

Клинические рекомендации

Хронический вирусный гепатит D (ХВГD) у взрослых

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: B18.0. Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом

Возрастная группа: Взрослые

Год утверждения: 2024

Разработчики клинических рекомендаций:

- Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского
- Российская гастроэнтерологическая ассоциация
- Российское общество по изучению печени

Утверждены

_____ 202 г.
Председатель правления НАСИБ

_____ А.В.Горелов

Президент Российской
гастроэнтерологической ассоциации

_____ В.Т.Ивашкин

Вице-президент Российского общества по
изучению печени

_____ М.В.Маевская

Согласованы

Научно-практическим советом
Министерства Здравоохранения
Российской Федерации

_____ 202 г.

Оглавление

| | |
|---|----|
| Оглавление | 2 |
| Список сокращений..... | 5 |
| Термины и определения..... | 6 |
| 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) | 7 |
| 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..... | 7 |
| 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) | 7 |
| 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) | 8 |
| 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем | 9 |
| 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..... | 9 |
| 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..... | 9 |
| 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики..... | 10 |
| 2.1 Жалобы и анамнез..... | 11 |
| 2.2 Физикальное обследование | 11 |
| 2.3 Лабораторные диагностические исследования | 12 |
| Этап постановки диагноза | 12 |
| Этап перед началом этиотропного (противовирусного) лечения | 13 |
| Этап проведения этиотропного (противовирусного) лечения | 14 |
| Этап после завершения этиотропного (противовирусного) лечения | 17 |
| Этап диспансерного наблюдения..... | 18 |
| 2.4 Инструментальные диагностические исследования..... | 19 |
| Этап постановки диагноза | 19 |
| Этап проведения этиотропного (противовирусного) лечения | 20 |
| Этап диспансерного наблюдения..... | 20 |
| 2.5 Иные диагностические исследования | 21 |
| Этап обследования перед проведением этиотропного (противовирусного) лечения..... | 21 |

| | |
|---|----|
| 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения | 22 |
| 3.1 Консервативное лечение | 22 |
| 3.1.1 Этиотропное (противовирусное) лечение | 22 |
| 3.1.2 Симптоматическое лечение | 29 |
| 3.2 Хирургическое лечение | 29 |
| 4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов..... | 29 |
| 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики..... | 30 |
| 5.1 Диспансерное наблюдение..... | 30 |
| 5.2 Профилактика..... | 30 |
| 5.2.1 Профилактика специфическая..... | 30 |
| 5.2.2 Профилактика неспецифическая..... | 31 |
| 6. Организация оказания медицинской помощи | 31 |
| 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) | 32 |
| Критерии оценки качества медицинской помощи | 32 |
| Список литературы..... | 37 |
| Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций..... | 47 |
| Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций | 49 |
| Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата..... | 51 |
| Приложение Б. Алгоритмы действий врача | 52 |
| Приложение В. Информация для пациента | 53 |
| Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях..... | 55 |

| | |
|---|----|
| Приложение Г1. Шкала оценки степени тяжести цирроза печени по Чайлду-Пью..... | 55 |
| Приложение Г2. Расчетные формулы индексов фиброза | 56 |
| Приложение Г3. Стадии фиброза печени по шкале METAVIR | 56 |

Список сокращений

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АФП – альфа-фетопротеин
БХО – биохимический ответ
ВГВ – вирус гепатита В
ВГD – вирус гепатита D
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВО – вирусологический ответ
ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ДНК ВГВ – дезоксирибонуклеиновая кислота вируса гепатита В
ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
МНО – международное нормализованное отношение
пВО – полный вирусологический ответ
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК ВГD – рибонуклеиновая кислота вируса гепатита D
ТПО – тиреопероксидаза
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХВГВ – хронический вирусный гепатит В
ХВГD – хронический вирусный гепатит D
ЦП – цирроз печени
чВО – частичный вирусологический ответ
ЩФ – щелочная фосфатаза
УДД – уровень достоверности доказательств
УУР – уровень убедительности рекомендаций
anti-BGD – антитела к вирусу гепатита D
APRI – индекс фиброза печени (с учетом значения аспартатаминотрансферазы, тромбоцитов)
FIB-4 – индекс фиброза печени (с учетом возраста, значений аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, тромбоцитов)
HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В
HBeAg – е-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.

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 (ВО) – снижение уровня РНК ВГД на 2 и более \log_{10} по сравнению с исходным уровнем во время лечения с указанием срока оценки ответа в неделях (например, через 48 недель от начала лечения – ВО-48).

Полный вирусологический ответ (пВО) – снижение уровня РНК ВГД до неопределяемого (авиремия) во время лечения с указанием срока оценки ответа в неделях (например, через 48 недель от начала лечения – пВО-48), после завершения лечения.

Частичный вирусологический ответ (чВО) – снижение уровня РНК ВГД на 1 \log_{10} и более, но менее чем на 2 \log_{10} , по сравнению с исходным уровнем с указанием срока оценки ответа в неделях (например, через 48 недель от начала лечения – чВО-48).

Биохимический ответ (БХО) – снижение или нормализация активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) по сравнению с исходным уровнем с указанием срока оценки ответа в неделях (например, через 48 недель от начала лечения – БХО-48), после завершения лечения.

Комбинированный вирусологический и биохимический ответ – снижение уровня РНК ВГД на 2 и более \log_{10} по сравнению с исходным уровнем или до неопределяемого (если исходный уровень <100 МЕ/мл) и нормализация активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови.

Гистологический ответ – отсутствие прогрессирования или снижение степени некроза, воспаления, фиброза при повторном морфологическом исследовании ткани печени при биопсии по сравнению с исходным уровнем.

Серологический ответ – снижение уровня и исчезновение поверхностного антигена (HBsAg) вируса гепатита В в крови, образование антител к HBsAg (HBsAg-сероконверсия), во время лечения, после завершения лечения.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Хронический вирусный гепатит D (ХВГD) – хроническое воспалительное заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита D у лиц с наличием в крови поверхностного антигена вируса гепатита B (HBsAg-позитивных лиц), продолжающееся более 6 месяцев, сопровождающееся высоким риском развития цирроза печени (ЦП), печеночных осложнений (декомпенсации, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), смерти, трансплантации печени) [1-8].

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

Вирус гепатита D (ВГD) – РНК-содержащий вирус рода Deltavirus (дельтавирусы), дефектный вирус-спутник вируса гепатита B (ВГВ), не имеющий собственной оболочки, использующий для ее построения HBsAg (поверхностный антиген ВГВ).

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 ферментных систем, использует полимеразы человека для репликации.

ВГD не имеет собственных ферментных систем (полимераз), с чем связана невозможность разработки препаратов с прямым противовирусным действием. Вирус использует ДНК-зависимые РНК-полимеразы человека для репликации в гепатоцитах, при этом способен подавлять активность ДНК ВГВ полимеразы, репликацию ВГВ.

Проникновение ВГD в клетку осуществляется путем присоединения L-HBsAg оболочки вируса (pre-S1 домена, связанного с миристиновой кислотой) к NTCP (натрий-таурохолат котранспортному полипептиду), рецептору входа ВГD и ВГВ на базолатеральной мембране гепатоцита, выполняющему функцию транспортера желчных кислот [9-12]. Другим механизмом распространения ВГD в печени является инфицирование делящихся гепатоцитов благодаря малым размерам генома [13].

Известны 8 генотипов ВГD, из которых наиболее распространен генотип 1, с доминированием в Европе и Северной Америке; 2 генотип превалирует в Азии, странах Ближнего Востока, Египте, 3 генотип (наиболее патогенный) — в Южной Америке,

особенно в бассейне Амазонки, 4 генотип — в Японии, Китае, Тайване, 5–8 генотипы – в Африке, ввиду миграции обнаруживаются в последние годы в странах Европы [14-16].

В России встречается преимущественно генотип 1, ассоциированный с тяжелым течением заболевания, прогрессированием в ЦП, развитием ГЦК; генотип 2 выявляется в Республике Саха (Якутия) (45% случаев) [17].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Пути передачи ВГД аналогичны таковым для ВГВ: парентеральный (переливание крови, оперативные вмешательства, инъекционная наркомания), половой путь, от инфицированной матери к ребёнку в родах. Для эндемичных территорий по ХВГД характерно инфицирование родственников пациентов и формирование семейных очагов хронической инфекции, распространение ВГД среди членов одной семьи при тесном бытовом контакте.

ВГД устойчив к высоким температурам, действию кислот и ультрафиолетового облучения, инактивируется щелочами, протеазами; многократное замораживание и оттаивание не влияют на его активность.

Точная глобальная распространенность ВГД 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 ВГД у пациентов с ВГВ вследствие недоступности тестов или отсутствия осведомленности и настороженности специалистов; наблюдаются существенные различия в распространенности инфекции внутри отдельных стран, при этом зоны максимального распространения ВГД не совпадают с таковыми для ВГВ. Частота выявления антител к вирусу гепатита D в крови среди HBsAg-позитивных пациентов в мире колеблется от 4 до 15%, что соответствует 15-72 млн инфицированных [14-16].

Точная распространённость ХВГД в РФ неизвестна, поскольку пациенты с ВГД инфекцией не подлежали обязательной регистрации. Исходя из показателя распространенности в европейской части РФ в отдельных исследованиях (5% среди HBsAg-позитивных лиц), оценочное число инфицированных ВГД в РФ может достигать 125 000. Имеются эндемичные зоны с высокой распространенностью ВГД среди HBsAg-позитивных лиц: Республика Тыва (до 47%), Республика Саха (Якутия) (до 35%), Республика Дагестан (до 15%) [17].

Распространенность ВГД устойчива, несмотря на вакцинацию против гепатита В, вследствие миграции населения из эндемичных зон в неэндемичные, наркомании (38%

среди HBsAg-положительных потребителей инъекционных наркотиков), рискованных половых контактов (17% среди HBsAg-положительных лиц с рискованным половым поведением), продолжающегося внутрисемейного заражения в эндемичных очагах [14-16].

Заболевание диагностируется на стадии цирроза печени у 27-82% пациентов (в клинических исследованиях) в связи с отсутствием раннего повсеместного тестирования маркеров ВГД у лиц с ВГВ [18].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической 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 стадиям фиброза:

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

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ВГД вызывает развитие гепатита в виде коинфекции (при одновременном заражении ВГВ и ВГД с выздоровлением 90% пациентов в течение 6 мес.) и суперинфекции (при присоединении ВГД к уже имеющейся инфекции ВГВ с последующей хронизацией течения у 70-90% пациентов); при обоих вариантах возможно фульминантное течение ВГД инфекции.

При ХВГД в зависимости от уровня репликации ВГД и ВГВ могут наблюдаться 3 варианта персистенции вирусов: 1) высокий уровень РНК ВГД и низкий, вплоть до неопределяемого, уровень ДНК ВГВ в крови (характерное подавление репликации ВГВ в присутствии ВГД) – наиболее частый вариант (2/3 пациентов), типично при HBeAg-негативном гепатите; 2) одинаковый уровень РНК ВГД и ДНК ВГВ (около 1/3 пациентов),

в основном при HBeAg-положительном гепатите, 3) высокий уровень ДНК ВГВ и низкий уровень РНК ВГД – редко встречающийся вариант.

ХВГД — наиболее тяжёлая форма хронического вирусного гепатита с неблагоприятным прогнозом у большей части пациентов, характеризуется преимущественно прогрессирующим течением со значительно более быстрым развитием ЦП (в течение 1-2 лет – у 15% пациентов, в течение 5–10 лет – у 70%) по сравнению с гепатитом В (5 лет – у 20%) и С (20 лет – у 10-20%) [19-23], более высоким по сравнению с ХВГВ риском развития печеночных осложнений – ГЦК (в 3,8 раза), печеночной недостаточности (в 3,8 раза), смерти (в 3,0 раза), трансплантации печени (в 7,1 раз), по данным мета-анализа 12 исследований [19], более частым наличием коморбидных состояний (гепатит С, ВИЧ-инфекция, внутривенная наркомания, курение, злоупотребление алкоголем, нарушения психики, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек). ХВГД в настоящее время является ведущей причиной смертности вследствие печеночных осложнений у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ [24].

Наличие виремии РНК ВГД является ведущим фактором смертности, обусловленной развитием печеночных осложнений (печеночной недостаточности, ГЦК). В связи с этим основной целью лечения ХВГД является подавление виремии РНК ВГД, направленное на улучшение прогноза заболевания [19-21].

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

***Критерии установления диагноза/состояния:** Диагноз ХВГД устанавливается при наличии в крови поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), антител к вирусу гепатита D (anti-BGD), РНК вируса гепатита D (РНК ВГД) при выявлении методом ПЦР, клинических и лабораторных признаков поражения печени в течение 6 месяцев и более.*

- **Рекомендуется** у всех лиц с наличием HBsAg в крови. Определение антител к вирусу гепатита D (Hepatitis D virus) в крови (anti-BGD) независимо от уровня ДНК вируса гепатита В (ДНК ВГВ), активности аминотрансфераз в крови, наличия симптомов для диагностики ХВГД [1-7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: к лицам с высоким риском заражения ВГД относятся:

- *пациенты с острой и хронической ВГВ-инфекцией;*
- *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, мигрировавшие из эндемичных регионов по ВГД;*
- *контактные лица в очагах острого и хронического гепатита D;*
- *реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей;*
- *пациенты центров и отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно-сосудистой и легочной хирургии, гематологии;*
- *персонал медицинских организаций;*
- *лица, находящиеся в местах лишения свободы;*
- *пациенты с иммунодефицитом (ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающие лечение гемодиализом, иммунодепрессантами, др.);*
- *дети в возрасте до 12 месяцев, рожденные от матерей, инфицированных ВГВ.*

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** у всех лиц с подозрением на ХВГД выявление в анамнезе указаний на перенесенную инфекцию ВГВ, ВГД (в том числе у родственников), ВГС, ВИЧ, факторов риска заражения ВГД (переливание крови или ее компонентов, операции, гемодиализ, внутривенная наркомания, рискованное половое поведение, в том числе у мужчин, имеющих секс с мужчинами) – для определения источника инфекции, путей передачи, длительности инфицирования [1-7, 16].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** у лиц с подозрением на ХВГД выявление признаков цирроза и его осложнений (портальной гипертензии – варикозного расширения вен пищевода),

печеночной недостаточности (печеночной энцефалопатии, асцита, отеков, геморрагического синдрома) для оценки стадии и тяжести заболевания [1-7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Этап постановки диагноза

- **Рекомендуется** всем пациентам с ХВГД Общий (клинический) анализ крови развернутый, Дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), Исследование уровня тромбоцитов в крови для выявления изменений (цитопении) [1, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с ХВГД Общий (клинический) анализ мочи для выявления внепеченочных проявлений (поражения почек) [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с ХВГД Исследование уровня общего, связанного (конъюгированного), свободного (неконъюгированного) билирубина в крови, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, Определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови) для оценки наличия и выраженности печеночных синдромов (цитоллиза, холестаза, печеночной недостаточности), степени тяжести цирроза печени по Чайлду-Пью, наличия сопутствующих заболеваний [1-7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с ХВГД на стадии цирроза печени Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме и/или международного нормализованного отношения (МНО) для оценки степени тяжести цирроза печени по Чайлду-Пью [1-7, 25, 26].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** всем пациентам с ХВГD Определение антител к вирусу гепатита D (Hepatitis D virus) в крови (anti-BGD) для подтверждения этиологии заболевания [1-7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГD с положительным результатом Определения антител к вирусу гепатита D (Hepatitis D virus) в крови (anti-BGD) Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови (РНК BGD) методом ПЦР, качественное исследование (здесь и далее – с высокой чувствительностью, ≤ 5 МЕ/мл, при наличии), для выявления репликации BGD, в том числе при ХВГВ с высокой активностью и отсутствием HBsAg [1, 4-7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГD с выраженным фиброзом и циррозом печени (F3-F4 по METAVIR) Исследование уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови для выявления гепатоцеллюлярной карциномы [7, 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Этап перед началом этиотропного (противовирусного) лечения

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГD с положительным результатом Определения РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови (РНК BGD) методом ПЦР, качественного исследования, перед началом этиотропного (противовирусного) лечения Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови (РНК BGD) методом ПЦР, количественное исследование (при наличии), для контроля вирусологической эффективности лечения [7, 28-34].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГD перед началом этиотропного (противовирусного) лечения с применением интерферонов Определение

содержания антител к тиреопероксидазе (ТПО), Исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови, тиреотропного гормона (ТТГ) в крови для выявления аутоиммунных нарушений, определения противопоказаний к лечению [1, 35, 36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Этап проведения этиотропного (противовирусного) лечения

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГD, получающим этиотропное (противовирусное) лечение в режиме монотерапии, через 4 недели и далее каждые 12 недель (или каждые 4 недели при наличии цирроза печени) (или чаще по показаниям) Общий (клинический) анализ крови развернутый, Дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), Исследование уровня тромбоцитов в крови для контроля безопасности лечения, выявления цитопений [1, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГD, получающим этиотропное (противовирусное) лечение в режиме комбинированной терапии через 2 недели и каждые 4 недели лечения Общий (клинический) анализ крови развернутый, Дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), Исследование уровня тромбоцитов в крови для контроля безопасности лечения, выявления цитопений [1, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГD, получающим этиотропное (противовирусное) лечение в режиме монотерапии и комбинированной терапии, через 4 недели и далее каждые 12 недель (или каждые 4 недели при наличии цирроза печени) (или чаще по показаниям) Исследование уровня общего, связанного (конъюгированного), свободного (неконъюгированного) билирубина в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови) для контроля эффективности (биохимического ответа), безопасности лечения [1, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД, получающим этиотропное (противовирусное) лечение с применением интерферонов, каждые 12 недель лечения Определение содержания антител к тиреопероксидазе (ТПО), Исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови, тиреотропного гормона (ТТГ) в крови для выявления аутоиммунных нарушений [1, 35, 36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД со слабовыраженным и умеренным фиброзом печени (F0-F2 по METAVIR), получающим этиотропное (противовирусное) лечение, Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови (РНК ВГД) методом ПЦР, качественное исследование, через 12 недель лечения для выявления раннего полного вирусологического ответа (пВО-12); при выявлении пВО-12 – Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови (РНК ВГД) методом ПЦР, качественное исследование, через 24 и 48 недель лечения для выявления пВО-24, пВО-48 [28-34, 42, 52, 63, 64].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД с выраженным фиброзом и циррозом печени (F3-F4 по METAVIR), получающим этиотропное (противовирусное) лечение, Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови (РНК ВГД) методом ПЦР, качественное исследование, через 48 недель лечения для выявления пВО-48; при отсутствии пВО-48 – Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови (РНК ВГД) методом ПЦР, количественное исследование (при наличии), для выявления вирусологического ответа, в том числе частичного (ВО-48, чВО-48); при отсутствии пВО-48, ВО-48, чВО-48 – Определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови для выявления биохимического ответа (БХО-48) [28-34, 37-47, 49, 64].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД, продолжающим этиотропное (противовирусное) лечение более 48 недель, Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови (РНК ВГД) методом ПЦР, качественное исследование, 1 раз в год (через 96, 144 недели от начала лечения) для выявления пВО-96, пВО-144 [7, 28-34, 50-56, 57, 62].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД с отсутствием пВО-96, пВО-144 – Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови (РНК ВГД) методом ПЦР, количественное исследование (при наличии), для выявления ВО-96, ВО-144 [28-34, 50-55, 57, 62, 64].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД, получающим этиотропное (противовирусное) лечение в режиме комбинированной терапии, Определение антигена (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови через 48 недель лечения, далее 1 раз в год для выявления серологического ответа [7, 38, 57-62].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД с декомпенсированным циррозом печени класса В по Чайлду-Пью, получающим этиотропное (противовирусное) лечение в режиме монотерапии, каждые 4 недели Общий (клинический) анализ крови развернутый, Дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), Исследование уровня тромбоцитов в крови, для контроля безопасности лечения [1, 42, 43, 47, 71-73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД с декомпенсированным циррозом печени класса В по Чайлду-Пью, получающим этиотропное (противовирусное) лечение в режиме монотерапии, каждые 2 недели Исследование уровня общего, связанного (конъюгированного), свободного (неконъюгированного) билирубина в крови,

альбумина, Определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови) для контроля эффективности лечения (биохимического ответа), функции печени [1, 42, 43, 47, 71-73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД с декомпенсированным циррозом печени класса В по Чайлду-Пью, получающим этиотропное (противовирусное) лечение в режиме монотерапии, каждые 2 недели Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме и/или международного нормализованного отношения (МНО) для контроля функции печени [1, 25, 26, 42, 43, 47, 71-73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Этап после завершения этиотропного (противовирусного) лечения

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД, которым проводится отмена этиотропного (противовирусного) лечения через 48 недель в связи с отсутствием ответа, Определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови каждые 4 недели в течение 3 месяцев после отмены, для выявления нарастания активности АЛТ вследствие реактивации ВГД или ВГВ, определения дальнейшей тактики ведения [38, 74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД, которым проведена отмена этиотропного (противовирусного) лечения через 48 недель в связи с отсутствием ответа, с нарастанием активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови в течение 3 месяцев после отмены лечения Определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови (ДНК ВГВ) методом ПЦР, количественное исследование, Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови (РНК ВГД) методом ПЦР, количественное исследование (при наличии), для выявления реактивации ВГД или ВГВ; при отсутствии нарастания активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови в течение 3 месяцев после отмены

лечения дополнительных вирусологических исследований в этот период не требуется [28, 29, 31-34, 38, 75].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Этап диспансерного наблюдения

Длительность наблюдения после завершения лечения в клинических исследованиях составляет до 96 недель.

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГD, завершившим этиотропное (противовирусное) лечение, Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови (РНК ВГD) методом ПЦР, качественное исследование, 2 раза в год для контроля течения заболевания, эффективности лечения (поддерживаемого пВО), исключения рецидива [7, 28, 29, 31-34, 53, 54, 75].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГD, завершившим этиотропное (противовирусное) лечение, Определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови 2 раза в год для контроля течения заболевания, эффективности лечения (поддерживаемого БХО – нормализации активности аминотрансфераз), исключения рецидива [7, 53, 54, 74, 75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГD, завершившим этиотропное (противовирусное) лечение, Определение антигена (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови 1 раз в год после завершения лечения с целью контроля течения заболевания [7, 53, 54, 57, 62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГD с выраженным фиброзом и циррозом печени (F3-F4 по METAVIR) Исследование уровня альфа-фетопротейна в сыворотке крови 2 раза в год для скрининга гепатоцеллюлярной карциномы [7, 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Этап постановки диагноза

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) для оценки стадии заболевания, выявления очаговых образований в печени [1, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД неинвазивная оценка выраженности фиброза печени: Эластометрия печени (контролируемая вибрационная транзитная, динамическая УЗ-сдвиговой волны, компрессионная (статическая) в режиме реального времени) и/или расчет индексов фиброза (APRI, FIB-4) – для оценки стадии заболевания [1, 7, 50, 53, 54, 76, 77, 86].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД с циррозом печени Эзофагогастродуоденоскопия для выявления варикозного расширения вен пищевода [1, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД пациентам с ХВГД при подозрении на очаговое образование печени, по данным Ультразвукового исследования и Исследования уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови, Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием и/или Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным введением гепатотропного контрастного препарата (гадоксетовой кислоты**) для уточнения характера изменений [1, 7, 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Этап проведения этиотропного (противовирусного) лечения

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГD, получающим этиотропное (противовирусное) лечение, с отсутствием ПВО-48, ВО-48, чВО-48, БХО-48 неинвазивная оценка выраженности фиброза печени: Эластометрия печени (контролируемая вибрационная транзиентная, динамическая УЗ-сдвиговой волны, компрессионная (статическая) в режиме реального времени) и/или Расчет индексов фиброза (APRI, FIB-4) для выявления снижения плотности печени, индексов фиброза [1, 7, 50, 53, 54, 76, 77, 86].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Этап диспансерного наблюдения

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГD со слабовыраженным и умеренным фиброзом печени (F0-F2 по METAVIR) Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) 1 раз в год для мониторинга развития осложнений, скрининга ГЦК [1, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГD с выраженным фиброзом и циррозом печени (F3-F4 по METAVIR) Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) 2 раза в год для мониторинга развития осложнений, скрининга ГЦК [1, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГD неинвазивная оценка выраженности фиброза печени: Эластометрия печени (контролируемая вибрационная транзиентная, динамическая УЗ-сдвиговой волны, компрессионная (статическая) в режиме реального времени) и/или Расчет индексов фиброза (APRI, FIB-4) 1 раз в год для оценки динамики фиброза печени [1, 7, 50, 53, 54, 76, 77, 86].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД с варикозным расширением вен пищевода Эзофагогастродуоденоскопия 1 раз в год (или чаще по показаниям) для оценки динамики степени варикозного расширения вен [1, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД при подозрении на очаговое образование печени, по данным Ультразвукового исследования и Исследование уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови, Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием и/или Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным введением гепатотропного контрастного препарата (гадоксетовой кислоты**) для уточнения характера изменений [1, 7, 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.5 Иные диагностические исследования

Этап обследования перед проведением этиотропного (противирусного) лечения

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД, которым планируется лечение интерферонами, приемы (осмотры, консультации) специалистов – врача-эндокринолога, врача-офтальмолога, врача психиатра – для контроля безопасности лечения [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД по показаниям Чрескожная биопсия печени, Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала печени с применением гистохимических методов для уточнения активности поражения печени, стадии фиброза (при противоречивых результатах Ультразвукового исследования органов брюшной полости, Эластометрии печени, расчета индексов фиброза), дифференциальной диагностики с другими заболеваниями печени [1, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Этиотропное (противовирусное) лечение

Показания к началу этиотропного (противовирусного) лечения

- Наличие РНК ВГД в крови
- Согласие пациента на проведение противовирусной терапии
- Отрицательный тест на беременность
- Отсутствие противопоказаний к препаратам.

Виды ответа при оценке эффективности этиотропного (противовирусного) лечения

1. Вирусологический ответ (ВО) – снижение уровня РНК ВГД на 2 и более \log_{10} по сравнению с исходным уровнем во время лечения с указанием срока оценки ответа в неделях (например, через 48 недель от начала лечения – ВО-48);

2. Полный вирусологический ответ (пВО) – снижение уровня РНК ВГД до неопределяемого (авиремия) во время лечения с указанием срока оценки ответа в неделях (например, через 48 недель от начала лечения – пВО-48);

3. Частичный вирусологический ответ (чВО) – снижение уровня РНК ВГД на 1 \log_{10} и более, но менее чем на 2 \log_{10} , по сравнению с исходным уровнем с указанием срока оценки ответа в неделях (например, через 48 недель от начала лечения – чВО-48);

4. Биохимический ответ (БХО) – снижение или нормализация активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови по сравнению с исходным уровнем с указанием срока оценки ответа в неделях (например, через 48 недель от начала лечения – БХО-48);

5. Снижение плотности печени при эластометрии, индексов фиброза (APRI, FIB-4).

Этиотропное (противовирусное) лечение

- Булевиртид** – первый и единственный препарат, одобренный для лечения ХВГД, ингибитор проникновения ВГВ и ВГД в клетку, блокатор NTCP

(натрий-таурохолат ко-транспортного полипептида – транспортера желчных кислот и одновременно рецептора проникновения ВГВ и ВГД в клетку) [9-12], включен в международные и национальные клинические рекомендации по лечению ХВГД [7, 72, 83-85].

- Проведенные многоцентровые рандомизированные исследования 2 и 3 фазы и исследования реальной практики продемонстрировали:

- наиболее высокую частоту вирусологического ответа при комбинированной терапии булевиртидом** 2 мг 1 раз в день с #пэгинтерфероном альфа-2а (40 кДа)** 180 мкг 1 раз в неделю в течение 48 недель [38, 57]

- повышение эффективности монотерапии булевиртидом** 2 мг 1 раз в день по мере продолжения лечения до 96-144 недель [50-55], в том числе у пациентов с частичным ответом и отсутствием ответа через 24 недели лечения (снижение уровня РНК ВГД менее 2 log₁₀ и 1 log₁₀ от исходного) [51],

- сопоставимость вирусологического ответа при монотерапии и комбинированной терапии через 96 недель лечения [52],

- вирусологический ответ в печени (исчезновение РНК ВГД и дельта-антигена из гепатоцитов) [66], гистологический ответ (отсутствие прогрессирования или снижение степени некроза, воспаления, фиброза) [67], по данным повторных биопсий,

- преимущество монотерапии булевиртидом** 2 мг 1 раз в день и комбинированной терапии булевиртидом** 2 мг 1 раз в день с #пэгинтерфероном альфа-2а (40 кДа)** 180 мкг 1 раз в неделю перед монотерапией #пэгинтерфероном альфа-2а (40 кДа) ** 180 мкг 1 раз в неделю в отношении вирусологического и биохимического ответа [38],

- возможность поддерживаемого ответа через 24-48 недель после завершения 48-96 недель лечения [38, 39, 57, 62],

- отсутствие риска резистентности через 96 недель монотерапии [87-89],

- возможность повторного эффективного лечения в режиме монотерапии и комбинированной терапии при рецидиве после завершения лечения (с повторным достижением авиремии) [90],

- предикторное значение раннего снижения уровня РНК ВГД на лечении (на $2 \log_{10}$ через 12 недель) для достижения авиремии через 72 и 96 недель лечения [52], ранней и стойкой авиремии – для отсутствия рецидивов после завершения лечения [57, 62-64],

- независимость биохимического ответа (снижение или нормализация активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови), снижения неинвазивных маркеров фиброза (плотности печени при эластометрии, индексов фиброза APRI, FIB-4) от вирусологического ответа [65, 86],

- безопасность и хорошую переносимость длительной монотерапии (96-144 недели лечения) [50, 52-55, 69],

- улучшение показателей качества жизни (физического и психического здоровья) через 48 недель монотерапии [70],

- улучшение функции печени при декомпенсированном циррозе с переходом класса В в класс А по Чайлду-Пью, сопоставимость эффективности в отношении вирусологического и биохимического ответа при декомпенсированном и компенсированным циррозе [42, 43, 47, 71-73],

- сопоставимость эффективности в отношении вирусологического и биохимического ответа при ко-инфекции ВИЧ/ВГД и ВГД-моноинфекции [81-83].

- Длительность лечения определяется достижением целей лечения, прежде всего вирусологического ответа (РНК ВГД авиремии), продолжает изучаться в клинических исследованиях с длительностью лечения не менее 144 недель, длительностью наблюдения после завершения лечения не менее 96 недель.

**Включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов

Применяется по незарегистрированному показанию

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД, в том числе с компенсированным циррозом печени (класс А по Чайлду-Пью), при наличии противопоказаний к интерферонам или непереносимости интерферонов, лечение булевиртидом** в режиме монотерапии в течение 48 недель с последующим завершением лечения или продолжением лечения в зависимости от стадии фиброза и ответа на лечение, для достижения вирусологического, биохимического, комбинированного ответа [7, 8, 38-56, 66-68, 84, 85].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *режим лечения – булевиртид** 2 мг 1 раз в день п/к [7, 8, 37-56, 66-68, 84, 85].*

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГD, в том числе с компенсированным циррозом печени (класс А по Чайлду-Пью), не имеющим противопоказаний к интерферонам и непереносимости интерферонов, лечение булевиртидом** в режиме комбинированной терапии с #пэгинтерфероном альфа-2а (40 кДа)** в течение первых 48 недель с последующим завершением лечения или продолжением лечения в зависимости от стадии фиброза и ответа на лечение, для достижения вирусологического, биохимического, комбинированного, серологического ответа [7, 8, 38, 39, 41, 42, 44-47, 52, 57, 62, 84, 85].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *режим лечения – булевиртид** 2 мг 1 раз в день п/к + #пэгинтерферон альфа-2а (40 кДа)** 180 мкг 1 раз в неделю п/к [38, 57]; возможно присоединение #пэгинтерферона альфа-2а (40 кДа)** на любом этапе в течение первых 48 недель монотерапии булевиртидом** для повышения эффективности лечения [91].*

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГD, в том числе с компенсированным циррозом печени (класс А по Чайлду-Пью), не имеющим противопоказаний к интерферонам и непереносимости интерферонов, лечение булевиртидом** в режиме комбинированной терапии с #пэгинтерфероном альфа-2b** в течение первых 48 недель с последующим завершением лечения или продолжением лечения в зависимости от стадии фиброза и ответа на лечение, для достижения вирусологического, биохимического, комбинированного, серологического ответа [42, 46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *режим лечения – булевиртид** 2 мг 1 раз в день п/к + #пэгинтерферон альфа-2b** от 1,0 до 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к (применялся в реальной практике [42] с указанием на соответствие режима дозирования*

*инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата #пэгинтерферон альфа-2b** по показанию хронический гепатит В) [79, 80].*

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД со слабовыраженным и умеренным фиброзом печени (F0-F2 по METAVIR), с наличием пВО-12, пВО-24, пВО-48 и БХО-48 (нормализацией активности aminотрансфераз) (всех 4 видов ответа), завершение лечения через 48 недель с последующим диспансерным наблюдением для контроля эффективности лечения (поддерживаемого пВО, БХО – нормализации активности aminотрансфераз) [42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД со слабовыраженным и умеренным фиброзом печени (F0-F2 по METAVIR) с отсутствием пВО-12, наличием пВО-48 или ВО-48 или БХО-48 или снижения неинвазивных маркеров фиброза (плотности печени при эластометрии, индексов фиброза (FIB-4, APRI) через 48 недель), продолжение лечения, длительно, не менее 144 недель от начала, для достижения целей лечения [50-57, 62, 69].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД с выраженным фиброзом и циррозом печени (F3-F4 по METAVIR), наличием пВО-48 или ВО-48 или БХО-48 или снижения неинвазивных маркеров фиброза (плотности печени при эластометрии, индексов фиброза (FIB-4, APRI) через 48 недель, продолжение лечения более 48 недель, длительно, не менее 144 недель от начала, для достижения целей лечения [38-57, 62, 69].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД, получающим комбинированную терапию, с достижением вирусологического ответа на лечение, переход через 48 недель лечения на монотерапию в течение не менее 96 недель (до общей длительности не менее 144 недель от начала) или продолжение комбинированной терапии при хорошей переносимости в течение еще 48 недель с последующим переходом на

монотерапию в течение не менее 48 недель (до общей длительности не менее 144 недель от начала) для достижения целей лечения [52, 57, 62].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД с отсутствием пВО-48 или ВО-48 или БХО-48 или снижения неинвазивных маркеров фиброза через 48 недель (плотности печени при эластометрии, индексов фиброза (FIB-4, APRI)) отмена лечения через 48 недель (до получения результатов продолжающихся исследований) [42, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД, завершившим лечение в связи с достижением пВО и БХО (нормализации активности аминотрансфераз), с наличием рецидива ВГД инфекции (выявления РНК ВГД), повторное лечение, учитывая отсутствие риска резистентности, для достижения целей лечения [87-90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД с наличием перерыва в лечении, не связанного с непереносимостью булевиртида**, продолжение лечения булевиртидом**, учитывая отсутствие риска резистентности, для достижения целей лечения [87-90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД с декомпенсированным циррозом печени класса В по Чайлду-Пью лечение #булевиртидом** в режиме монотерапии, на индивидуальной основе с учетом соотношения риск-польза, по заключению врачебной комиссии медицинской организации, в том числе с использованием при необходимости режима медленного повышения дозы (low accelerated dose regimen – LADR), под контролем динамики показателей функции печени длительно для достижения вирусологического, биохимического ответа, улучшения показателей функции печени [43, 47, 71-73, 100].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: режим лечения – #булевиртид** 2 мг 1 раз в день п/к [43, 47, 71, 72]; режим медленного повышения дозы: #булевиртид** 2 мг п/к 2 раза в неделю в течение 8-12 недель, далее 3 раза в неделю в течение 8-12 недель, далее 1 раз в день [73].

Применяется по незарегистрированному показанию

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД с компенсированным циррозом печени с развитием в отдельных случаях декомпенсации в ходе этиотропного (противовирусного) лечения, продолжение лечения #булевиртидом** в режиме монотерапии, учитывая отсутствие связи декомпенсации с лечением в клинических исследованиях, в том числе с использованием при необходимости режима медленного повышения дозы (low accelerated dose regimen – LADR), под контролем показателей функции печени для достижения целей лечения, улучшения показателей функции печени [43, 47, 71-73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: режим лечения – булевиртид** 2 мг 1 раз в день п/к [43, 47, 71, 72]; режим медленного повышения дозы: #булевиртид** 2 мг п/к 2 раза в неделю в течение 8-12 недель, далее 3 раза в неделю в течение 8-12 недель, далее 1 раз в день [73].

Применяется по незарегистрированному показанию

- **Не рекомендуется** пациентам с ХВГД применение Нуклеозидов и нуклеотидов – ингибиторов обратной транскриптазы (МНН тенофовир**, энтекавир**) с целью лечения ХВГД в связи с неэффективностью [7, 85, 92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД применение Нуклеозидов и нуклеотидов – ингибиторов обратной транскриптазы (МНН тенофовир**, энтекавир**) только при наличии показаний к лечению ХВГВ (при уровне ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл в отсутствие цирроза, при компенсированном циррозе с наличием ДНК ВГВ в крови, при декомпенсированном циррозе как при наличии, так и в отсутствие ДНК ВГВ в крови [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД при ко-инфекцией ВИЧ использовать те же режимы, что и для лечения моноинфекции ВГД с учетом межлекарственных взаимодействий с противовирусными препаратами прямого действия для лечения ВИЧ-инфекции [81-83].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД, получающим этиотропное (противовирусное) лечение, по решению лечащего врача, независимо от условий оказания медицинской помощи, рассмотрение применения телемедицинских технологий для контроля эффективности и безопасности лечения [93-95].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

3.1.2 Симптоматическое лечение

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД с развитием интерферон-индуцированной лейкопении и тромбоцитопении снижение дозы интерферонов в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.2 Хирургическое лечение

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД со стойкой декомпенсацией функции печени трансплантация печени [1, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Реабилитационные мероприятия не разработаны.

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

5.1 Диспансерное наблюдение

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД диспансерный прием (осмотры, консультации) врача-инфекциониста, врача общей практики (семейного врача), врача-терапевта, врача-гастроэнтеролога в медицинской организации по месту жительства или в территориальном специализированном центре [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД после завершения этиотропного (противовирусного) лечения динамическое наблюдение врача-инфекциониста, врача общей практики (семейного врача), врача-терапевта, врача-гастроэнтеролога с частотой обследования 2 раза в год (или чаще при наличии показаний) [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

5.2 Профилактика

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 ВГД инфекции [7, 96, 97].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

*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.

****Включена в Перечень ЖНВЛП**

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД с отсутствием антител к вирусу гепатита А в сыворотке крови вакцина для профилактики вирусного гепатита А** для предупреждения развития инфекции вирусом гепатита А [1, 98].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

5.2.2 Профилактика неспецифическая

- **Рекомендуется** активное выявление источников инфекции (обследование лиц, подверженных повышенному риску инфицирования и/или имеющих эпидемиологическую значимость) [14-16].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **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 убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГД этиотропное (противовирусное) лечение, направленное на элиминацию ВГД [99].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь пациентам с ХВГД оказывается:

- в амбулаторных условиях, не предусматривающих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения;

- в условиях дневного стационара, не предусматривающих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время;
- в условиях круглосуточного стационара, предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение.

Медицинская помощь пациентам с ХВГД оказывается в рамках первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара врачами-инфекционистами, врачами общей практики (семейными врачами), врачами-терапевтами, врачами-гастроэнтерологами; в рамках специализированной медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара и дневного стационара врачами-инфекционистами, врачами-гастроэнтерологами и другими врачами-специалистами.

Пациенты с ХВГД должны находиться под пожизненным наблюдением.

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

Факторы риска развития печеночной недостаточности и смерти [1]:

- наличие РНК ВГД в крови [19-21],
- ко-инфекция (другие гепатотропные вирусы, вирус иммунодефицита человека) [24],
- алкоголизм, наркомания, токсикомания, метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени,
- лекарственные поражения печени,
- сопутствующие хронические заболевания (сахарный диабет, ожирение, заболевания крови, другие),
- иммунодефицитные состояния,
- алиментарная дистрофия.

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

- наличие цирроза печени [52],
- развитие нежелательных явлений, требующих отмены лечения.

Критерии оценки качества медицинской помощи

| № | Критерии качества | Оценка выполнения (да/нет) |
|-----|--|----------------------------|
| | Этап постановки диагноза | |
| 1. | Выполнены Общий (клинический) анализ крови развернутый, Дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), Исследование уровня тромбоцитов в крови | Да/нет |
| 2. | Выполнены Исследование уровня общего билирубина, билирубина связанного (конъюгированного), билирубина свободного (неконъюгированного), альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови | Да/нет |
| 3. | Выполнено Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме и/или международного нормализованного отношения (МНО) | Да/нет |
| 4. | Выполнено Определение антител к вирусу гепатита D (Hepatitis D virus) в крови (anti-BGD) | Да/нет |
| 5. | Выполнено Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови (РНК BGD) методом ПЦР, качественное исследование (здесь и далее – с высокой чувствительностью, ≤ 5 МЕ/мл, при наличии) | Да/нет |
| 6. | Выполнено Исследование уровня альфа-фетопroteина в сыворотке крови у пациентов с выраженным фиброзом и циррозом печени (F3-F4 по METAVIR) | Да/нет |
| 7. | Выполнено Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) | Да/нет |
| 8. | Выполнена неинвазивная оценка выраженности фиброза печени: Эластометрия печени (контролируемая вибрационная транзистентная, динамическая УЗ-сдвиговой волны, компрессионная (статическая) в режиме реального времени) и/или Расчет индексов фиброза (APRI, FIB-4) | Да/нет |
| 9. | Выполнена Эзофагогастроскопия у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией | Да/нет |
| 10. | Выполнена Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием и/или Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным введением гепатотропного контрастного препарата (гадоксетовой кислоты) при подозрении на очаговое образование печени | Да/нет |
| | Этап перед началом этиотропного (противовирусного) лечения | Да/нет |
| 11. | Выполнено Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови (РНК BGD) методом ПЦР, количественное исследование (при наличии) | Да/нет |
| 12. | Выполнены перед лечением интерферонами Определение содержания антител к тиреопероксидазе (ТПО), Исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови, тиреотропного гормона (ТТГ) в крови | Да/нет |
| | Этап проведения этиотропного (противовирусного) лечения | |

| | | |
|-----|--|--------|
| 13. | Выполнено лечение булевиртидом** в режиме монотерапии или комбинированной терапии с интерферонами | Да/нет |
| 14. | Выполнены через 4 недели и далее каждые 12 недель лечения (или каждые 4 недели при наличии цирроза) в режиме монотерапии Общий (клинический) анализ крови развернутый, Дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), Исследование уровня тромбоцитов в крови | Да/нет |
| 15. | Выполнены через 2 недели и каждые 4 недели лечения в режиме комбинированной терапии (или чаще по показаниям) Общий (клинический) анализ крови развернутый, Дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), Исследование уровня тромбоцитов в крови | Да/нет |
| 16. | Выполнены через 4 недели и далее каждые 12 недель лечения в режиме монотерапии или комбинированной терапии (или каждые 4 недели при наличии цирроза) Исследование уровня общего билирубина, билирубина связанного (конъюгированного), билирубина свободного (неконъюгированного) в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови | Да/нет |
| 17. | Выполнены через каждые 12 недель лечения интерферонами (или чаще по показаниям) Определение содержания антител к ТПО, Исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови, тиреотропного гормона (ТТГ) в крови | Да/нет |
| 18. | Выполнено у пациентов со слабовыраженным и умеренным фиброзом печени (F0-F2 по METAVIR) через 12, 24 и 48 недель лечения Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови (РНК ВГD) методом ПЦР, качественное исследование | Да/нет |
| 19. | Выполнено у пациентов с выраженным фиброзом и циррозом печени (F3-F4 по METAVIR) Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови (РНК ВГD) методом ПЦР, качественное исследование, через 48 недель лечения; при положительном результате – Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови (РНК ВГD) методом ПЦР, количественное исследование (при наличии), Определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови через 48 недель лечения | Да/нет |
| 20. | Выполнено Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови (РНК ВГD) методом ПЦР, качественное исследование, через 96, 144 недели от начала лечения; при положительном результате – Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови (РНК ВГD) методом ПЦР, количественное исследование (при наличии) | Да/нет |
| 21. | Выполнена через 48 недель лечения у пациентов с отсутствием вирусологического, полного вирусологического, частичного вирусологического, биохимического ответа неинвазивная оценка выраженности фиброза печени: Эластометрия печени (контролируемая вибрационная транзистентная, динамическая УЗ-сдвиговой волны, компрессионная (статическая) в режиме реального времени) и/или Расчет индексов фиброза (APRI, FIB-4) | Да/нет |
| 22. | Выполнено у пациентов, получающих комбинированную терапию, Определение антигена (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови через 48 недель лечения, далее 1 раз в год | Да/нет |

| | | |
|--|---|--------|
| 23. | Выполнены у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, получающих монотерапию, каждые 4 недели Общий (клинический) анализ крови развернутый, Дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), Исследование уровня тромбоцитов в крови | Да/нет |
| 24. | Выполнены у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, получающих монотерапию, каждые 2 недели Исследование уровня общего, связанного (конъюгированного), свободного (неконъюгированного) билирубина, альбумина в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови | Да/нет |
| 25. | Выполнено у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, получающих монотерапию, Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме и/или международного нормализованного отношения (МНО) | Да/нет |
| Этап после завершения этиотропного (противовирусного) лечения | | |
| 26. | Выполнены у пациентов с отменой лечения в связи с отсутствием ответа Определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови каждые 4 недели в течение 3 месяцев после отмены | Да/нет |
| 27. | Выполнены у пациентов с отменой лечения в связи с отсутствием ответа Определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови (ДНК ВГВ) методом ПЦР, количественное исследование, Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови (РНК ВГD) методом ПЦР, количественное исследование (при наличии) | Да/нет |
| Этап диспансерного наблюдения | | |
| 28. | Выполнено у пациентов, завершивших лечение в связи с достижением авиремии и нормализация уровня аминотрансфераз, Определение РНК вируса гепатита D (Hepatitis D virus) в крови (РНК ВГD) методом ПЦР, качественное исследование 2 раза в год | Да/нет |
| 29. | Выполнено у пациентов, завершивших лечение в связи с достижением авиремии и нормализация уровня аминотрансфераз, Определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови 2 раза в год | Да/нет |
| 30. | Выполнено у пациентов, завершивших лечение в связи с достижением авиремии и нормализации уровня аминотрансфераз, Определение антигена (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, антител к HBsAg в крови 1 раз в год | Да/нет |
| 31. | Выполнено у пациентов с выраженным фиброзом и циррозом печени (F3-F4 по METAVIR) Исследование уровня альфа-фетопroteина в сыворотке крови 2 раза в год | Да/нет |
| 32. | Выполнено Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) у пациентов со слабовыраженным и умеренным фиброзом печени (F0-F2 по METAVIR) 1 раз в год, с выраженным фиброзом и циррозом печени (F3-F4 по METAVIR) – 2 раза в год | Да/нет |
| 33. | Выполнена неинвазивная оценка выраженности фиброза печени: Эластометрия печени (контролируемая вибрационная транзитная, динамическая УЗ-сдвиговой волны, компрессионная (статическая) в режиме реального времени) и/или Расчет индексов фиброза (APRI, FIB-4) 1 раз в год | Да/нет |

| | | |
|-----|---|--------|
| 34. | Выполнена Эзофагогастродуоденоскопия у пациентов с варикозным расширением вен пищевода 1 раз в год (или чаще по показаниям) | Да/нет |
| 35. | Выполнена Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием и/или Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным введением гепатотропного контрастного препарата (гадоксетовой кислоты) при подозрении на очаговое образование печени | Да/нет |

Список литературы

1. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. - 3-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 1104 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., Магомедова С.А., Михайлов М.И. Вирусный гепатит дельта: возможности терапии. Терапия. 2023, 9(3), 69–77.
5. Negro F, Lok A. Hepatitis D: a review. JAMA. 2023 Dec 26;330(24):2376-2387. doi: 10.1001/jama.2023.23242.
6. Asselah T, Rizzetto M. Hepatitis D virus infection. N Engl J Med. 2023 Jul 6;389(1):58-70. doi: 10.1056/NEJMra2212151.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. J Hepatol. 2023 Aug;79(2):433-460. doi: 10.1016/j.jhep.2023.05.001. Epub 2023 Jun 24.
8. Buti M, Gonzalez A, Riveiro-Barciela M, Bourliere M. Management of chronic HBV-HDV patients chronic HBV-HDV infection: A review on new management options. United European Gastroenterol J. 2024 Mar;12(2):210-218. doi: 10.1002/ueg2.12494. Epub 2023 Dec 2.
9. 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.
10. Urban S., Bartenschlager R., Kubitz R., Zoulim F. Strategies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes. Gastroenterology, 2014, 147: 48-64.
11. 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.
12. 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.
13. Zhang Z, Urban S. New insights into HDV persistence: The role of interferon response and implications for upcoming novel therapies. J Hepatol. 2021 Mar; 74(3):686-699. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.032

14. 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*. 2019 Mar;68(3):512-521. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316601. Epub 2018 Sep 18.
15. 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 Apr 27;221(10):1677-1687. doi: 10.1093/infdis/jiz633.
16. Stockdale A, Kreuels B, Henrion M, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2020, 73, 523–532.
17. Вирусные гепатиты – достижения и новые перспективы. Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 19–20 сентября 2019 г. – Москва: ООО «Гепатит инфо», ООО «Медфорум», 2019. – 92 с.
18. 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.
19. Gish R, Wong R, Di Tanna G, et al. Association of hepatitis delta virus with liver morbidity and mortality: A systematic literature review and meta-analysis. *Hepatology*. 2024 May 1;79(5):1129-1140. doi: 10.1097/HEP.0000000000000642. Epub 2023 Oct 23.
20. Wranke A, Heidrich B, Deterding K, et al. Clinical long-term outcome of hepatitis D compared to hepatitis B monoinfection. *Hepatol Int*. 2023 Dec;17(6):1359-1367. doi: 10.1007/s12072-023-10575-0. Epub 2023 Oct 3.
21. Kamal H, Westman G, Falconer K, et al. Long-term study of hepatitis delta virus infection at secondary care centers: the impact of viremia on liver-related outcomes. *Hepatology*. 2020 Oct;72(4):1177-1190. doi: 10.1002/hep.31214. Epub 2020 Sep 24.
22. 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.
23. Westbrook R., Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*, 2014, 61: S58-68.
24. Fernández-Montero J, Vispo E, Barreiro P, et al. Hepatitis delta is a major determinant of liver decompensation events and death in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2014 Jun;58(11):1549-53. doi: 10.1093/cid/ciu167. Epub 2014 Mar 14.
25. Wei Y, et al. Comparison of modes of prothrombin time reporting in patients with advanced liver disease associated with viral hepatitis. *J Thromb Thrombolysis*. 2010, 29, 81-86.

26. Wei Y. X. et al. Assessment of validity of INR system for patients with liver disease associated with viral hepatitis. *J Thromb Thrombolysis*. 2010, 30, 84-89.
27. Клинические рекомендации «Рак печени (гепатоцеллюлярный)». https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/1_3.
28. Romeo R. 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 (3), e92062.
29. Tang J. R. et al. Clinical relevance of the detection of hepatitis delta virus RNA in serum by RNA hybridization and polymerase chain reaction. *J Hepatol*. 1994, 21 (6), 953-960.
30. Yurdaydin C, Abbas Z, Buti M, et al. Treating chronic hepatitis delta: The need for surrogate markers of treatment efficacy. *J Hepatol*. 2019;70(5):1008-15. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.022.
31. Bazinet M. et al. Persistent control of hepatitis B virus and hepatitis delta virus infection following REP 2139-Ca and pegylated interferon therapy in chronic hepatitis B virus/hepatitis delta virus coinfection. *Hepatol Commun*. 2021, 5 (2), 189-202.
32. Le Gal F. et al. Quantification of hepatitis delta virus RNA in serum by consensus real-time PCR indicates different patterns of virological response to interferon therapy in chronically infected patients. *J Clin Microbiol*. 2005, 43 (5), 2363-2369.
33. Castelnau C. et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology*. 2006, 44 (3), 728-735.
34. Schaper M. et al. Quantitative longitudinal evaluations of hepatitis delta virus RNA and hepatitis B virus DNA shows a dynamic, complex replicative profile in chronic hepatitis B and D. *J Hepatol*. 2010, 52 (5), 658-664.
35. Deutsch M. et al. Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy. *Hepatology*. 1997, 26 (1), 206-210.
36. Kuzu F., Akdemir E. Subacute thyroiditis during peginterferon alfa therapy for chronic hepatitis delta. *Euras J Med Oncol*. 2018, 2 (3), 182-185.
37. 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.
38. Богомолов П.О., Ивашкин В.Т., Бугаев А.О., и др. Эффективность и безопасность булевиртида в лечении хронического гепатита D – результаты рандомизированных контролируемых исследований. *Инфекционные болезни*. 2020, 18: 153-62. doi: 10.20953/1729-9225-2020-4-153-162.

39. Богомолов П.О., Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., и др. Эффективность и безопасность противовирусной терапии у пациентов с компенсированным циррозом печени HDV-этиологии. Терапевтический архив, 2021, 93: 1290-9.

40. Магомедова С.А., Абдурахманов Д.Т., Арбулиева Е.А. Опыт монотерапии бупивиртидом у пациентов с циррозом печени HDV-этиологии в Республике Дагестан. Инфекционные болезни. 2022; 20(2): 112-116.

41. Жданов К.В., Гусев Д.А., Романова С.Ю. с соавт. Эффективность и безопасность бупивиртида в лечении хронического гепатита D – опыт реальной практики в Санкт-Петербурге. Инфекционные болезни. 2023; 21(1): 64-69.

42. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Барсукова Н.А. с соавт. Лечение пациентов с хронической HDV-инфекцией – опыт реальной клинической практики в Московской области. Инфекционные болезни. 2023; 21(2): 5-14.

43. Магомедова С.А., Абдурахманов Д.Т., Арбулиева Е.А. Опыт противовирусной терапии хронического гепатита D у пациентов с циррозом и нарушениями функции печени. Инфекционные болезни. 2023; 21(2): 15-20.

44. Азмурзаева Д.Т., Иванова М.Р. Опыт противовирусной терапии хронического гепатита D в Кабардино-Балкарской Республике. Инфекционные болезни. 2023; 21(1): 59-63.

45. Рымаренко Н.В., Ачкасова Т.А. Противовирусная терапия хронического гепатита D в Республике Крым – опыт реальной практики. Инфекционные болезни. 2023; 21(4): 34-38.

46. Слепцова С.С., Илларионова Н.А., Слепцов С.С. с соавт. Опыт противовирусной терапии хронического гепатита D в Республике Саха (Якутия). Инфекционные болезни. 2024; 22(1): 11–16.

47. Бахтина В.А., Запашняя О.В., Поникарева Е.К. Лечение хронического гепатита D в Краснодарском крае – опыт реальной практики. Инфекционные болезни. 2024, 22(2), 22–30.

48. Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov P, et al. Safety and efficacy of bupivirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial. Lancet Infect Dis. 2023 Jan;23(1):117-129. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00318-8.

49. Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto MR, et al; MYR 301 Study Group. A phase 3, randomized trial of bulevirtide in chronic hepatitis D. *N Engl J Med*. 2023 Jul 6;389(1):22-32. doi: 10.1056/NEJMoa2213429. Epub 2023 Jun 22.
50. Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto M, et al. Bulevirtide monotherapy in patients with chronic HDV: efficacy and safety results through week 96 from a phase 3 randomized trial. *J Hepatol*. 2024 May 9:S0168-8278(24)00333-7. doi: 10.1016/j.jhep.2024.05.001. Epub ahead of print.
51. Lampertico P, Wedemeyer H, Brunetto M, et al. Continued treatment of early non-responder or partial virologic responders with bulevirtide monotherapy in patients with chronic hepatitis D through week 96 leads to improvement in virologic and biochemical responses. *J Hepatol*. 2023, 78, suppl. 1, S113-4, LBP20.
52. De Ledingham V., Asselah T., Roulot D. et al. et al. Treatment with bulevirtide, with or without peg-interferon, in HDV infected patients in a real-life setting. Two-year results from the French multicenter early access program. *Hepatology*. 2022, 76: S26-S28. Available at https://www.natap.org/2022/AASLD/AASLD_80.htm.
53. Degasperis E, de Ledinghen V, Reiberger T, et al. Virological and clinical outcomes of patients with HDV-related compensated cirrhosis treated with bulevirtide monotherapy: the retrospective multicenter European study (Save-D). *J Hepatol*. 2023, 78, suppl. 1, S107, LBP-11.
54. Degasperis E, Anolli M, Jachs M, et al. Long-term virological and clinical outcomes of patients with HDV-related compensated cirrhosis treated with bulevirtide monotherapy for up to 120 weeks: a retrospective multicenter european study (Save-D). *J Hepatol*. 2024, 80, S793-S794, WED-391. doi: 10.1016/S0168-8278(24)02203-7.
55. Lampertico P, Aleman S, Brunetto M, et al. Efficacy and safety of 144 weeks of bulevirtide 2 mg or 10 mg monotherapy from the ongoing phase 3 study, MYR301. *J Hepatol*. 2024, 80, S92, LBP-029. doi: 10.1016/S0168-8278(24)00596-8.
56. Anolli MP, Degasperis E, Allweiss L, et al. A 3-year course of bulevirtide monotherapy may cure HDV infection in cirrhotics. *J Hepatol*. 2023 Jan 3:S0168-8278(22)03475-4. doi: 10.1016/j.jhep.2022.12.023.
57. Asselah T, Chulanov V, Lampertico P, et al. Bulevirtide combined with pegylated interferon for chronic hepatitis D. *N Engl J Med*. 2024 Jun 6. doi: 10.1056/NEJMoa2314134. Epub ahead of print.
58. Wedemeyer H., Yurdaydin 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.

59. Heidrich B., Yurdaydin C., Kabaçam 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.
60. 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.
61. Bremer B., Anastasiou O., Hardtke S. et al. Residual low HDV viremia is associated with HDV RNA relapse after PEG-IFNa-based antiviral treatment of hepatitis D (delta): results from the HIDIT-II study. *J Hepatol*. 2020, 73, suppl. 1: S868.
62. Asselah T, Chulanov V, Lampertico P, et al. 48-week off-therapy efficacy and safety of bulevirtide in combination with pegylated interferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis delta: final results from the phase 2b, open-label, randomised, multicentre study MYR204. *J Hepatol*. 2024, 80, S1-S2. GS-002. doi:10.1016/S0168-8278(24)00425-2.
63. Zoulim F, Chulanov V, Lampertico P, et al. Undetectable HDV RNA at 24 weeks of treatment with combination therapy is an important predictor of maintained response off-therapy. *J Hepatol*. 2024, 80, S764. FRI-371. doi:10.1016/S0168-8278(24)02136-6.
64. Zoulim F, Asselah T, Chulanov V, et al. Undetectable hepatitis delta virus RNA at the end of treatment with bulevirtide and pegylated interferon alpha-2a is an important predictor of 48 weeks sustained virologic response in chronic hepatitis delta. *J Hepatol*. 2024, 80, S796, WED-395. doi:10.1016/S0168-8278(24)02207-4.
65. Dietz-Fricke C, Tacke F, Zöllner C, et al. Treating hepatitis D with bulevirtide - Real-world experience from 114 patients. *JHEP Rep*. 2023 Mar 15;5(4):100686. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100686.
66. Allweiss L, Volmari A, Suri V, et al. Blocking viral entry with bulevirtide reduces the number of HDV-infected hepatocytes in human liver biopsies. *J Hepatol*. 2024 Jun;80(6):882-891. doi: 10.1016/j.jhep.2024.01.035. Epub 2024 Feb 8.
67. Lampertico P, Aleman S, Bogomolov P, et al. Improvement in liver histology is observed in most patients with chronic hepatitis delta after 48 weeks of bulevirtide monotherapy. *J Hepatol*. 2024, 80, S794, WED-392. doi: 10.1016/S0168-8278(24)02204-9.
68. Lampertico P, Brunetto M, Buti M, et al. Impact of bulevirtide given with or without nucleos (t)ide analogues on 48-week virologic outcomes in patients with chronic hepatitis delta virus infection. *J Hepatol*. 2024, 80, S758, TOP-400. doi:10.1016/S0168-8278(24)02124-X.

69. Aleman S, Wedemeyer H, Brunetto M, et al. High rates of adherence to bulevirtide monotherapy for chronic hepatitis delta through 96 weeks: results from an interim analysis of the phase 3 study MYR301. *Gastroenterology*. 2024, 166, S-1603, Sa1626. doi:10.1016/S0016-5085(24)04142-8.
70. Buti M., Wedemeyer H., Aleman S., et al. Treatment with bulevirtide improves patient reported outcomes in patients with chronic hepatitis delta (CHD): an exploratory analysis of a phase 3 trial at 48 weeks. *J Hepatol.*, 2022, 77, suppl.1: S103, OS149.
71. Dietz-Fricke C, Degasperi E, Jachs M, et al. Safety and efficacy of off-label bulevirtide monotherapy in patients with HDV with decompensated Child-B cirrhosis-A real-world case series. *Hepatology*. 2024 Mar 13. doi: 10.1097/HEP.0000000000000847. Epub ahead of print.
72. Sandmann L, Berg T, Deterding K, et al. Antiviral therapy of chronic hepatitis D virus infection - Addendum to the S3 guideline "Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis B Virus Infection" of the German Society for Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). *Z Gastroenterol*. 2023 Dec;61(12):e715-e732. doi: 10.1055/a-2181-3345. Epub 2023 Dec 11.
73. Bogomolov P, Bueverov A, Barsukova N, et al. Bulevirtide in patients with non-compensated liver cirrhosis due to hepatitis D. *Hepatology*. 2023, The Liver Meeting, Boston, Massachusetts, Nov 10-14, 2023, S2142, Abstract 1259-C. Available at https://www.natap.org/2023/AASLD/AASLD_18.htm
74. Bègré L. et al. Long-term trends of alanine aminotransferase levels among persons living with human immunodeficiency virus/hepatitis B virus with and without hepatitis delta coinfection. *Frontiers in medicine*. 2022, 9, 988356.
75. Buti M. et al. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study. *J Viral Hepat*. 2011, 18 (6), 434-442.
76. Kalkan Ç. et al. Non-invasive fibrosis markers for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis delta. *J Viral Hepat*. 2023, 30 (5), 406-416.
77. Yang A. H. et al. Shear wave elastography: How well does it perform in chronic hepatitis D virus infection? *J Viral Hepat*. 2022, 29 (12), 1127-1133.
78. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пегасис, регистрационный номер П N013704/01, https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=abc8c083-5b49-4fcc-892b-16dc99051722.

79. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пегальтевир регистрационный номер ЛП-002542, https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3e2b22dd-60df-4316-ab5c-3876edaeda33.

80. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пэгинтерферон альфа-2b, регистрационный номер ЛП-003437, https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a750cc86-a205-46d6-ba7c-2d74cf446883.

81. De Ledingham V., Zoulim F. et al. Treatment with bulevirtide, with or without PEG-interferon, in HIVHBV/HDV co-infected patients in a real-life setting. *J Hepatol.* 2023, 78, suppl. 1, S1161, SAT-185.

82. Comandini U. et al. “Real world” efficacy of bulevirtide in HBV/HDV-related cirrhosis including people living with HIV: results from the compassionate use programme at INMI Spallanzani in Rome, Italy. *HIV Med.* 2023, 24: 1075-82.

83. Ambrosioni J, Levi L, Alagaratnam J, et al; EACS Governing Board. Major revision version 12.0 of the European AIDS Clinical Society guidelines 2023. *HIV Med.* 2023 Nov;24(11):1126-1136. doi: 10.1111/hiv.13542. Epub 2023 Oct 18.

84. NICE (National Institute of Care and Excellence). Bulevirtide for treating chronic hepatitis D. Technology appraisal guidance. Published 07 June 2023. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ta896>.

85. World Health Organization. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection. 2024, 272 p. Available at <https://www.who.int/publications/i/item/9789240090903>.

86. Castera L, Lampertico P, Bogomolov P, et al. Improvement in noninvasive tests (LSM, FIB-4, and APRI) is seen through 96 weeks of bulevirtide monotherapy in CHD regardless of virologic response. *Hepatology.* 2023;78:S572-4.

87. Manhas S., Han B., Xu S., Urban S. et al. Bulevirtide is broadly active against all HDV genotypes expressing envelopes from HBV genotypes A-H and a large panel of clinical isolates. *J Hepatol.*, 2022, 77, suppl.1: S244, THU302.

88. Mateo R., Aeschbacher T., Liu Y. et al. Polymorphic analysis of bulevirtide sequence in PreS1 of large HBsAg across HBV genotypes A-H. *J Hepatol.* 2022, 77, suppl.1: S247, THU309.

89. Aleman S, Liu Y, Xu S, et al. No detectable resistance to bulevirtide monotherapy through 96 weeks treatment in patients with chronic hepatitis D. *Hepatology*. 2023;78:S398-9.
90. Jachs M, Panzer M, Hartl L, et al. Long-term follow-up of patients discontinuing bulevirtide treatment upon long-term HDV-RNA suppression. *JHEP Rep*. 2023 Apr 7;5(8):100751. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100751.
91. Jachs M, Schwarz C, Panzer M, et al. Response-guided long-term treatment of chronic hepatitis D patients with bulevirtide-results of a "real world" study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 Jul;56(1):144-154. doi: 10.1111/apt.16945. Epub 2022 May 5.
92. Scheller L., Hilgard G., Anastasiou O. et al. Poor clinical and virological outcome of nucleos(t)ide analogue monotherapy in HBV/HDV co-infected patients. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100: e26571.
93. Barreira Díaz A, Rando A, Feliu-Prius A, et al. LINK-B: study protocol of a retrospective and prospective project for identification and linkage to care of people living with hepatitis B in a large health area of Barcelona. *BMJ Open*. 2022 Dec 23;12(12):e062680. doi: 10.1136/bmjopen-2022-062680.
94. Kim RG, McDonell C, McKinney J, et al. Staff-facilitated telemedicine care delivery for treatment of hepatitis c infection among people who inject drugs. *Healthcare (Basel)*. 2024 Mar 25;12(7):715. doi: 10.3390/healthcare12070715.
95. Rosato V, Nevola R, Conturso V, et al. Telemedicine improves HCV elimination among italian people who use drugs: an innovative therapeutic model to increase the adherence to treatment into addiction care centers evaluated before and during the COVID-19 pandemic. *Biology (Basel)*. 2022 May 24;11(6):800. doi: 10.3390/biology11060800.
96. 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.
97. Goyal A., Murray J. The impact of vaccination and antiviral therapy on hepatitis B and hepatitis D epidemiology. *PLoS ONE*, 2014, 9: e110143.
98. Nelson NP, Weng MK, Hofmeister MG, et al. Prevention of Hepatitis A Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020 Jul 3;69(5):1-38. doi: 10.15585/mmwr.rr6905a1.
99. Vanwolleghem T, Armstrong PA, Buti M, et al. The elimination of hepatitis D as a public health problem: needs and challenges. *J Viral Hepat*. 2024 Jan;31(1):47-50.

100. Meszaros M, Hilleret M, Dumortier J, et al. Bulevirtide efficacy and safety in chronic hepatitis delta patients on liver transplant waiting list. J Hepatol. 2024, 80, S802, FRI-370.

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

1. Богомолов Павел Олегович, к.м.н., руководитель отделения гепатологии ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», профессор курса гепатологии ФУВ ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;

2. Жданов Константин Валерьевич, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор ФГБУ "Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА РФ;

3. Ивашкин Владимир Трофимович, д.м.н., профессор, академик РАН, Президент Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению печени, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ;

4. Ильченко Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ; в.н.с. лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» ФАНО РФ; в.н.с. лаборатории моделирования иммунобиологических процессов с экспериментальной клиникой игрунковых обезьян ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова» РАН;

5. Исаева Ольга Владиславовна, к.б.н., в.н.с. НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, в.н.с. лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» ФАНО РФ; старший преподаватель кафедры вирусологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ;

6. Магомедова Саният Ахмедгаджиевна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ;

7. Малинникова Елена Юрьевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой вирусологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ;

8. Михайлов Михаил Иванович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий лабораторией вирусных гепатитов ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» ФАНО РФ; научный руководитель НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ;

9. Новак Ксения Егоровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ;

10. Сагалова Ольга Игоревна, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ;

11. Слепцова Снежана Спиридоновна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» МНВО РФ;

12. Эсауленко Елена Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ;

13. Чуланов Владимир Петрович, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, заместитель директора по научной работе и инновационному развитию ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ.

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 (семейный врач);
5. студенты медицинских ВУЗов, ординаторы, аспиранты.

Таблица 1. 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 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| УДД | Расшифровка |
|-----|--|
| 1 | Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа |
| 3 | Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль» |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов |

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (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.

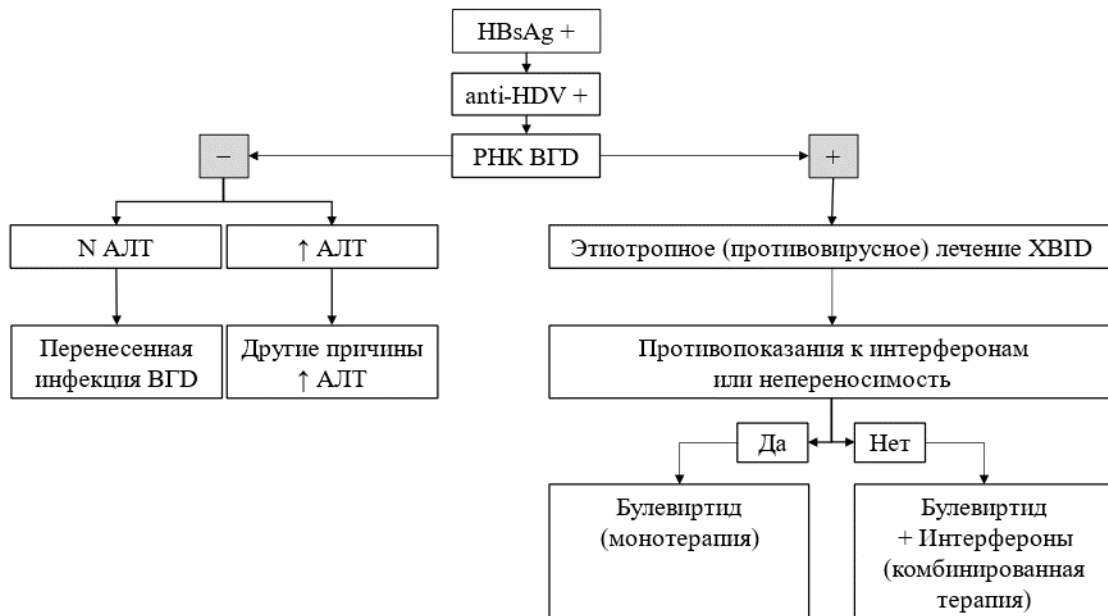
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

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

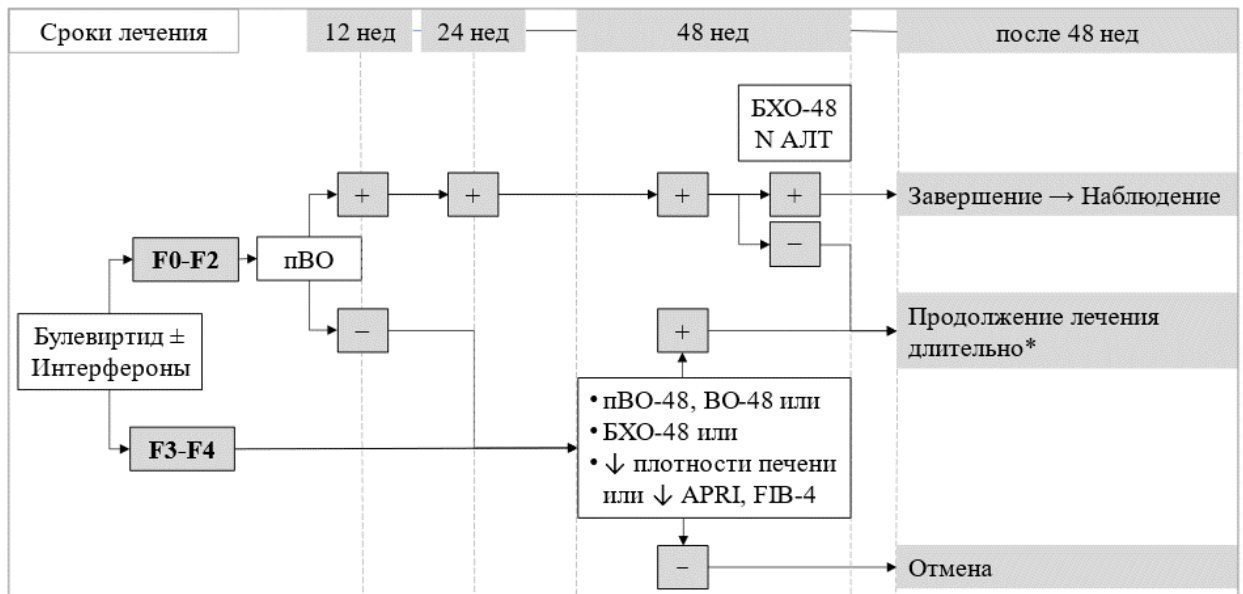
1. Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, <http://grls.rosminzdrav.ru>
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 31 января 2012 г. № 69н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослым больным при инфекционных заболеваниях»;
3. Приказ Минздрава России от 12.11.2012 N 906н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «гастроэнтерология», зарегистрирован Министерством юстиции РФ 21.01.2013, регистрационный № 26641;
4. Стандарт медицинской помощи взрослым при хроническом вирусном гепатите D, утвержденный МЗ 27.09.2023 г., №501-н, зарегистрирован Министерством юстиции РФ 3.11.2023 г., регистрационный № 75841.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Диагностика и определение показаний к этиотропному (противовирусному) лечению булевиртидом**



Алгоритм этиотропного (противовирусного) лечения ХВГD в зависимости от стадии фиброза и ответа на лечение булевиртидом**



пВО – Полный вирусологический ответ (авиремия): достижение неопределяемого уровня РНК ВД

ВО – Вирусологический ответ: снижение уровня РНК ВД $\geq 2 \log_{10}$ от исходного

БХО – Биохимический ответ: снижение или нормализация (N ALT) активности aminotransфераз

APRI, FIB-4 – индексы фиброза

*Длительность уточняется в исследованиях (не менее 144 нед от начала лечения)

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 ВГД) 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 после установления диагноза и проводить при необходимости длительно.

Профилактика

Единственным способом предотвращения заражения ВГД здоровых лиц является вакцинация для профилактики вирусного гепатита В, однако вакцина не обеспечивает защиты от ВГД 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 Чайлду-Пью

Источник: 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, возможно выведение из ступора, степень 4: кома, отсутствие реакций |
| Протромбиновый индекс, %, или Протромбиновое время, 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):

| Класс по Чайлду-Пью | Баллы |
|---------------------|-------|
| А | 5-6 |
| В | 7-9 |
| С | 10-15 |

Приложение Г2. Расчетные формулы индексов фиброза

Расчет индекса фиброза APRI

Источник: Yen Y.H. et al. APRI and FIB-4 in the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients stratified by AST level. PloS one. 2018, 13 (6), e0199760.

Тип: Индекс

Содержание: Расчетная формула

$$\text{APRI} = (\text{АСТ} / (\text{ВГН АСТ})) * 100 / \text{тромбоциты} (10^9/\text{л})$$

АСТ - значение аспартатаминотрансферазы пациента

ВГН АСТ - верхняя граница нормы АСТ

Тромбоциты ($10^9/\text{л}$) - число тромбоцитов пациента в 1 л крови

Ключ (интерпретация):

| Значение APRI | Вывод | Шкала оценки |
|---------------|------------------------|--------------|
| > 2,0 | F4 | METAVIR |
| $\geq 1,5$ | F3-F4 | METAVIR |
| 0,5 - 1,5 | Сомнительный результат | |
| < 0,5 | F0-F2 | METAVIR |

Расчет индекса фиброза FIB-4

Источник: Yen Y.H. et al. APRI and FIB-4 in the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients stratified by AST level. PloS one. 2018, 13 (6), e0199760.

Тип: Индекс

Содержание: Расчетная формула:

$$\text{FIB-4} = \text{Возраст (лет)} * \text{АСТ} / \text{тромбоциты} (10^9/\text{л}) * \sqrt{\text{АЛТ}}$$

Возраст - возраст пациента (лет)

АСТ - значение аспартатаминотрансферазы пациента

Тромбоциты ($10^9/\text{л}$) - число тромбоцитов пациента в 1 л крови

$\sqrt{\text{АЛТ}}$ – квадратный корень значения аланинаминотрансферазы пациента

Ключ (интерпретация):

| Значение FIB-4 | Вывод | Шкала оценки |
|----------------|------------------------|--------------|
| > 3,25 | F3-F4 | METAVIR |
| < 1,45 | F0-F2 | METAVIR |
| 1,45 - 3,25 | Сомнительный результат | |

Приложение Г3. Стадии фиброза печени по шкале METAVIR

Название: Шкала METAVIR

Источник: Shiha G., Zalata K. Ishak versus METAVIR: terminology, convertibility and correlation with laboratory changes in chronic hepatitis C. Liver biopsy. 2011, 10, 155-170.

Тип: Шкала

Содержание и ключ (интерпретация):

| | |
|----|---|
| F0 | Фиброз отсутствует |
| F1 | Звездчатое расширение портальных трактов без образования септ |
| F2 | Расширение портальных трактов с единичными портопортальными септами |
| F3 | Многочисленные портоцентральные септы без цирроза |
| F4 | Цирроз |