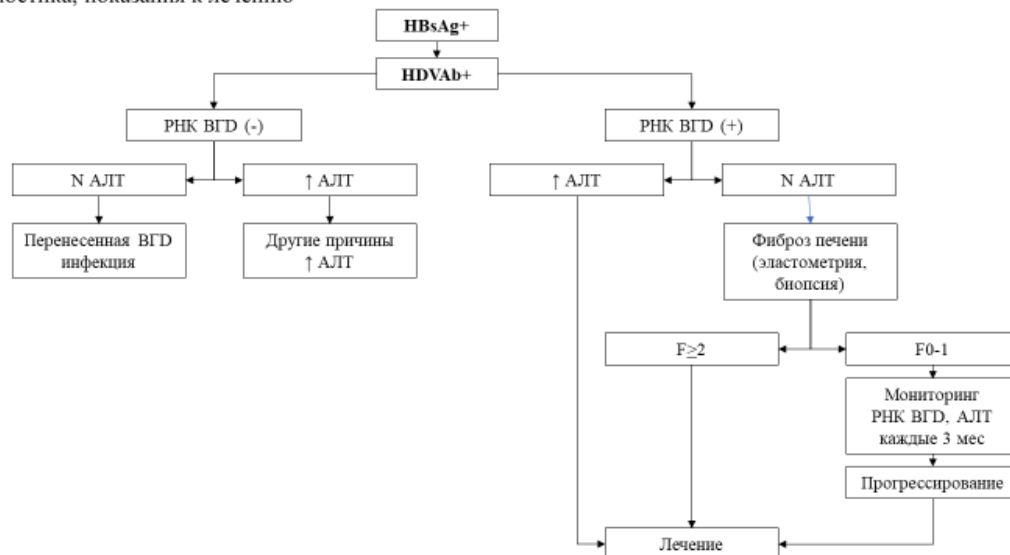
1. Приказ Минздрава России от 31.10.2012 № 560н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология»;
2. Приказ Минздрава России от 7 июля 2015 г. N 422ан "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи";
3. Постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке и условиях признания лица инвалидом» от 20 февраля 2006гю №95 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 07.04.2008 № 247, от 30.12.2009 № 1121, от 06.02.2012 №89, от 16.04.2012 № 318, от 04.09.2012 № 882). Изменения, которые вносятся в Правила признания лица инвалидом, утвержденные Постановлением Правительства Российской Федерации от 7 апреля 2008г. № 24;
4. Приказ Министерства Здравоохранения и Социального развития Российской Федерации от 17 декабря 2015 г. № 1024н «О классификации и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы»;
5. Федеральный закон от 9 декабря 2010г. № 351-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О ветеранах» и статьи 11 и 11.1 Федерального закона «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации»;
6. Порядок выплаты компенсации за самостоятельно приобретенное инвалидом техническое средство реабилитации и (или) оказанную услугу, включая порядок определения ее размера и порядок информирования граждан о размере указанной компенсации (Приказ Минздравсоцразвития России №57н от 31 января 2011г.);
7. Право пациента на набор социальных услуг проистекает из статей 6.1 и 6.2 Федерального Закона от 17.07.1990 178-ФЗ (в ред. Федеральных законов от 08.12.2010 №345-ФЗ, от 345-ФЗ, от 01.07.2011 № 169ФЗ, от 28.07.2012 № 133-ФЗ, от 25.12.2012 №258-ФЗ, от 07.05.2013 №99-ФЗ, от 07.05.2013 №104-ФЗ, от 02.07.2013 №185-ФЗ, от 25.11.2013 №317-ФЗ) «О государственной социальной помощи», в которых говорится, что право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг имеют различные категории граждан (п.п.9), стб.1.);

8. Методические указания МУЗ.1.2792-10 «Эпидемиологический надзор за гепатитом В», Москва, 2011; 48 с.;
9. Методические указания «МУ 3.1.2837-11. 3.1. Профилактика инфекционных болезней. Кишечные инфекции. Эпидемиологический надзор и профилактика вирусного гепатита А.» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 28.01.2011);
10. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2825-10 "Профилактика вирусного гепатита А" (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 30 декабря 2010 г. N 190).

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

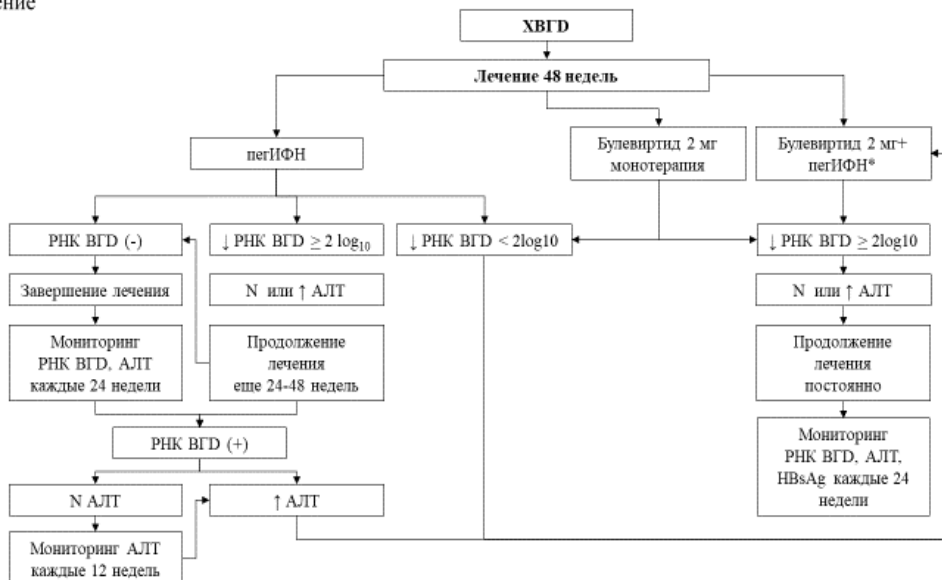
ХВГД

Диагностика, показания к лечению



ХВГД

Лечение



Приложение В. Информация для пациента

Гепатит D – это болезнь печени, вызываемая вирусом гепатита D (ВГD), для размножения которого необходим вирус гепатита В (ВГВ). Заражение вирусом гепатита D происходит только в присутствии вируса гепатита В.

Распространенность гепатита D

Не менее 5% людей с хронической инфекцией ВГВ также инфицированы ВГD. Это только приблизительная цифра, поскольку многие страны не ведут учета распространенности гепатита D.

Пути передачи вируса гепатита D

Для вируса гепатита D характерно заражение через кожу и слизистые оболочки при контакте с инфицированными кровью или другими биологическими жидкостями. Это может произойти при переливании крови, применении нестерильных медицинских инструментов при повторном использовании, употреблении инъекционных наркотиков, от инфицированной матери ребенку в родах, при незащищенных половых контактах и при близких внутрисемейных контактах.

Группы риска заражения вирусом гепатита D

- Пациенты с хронической инфекцией ВГВ – наиболее подвержены риску заражения
- Лица, не имеющие иммунитета к вирусу гепатита В (естественного, после перенесенного острого гепатита В, или приобретенного, после вакцинации против гепатита В)
- Лица, употребляющие инъекционные наркотики, использующие нестерильные шприцы
- Лица с рискованным половым поведением (имеющие беспорядочные, случайные половые контакты)
- Пациенты, получающие переливания крови
- Члены семьи и лица, проживающие в постоянном контакте с пациентом
- Новорожденные от инфицированных матерей (заражение в родах)
- Медицинские работники

Сообщение о диагнозе близким людям

В связи с тем, что в обществе сформировались определенные стереотипы, пациенты часто сталкиваются с незаслуженным отчуждением и фобиями со стороны окружающих.

Важно сообщить о заболевании близким людям для информирования о возможных путях передачи вируса и мерах по предотвращению заражения.

Пациенты не обязаны информировать о своем статусе работодателя, однако в случае необходимости медицинских или косметологических манипуляций лучше сообщить о заболевании медицинскому персоналу.

Меры предосторожности для предупреждения заражения близких людей

После подтверждения диагноза рекомендуется незамедлительно провести вакцинацию против гепатита В лицам, не имеющим иммунитета к ВГВ (естественного или приобретённого) – после формирования иммунитета против ВГВ вероятность заражения обоими вирусами (ВГВ и ВГD) исчезает.

Членам семьи необходимо не пользоваться общими предметами с пациентами, такими как зубная щетка, бритвенный станок, маникюрные ножницы.

Если пациент порезался и ему требуется помощь в обработке раны, для оказания помощи оказывающему помощь необходимо надеть перчатки во избежание контакта с кровью.

Все мелкие ранки и порезы пациента должны быть закрыты пластырем.

Если пациент должен получать инъекционное лечение, необходимо пользоваться одноразовыми стерильными шприцами, а иглы и предметы со следами крови после инъекции выбрасывать в мусор с соблюдением мер предосторожности для предотвращения случайных травм посторонних лиц – сразу после использования помещать их в прочный контейнер, стойкий к протечкам и прокалываниям, при необходимости хранить контейнер плотно закрытым, в недоступном для детей и других лиц месте.

Лечение

Лечение гепатита D может замедлить прогрессирование заболевания, его нужно начинать сразу после установления диагноза и проводить длительно (постоянно).

Профилактика

Единственным способом предотвращения заражения ВГD здоровых лиц является вакцина против гепатита В, однако вакцина против гепатита В не обеспечивает защиты от ВГD тех, кто уже инфицирован ВГВ.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Критерии токсичности

Таблица ПЗ. Критерии токсичности

(Международное Общество Детских Онкологов (SIOP)).

Показатель	0 степень	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Нефротоксичность					
Мочевина крови	1,25 N*	1,26-2,5 N	2,6-5 N	5,1-10 N	>10N
Креатинин крови	N	< 1,5 N	1,5-3 N	3,1-6 N	> 6N
Протеинурия	нет	<3 г/л	3-10 г/л	> 10 г/л	нефротоксич. синдром
Гематурия	нет	кровь в моче микроскопически	кровь в моче макроскопически	сгустки крови	требуется переливание препаратов крови
Гепатотоксичность					
Билирубин	1,25 N	1,26-2,25 N	2,6-5 N	5,1-10 N	10 N
Трансаминазы	1,25 N	1,26-2,5 N	2,6-5 N	5,1-10 N	10 N
Щелочная фосфатаза	1,25 N	1,26-2,5 N	2,6-5 N	5,1-10 N	10 N
Функция легких					
Жизненная емкость, снижение на	норма	10-20%	21-35%	35-50%	>50%
pO ₂ , артериальная	>90	80-89	65-79	50-64	<49
Функциональные признаки	норма	тахипное	одышка	Одышка при нормальной активности требуется O ₂	ИВЛ
Гастроинтестинальная токсичность					
Стоматит (состояние слизистых обл. рта)	нет	раздражение, гиперемия	гиперемия/ воспаление, изъязвления, возможность принимать твердую пищу	язвы, возможность принимать только жидкую пищу	питание per os не представляется возможным
Тошнота и рвота	нет	тошнота	рвота 2-5 раз	рвота 6-10 раз	неукротимая рвота более 10 раз
Задержка стула	нет	незначительная	задержка стула до 48 часов	признаки динамической непроходимости 96 часов, ответ на стимуляцию в течение 72 часов	динамическая непроходимость 96 часов
Боли в животе	нет	не требуют	умеренные,	выраженные,	госпитализация,

		лечения	терапия	терапия	седация
Диарея	нет	преходящая, менее 2 раз/день	более 2 раз /день	нестерпимая требующая коррекции	геморрагическая обезвоживание
Нейротоксичность					
Изменение схихики и поведения	возбужде ние	преходящая вялость	сонливость (менее 50 % дневного времени)	сонливость (более 50% дневного времени)	кома
Периферические еврологические асстройства	нет	парастезии и понижение сухожильных рефлексов	Тяжелые парастезии и легкая мышечная слабость	парастезии и/или значительная утрата движения	паралич
Мозжечковые арушения	нет	легкая дискоордина ция	интенционн ый тремор, дисметрия, скандирован ная речь, нистагм	двигательная атаксия	мозжечковый некроз
Общемозговые	нет	ступор/ возбу ждение	сопор	судороги, психоз (галлюцинаци и)	кома, судороги
Боли (связанные олько с введением итостатиков) по шкале боли 0-10	нет 0	до 2 баллов	3-5 баллов	6-9 баллов	некупирующ- аяся 10 баллов
Сердечно-сосудистая токсичность					
Ритм	N	асимптомати ческое, транзиторно е нарушение	возвратное, персистирую щее нарушение	нарушение ритма, требующее коррекции	гипотензия, желудочковая тахикардия. фибрилляция
Перикардит		асимптомат. выпот	перикардит	дренирование	тампонада
Фракция укорочения (ЭХО- КГ)	30	24-30	20-24	20	-
АД систолическое	N	10	20	30	40
АД иастолическое	N	5	10	15	20
Кожная токсичность					
Реакции и оражение кожи	нет	эритема	сухое шелушение кожи	мокнущие сыпи	эксфолиативный дерматит, некрозы
Выпадение волос	нет	минимально е облысение	умеренное очаговое облысение	полное обратимое облысение	необратимая алопеция
Геморрагический синдром					
	нет	петехии	умеренная кровопотеря , требующая 1-2	большая кровопотеря, требующая 3-4 трансфузии	4 и более трансфузии

			трансфузии за курс		
Температура тела					
	N	38 °С	38-40 °С 24 часа	выше 40 °С 24 часа	40 °С более 24 часов
Гематологическая токсичность					
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	>4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	<1,0
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	норма	75,0 - норма	50,0-74,9	25,0-49,9	<25,0
Гемоглобин, гр/дл	норма	10,0 - норма	8,0-10,0	6,5-7,9	< 6,5

*N-нормальное значение показателя, принятое в лаборатории лечебного учреждения

Приложение Г2. Оценка степени тяжести цирроза печени по шкале Child-Pugh

Оцениваемые параметры	Число баллов, в зависимости от значения параметра		
	1 балл	2 балла	3 балла
Асцит	отсутствует	мягкий, легко поддаётся лечению	напряжённый, плохо контролируемый
Общий билирубин плазмы, мкмоль/л (мг/дл)	<34 (<2)	34–50 (2–3)	>50 (>3)
Альбумин плазмы крови, г	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Печеночная энцефалопатия	отсутствует	степень I–II (лёгкая, терапевтически контролируемая)	степень III–IV (тяжёлая, плохо контролируемая)
Протромбиновый индекс (ПТИ), % или протромбиновое время (ПВ), с или международное нормализованное отношение (МНО)	>60 или 1–4 или <1,70	40–60 или 4–6 или 1,71–2,20	<40 или >6 или >2,20

Баллы выставляются в зависимости от значения каждого из параметров от 1 до 3, после чего суммируются:

класс А (Child-Pugh А): 5 – 6 баллов

класс В (Child-Pugh В): 7 – 9 баллов

класс С (Child-Pugh С): 10 – 15 баллов

Оценка выживаемости больных циррозом печени на основе классификации по шкале Child-Pugh

Класс по Child-Pugh	Баллы	Годичная выживаемость, %	Двухлетняя выживаемость, %
А	5–6	100	85
В	7–9	81	57
С	10–15	45	35

Приложение Г3. Стадии фиброза печени по шкалам KNODELL, ISHAK, METAVIR

Баллы	KNODELL	ISHAK	METAVIR
0	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует
1	Фиброзное расширение портальных трактов	Фиброзное расширение портальных трактов с или без коротких фиброзных септ	Звездчатое расширение портальных трактов без образования септ
2	Расширение портальных трактов + портопортальные септы	Фиброзное расширение большинства портальных трактов с или без коротких фиброзных септ	Расширение портальных трактов с единичными портопортальными септами
3	Мостовидный фиброз – портопортальные или портоцентральные септы	Фиброзное расширение большинства портальных трактов с единичными мостовидными портопортальными септами	Многочисленные портоцентральные септы без цирроза
4	Цирроз	Фиброзное расширение портальных трактов с выраженными мостовидными портопортальными и портоцентральными септами	Цирроз
5	-	Выраженный мостовидный фиброз с единичными узлами (неполный цирроз)	-
6	-	Цирроз, вероятный или достоверный	-

Приложение Г4. Схема назначения лекарственных препаратов

ПВТ с использованием булевиртида (монотерапия)
• булевиртид 2 мг 1 раз в день подкожно (п/к) в течение 48 недель, далее продолжение лечения под контролем показателей ответа на лечение, учитывая достижение целей лечения гепатита D
ПВТ с использованием комбинации булевиртида и пегИФН
• булевиртид 2 мг 1 раз в день п/к в течение 48 недель + пэгинтерферон альфа-2а** 180 мкг 1 раз в неделю п/к в течение 48 недель, или #пэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к в течение 48 недель, или #цепэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к в течение 48 недель, далее продолжение комбинированного лечения под контролем показателей ответа на лечение, учитывая достижение целей лечения гепатита D
ПВТ с использованием пегИФН (монотерапия)
• пэгинтерферон альфа-2а** 180 мкг 1 раз в неделю п/к в течение 48 недель, или #пэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к в течение 48 недель, или #цепэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к в течение 48 недель

Булевиртид (монотерапия и комбинированная терапия с пегИФН) более предпочтителен по сравнению пегИФН (монотерапия) вследствие более высоких статистически значимых показателей вирусологического и биохимического ответа и ответа HBsAg (при комбинированной терапии булевиртид + пегИФН).

Необходимо проведение клинических исследований для определения долгосрочной эффективности монотерапии булевиртидом.

Приложение Г5. Современная стратегия лечения хронического гепатита D [33]

Особенности	Булевиртид (монотерапия)	Булевиртид (комбинированная терапия с пегИФН)	ПегИФН (монотерапия)
Путь введения	Подкожно 1 р в день	Подкожно булевиртид 1 р в день, пегИФН 1 р в нед	Подкожно 1 р в нед
Длительность лечения	48 недель, далее продолжение лечения под контролем показателей ответа на лечение, учитывая достижение целей лечения гепатита D	48 недель, далее продолжение лечения под контролем показателей ответа на лечение, учитывая достижение целей лечения гепатита D	48 недель, увеличение до 96 недель не сопровождается повышением эффективности
Переносимость	Хорошая	Удовлетворительная	Удовлетворительная
Противопоказания	Декомпенсированный ЦП (В, С по Чайлд- Пью)	Декомпенсированный ЦП (В, С по Чайлд- Пью)	Декомпенсированный ЦП (В, С по Чайлд- Пью), аутоиммунные заболевания
Вирусологический ответ 48 нед	2/15*	9/15*	2/15*
Снижение вирусной нагрузки (Me), log ₁₀ ME/мл по сравнению с исходным уровнем	2,84	3,62	1,14
Нормализация АЛТ	4/15*	4/15*	10/15*
Ответ HBsAg (неопределяемый уровень)	0/15*	3/15*	0/15*

Цит. по *Wedemeyer H., Schöneweis K., Bogomolov P. et al. Final results of a multicenter, open-label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of myrcludex B in combination with PEG-interferon Alpha 2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection. J Hepatol. 2019; 70: e81.*

* (данные представлены в абсолютных числах)

Приложение Г6. Схема мониторинга лабораторных показателей при проведении ПВТ булевиртидом

Показатели		Сроки от начала ПВТ
Клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и тромбоцитов		Через 2 недели, далее каждые 4 недели
Биохимический анализ крови (общий билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, креатинин, общий белок, альбумин, ПТИ)		Через 2 недели, далее каждые 4 недели (протеинограмма – при циррозе печени)
Определение HBsAg, количественный тест		Через 24 и 48 недель
Молекулярно-биологическое исследование – определение РНК ВГD	Качественный тест	Через 24 и 48 недель
	Количественный тест	Через 24 и 48 недель (при положительном результате качественного теста)

Приложение Г7. Схема мониторинга лабораторных показателей при проведении ПВТ с использованием пегИФН (моно- и комбинированная терапия)

Показатели		Сроки от начала ПВТ
Клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и тромбоцитов		Через 2 недели, далее каждые 4 недели
Биохимический анализ крови (общий билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, креатинин, общий белок, альбумин, ПТИ)		Через 2 недели, далее каждые 4 недели (протеинограмма – при циррозе печени)
Определение HBsAg, количественный тест		Через 24 и 48 недель
Молекулярно-биологическое исследование – определение РНК ВГД	Качественный тест	Через 24 и 48 недель
	Количественный тест	Через 24 и 48 недель (при положительном результате качественного теста)
Определение антител к пероксидазе, гладкой мускулатуре, микросомам печени и почек, антинуклеарных антител		Через 12, 24, 36 и 48 недель
Определение показателей функции щитовидной железы (ТТГ, свободный тироксин)		Через 12, 24, 36 и 48 недель
Определение HBsAg и HBsAb		Через 48 недель (при комбинированной терапии булевиртид + пегИФН)