

## **Клинические рекомендации – Хронический вирусный гепатит D (ХВГD) у взрослых – 2021-2022-2023 (14.09.2021) – Утверждены Минздравом РФ**

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: B18.0

Год утверждения (частота пересмотра): 2021

Возрастная категория: Взрослые

Год окончания действия: 2023

ID: 673

По состоянию на 14.09.2021 на сайте МЗ РФ

### **Разработчик клинической рекомендации**

- Некоммерческое партнерство "Национальное научное общество инфекционистов"

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

### **Список сокращений**

ВГА – вирус гепатита А

ВГВ – вирус гепатита В

ВГD – вирус гепатита D

ДНК ВГВ – дезоксирибонуклеиновая кислота вируса гепатита В

МНО – международное нормализованное отношение

РНК ВГD – рибонуклеиновая кислота вируса гепатита D

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ХВГВ – хронический вирусный гепатит В

ХВГD – хронический вирусный гепатит D

УДД – уровень достоверности доказательств

УУР – уровень убедительности рекомендаций

ХВГВ – хронический вирусный гепатит В

ХВГD – хронический вирусный гепатит D

anti-HDV – антитела к вирусу гепатита D

HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В

HBeAg – e-антиген вируса гепатита В

### **Термины и определения**

Клинические рекомендации (протокол ведения) – нормативный документ системы стандартизации в здравоохранении, определяющий требования к выполнению медицинской помощи пациенту 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) на 2 и более  $\log_{10}$  МЕ/мл или до неопределяемого уровня по сравнению с исходным уровнем во время лечения, через 6 месяцев после завершения лечения и при дальнейшем наблюдении [9].

Биохимический ответ – нормализация или снижение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы по сравнению с исходным уровнем, во время лечения и после завершения лечения [9].

Комбинированный вирусологический и биохимический ответ – снижение РНК ВГD на 2 и более  $\log_{10}$  МЕ/мл по сравнению с исходным уровнем или до неопределяемого уровня (если исходный уровень < 100 МЕ/мл) и нормализация АЛТ в конце лечения, через 6 месяцев после завершения лечения и при дальнейшем наблюдении [9].

Серологический ответ – снижение уровня и исчезновение поверхностного антигена (HBsAg) вируса гепатита В в крови, в том числе с образованием антител к поверхностному антигену вируса гепатита В (HBsAg-сероконверсией), во время лечения и после завершения лечения [9].

## **1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)**

### **1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Хронический вирусный гепатит D (ХВГD) – заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита D у лиц с наличием в крови поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg-позитивных лиц), продолжающееся более 6 месяцев, проявляющееся морфологически воспалительными, некротическими и фибротическими изменениями ткани печени различной степени тяжести [1-5, 10].

### **1.2. 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 В (вируса-помощника), требующим наличия поверхностного антигена вируса гепатита В (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 [10].

Проникновение ВГD в клетку осуществляется путем присоединения белка оболочки, представляющего собой так называемый крупный поверхностный антиген вируса гепатита В (L-HBsAg), к рецептору на базолатеральной мембране гепатоцитов – натрий-таурохолат котранспортному полипептиду, белку-транспортеру солей желчных кислот, являющемуся рецептором входа ВГD в клетку [11, 12].

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 [10].

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 [2-5].

### **1.3. 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 [6].

Частота выявления антител к вирусу гепатита D в крови среди HBsAg-положительных 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 тест-систем 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-положительных лиц) [13-15].

Точная распространенность ХВГD в России неизвестна, поскольку пациенты с ВГD инфекцией не подлежат обязательной регистрации в отличие от пациентов с гепатитом С и В. Существуют области с высокой распространенностью ВГD (эндемичные зоны), такие как Республика Тыва (до 47% среди HBsAg-положительных лиц), Республика Саха (Якутия) (до 35%), Республика Дагестан (до 15%) [2-7].

Распространенность устойчива вследствие миграции населения из эндемичных зон в не эндемичные, роста инфицирования лиц, использующих внутривенное введение наркотиков (38% среди HBsAg-положительных лиц) и лиц с рискованным половым поведением (17%), продолжающегося внутрисемейного заражения в эндемичных очагах [13].

Заболевание часто диагностируется на поздней стадии (цирроза печени) в связи с отсутствием повсеместного целенаправленного выявления антител к вирусу гепатита D в крови среди HBsAg-положительных пациентов; около 2/3 пациентов не осведомлены о своем статусе инфицирования [6].

### **1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

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

### **1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

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 синдрома цитолиза:

- без цитолиза;
- низкая активность;
- умеренная активность;
- высокая активность.

По наличию осложнений:

- без осложнений;
- с наличием осложнений.

### **1.6. 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 fulminantное течение ВГD инфекции [10, 15].

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 ВГВ и низкий уровень РНК ВГD (3% пациентов) [16].

ХВГD – наиболее тяжелая форма хронического вирусного гепатита, угрожающая жизни пациентов, характеризуется преимущественно быстро 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), 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 aminotрансфераз 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 [15, 17, 18].

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

### **Критерии установления заболевания или состояния (ХВГD)**

- Наличие поверхностного антигена (HBsAg) вируса гепатита В в крови
- Наличие антител к вирусу гепатита D (Hepatitis D virus) в крови
- РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови методом ПЦР
- Клинические и лабораторные симптомы и синдромы поражения печени в течение 6 и более месяцев

- Рекомендуется у всех лиц с наличием поверхностного антигена (HBsAg) вируса гепатита В в крови определение антител к вирусу гепатита D (Hepatitis D virus) в крови независимо от уровня ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus), активности аминотрансфераз в крови, наличия симптомов [19-22].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

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 (в течение 6 месяцев после переливания компонентов крови и трансплантации);
- персонал медицинских организаций;
- пациенты центров и отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно-сосудистой и легочной хирургии, гематологии;
- пациенты перед плановыми хирургическими вмешательствами, проведением химиотерапии;
- пациенты наркологических и кожно-венерологических диспансеров, кабинетов, стационаров;
- опекаемые и персонал учреждений с круглосуточным пребыванием детей или взрослых;
- контактные лица в очагах острого и хронического гепатита D;
- лица, относящиеся к группам риска по заражению ВГD (лица, мигрировавшие из эндемичных регионов по ВГD, 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;
- доноры крови (ее компонентов), органов и тканей, спермы;
- дети в возрасте до 12 месяцев, рожденные от инфицированных ВГВ матерей;
- пациенты с иммунодефицитом (с ВИЧ-инфекцией, с онкологическими заболеваниями, на гемодиализе, на лечении иммунодепрессантами и др.);
- пациенты, имеющие заболевание печени неясной этиологии (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования).

### **2.1. Жалобы и анамнез**

- Рекомендуется у всех пациентов с подозрением на ХВГD выявление в анамнезе перенесенной инфекции ВГВ и ВГD (у пациентов и их родственников), факторов риска заражения ВГD (парентеральные вмешательства, переливание крови или ее компонентов, операции, нанесение татуировок, пирсинг; случайные половые контакты, частая смена

половых партнеров) – для определения источника инфекции, путей и факторов передачи инфекции, длительности инфицирования [13, 14].

Уровень достоверности доказательств 2, уровень убедительности рекомендаций В.

- Рекомендуется у всех пациентов с подозрением на ХВГD выявление в анамнезе эпизодов желтухи, проявлений портальной гипертензии и печеночной недостаточности (в том числе отечно-асцитического и геморрагического синдромов) для оценки тяжести заболевания и осложнений [1].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

## 2.2. Физикальное обследование

- Этапы постановки диагноза, обследования перед лечением, проведения лечения, диспансерного наблюдения:

- Рекомендуется у всех пациентов с подозрением на ХВГD выявление желтушного окрашивания кожи и слизистых оболочек, определение размеров (увеличение или уменьшение) и консистенции печени и селезенки при пальпации, признаков печеночной недостаточности (энцефалопатии, асцита, периферических отеков, гидроторакса, геморрагического синдрома) – для оценки тяжести заболевания и осложнений [1].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

## 2.3. Лабораторные диагностические исследования

- Этап постановки диагноза:

- Рекомендуется всем пациентам с ХВГD Общий (клинический) анализ крови развернутый (с исследованием лейкоцитарной формулы и тромбоцитов) для оценки тяжести заболевания, выявления осложнений [1].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

- Рекомендуется всем пациентам с ХВГD Общий (клинический) анализ мочи для исключения внепеченочных проявлений заболевания (вовлечения почек) [1].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

- Рекомендуется всем пациентам с ХВГD Исследование уровня общего билирубина в крови, Исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови, Исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного) в крови, Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, Определение активности щелочной фосфатазы в крови, Определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, Анализ крови биохимический общетерапевтический, Исследование уровня альбумина в крови, Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, Определение международного нормализованного отношения (МНО) для оценки наличия и выраженности печеночных симптомов и синдромов [1].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

Комментарий: оценка гипербилирубинемии, синдромов цитолиза (активность аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы), холестаза (активность щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы), печеночной недостаточности (альбумин, протромбиновое (тромбопластиновое) время в крови или в плазме, международное нормализованное отношение), оценка степени тяжести цирроза печени по Чайлд-Пью.

- Рекомендуется всем пациентам с ХВГD Определение антител к вирусу гепатита D (Hepatitis D virus) в крови для подтверждения этиологии заболевания [10, 19-22].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

- Рекомендуется пациентам с ХВГD с положительным результатом Определения антител к вирусу гепатита D (Hepatitis D virus) в крови Определения РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование, для диагностики фазы инфекционного процесса [9, 10, 19-22].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

- Рекомендуется пациентам с ХВГD с положительным результатом Определения РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови методом ПЦР, качественного исследования, которым планируется проведение этиотропного (противовирусного) лечения Определения РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование (при наличии) для последующего контроля эффективности лечения [9, 10].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

- Рекомендуется пациентам с ХВГD с циррозом печени исследование уровня альфа-фетопротеина в крови для оценки риска развития гепатоцеллюлярной карциномы [19-23].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

Этап перед началом этиотропного (противовирусного) лечения:

- Рекомендуется пациентам с ХВГD перед началом этиотропного (противовирусного) лечения с применением интерферонов Определения содержания антител к антигенам микросом в крови, Определения содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену в крови, Исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови, Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови для выявления противопоказаний к лечению, контроля безопасности лечения [1].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

Этап проведения этиотропного (противовирусного) лечения:

- Рекомендуется пациентам с ХВГD, получающим этиотропное (противовирусное) лечение, через 2 недели от начала лечения и далее каждые 4 недели лечения (или чаще по показаниям) Общий (клинический) анализ крови развернутый (с исследованием лейкоцитарной формулы и тромбоцитов) для контроля безопасности лечения [1].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

Комментарий: выявление лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении.

- Рекомендуется пациентам с ХВГD, получающим этиотропное (противовирусное) лечение, через 2 недели от начала лечения и далее каждые 4 недели лечения (или чаще по показаниям) Исследование уровня альбумина в крови, Исследование уровня общего билирубина в крови, Исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови, Исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного) в крови, Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, Определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, Определение активности щелочной фосфатазы в крови, Анализ крови биохимический общетерапевтический для контроля эффективности и безопасности лечения [1].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

- Рекомендуется пациентам с ХВГД, получающим лечение интерферонами, каждые 12 недель лечения (или чаще по показаниям) Исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови, Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, Определение содержания антител к антигенам микросом в крови, Определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену для выявления возможных нежелательных явлений интерферонов [1].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

- Рекомендуется пациентам с ХВГД, получающим этиотропное (противовирусное) лечение, через 24 и 48 недель лечения Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование, для подтверждения вирусологического ответа на лечение [8, 9, 10].

Уровень достоверности доказательств 2, уровень убедительности рекомендаций В.

Комментарий: выявление исчезновения РНК ВГД.

- Рекомендуется пациентам с ХВГД, получающим этиотропное (противовирусное) лечение, с положительным результатом Определения РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови методом ПЦР, качественного исследования, Определения РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование (при наличии) для подтверждения вирусологического ответа на лечение [8, 9, 10].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

Комментарий: выявление снижения уровня РНК ВГД на 2 и более  $\log_{10}$  МЕ/мл по сравнению с исходным уровнем.

- Рекомендуется пациентам с ХВГД, получающим этиотропное (противовирусное) лечение, через 48 недель лечения Определение поверхностного антигена (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, Определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови для подтверждения серологического ответа на лечение – исчезновения HBsAg и образования антител к HBsAg в крови (HBsAg-сероконверсии) [8, 9, 10].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

- Рекомендуется пациентам с ХВГД, которым планируется отмена этиотропного (противовирусного) лечения, проведение мониторинга возможной реактивации ВГД и ВГВ в связи с отменой лечения и повышения активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови для определения дальнейшей тактики лечения [8, 10].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

Комментарий: определение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, ДНК ВГВ (количественный тест), РНК ВГД (качественный тест, количественный тест при наличии) в крови; при повышении активности аминотрансфераз в связи с реактивацией вирусов назначение этиотропного (противовирусного) лечения ХВГВ или ХВГД по показаниям.

Этап после завершения этиотропного (противовирусного) лечения:

- Рекомендуется пациентам с ХВГД, завершившим этиотропное (противовирусное) лечение, через 24 недели после завершения лечения Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование, для подтверждения вирусологического ответа на лечение – исчезновения РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus), исключения рецидива у пациентов, ответивших на лечение [1, 8, 9, 10].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.



- Рекомендуется пациентам с ХВГD, завершившим этиотропное (противовирусное) лечение, через 24 недели после завершения лечения Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, для подтверждения биохимического ответа на лечение – снижения или нормализации активности аминотрансфераз по сравнению с исходным уровнем [1, 8, 9, 10].

Уровень достоверности доказательств С, уровень убедительности рекомендаций 5.

- Рекомендуется пациентам с ХВГD, завершившим этиотропное (противовирусное) лечение, через 24 недели после завершения лечения Определение поверхностного антигена (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, Определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови для подтверждения серологического ответа на лечение – исчезновения HBsAg и образования антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В в крови (HBsAg-сероконверсии) [8, 9, 10].

Уровень достоверности доказательств С, уровень убедительности рекомендаций 5.

Этап диспансерного наблюдения:

- Рекомендуется пациентам с ХВГD 2 раза в год Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы в крови с целью контроля течения заболевания [1, 9, 10].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

- Рекомендуется пациентам с ХВГD 2 раза в год Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование с целью контроля течения заболевания, исключения рецидива у пациентов, ответивших на этиотропное (противовирусное) лечение [1, 9, 10].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

- Рекомендуется пациентам с ХВГD с циррозом печени определение уровня альфа-фетопротеина в крови 1 раз в год для оценки риска развития гепатоцеллюлярной карциномы [19-23].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

## 2.4. Инструментальные диагностические исследования

Этап постановки диагноза:

- Рекомендуется пациентам с ХВГD ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) для оценки стадии заболевания [1].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

- Рекомендуется пациентам с ХВГD Эластометрия печени для оценки стадии заболевания [1].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

- Рекомендуется пациентам с ХВГD с циррозом печени Эзофагогастроскопия для оценки варикозного расширения вен пищевода [1].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

Комментарии: возможно амбулаторное проведение с использованием местной аппликационной анестезии; при необходимости – консультация и сопровождение врача-

анестезиолога-реаниматолога.

- Рекомендуется пациентам с ХВГD при подозрении на очаговое образование печени Компьютерная томография или Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости для уточнения характера изменений [1].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

Этап диспансерного наблюдения:

- Рекомендуется пациентам с ХВГD Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) 1 раз в год для мониторинга развития осложнений [1].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

- Рекомендуется пациентам с ХВГD Эластометрия печени 1 раз в год для динамической оценки степени фиброза печени [1].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

- Рекомендуется пациентам с ХВГD с варикозным расширением вен пищевода Эзофагогастроскопия 1 раз в год или чаще по показаниям для оценки варикозного расширения вен в динамике [1].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

- Рекомендуется пациентам с ХВГD при подозрении на очаговое образование печени Компьютерная томография или Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости для выявления гепатоцеллюлярной карциномы [1].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

## **2.5. Иные диагностические исследования**

Этап обследования перед проведением этиотропного (противовирусного) лечения:

- Рекомендуется пациентам с ХВГD, которым планируется лечение интерферонами, консультации специалистов – врача-эндокринолога, врача-офтальмолога, врача психиатра – для контроля безопасности лечения [1].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

- Рекомендуется пациентам с ХВГD проведение биопсии печени для оценки активности печеночного процесса и выраженности фиброза, дифференциальной диагностики с другими заболеваниями печени [1].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

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

- На выбор тактики лечения оказывают влияние следующие факторы:

- молекулярно-биологическая характеристика ВГD;
- наличие противопоказаний к лечению (возраст, декомпенсация заболевания печени);
- доступность лечения.

### 3.1. Консервативное лечение

#### 3.1.1. Этиотропное (противовирусное) лечение

- Показания к началу этиотропного (противовирусного) лечения:
- Наличие репликации ВГД (РНК ВГД в крови)
- Согласие пациента на проведение противовирусной терапии
- Отрицательный тест на беременность
- Отсутствие противопоказаний к препаратам

- Рекомендуется пациентам с ХВГД, в том числе с компенсированным циррозом печени (класс А по шкале Чайлд-Пью), не имеющим противопоказаний к интерферонам и непереносимости интерферонов, лечение булевиридом в комбинации с интерферонами для достижения вирусологического и биохимического ответа, комбинированного вирусологического и биохимического ответа, серологического ответа [8, 33, 34].

Уровень достоверности доказательств 2, уровень убедительности рекомендаций В.

- Рекомендуется пациентам с ХВГД, в том числе с компенсированным циррозом печени (класс А по шкале Чайлд-Пью), имеющим противопоказания к интерферонам и непереносимость интерферонов, лечение булевиридом в виде монотерапии для достижения вирусологического и биохимического ответа, комбинированного вирусологического и биохимического ответа [8, 24-34].

Уровень достоверности доказательств 2, уровень убедительности рекомендаций В.

Комментарии:

Монотерапия:

Булевирид\*\* 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:

Булевирид\*\* 2 мг 1 раз в день п/к в течение 48 недель +

#Пэгинтерферон альфа-2а (40 кДа)\*\* 180 мкг 1 раз в неделю п/к в течение 48 недель [33-34],

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 ХВГД применение нуклеозидов – ингибиторов обратной транскриптазы (тенофовир\*\*, тенофовира алафенамид\*\*, энтекавир\*\*) с целью лечения ХВГД в связи с неэффективностью. Применение нуклеозидов – ингибиторов обратной транскриптазы (тенофовир\*\*, тенофовира алафенамид\*\*, энтекавир\*\*) у пациентов с ХВГД рекомендуется только с целью лечения ХВГД при наличии показаний к лечению ХВГД (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 ХВГД [10].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

### **3.1.2. Патогенетическое лечение**

- Рекомендуется пациентам с ХВГD щадящий режим и диета для восстановления или профилактики нарушений функций печени [1].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

Комментарии: ограничение избыточных физических нагрузок, диета с исключением алкоголя, ограничением жиров животного происхождения.

### **3.1.3. 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 [1, 35].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

- Рекомендуется пациентам с ХВГD с развитием интерферон-индуцированного гриппоподобного синдрома назначение антипиретиков [1, 35].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

- При лечении пациентов с ХВГD нет необходимости в обезболивании.

## **3.2. Хирургическое лечение**

- Рекомендуется пациентам с ХВГD со стойкой декомпенсацией функции печени трансплантация печени [10].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

Комментарий: дообследование проводится в трансплантологическом центре в соответствии с протоколом ведения пациентов, состоящих в листе ожидания.

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

Реабилитационные мероприятия не разработаны.

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

### **5.1. Диспансерное наблюдение**

- Рекомендуется пациентам с ХВГD диспансерное наблюдение врача-инфекциониста в медицинской организации по месту жительства или в территориальном специализированном центре [1].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

- Рекомендуется пациентам с ХВГD после завершения этиотропного (противовирусного) лечения динамическое наблюдение врача-инфекциониста с частотой обследования 1 раз в год [1].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

## 5.2. Профилактика

Профилактика гепатита D должна проводиться в отношении источников вируса, путей и факторов передачи, а также восприимчивого населения, включая группы риска [7, 13, 14, 39].

### 5.2.1. Профилактика специфическая

- Рекомендуется всем лицам вакцина для профилактики вирусного гепатита В\*\* в соответствии с национальным календарем профилактических прививок и календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям для предупреждения развития инфекции ВГD [7, 39].

Уровень достоверности доказательств 4, уровень убедительности рекомендаций С.

Комментарии:

Вакцина для профилактики вирусного гепатита В\*\*.

Стандартная схема вакцинации 0-1-6 месяцев: первую дозу вводят в роддоме, вторую – по достижении возраста 1 месяц, третью – не ранее, чем через 5 месяцев (на 6 месяце жизни). У детей старшего возраста и взрослых вторую дозу вводят через 1 месяц после первой, третью – через 5 месяцев, строго придерживаясь установленного интервала между дозами. У детей из групп риска (наличие ХВГВ у матери или члена семьи, наличие HBsAg у матери, отсутствие обследования матери во время беременности, неблагополучная семья) схема вакцинации 0-1-2-12 месяцев. При экстренной профилактике (в том числе у детей, рожденных от матерей с HBsAg) схема вакцинации 0-1-2-12 месяцев.

- Рекомендуется пациентам с ХВГD с отсутствием антител к вирусу гепатита А в сыворотке крови вакцина для профилактики вирусного гепатита А\*\* для предупреждения развития инфекции вирусом гепатита А [1].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

### 5.2.2. Профилактика неспецифическая

- Рекомендуется активное выявление источников инфекции (обследование лиц, подверженных повышенному риску инфицирования и/или имеющих эпидемиологическую значимость) [13, 14].

Уровень достоверности доказательств 2, уровень убедительности рекомендаций В.

- Рекомендуется профилактика искусственного механизма передачи (переливание крови по жизненным показаниям, обоснованность инвазивных методов обследования, использовании одноразового инструментария, строгое соблюдение режимов обработки медицинского инструментария и оборудования, использование защитных средств медработниками) [1].

Уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендаций С.

- Рекомендуется пациентам с ХВГD этиотропное (противовирусное) лечение, направленное на элиминацию ВГD [8, 24-34, 36-38].

Уровень достоверности доказательств 2, уровень убедительности рекомендаций В.

## 6. Организация оказания медицинской помощи

- Показания для экстренной госпитализации [1]:

- кровотечения,

- боли в животе,
  - желтуха,
  - нарушения сознания.
- 
- Показания для плановой госпитализации [1]:
  - начало этиотропного (противовирусного) лечения ХВГD,
  - побочные эффекты этиотропного (противовирусного) лечения ХВГD,
  - длительная гипертермия,
  - обострение хронических заболеваний,
  - снижение гематологических показателей ниже допустимых,
  - выполнение пункционной биопсии печени (при необходимости),
  - тяжелые внепеченочные проявления ХВГD,
  - декомпенсированный цирроз печени (классы В и С по Чайлд-Пью) в исходе ХВГD.

### **Форма помощи**

Проведение диагностических и лечебных мероприятий пациентам с ХВГD носит неотложный характер: нарушение сроков проведения этапов лечения, отсрочка начала этиотропного (противовирусного) лечения приводит к утяжелению прогноза.

### **Условия оказания медицинских услуг**

Проведения диагностических мероприятий на этапе постановки диагноза и в период этиотропного (противовирусного) лечения 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 риска развития печеночной недостаточности и смерти [1]:

- коинфекция (другие гепатотропные вирусы, вирус иммунодефицита человека);
- алкоголизм, наркомания, токсикомания;
- лекарственные поражения печени;
- сопутствующие хронические заболевания (сахарный диабет, заболевания крови, другие);
- иммунодефицитные состояния;
- алиментарная дистрофия.

Факторы, отрицательно влияющие на эффективность этиотропного (противовирусного) лечения [1]:

- развитие нежелательных явлений, требующих снижения дозы препаратов или прерывания лечения;
- нарушение режима приема препаратов.

## Критерии оценки качества медицинской помощи

| N                        | Критерии качества   | Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности рекомендаций |
|--------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Этап постановки диагноза |   |                                     |                                     |
| 1                        | Проведены Общий (клинический) анализ крови развернутый (с исследованием лейкоцитарной формулы и тромбоцитов), Общий (клинический) анализ мочи, Исследование уровня альбумина в крови, Исследование уровня общего билирубина в крови, Исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови, Исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного) в крови, Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, Определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, Определение активности щелочной фосфатазы в крови, Анализ крови биохимический общетерапевтический; Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, Определение международного нормализованного отношения (МНО) | 5                                   | C                                   |
| 2                        | Выполнено определение антител к вирусу гепатита D (Hepatitis D virus) в крови   | 5                                   | C                                   |
| 3                        | Выполнено Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование; при положительном результате качественного исследования и перед проведением этиотропного (противовирусного) лечения – Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование (при наличии)  | 5                                   | C                                   |
| 4                        | Выполнено определение уровня альфа-фетопротеина в крови у пациентов с циррозом печени   | 5                                   | C                                   |
| 5                        | Выполнено Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)   | 5                                   | C                                   |
| 6                        | Выполнена Эластометрия печени   | 5                                   | C                                   |
| 7                        | Выполнена Эзофагогастроскопия у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией   | 5                                   | C                                   |
| 8                        | Выполнена Компьютерная томография или Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости при подозрении на очаговое образование печени   | 5                                   | C                                   |

| Этап перед началом этиотропного (противовирусного) лечения |  |   |   |
|--|--|---|---|
| 1  | Выполнено перед лечением интерферонами Определение содержания антител к антигенам микросом в крови, Определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену, Исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови, Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ)   | 5 | С |
| Этап проведения этиотропного (противовирусного) лечения    |  |   |   |
| 1  | Выполнены через 2 недели от начала лечения и далее каждые 4 недели лечения (или чаще по показаниям) Общий (клинический) анализ крови развернутый (с исследованием лейкоцитарной формулы и тромбоцитов); Исследование уровня альбумина в крови, Исследование уровня общего билирубина в крови, Исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови, Исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного) в крови, Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, Определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, Определение активности щелочной фосфатазы в крови, Анализ крови биохимический общетерапевтический | 5 | С |
| 2  | Выполнено через каждые 12 недель лечения интерферонами Определение содержания антител к антигенам микросом в крови, Определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену, Исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови, Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови   | 5 | С |
| 3  | Выполнено через 24 и 48 недель лечения Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование; при положительном результате качественного исследования – Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование (при наличии)  | 2 | В |
| 4  | Выполнено через 48 недель лечения Определение поверхностного антигена (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, Определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови   | 2 | В |
| 5  | Выполнен мониторинг возможной реактивации ВГD и ВГВ при отмене лечения: Определение активности аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы, Определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование, Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование, при положительном результате  | 2 | В |



|   |  |   |   |
|---|--|---|---|
|   | качественного исследования – Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование (при наличии)  |   |   |
| Этап после завершения этиотропного (противовирусного) лечения |  |   |   |
| 1   | Выполнено через 24 недели после завершения лечения<br>Определение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови   | 2 | В |
| 2   | Выполнено через 24 недели после завершения лечения<br>Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование   | 2 | В |
| 3   | Выполнено через 24 недели после завершения лечения<br>Определение поверхностного антигена (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, Определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови | 2 | В |
| Этап диспансерного наблюдения                                 |  |   |   |
| 1   | Выполнено Определение активности аланинаминотрансферазы, Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови 2 раза в год  | 5 | С |
| 2   | Выполнено Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование 2 раза в год  | 5 | С |
| 3   | Выполнено Определение уровня альфа-фетопротеина в крови у пациентов с циррозом печени 1 раз в год  | 5 | С |
| 4   | Выполнено Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) 1 раз в год  | 5 | С |
| 5   | Выполнена Эластометрия печени 1 раз в год  | 5 | С |
| 6   | Выполнена Эзофагогастроскопия у пациентов с варикозным расширением вен пищевода 1 раз в год или чаще по показаниям   | 5 | С |
| 7   | Выполнена Компьютерная томография или Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости при подозрении на очаговое образование печени  | 5 | С |

### Список литературы

1. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. с соавт. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 368 с.
2. Кожанова Т.В., Ильченко Л.Ю., Михайлов М.И. Гепатит дельта: этиология, клиника, диагностика, терапия. Архивъ внутренней медицины, 2014, 5: 21-8.
3. 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.

4. Исаева О.В., Кюрегян К.К. Вирусный гепатит дельта: недооцененная угроза. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019, 8: 72-9.

5. Абдурахманов Д.Т., Есмембетов К.И., Никулкина Е.Н. с соавт. Хронический гепатит дельта: современное состояние проблемы и перспективы лечения. Клиническая фармакология и терапия, 2019, 28: 26-34.

6. Вирусные гепатиты – достижения и новые перспективы. Москва, 19-20 сентября 2019 г. Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, ООО "Гепатит инфо", ООО "Медфорум", 2019, 92 с.

7. Исаева О.В., Кожанова Т.В., Ильченко Л.Ю. с соавт. Влияние вакцинации против гепатита В на распространенность гепатита дельта в эндемичном регионе. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019, 8: 36-42.

8. Богомолов П.О., Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. с соавт. Эффективность и безопасность булевиртида в лечении хронического гепатита D – результаты рандомизированных контролируемых исследований. Инфекционные болезни, 2020, 18: 153-62.

9. Yurdaydin C., Abbas Z., Buti M. et al. (on behalf of the Hepatitis Delta International Network). Treating chronic hepatitis delta: the need for surrogate markers of treatment efficacy. J Hepatol, 2019, 70: 1008-15.

10. Mauss S., Berg T., Rockstroh J. et al. Hepatology – A clinical textbook. 10th edition, 2020, 365 p.

11. 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.

12. Urban S., Bartenschlager R., Kubitz R., Zoulim F. Strategies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes. Gastroenterology, 2014, 147: 48-64.

13. 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.

14. Vlachogiannakos J., Papatheodoridis G. New epidemiology of hepatitis delta. Liver International. 2020, 40 (Suppl. 1): 48-53.

15. Da B., Heller T., Koh C. Hepatitis D infection: from initial discovery to current investigational therapies. Gastroenterology Report, 2019, 7(4): 231-45.

16. Miao Z., Zhang S., Ou X. et al. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. J Infect Dis., 2020, 221: 1677-87.

17. 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.

18. Westbrook R., Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. J Hepatol, 2014, 61: S58 – 68.

19. 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.

20. Lampertico P., Agarwal K., Berg T. et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol, 2017, 67: 370-98.

21. 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.

22. Do A., Reau N. Chronic Viral Hepatitis: Current Management and Future Directions. Hepatology Communications, 2020, 4: 329-41.

23. Galle P., Forner A., Llovet J. et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol, 2018, 69: 182-236.

24. 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.

25. 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.

26. Shah P., Choudhry S., Reyes K. et al. An update on the management of chronic hepatitis D. *Gastroenterol Report*, 2019, 7: 396-402.

27. 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.

28. 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.

29. Asselah T., Loureiro D., Tout I. et al. Future treatments for hepatitis delta virus infection. *Liver Int*, 2020, 40, suppl 1: 54-60.

30. Bogomolov P., Alexandrov A., Voronkova N. et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. *J Hepatol*, 2016, 65: 490-8.

31. 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).

32. Wedemeyer H. et al. Clinical study report. A multicenter, open-label, randomized clinical study to assess efficacy and safety of 3 doses of Myrcludex B for 24 weeks in combination with Tenofovir compared to Tenofovir alone to suppress HBV replication in patients with chronic hepatitis D. Final version 1.0, 10.09.2019 г., 145 p.

33. Wedemeyer H., Sch neweis 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. Bogomolov P.O. et al. Clinical study report, groups A-D. A multicentre, open-label, randomized, comparative, parallel-arm phase II study to assess efficacy and safety of Myrcludex B in combination with peginterferon alfa-2a versus peginterferon alfa-2a alone in patients with chronic viral hepatitis B with delta-agent. Final version 1.0, 11.09.2019 г., 141 p.

35. Wranke A., Serrano B., Heidrich B. et al. Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. *Hepatology*, 2017, 65: 414-25.

36. Wedemeyer H., Yurdayd n C., Dalekos et al. HIDIT Study Group. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med*, 2011, 364: 322-31.

37. Heidrich B., Yurdayd n C., Kaba am G. et al. HIDIT-1 Study Group. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology*, 2014, 60: 87-97.

38. 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.

39. Goyal A., Murray J. The impact of vaccination and antiviral therapy on hepatitis B and hepatitis D epidemiology. *PLoS ONE*, 2014, 9: e110143.

Приложение А1

## **Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

1. Ильченко Л.Ю. – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.

Пирогова" 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; в.н.с. лаборатории моделирования иммунобиологических процессов с экспериментальной клиникой игрунковых обезьян Федерального государственного автономного научного учреждения "Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова" Российской академии наук;

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;

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;

7. Чуланов В.П. – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней медико-профилактического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе и инновационному развитию Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации;

8. Богомолов П.О. – к.м.н., руководитель отделения гепатологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского".

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2

## Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

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

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровням достоверности доказательств и убедительности рекомендаций.

Шкалы оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики, профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (диагностических, профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств) и шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Таблица П1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

| УДД | Расшифровка   |
|-----|---|
| 1.  | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа   |
| 2.  | Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа |
| 3.  | Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования             |
| 4.  | Несравнительные исследования, описание клинического случая  |

|    |  |
|----|--|
| 5. | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов |
|----|--|

Таблица П2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| УДД | Расшифровка  |
|-----|--|
| 1.  | Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа  |
| 2.  | Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические 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 мнение экспертов  |

Таблица П3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| УУР | Расшифровка   |
|-----|---|
| А   | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)                             |
| В   | Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)              |
| С   | 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 – не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам лечения при

наличии обоснованных дополнений/замечаний к утвержденным клиническим рекомендациям, не чаще 1 раза в год.

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 учетом следующих документов:

1. Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, <http://grls.rosminzdrav.ru>.

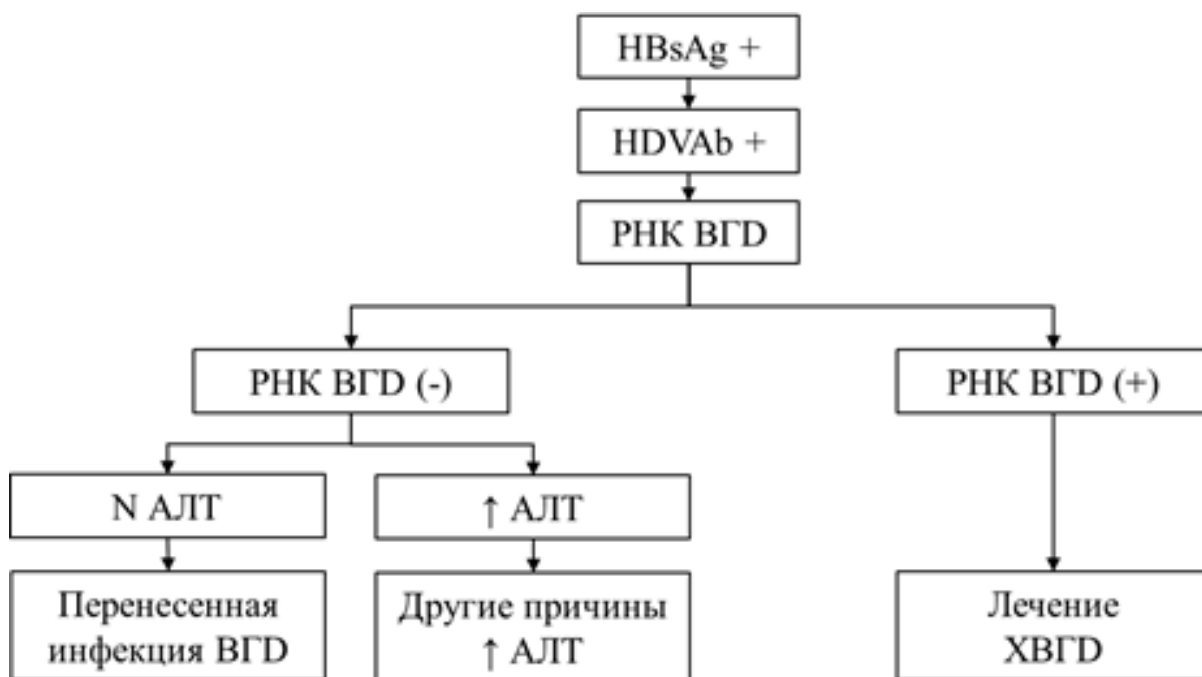
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 февраля 2019 г. N 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации" (с изменениями и дополнениями).

3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 октября 2017 г. N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг" (с изменениями и дополнениями).

Приложение Б

### **Алгоритмы действий врача**

#### **Диагностика, определение показаний к лечению**



## Лечение ХВГD



\*под контролем показателей ответа на лечение до достижения целей лечения гепатита D

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 приобретенного) – 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 при необходимости длительно.

## Профилактика

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

Приложение Г1-ГN

## Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1

### Шкала оценки степени тяжести цирроза печени по Чайлд-Пью (child-pugh classification)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Child CG, Turcotte JG (1964). "Surgery and portal hypertension". In Child CG (ed.). The liver and portal hypertension. Philadelphia: Saunders. pp. 50-64

Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R (1973). "Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices". The British Journal of Surgery. 60 (8): 646-9. doi:10.1002/bjs.1800600817. PMID 4541913.

Тип: шкала оценки

Назначение: шкала оценки степени тяжести цирроза печени

Содержание:

| Параметр                          | Число баллов |                              |                                    |
|-----------------------------------|--------------|------------------------------|------------------------------------|
|                                   | 1 балл       | 2 балла                      | 3 балла                            |
| Асцит                             | отсутствует  | мягкий, управляемый лечением | умеренный – тяжелый (рефрактерный) |
| Общий билирубин, мкмоль/л (мг/дл) | < 34 (< 2)   | 34-50 (2-3)                  | > 50 (> 3)                         |

| Альбумин, г/дл   | > 3,5                        | 2,8-3,5  | < 2,8   |
|--|------------------------------|--|---|
| Печеночная энцефалопатия   | отсутствует                  | степень 1: смена настроения, спутанность сознания, степень 2: неподобающее поведение, развивающийся ступор, сонливость | степень 3: выраженная спутанность сознания, ступор, степень 4: кома, отсутствие реакций |
| Протромбиновый индекс (ПТИ), %, Протромбиновое время (ПТВ), с, или Международное нормализованное отношение (МНО) | > 60% или < 4,0 с или < 1,70 | 40-60% или 4,0-6,0 с или 1,71-2,30   | < 40% или > 6,0 с или > 2,30  |

Баллы выставляются в зависимости от значения каждого из параметров от 1 до 3, далее суммируются.

Ключ:

Интерпретация результатов суммы баллов:

- 5-6 баллов: класс А по Чайлд-Пью,
- 7-9 баллов: класс В по Чайлд-Пью,
- 10-15 баллов: класс С по Чайлд-Пью

Приложение Г2

### Схема назначения лекарственных препаратов

|  |
|--|
| Этиотропное (противовирусное) лечение с использованием булевертида (монотерапия) [8]   |
| - Булевертид** 2 мг 1 раз в день п/к в течение 48 недель, далее продолжение лечения под контролем показателей ответа на лечение, учитывая достижение целей лечения гепатита D  |
| Этиотропное (противовирусное) лечение с использованием комбинации булевертида и интерферонов [8]   |
| - Булевертид** 2 мг 1 раз в день п/к в течение 48 недель + #Пэгинтерферон альфа-2а (40 кДа)** 180 мкг 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 |

Булевертид в виде монотерапии более предпочтителен по сравнению с интерферонами

в виде монотерапии ввиду более высоких статистически значимых показателей вирусологического и биохимического ответа.

Булевиридил в виде комбинированной терапии с интерферонами более предпочтителен по сравнению с интерферонами в виде монотерапии ввиду более высоких статистически значимых показателей вирусологического и серологического ответа со стороны HBsAg.

## Приложение Г3

### Этиотропное (противовирусное) лечение хронического вирусного гепатита D

|  | Булевиридил (монотерапия)   | Булевиридил + интерфероны (комбинированная терапия)  |
|--|---|--|
| Путь введения  | Подкожно, 1 р в день  | Подкожно, булевиридил 1 р в день, интерфероны 1 р в нед  |
| Длительность лечения   | 48 недель, далее при необходимости продолжение лечения под контролем показателей ответа на лечение до достижения целей лечения гепатита D |  |
| Вирусологический ответ, 48 недель лечения  | 60%   | 100%   |
| Снижение РНК ВГD, $\log_{10}$ МЕ/мл по сравнению с исходным уровнем, 48 недель лечения | 2,84  | 5,21   |
| Биохимический ответ (нормализация АЛТ), 48 недель лечения                              | 73%   | 27% (53% через 24 недели после завершения лечения)   |
| Серологический ответ со стороны HBsAg, 48 недель лечения                               | 0%  | Исчезновение HBsAg 20% (30,8% через 24 недели после завершения лечения)<br>HBsA-сероконверсия 13% (23,1% через 24 недели после завершения лечения) |

Приложение Г4

**Схема мониторинга лабораторных показателей при проведении этиотропного (противовирусного) лечения булевиридом**

| Показатели   |                                  | Сроки от начала лечения   |
|--|----------------------------------|---|
| Общий (клинический) анализ крови развернутый (с исследованием лейкоцитарной формулы и тромбоцитов)   |                                  | Через 2 недели, далее каждые 4 недели лечения                                   |
| Исследование уровня общего билирубина в крови, Исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови, Исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного) в крови, Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, Определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, Определение активности щелочной фосфатазы в крови, Исследование уровня альбумина в крови, Анализ крови биохимический общетерапевтический |                                  | Через 2 недели, далее каждые 4 недели лечения                                   |
| Определение РНК ВГД  | Качественный тест                | Через 24 и 48 недель лечения  |
|  | Количественный тест, при наличии | Через 24 и 48 недель лечения (при положительном результате качественного теста) |

Приложение Г5

**Схема мониторинга лабораторных показателей при проведении этиотропного (противовирусного) лечения булевиридом в комбинации с интерферонами**

| Показатели  |  | Сроки от начала лечения                       |
|---|--|---|
| Общий (клинический) анализ крови развернутый (с исследованием лейкоцитарной формулы и тромбоцитов)  |  | Через 2 недели, далее каждые 4 недели лечения |
| Исследование уровня общего билирубина в крови, Исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови, Исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного) в крови, Определение активности |  | Через 2 недели, далее каждые 4 недели лечения |

|   |                                  |   |
|---|----------------------------------|---|
| аспартатаминотрансферазы в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, Определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, Определение активности щелочной фосфатазы в крови, Исследование уровня альбумина в крови, Анализ крови биохимический общетерапевтический |                                  |   |
| Определение РНК ВГD   | Качественный тест                | Через 24 и 48 недель лечения  |
|   | Количественный тест, при наличии | Через 24 и 48 недель лечения (при положительном результате качественного теста) |
| Определение содержания антител к антигенам микросом в крови, Определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену в крови, Исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови, Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови                                   |                                  | Через 12, 24, 36 и 48 недель лечения  |
| Определение поверхностного антигена (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, Определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови  |                                  | Через 48 недель лечения   |

Новые, изданные в 2020-2021 гг. и официально утверждённые Минздравом РФ, клинические рекомендации (руководства, протоколы лечения) – на нашем сайте.

Интернет-ссылка:

[http://disuria.ru/load/zakonodatelstvo/klinicheskie\\_rekomendacii\\_protokolny\\_lechenija/54](http://disuria.ru/load/zakonodatelstvo/klinicheskie_rekomendacii_protokolny_lechenija/54).



Если где-то кем-то данный документ был ранее распечатан, данное изображение QR-кода поможет вам быстро перейти по ссылке с бумажной копии – в нём находится эта ссылка.