

Министерство здравоохранения Кыргызской Республики
Кыргызская государственная медицинская академия
Кыргызско-Российский Славянский Университет
Кыргызский государственный медицинский институт
переподготовки и повышения квалификации

КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО

**ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ
ЭНТЕРАЛЬНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ А И Е
НА ВСЕХ УРОВНЯХ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ
ПОМОЩИ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

Бишкек – 2014

Клиническая проблема:

Вирусные гепатиты А и Е

Утверждено Приказом МЗ КР №479 от 25.08.2014

Название документа:

Клиническое руководство по диагностике, лечению и профилактике энтеральных вирусных гепатитов А и Е на всех уровнях оказания медицинской помощи

Этапы оказания помощи:

Первичный, вторичный и третичный уровни здравоохранения

Основные пользователи: семейные врачи, гастроэнтерологи, гепатологи, инфекционисты, эпидемиологи, терапевты, организаторы здравоохранения.

Пациенты в случаях заболеваний энтеральными гепатитами

Дата создания:

Данное клиническое руководство было создано в период 2009-2014 гг.

Утверждено Экспертным советом по оценке качества клинических руководств и протоколов и Приказом МЗ КР №479 от 25.08.2014г.

Планируемая дата обновления:

Проведение следующего пересмотра планируется по мере появления новых ключевых доказательств или в 2018г. Все поправки к представленным рекомендациям будут опубликованы в соответствующих журналах.

Любые комментарии и пожелания по содержанию руководства приветствуются.

Адрес для переписки с рабочей группой:

Кыргызстан, Бишкек,

Ул. Ахунбаева 92

Кафедра инфекционных болезней КГМА

Тел: (996-312) 590017

E-mail: kutmanova@yahoo.com

СОДЕРЖАНИЕ

Содержание	3
Список сокращений	4
Введение	5
Состав рабочей мультидисциплинарной группы	6-7
Стратегия поиска информации	7-11
Цели и задачи руководства	12
Целевая группа руководства	12
Определения терминов, используемых в данном руководстве	12
Шкала уровней доказательности и градации рекомендаций	12-13
Определение и классификация энтеральных вирусных гепатитов	14-16
Диагностические критерии энтеральных вирусных гепатитов	17-22
• Клинические критерии	17-18
• Лабораторная диагностика	18-21
• Инструментальная диагностика	21
Лечение энтеральных вирусных гепатитов	22-23
• Немедикаментозное лечение	
• Медикаментозное лечение	
Раздел 1. Вирусный гепатит А	
Раздел 2. Вирусный гепатит Е	
Список литературы	
Приложение 1: Питание при вирусных гепатитах	
Приложение 2: Фармакологический справочник лекарственных средств	
Приложение 3: Клинический протокол по диагностике и профилактике вирусного гепатита А для первичного звена здравоохранения	
Приложение 4: Клинический протокол по диагностике и лечению вирусного гепатита А для вторичного и третичного уровней здравоохранения	
Приложение 5: Клинический протокол по диагностике и профилактике вирусного гепатита Е для первичного звена здравоохранения	
Приложение 6: Клинический протокол по диагностике и лечению вирусного гепатита Е для вторичного и третичного уровней здравоохранения	
Приложение 7: Памятка для пациента	

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АСТ	- аспаратаминотрансфераза
анти-ВГА (anti-HAV)	- антитела к вирусу гепатита А
анти-ВГЕ (anti-HEV)	- антитела к вирусу гепатита Е
АТ	- антитела
ВГА	- вирусный гепатит А
ВГЕ	- вирусный гепатит Е
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ГТП	- гамма-глутамил-транспептидаза
ИФА (ELISA-test)	- иммуноферментный анализ
ИНФ-а	- интерферон альфа
ЛДГ	- лактатдегидрогеназа
ОПЭ	- острая печеночная энцефалопатия
ПЦР	- полимеразно-цепная реакция
ПТП	- протромбиновое время
РНК-HAV	- РНК вируса гепатита А
РНК-HEV	- РНК вируса гепатита Е
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ФТП	- функциональные тесты печени
ЩФ	- щелочная фосфатаза
ЭВГ	- энтеральные вирусные гепатиты
aHAV-IgM	- антитела класса иммуноглобулинов М к вирусу гепатита А
aHAV-IgG	- антитела класса иммуноглобулинов G к вирусу гепатита А
antiHEV-IgM	- антитела класса иммуноглобулинов М к вирусу гепатита Е
antiHEV-IgG	- антитела класса иммуноглобулинов G к вирусу гепатита Е
FDA	- Федеральное агенство США по контролю безопасности продуктов и лекарств
HAVAg	- антиген вируса гепатита А
RIBA	- рекомбинантное иммунное исследование

ВВЕДЕНИЕ

Острые вирусные гепатиты с энтеральным механизмом передачи до настоящего времени представляют собой актуальную и важную проблему инфекционной патологии, нанося огромный ущерб здоровью населения и экономике всех стран мира.

Ежегодно в мире регистрируется около 1,5 млн случаев вирусного гепатита А (ВГА), однако истинная распространенность ВГА значительно выше, что определяется наличием большого количества безжелтушных или субклинических форм, которые, как правило, не регистрируются [1]. В последние годы появились сообщения о "повзрослении" ВГА с регистрацией его фульминантных форм среди взрослого населения. По данным Департамента профилактики заболеваний и госсанэпиднадзора Министерства здравоохранения Кыргызской Республики ежегодно в республике регистрируется в среднем около 20 тысяч случаев вирусного гепатита А. Уровень заболеваемости ВГА в КР коррелирует с санитарно-гигиеническим состоянием отдельных территорий. На основании показателей заболеваемости ВГА Кыргызская Республика относится к регионам высокой эндемичности.

К эндемичным по вирусному гепатиту Е (ВГЕ) регионам мира относят многие страны, в т.ч. Центральной и Южной Азии, Африки и Мексику. В Индии до 40% случаев ОВГ этиологически связаны с ВГЕ. Во время вспышки ВГЕ в 1996-98 годах в Китае, заболело 119000 человек, летальность составила 0,58% [2; 3]. Вместе с тем, в литературе имеются лишь единичные сообщения о том, что в гиперэндемичных регионах, кроме водных вспышек ВГЕ, имеет место спорадическая заболеваемость, которая на некоторых территориях составляет до 10,8% в общей структуре ОВГ [4; 5].

ВГЕ также является серьезной проблемой здравоохранения республик Средней Азии, характеризующийся водными вспышками, развитием тяжелых и фульминантных форм среди беременных.

Течение острых вирусных гепатитов А и Е, как правило, благоприятное. У большинства больных функция печени нормализуется в течение 6 месяцев без специального лечения.

Однако вместе с тем имеются сведения, согласно которым ВГА может иметь затяжное течение длительностью несколько месяцев. По данным литературы, у 19,3% больных ВГА в течение 7-12 месяцев отмечались длительная персистенция вируса ГА, гепато- и спленомегалия, умеренное повышение уровня билирубина и АЛТ в крови. После года лечения наступало выздоровление, и хронический гепатит не был установлен.

Возможен также холестатический вариант течения ВГА с повышением уровня билирубина крови, желтушностью кожи и склер, зудом, иногда лихорадкой. У некоторых больных ВГА в 6% случаев может протекать двухфазно с развитием рецидива в течение года.

Всё вышесказанное подтверждает необходимость создания руководства, которое улучшит качество медицинской помощи пациентам с энтеральными вирусными гепатитами. До начала работы по созданию клинического руководства по энтеральным вирусным гепатитам в Кыргызской Республике не существовало подобного руководства, которое бы учитывало не только лучший мировой опыт и научные достижения в области диагностики, лечения и профилактики вирусных гепатитов, но и особенности работы различных уровней здравоохранения республики.

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО СОЗДАНИЮ РУКОВОДСТВА

Для создания клинического руководства по диагностике, лечению и профилактике энтеральных вирусных гепатитов А и Е на всех уровнях оказания медицинской помощи была создана мультидисциплинарная рабочая группа. Это было обусловлено следующими причинами:

- Энтеральные вирусные гепатиты – энтерально-распространяющиеся самоограничивающиеся инфекции, передающиеся фекально-оральными путями. В настоящее время выделяют энтеральные вирусные гепатиты А (ВГА), Е (ВГЕ).
- Создание мультидисциплинарной группы позволило включить в процесс разработки рекомендаций все заинтересованные стороны и рассмотреть проблему с разных точек зрения.
- Создание мультидисциплинарной группы позволило исключить личную заинтересованность разработчиков. Разработчики клинического руководства подписали Декларацию о конфликте интересов.
- В состав мультидисциплинарной группы, кроме руководителей проекта, вошли врачи различных специальностей, эксперты по созданию клинических протоколов, а также группа технической поддержки.

Руководители группы

Ешходжаева А.С.	Начальник Управления организации медицинской помощи Министерства здравоохранения Кыргызской Республики
Кутманова А.З.	КГМА, заведующая кафедрой инфекционных болезней, д.м.н., профессор

Руководители обеспечивали эффективную работу группы и координацию взаимодействия между членами авторского коллектива.

Ответственные исполнители

Тобокалова С.Т.	КГМИПиПК, зав. каф. инфекционных болезней, д.м.н., проф.
Зурдинова А.А.	КРСУ, зав. каф. базисной и клинической фармакологии, к.м.н., доцент
Джолбунова З.К.	КГМА, доцент кафедры детских инфекционных болезней, к.м.н.
Суранбаева Г.С.	НПО «Профилактическая медицина», старший научный сотрудник, к.м.н.

Ответственные исполнители осуществляли систематизированный поиск литературы, критическую оценку информации, обобщение данных и составление предварительного и основного текстов руководства.

В эту группу вошли представители специальностей, наиболее часто встречающиеся в повседневной практике с вирусными гепатитами энтеральным механизмом передачи. Они были приглашены из ведущих медицинских учреждений Кыргызской Республики. Приглашение медицинских консультантов в состав разработчиков позволило обсудить достоверность отдельных рекомендаций, для которых не было найдено доказательств, а также вопросы применимости руководства в лечебно-профилактических организациях всех уровней здравоохранения Кыргызской Республики.

Протоколы согласительных заседаний мультидисциплинарной рабочей группы по разработке клинического руководства велись на базе кафедры инфекционных болезней КГМА. Все члены группы подписали декларацию о конфликте интересов.

Медицинские консультанты:

Инфекционные болезни	Джумагулова А.Ш. – КГМА, доцент каф. инфекционных болезней, к.м.н. Кадырова Р.М. – КГМА, зав. каф. детских инфекционных болезней, д.м.н., профессор
Врачи общей практики:	Джузенова Б.С. – КГМИПиПК, зав. каф. семейной медицины, д.м.н. профессор
Внутренние болезни:	Бримкулов Н.Н. – КГМА, зав. каф. госпитальной терапии, профпатологии с курсом гематологии, д.м.н. профессор
Клиническая фармакология:	Зурдинов А.З. - член-корр. НАН КР, КГМА, д.м.н., профессор кафедры базисной и клинической фармакологии
Лабораторная диагностика	Усманов Р.К. – Республиканский центр по контролю вирусных гепатитов, руководитель, д.м.н., профессор Кучук Т.Э. – НПО «ПМ», к.м.н., руководитель Республиканского научно-практического центра контроля качества лабораторной диагностики инфекционных болезней
Средний медицинский персонал	Дооткулова А. – РКИБ, старшая медицинская сестра отделения №10
Пациенты	Кутгубек уулу Нурдин, Курманова Нурайым

Рецензенты

Тё В.Е.	КГМА, доцент, к.м.н.
Антонова Т. В	профессор кафедры инфекционных болезней СПбГМУ им. академика И.П. Павлова, д.м.н.
Рафальский В.В.	Клинический фармаколог, профессор кафедры управления и фармации Смоленской государственной медицинскогo академии, д.м.н, директор АНО Института клинической фармакологии
Брайен Дегнан	Специалист семейной медицины Института технологий и языков в Кыргызстане
Камбаралиева Б.	Клинический фармаколог, эксперт по рациональному использованию лекарственных средств ВОЗ

Методологическая экспертная поддержка

Барыктабасова Б.К.	К.м.н., консультант МЗ КР по вопросам доказательной медицины и методологии разработки клинических руководств и протоколов
---------------------------	---

Процесс апробации клинического руководства

В 2012 г. клиническое руководство было апробировано в Республиканской клинической инфекционной больнице. В процессе апробации клинического руководства были получены комментарии и замечания по форме изложения руководства, которые были учтены при его доработке.

СТРАТЕГИЯ ПОИСКА ИНФОРМАЦИИ

В связи с актуальностью проблемы на сегодняшний день в мире существует большое количество разнообразных клинических руководств, консенсусов, стандартов и пр., посвященных диагностике, лечению и профилактике энтеральных вирусных гепатитов.

Нашей рабочей группой было принято решение о создании клинического руководства по диагностике, лечению и профилактике энтеральных вирусных гепатитов А и Е для всех уровней здравоохранения Кыргызской Республики путем адаптирования уже существующих международных руководств высокого методологического качества, основанных на принципах доказательной медицины.

ОПИСАНИЕ ПРОЦЕССА ПОИСКА И ОЦЕНКИ СУЩЕСТВУЮЩИХ КЛИНИЧЕСКИХ РУКОВОДСТВ И ДРУГИХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ ПО ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТАМ

Поиск клинических руководств по энтеральным вирусным гепатитам осуществлялся в национальных и международных электронных базах данных в сети Интернет.

Крупнейшие электронные базы данных по клиническим руководствам и практическим рекомендациям

Страна и название ресурса	Интернет-адрес
<i>Международная ассоциация</i>	
Guidelines International Network (G-I-N)	http://www.g-i-n.net
<i>Соединенные Штаты Америки</i>	
US National Guideline Clearinghouse (NGC)	http://www.guideline.gov
American Medical Association	http://www.ama-assn.org
Center for Disease Control and Prevention	http://www.cdc.gov
<i>Канада</i>	
Canadian Medical Association (CMA)	http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp
Health Canada – Population and Public Health Branch (PPHB)	http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgsp/dpg_e.html
<i>Великобритания</i>	
National Institute for Clinical Excellence (NICE)	http://www.nice.org.uk
PRODIGY Clinical Guidance	http://www.cks.library.nhs.uk
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	http://www.sign.ac.uk
eGuidelines	http://www.eguidelines.co.uk
National electronic Library for Health	http://www.nelh.nhs.uk/guidelinesfinder
British Liver Trust	www.britishlivertrust.org.uk
Essencial Evidence (Willey Library)	www.willey.library.com
<i>Новая Зеландия</i>	
New Zealand Guidelines Group (NZGG)	http://www.nzgg.org
<i>Россия</i>	

Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины (ОСДМ)	http://www.osdm.org
По лекарственным средствам	
The Global Drug Database	www.globaldrugdatabase.com
British National Formular	www.bnf.org
Food and drugs administration	www.fda.org

Дополнительные источники и способы поиска клинических руководств и доказательств

Поиск клинических руководств, а также результатов мета-анализов, систематических обзоров, РКИ и т.д. по диагностике, лечению и профилактике энтеральных вирусных гепатитов на всех уровнях здравоохранения проводился в Кохрейновской библиотеке, в базе медицинских данных «Медлайн» (*MEDLINE*), а также с использованием англоязычных (*Yahoo, AltaVista, Google, DoctorGuide*) и русскоязычных (*Yandex, Rambler*) поисковых операторов (search engines) с использованием ключевых слов.

Ключевые поисковые слова

Для каждого типа гепатита в *MEDLINE* проведен поиск для гепатитов А, Е в период с 1966 по 2010 годы. Применением MeSH вводили термины гепатит А («hepatitis А»), гепатит Е («hepatitis Е»). Использовали также следующие подзаголовки: осложнения (Complication), лекарственная терапия (drug therapy), диагностика (diagnosis), эпидемиология (epidemiology), этиология (etiology), смертность (mortality), профилактика и контроль (prevention and control), лечение (therapy), пути передачи (transmission), вирусология (virology). Поиск был лимитирован при всех случаях словом «человеческий» (human). Для лекарственной терапии, профилактики и контроля, лечения поиск был ограничен рандомизированными клиническими исследованиями (controlled clinical trials), клиническими исследованиями (clinical trials) или обзорами (reviews). При поиске также использовали комбинацию слов. При поиске лекарственных средств, применяемых для лечения вирусных гепатитов, вводили название препаратов и опирались на рандомизированные клинические исследования.

Критериями включения были:

- Доказательство из РКИ, и при недостатке исследований использовали другие окончательные научные методы.
- Рекомендации, основанные на РКИ или других научных доказательствах и согласно градации.
- Не вредные ожидания.

Предпочтение публикаций для финального чернового руководства основывались на вебсайте CKS, BASHN, WHO и в течение 2009-2011 гг. по этим данным проводили обзор. По черновому варианту были получены комментарии специалистов. Обновление данного руководства предполагается через 3 года.

Критерии включения/исключения публикаций

В связи с тем, что изначально рабочая группа провела четкие ограничения по вопросам, которые необходимо было включать в клиническое руководство, в качестве опорных клинических руководств нами выбраны только те, которые были выполнены с применением принципов доказательной медицины, с учетом градации рекомендаций и уровнями доказательств и посвященные диагностике, лечению и профилактике энтеральных вирусных гепатитов на всех уровнях здравоохранения.

Были установлены языковые ограничения, так как рабочая группа имела возможность изучать источники литературы только на английском и русском языках.

Оценка найденных клинических рекомендаций и доказательств

В результате проведённого поиска было найдено 14 клинических руководств по диагностике, лечению и профилактике вирусных гепатитов, которые содержали необходимую информацию, соответствующую задаче рабочей группы (см. табл. Характеристика отобранных клинических руководств).

Характеристика отобранных клинических руководств

	Название руководства	Качество	Новизна	Применимость	Варианты действий
1.	WHO, Department of Communicable Disease Surveillance and Response, Hepatitis A, 2001 http://www.who.int/emc	-	-	+	Поиск нового КР
2.	WHO, Department of Communicable Disease Surveillance and Response, Hepatitis E, 2001 http://www.who.int/emc	+	-	+	Диагностика и лечение гепатита E
3.	United Kingdom National Guideline on the Management of the Viral Hepatitis A, B and C, 2005. Clinical Effectiveness Group (British Association of Sexual Health and HIV)	+	+	+	Диагностика и лечение гепатитов A, B и C
4.	Guidelines and Protocols 2005-08 Viral Hepatitis Testing www.healthservices.gov.bc.ca/msp/protoguides	+	+	+	Диагностика вирусных гепатитов
5.	Guidelines for the control of hepatitis A virus infection, Communicable disease and public health, 2001	+	-	+	Профилактика гепатита A
6.	Hepatitis A – Management. CKS Library, 2011 – www.cks.library.uk.com	+	+	+	Диагностика, лечение, вакцинация гепатита A
7.	Hepatitis A. Essential Evidence. Last Updated on 2011-02-15 © 2011 John Wiley & Sons, Inc.	+	-	+	Диагностика, диф. диагностика и вакцинация гепатита A
8.	Viral hepatitis. EBM Guidelines. Last updated: 2010-10-05 © Duodecim Medical Publications Ltd.	-	-	+	Диф. диагностика гепатитов

Декларация конфликта интересов

Перед началом работы в проекте по созданию данного клинического руководства, а также на рабочем совещании согласительной комиссии, проведённом 10 ноября 2008 г., все члены рабочей группы дали согласие сообщить в письменной форме о наличии финансовых взаимоотношений с фармацевтическими компаниями. Никто из членов авторского коллектива не имел коммерческой заинтересованности или другого конфликта интересов с фармацевтическими компаниями или другими организациями, производящими продукцию для диагностики, лечения и профилактики вирусных гепатитов.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ РУКОВОДСТВА

ЦЕЛЬ - создание единых подходов по диагностике, лечению и профилактике энтеральных вирусных гепатитов А и Е на всех уровнях здравоохранения, основанных на принципах доказательной медицины.

Задачи руководства

- Улучшить раннее выявление, диагностику, своевременное перенаправление и лечение больных с вирусными гепатитами А и Е.

ЦЕЛЕВАЯ ГРУППА РУКОВОДСТВА

Клиническое руководство по диагностике, лечению и профилактике энтеральных вирусных гепатитов А и Е рекомендуется использовать для оказания медицинской помощи пациентам с данными вирусными гепатитами.

Руководство разработано для медицинских специалистов всех специальностей на разных уровнях здравоохранения.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕРМИНОВ

ИФА – иммунологический метод диагностики, определяющий маркеры вирусных гепатитов, заключающийся в обнаружении антигенов и антител, основанный на определении комплекса антиген-антитело.

Маркеры – специфические антитела к вирусам гепатита.

Мезенхимально-воспалительный синдром – характеризуется гипергаммаглобулинемией, повышением показателей белково-осадочных проб, увеличением СОЭ, появлением в крови продуктов деградации соединительной ткани (С-реактивный белок, серомукоид и др.).

ПЦР – полимеразно-цепная реакция, определяют генетический материал вирусов: РНК вирусов гепатита А, Е.

Синдром цитолиза – нарушение целостности гепатоцитов.

Синдром холестаза – нарушение экскреторной функции печени.

Энтеральный механизм – фекально-оральный механизм заражения, реализуется через водный, пищевой и контактно-бытовой пути передачи.

Энтеральные вирусные гепатиты – энтерально распространяющиеся самоограничивающиеся инфекции, передающиеся фекально-оральным путем. В настоящее время выделяют энтеральные вирусные гепатиты А (ВГА) и Е (ВГЕ).

Энтеральные гепатотропные вирусы – разнородная группа энтеральных вирусов, объединенных по способности поражать преимущественно печень, к ней относятся вирусы гепатита А и Е.

ШКАЛА УРОВНЕЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ И ГРАДАЦИИ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Все основные рекомендации в данном руководстве имеют свою градацию, которая обозначается латинской буквой от А до D (SIGN-50) [6], данная система градаций была обсуждена и принята на круглом столе с участием МЗ КР, международных организаций и представителей профессиональных медицинских ассоциаций (ПМА), и согласно утвержденной Приказом МЗ КР №214 «Методологии разработки клинических руководств, основанных на доказательной медицине» (2008 г.). При этом каждой градации соответствует определённый уровень доказательности данных, и это значит, что рекомендации основывались на данных исследований, которые имеют различную степень достоверности. Чем выше градация рекомендации, тем выше достоверность исследований, на которой она основана. Ниже приведена шкала, которая описывает различные уровни градации рекомендаций, включённых в данное руководство.

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	<ul style="list-style-type: none"> • Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или • Высококачественное (++) когортное или исследование случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или • РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	<ul style="list-style-type: none"> • Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или • РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию
D	<ul style="list-style-type: none"> • Описания серии случаев ИЛИ • Неконтролируемое исследование ИЛИ • Мнение экспертов • Рекомендации, основанные на клиническом опыте членов мультидисциплинарной группы

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ А И Е

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вирусные гепатиты А и Е (ВГА и ВГЕ) – группа энтерально распространяющихся самоограничивающихся инфекционных заболеваний, характеризующихся преимущественным поражением печени. ВГА и ВГЕ характеризуются фекально-оральным механизмом передачи, реализуемым водным, пищевым и контактно-бытовым путями распространения.

Гепатотропность возбудителей ВГ объясняется сходностью клинических проявлений, общностью методов диагностики и патогенетической терапии, а также систем реабилитации и диспансерного наблюдения реконвалесцентов. Для всех ВГ характерны общие патогенетические процессы в печени в виде цитолитического, холестатического и иммуновоспалительного синдромов.

Таблица 1

КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТРЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ А И Е

Нозологическая форма (МКБ 10)	Клиническая форма	Степень тяжести	Характер течения
Вирусный гепатит А (В15) Вирусный гепатит Е (В17.2) Вирусный гепатит неуточненный (В19)	Манифестная: • желтушная а) цитолитическая (типичная) б) холестатическая (атипичная) • безжелтушная	Легкая Средней тяжести Тяжелая Крайне тяжелая (фульминантная)	Острое циклическое Острое затяжное (прогредиентное)

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЭНТЕРАЛЬНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

В зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений болезни выделяют манифестные (желтушные, безжелтушные) формы.

Таблица 2

Клинические манифестные формы

Клинические формы	Характеристика клинических форм
Желтушная типичная	Протекает с выраженными клиническими проявлениями цитолитического синдрома с преджелтушным, желтушным и восстановительным периодами и положительными энзимными тестами.
Желтушная типичная с холестатическим компонентом	Характерны зуд кожи, более интенсивная и продолжительная желтуха. Желтухе соответствует высокий уровень гипербилирубинемии, повышение уровня щелочной фосфатазы
Желтушная атипичная	По характеристике близка к механической желтухе, соответствует “холестатическому” или “холангиолитическому” гепатиту. Крайне редко наблюдается у больных пожилого возраста. Ведущим клиническим проявлением является желтуха с упорным мучительным зудом кожи со следами расчесов на теле. Особенности атипичной формы: субфебрилитет в фазу желтухи, повышение СОЭ. При лабораторном обследовании выявляется увеличение в крови желчных пигментов, холестерина, β-липопротеидов, ШФ, ГГТП, билирубин-

	трансаминазная диссоциация (значительное увеличение содержания билирубина со сравнительно с невысоким повышением АЛТ)
Безжелтушная форма	характеризуется полным отсутствием клинических признаков желтухи при положительных энзимных тестах и слабовыраженных общих проявлениях заболевания, включая увеличение печени, субъективные признаки нарушений ее функций

ТЯЖЕСТЬ БОЛЕЗНИ

Разграничение *легких, среднетяжелых и тяжелых форм* болезни важно провести уже на этапе первичного осмотра для проспективного обоснования терапевтической программы. При этом учитываются:

- степень выраженности синдрома интоксикации;
- наличие геморрагического синдрома;
- возможные отягощающие факторы;
- некоторые лабораторные показатели.

Синдром общей интоксикации. Наличие и степень выраженности синдрома интоксикации основывается на детальном анализе жалоб больных: слабость, потливость, повышенная утомляемость, отсутствие аппетита, поташнивание, рвота, головная боль, головокружение, “мушки” перед глазами, нарушение сна; информативны угнетенное состояние, вялость, адинамия, лабильность настроения, у детей плаксивость.

Геморрагический синдром. Наибольшая степень выраженности присутствует при фульминантной форме вирусных гепатитов. При некомагенных формах тяжелого течения наблюдаются только мелкие единичные кровоизлияния в кожу и конъюнктиву, кровоточивость десен, необильные носовые, маточные кровотечения, микрогематурия, редко отмечаются признаки диапедезного кишечного кровотечения, положительные результаты эндотелиальных функциональных проб (симптомы “щипка”, “жгута”). При легкой форме гепатита любые признаки геморрагического синдрома отсутствуют.

Отягощающие факторы. Могут определить преимущественную тяжесть течения вирусных гепатитов разной этиологии. К отягощающим факторам следует отнести широкий круг экологических факторов, развитие микст-гепатитов, сопутствующие хронические заболевания (иммунодефицитные состояния, системные заболевания крови, сахарный диабет, туберкулез), злоупотребление алкоголем, наркоманию, беременность, неоправданный прием различных медикаментов, развитие лекарственной болезни, присоединение острых интеркуррентных заболеваний. Более тяжелое течение гепатита отмечается и среди лиц пожилого возраста.

Лабораторные критерии оценки тяжести. Уровень гипербилирубинемии до 85 мкмоль/л рассматривать как критерий установления легких, до 170 мкмоль/л - среднетяжелых и более высокие показатели - тяжелых форм гепатита. Однако, исследования последних лет свидетельствуют о том, что эти критерии весьма условны. Свидетельством тому является несоответствие уровня гипербилирубинемии и тяжести течения гепатита с холестатическим компонентом.

Из числа различных лабораторных тестов в оценке тяжести вирусных гепатитов наиболее информативен контроль за показателями свертывающей системы [7]. Содержание прокоагулянтов - протромбина (фактор II), проакцелерина (фактор V) и проконвертина (фактор VII) существенно отличаются при тяжелых формах болезни.

Фульминантный (злокачественный) гепатит характеризуется массивным и субмассивным некрозом печени.

А. Массивный (острый) некроз – развитие печеночной комы происходит в срок 0-14 дней от желтухи до энцефалопатии.

В. Субмассивный (подострый) вариант – развитию некроза печени предшествует период обычного течения ОВГ в сроки от 15 дней до 12 недель. Фульминантное течение при ВГА встречается до 0,1% и ВГЕ – до 25% (у беременных) случаев.

ХАРАКТЕР ТЕЧЕНИЯ

Исходя только из клинических данных и результатов лабораторных исследований функции печени, используется временной критерий определения **острого циклического течения** – до 3 месяцев, **острого затяжного (прогредиентного)** – до 6 месяцев.

ОСЛОЖНЕНИЯ

1. Острая печеночная энцефалопатия (ОПЭ):

ОПЭ I-II (прекома 1 – предвестники комы – сознание сохранено, эйфория, возбуждение, снижение концентрации внимания, нарушение сна. Ошибки при выполнении простейших умственных заданий. Прекома 2 – сомноленция – сознание спутанное, сонливость, апатия, заторможенность, периодически делирий. Неспособность выполнения умственных заданий, «хлопающий тремор»).

ОПЭ III-IV (кома 1- сопорозная (неглубокая) кома – оглушенность с пробуждением после резкой стимуляции. Кома 2 – глубокая кома с арефлексией – полная утрата сознания).

Осложнение комы: Отек – набухание головного мозга, массивное желудочно–кишечное кровотечение, острая почечная недостаточность, генерализованная вторичная инфекция.

Для оценки острой печеночной энцефалопатии используют шкалу Глазго

Шкала комы Глазго была впервые опубликована докторами Б. Дженнетом и Дж. Тисдейлом в журнале Ланцет в 1974 году: *Teasdale G.M., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. Lancet, 1974.*

Шкала комы Глазго (ШКГ, Глазго-шкала тяжести комы, The Glasgow Coma Scale, GCS) — шкала для оценки степени нарушения сознания и комы детей старше 4-х лет и взрослых. Шкала была опубликована Грэхэмом Тисдейлом и Б. Дж. Дженнетт, профессорами нейрохирургии Института Неврологических наук Университета Глазго

Шкала состоит из трёх тестов, оценивающих реакцию открывания глаз (**Е**), а также речевые (**В**) и двигательные (**М**) реакции. За каждый тест начисляется определённое количество баллов. В тесте открывания глаз от 1 до 4, в тесте речевых реакций от 1 до 5, а в тесте на двигательные реакции от 1 до 6 баллов. Таким образом, минимальное количество баллов — 3 (глубокая кома), максимальное — 15 (ясное сознание).

Начисление баллов

Открывание глаз (Е, Eye response)

- Произвольное — 4 балла
- Как реакция на голос — 3 балла
- Как реакция на боль — 2 балла
- Отсутствует — 1 балл

Речевая реакция (V, Verbal response)

- Больной ориентирован, быстрый и правильный ответ на заданный вопрос — 5 баллов
- Больной дезориентирован, спутанная речь — 4 балла

- Словесная окрошка, ответ по смыслу не соответствует вопросу — 3 балла
- Нечленораздельные звуки в ответ на заданный вопрос — 2 балла
- Отсутствие речи — 1 балл

Двигательная реакция (M, Motor response)

- Выполнение движений по команде — 6 баллов
- Целесообразное движение в ответ на болевое раздражение (отталкивание) — 5 баллов
- Отдёргивание конечности в ответ на болевое раздражение — 4 балла
- Патологическое сгибание в ответ на болевое раздражение — 3 балла
- Патологическое разгибание в ответ на болевое раздражение — 2 балла
- Отсутствие движений — 1 балл

Интерпретация полученных результатов

- 15 баллов — сознание ясное.
- 10—14 баллов — умеренное и глубокое оглушение.
- 9—10 баллов — сопор.
- 7—8 баллов — кома-1.
- 5—6 баллов — кома-2
- 3-4 балла — кома-3

2. *Обострения (клинические, ферментативные).*

3. *Функциональные и воспалительные заболевания желчных путей.*

Примеры формулировки диагнозов при вирусных гепатитах А и Е:

1. Вирусный гепатит А, желтушная, типичная форма, средней тяжести, остроциклическое течение.
2. Вирусный гепатит Е, желтушная, типичная, тяжелая форма осложненная развитием ОПЭ.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЭНТЕРАЛЬНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Диагностические критерии в себя включают:

- I. Клинические критерии
- II. Лабораторные критерии

I. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ЭНТЕРАЛЬНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Энтеральные вирусные гепатиты имеют циклическое течение, включающее инкубационный, преджелтушный, желтушный и реконвалесцентный периоды. Продолжительность периодов зависит от этиологии гепатита, тяжести течения и исходов, эффективности применяемых методов лечения и т.п.

Инкубационный период — интервал времени между проникновением возбудителя в организм и первыми проявлениями заболевания. Патогенетические процессы, происходящие в течение инкубационного периода, состоят в:

1. количественном увеличении (размножении) возбудителя;
2. распространении его по организму и достижении органа или органов, являющихся основным объектом поражения (органа-мишени);
3. патологическом воздействии на клетки и ткани.

Продолжительность инкубационного периода при энтеральных вирусных гепатитах представлена в табл. 3.

Таблица 3

Продолжительность инкубационного периода при вирусных гепатитах А и Е

Этиология вирусного гепатита	Продолжительность инкубационного периода (в днях)	
	средняя	колебания (минимум – максимум)
Вирусный гепатит А	28	10-50
Вирусный гепатит Е	36	15-40

Преджелтушный период – характеризуется малыми, как правило, субъективными признаками заболевания. Основными клиническими признаками, встречающимися в преджелтушном периоде являются: тошнота, рвота, потеря аппетита, отвращение к запаху пищи, боли в эпигастрии и правом подреберье, общее недомогание, лихорадка, озноб, мышечные боли, головная боль. Диагностическим признаком ВГ является увеличение размеров печени. Появление признаков желтухи (пожелтение кожи, слизистых, склер; темная моча, обесцвеченный кал) означает конец преджелтушного периода, хотя при безжелтушных формах гепатита заболевание может быть ограничено только упомянутой выше симптоматикой.

Желтушный период – характеризуется появлением желтушного окрашивания кожи и слизистых больного. Желтуха, как правило, начинается со склер, слизистых оболочек ротоглотки, а затем кожи, она нарастает быстро и в большинстве случаев уже в первую неделю достигает своего максимума. В основе его лежит патологическое повышение содержания в крови желчных пигментов, главным образом, билирубина. При вирусных гепатитах желтуха, являющаяся по своей природе паренхиматозной, считается основным симптомом для клинически выраженных форм заболевания. В желтушном периоде гепатомегалия становится более выраженной, консистенция печени эластичная, мягкая, край заострен, болезненный.

Период реконвалесценции характеризуется быстрым обратным развитием всех патологических изменений: улучшается общее состояние, исчезают симптомы интоксикации, уменьшается желтушность склер, слизистых оболочек, затем кожи, уменьшаются размеры печени, светлеет моча, испражнения приобретают обычную окраску, появляется четкая тенденция к нормализации биохимических показателей крови.

II. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНЫХ КРИТЕРИЕВ

При энтеральных вирусных гепатитах выделяют ряд лабораторных синдромов, отражающих степень повреждения гепатоцитов, нарушения белково-синтетической функции печени, степень иммунопатологических расстройств.

Выделяют следующие синдромы: цитолитический, холестатический, мезенхимально-воспалительный и печеночно-клеточной недостаточности.

Цитолитический синдром (синдром нарушения целостности гепатоцитов)

Характеризуется повышением в плазме крови активности индикаторных ферментов — АСТ, АЛТ, ГГТП, ЛДГ и ее изоферментов – ЛДГ4 и ЛДГ3; специфических печеночных ферментов: фруктозо-1-фосфатаальдозазы, сорбитдегидрогеназы, а также концентрации ферритина, сывороточного железа, витамина В₁₂ и билирубина, главным образом, за счет повышения прямой фракции.

В оценке степени выраженности патологического процесса основное значение придается активности АЛТ при ВГ, повышение его уровня в сыворотке крови достигает более 5-ти и даже 10 раз по сравнению с верхней границей нормы.

Холестатический синдром (нарушение экскреторной функции печени)

Сопровождается повышением уровня в сыворотке крови ЩФ, ЛАП, ГГТФ, холестерина, Р-липопротеинов, конъюгированной фракции билирубина, желчных кислот, фосфолипидов, снижается экскреция бромсульфалеина (вофавердина) и радиофармакологических препаратов.

Мезенхимально-воспалительный синдром

Характеризуется гипергаммаглобулинемией, повышением показателей белково-осадочных проб, увеличением СОЭ, появлением в крови продуктов деградации соединительной ткани (С-реактивный белок, серомукоид и др.). Наблюдаются изменения показателей клеточных и гуморальных иммунных реакций: появляются антитела к субклеточным фракциям гепатоцита, ревматоидный фактор, антимитохондриальные и антиядерные антитела, изменения количества и функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, а также повышение уровня иммуноглобулинов.

Синдром печеночно-клеточной недостаточности

Проявляется уменьшением содержания в сыворотке крови общего белка и особенно альбумина, трансферрина, холестерина, II, V, VII факторов свертывания крови, холинэстеразы, α-липопротеинов, но в то же время повышением билирубина за счет неконъюгированной фракции. *Протромбиновое время* (ПТВ) удлиняется при недостаточности протромбина и факторов свертывания V, VII, X. Все они синтезируются в печени и обновляются довольно быстро (T_{1/2} составляет от нескольких часов до нескольких суток), поэтому удлинение ПТВ – ранний показатель недостаточности белковосинтетической функции гепатоцитов. Синтез факторов свертывания может быть снижен вследствие дефицита витамина К (например, при недостаточной секреторной функции печени) – в этом случае ПТВ нормализуется после инъекции витамина К.

Холестерин синтезируется в печени, снижение его сывороточного уровня – признак тяжелого повреждения гепатоцитов. Например, при холестазах уровень холестерина может быть значительно повышен.

МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

К лабораторным методам диагностики ВГ относятся:

- иммуноферментный анализ (ИФА) — определение специфических антител к возбудителям гепатитов;
- полимеразная цепная реакция (ПЦР) – определение генетического материала вирусов: РНК вирусов гепатита А, Е.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

Иммуноферментный анализ (ИФА)

– это иммунологический метод диагностики, определяющий маркеры вирусных гепатитов, заключающийся в обнаружении антигенов и антител и основывающийся на определении комплекса антиген-антитело.

На внедрение любого микроорганизма иммунная система человека вырабатывает специальные белки крови — антитела (IgG, IgA и IgM). Иммуноферментные анализы на гепатиты и другие инфекции основаны на реакции антиген-антитело, в результате которой в сыворотке крови обнаруживаются либо антитела (с помощью стандартных антигенов), либо антигены (с помощью стандартных антител) микроба.

Иммуноферментный метод позволяет быстро и точно определить следующее:

- перенесенный гепатит в прошлом;
- силу иммунитета после перенесенной инфекции;
- наличие инфекции в настоящее время;
- стадию гепатита;
- была ли сделана прививка против гепатитов;
- силу прививочного иммунитета.

Таблица 4

Перечень анализов для подтверждения диагноза вирусных гепатитов А и Е методом ИФА

Вирус гепатита А (HAV)		
Anti-HAV IgM	антитела	Антитела к вирусу гепатита А класса IgM
Anti-HAV IgG	антитела	Антитела к вирусу гепатита А класса IgG
Вирус гепатита Е (HEV)		
Anti-HEV IgM	антитела	Антитела к вирусу гепатита Е класса IgM
Anti-HEV IgG	антитела	Антитела к вирусу гепатита Е класса IgG

При ВГА **антиген вируса (HAV Ag)** выявляется иммуноферментным методом в фекалиях больного уже через 10-20 дней после инфицирования. Тем не менее, в самом начале периода разгара ВГА антиген вируса обнаруживается только у 20—50% пациентов. **Anti-HAV IgM** выявляются в крови в начале заболевания независимо от наличия или отсутствия клинических симптомов. Титр антител быстро нарастает; максимальная их концентрация сохраняется на протяжении 1,5-6 месяцев. Спустя 1 год после выздоровления антитела в крови не обнаруживаются. Выявление антител класса IgM указывает на острое заболевание и позволяет проводить серологическую дифференциацию острой инфекции (присутствие anti-HAV IgM и anti-HAV IgG). **Anti-HAV IgG** выявляются в крови в начале заболевания; концентрация их достигает максимальных величин в течение нескольких недель. Отсутствие anti-HAV IgG в периоде разгара гепатита позволяет исключить связь гепатита с вирусом А; наличие anti-HAV IgG

при отсутствии anti-HAV IgM указывает на факт перенесенного в прошлом ВГА. После выздоровления anti-HAV IgG обнаруживаются в крови пожизненно и рассматриваются как показатель иммунной защиты против вируса. Уровень anti-HAV IgG может быть определен количественно с целью оценки динамики поствакцинального иммунного ответа при вакцинировании против гепатита А.

При ВГЕ **anti-HEV IgM** появляются в крови через 3—4 недели после заражения и исчезают через несколько месяцев. Является показателем острой фазы заболевания.

Anti-HEV IgG преобладают на стадии выздоровления с нарастанием титра до высоких значений в течение нескольких месяцев. Как и в случае гепатита А, наличие только anti-HEV IgG не является подтверждением диагноза ВГЕ; диагноз может быть поставлен при одновременном обнаружении anti-HEV IgM. Неизвестно, предотвращают ли anti-HEV IgG возможное последующее повторное заражение вирусом.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

ПЦР-диагностика основана на обнаружении в материале исследования фрагмента РНК возбудителя ВГА или ВГЕ.

Таблица 5

Материалы и тип анализа ПЦР

Наименование	Материал	Количество, тип анализа	Время, рабочих дней
<i>Гепатит А</i>			
РНК вируса гепатита А	биоптат	качественный	7
РНК вируса гепатита А	кровь	качественный	4
<i>Гепатит Е</i>			
РНК вируса гепатита Е	биоптат	качественный	7
РНК вируса гепатита Е	кровь	качественный	4

При ВГА РНК-HAV выявляется в сыворотке крови, фекалиях, воде и пищевых продуктах. Процедура детекции РНК ВГА предусматривает предшествующий этап амплификации нуклеиновой кислоты. Выявление РНК ВГА в сыворотке коррелирует с максимальным уровнем противовирусных антител класса IgM; в фекалиях указывает на «инфекционность» больного; в воде и пищевых продуктах — на их зараженность вирусом.

При ВГЕ РНК-HEV появляется в крови через 2—3 недели после заражения. Вирусемия свидетельствует о факте течения инфекции и длится около 2 недель.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

На сегодняшний день отсутствуют доказательства по чувствительности и специфичности инструментальных методов диагностики гепатитов А и Е.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При постановке диагноза ВГ нередко приходится проводить дифференциальную диагностику желтух, используя ряд клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, включающих:

- клиническую оценку заболевания;
- анамнез заболевания и лекарственный анамнез;

- определение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, содержания холестерина, числа эритроцитов и ретикулоцитов в периферической крови, билирубина в крови и моче, содержание стеркобилина в кале;
- комплекс рентгенологических, эндоскопических, УЗИ, радионуклидных и других исследований.

ЛЕЧЕНИЕ ЭНТЕРАЛЬНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ А И Е

При отсутствии эпидемиологических противопоказаний лечение больных ВГА и ВГЕ легкой и среднетяжелой формами проводится в амбулаторных условиях, при тяжелых формах заболеваний показана госпитализация.

Рекомендации по режиму и питанию

Больным ВГА и ВГЕ рекомендуются отдых и сон по мере необходимости.

Показана хорошо сбалансированная диета с низким содержанием жиров, углеводов и адекватным содержанием белков, в рацион питания необходимо включать витамины и минералы; при этом следует избегать высокие дозы добавок, содержащие витамины А, D, или железо, которые могут быть вредны для печени. Рекомендуется избегать или ограничить потребление алкоголя и наркотиков (см. Приложение 1)

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Специфическая медикаментозная терапия при вирусных гепатитах А и Е не проводится. Показано симптоматическое лечение.

В	Лечение больных с острым вирусным гепатитом А включает полупостельный режим и проведение дезинтоксикации [8]
----------	--

РАЗДЕЛ I

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ А

Эпидемиология. ВГА антропонозная самоограничивающаяся инфекция. В странах Центральной Азии, в том числе Кыргызстане на 100 тыс. населения регистрируется более 670 случаев заболевания ВГА ежегодно (ДПЗиГСЭН МЗ КР).

Источник инфекции - больные всеми формами ВГА. Наибольшую эпидемиологическую опасность представляют больные стертыми и безжелтушными формами. Характерен феномен “айсберга”- соотношение желтушных форм к безжелтушным, стертым и субклиническим формам 1:4. Больной заразен 7-10 дней в конце инкубационного периода и весь преджелтушный период.

Особенности вирусного гепатита А:

- *Механизм передачи возбудителя* — фекально-оральный.
- *Пути передачи* — контактно-бытовой, пищевой и водный. Механическая передача может осуществляться посредством мух.
- Характерна *низкая заражающая доза*.
- *Возрастная восприимчивость* от 1 года до 14 лет. В основном болеют дети от 3 до 6 лет. К группам повышенного риска относятся различные организованные детские коллективы. Дети первого года жизни не болеют из-за транспланцетарного иммунитета и эпидемиологической изолированности.
- Характерна *семейная очаговость*.
- *Сезонность* — осенне-зимняя. В Кыргызстане наибольшая заболеваемость регистрируется с августа по декабрь месяцы.
- Периодические подъемы заболеваемости регистрируются с интервалами 5-6 лет. Характерны *эпидемические вспышки*.
- *Иммунитет* после перенесенного заболевания стойкий, пожизненный.

КЛИНИКА

Для ВГА характерны следующие периоды:

- инкубационный;
- преджелтушный;
- желтушный;
- реконвалесценции.

Инкубационный период: 10-50 дней, чаще 15-30 дней.

Преджелтушный период

В преджелтушный период встречаются общие симптомы интоксикации: острое начало заболевания с повышением температуры тела до 38-39⁰С, недомогание, слабость, вялость, сонливость, снижение или отсутствие аппетита, тошнота, рвота, потеря вкусовых качеств пищи, появление тупых болей и чувство тяжести в правом подреберье и эпигастрии, дисфункция кишечника (запоры или жидкий стул); у детей может возникнуть абдоминальный синдром в течение 1-2 дней и проходит спонтанно. Абдоминальный синдром может служить поводом для дифференциальной диагностики с острыми хирургическими состояниями. Диагностическим и высокоинформативным симптомом является увеличение размеров печени. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1-2 см, а иногда и больше, при пальпации чувствительна, болезненна, мягкой консистенции. Увеличиваются размеры селезенки. За 1-2 дня до появления желтухи у 2/3 больных выявляется темная моча и обесцвеченный кал. Продолжительность преджелтушного

периода 3-9 дней.

В	<p><i>Клинические признаки продромального (преджелтушного) периода [9, 10, 11, 12, 13, 14]:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Гриппоподобные явления: общая слабость, недомогание, суставные и мышечные боли, повышение температуры до 39⁰С;• Симптомы со стороны ЖКТ: анорексия, тошнота, рвота, боли в животе или в правом подреберье;• Иногда – головная боль, кашель, фарингит, запоры, диарея, зуд и сыпь;• Обычно при осмотре выявляются неспецифические признаки.
----------	---

Желтушный период

У детей ВГА с появлением желтухи общее состояние улучшается, уменьшаются симптомы интоксикации, диспептические расстройства. Улучшение самочувствия фиксируется с первого дня или спустя 2-3 дня после появления желтухи. Желтуха начинается со склер, слизистых оболочек ротоглотки, а затем кожи. Интенсивность желтухи нарастает быстро и в большинстве случаев уже в ближайшую неделю достигает своего максимума. Цвет мочи становится все более темным, испражнения бесцветными. При обследовании больного можно выявить увеличение, уплотнение и повышение чувствительности печени. У 15-50% больных в положении на правом боку пальпируется селезенка. Характерно урежение пульса начиная с 10-го дня болезни, и может длиться до 8 недель.

В	<p><i>Клинические признаки желтушного периода [9-14]:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Желтуха – желтое окрашивание кожи и склер глаз, светлый стул и темная моча;• Зуд – у 40% больных с желтухой встречается;• Слабость, анорексия, тошнота, рвота, которые улучшаются с появлением желтухи;• Гепатомегалия – у 85% пациентов, спленомегалия – у 15%, лимфаденопатия – у 5% и болезненность печени при пальпации.
----------	--

Период реконвалесценции характеризуется быстрым обратным развитием всех патологических изменений: улучшается общее состояние, уменьшается желтушность склер, слизистых оболочек, затем кожи, нормализуются размеры печени, светлеет моча, испражнения приобретают обычную окраску, появляется четкая тенденция к нормализации биохимических показателей крови и прежде всего билирубина. У 90% больных клиническое выздоровление наступает в короткие сроки в пределах 3-4 недель от начала болезни. Это соответствует нормальной реконвалесценции. У 10% детей (с отягощенным преморбидным фоном, в результате грубых нарушений диеты, физических перенапряжений, интеркурентных инфекций) регистрируется затянувшаяся реконвалесценция до 3-4 месяцев. Однако у всех больных ВГА, в том числе с затянувшейся реконвалесценцией, хронизация не наступает.

Заболевание протекает в легкой и среднетяжелой форме. Тяжелая форма наблюдается только у 10% больных.

Атипичные формы ВГА

Преобладают безжелтушные и стертые формы.

При *безжелтушной форме* отсутствует желтушность кожи и склер. Отмечаются кратковременное повышение температуры тела, снижение аппетита, вялость, слабость, тошнота и даже рвота в течение 4-5 дней. Ведущий симптом увеличение размеров печени и болезненность ее при пальпации. Продолжительность болезни не превышает 1-2 недель.

Стертая форма характеризуется слабовыраженными симптомами болезни, в том числе и незначительной желтушностью кожных покровов и склер, исчезающей через несколько дней. Симптомы преджелтушного периода выражены неярко. Часто отсутствуют, но иногда может быть повышение температуры тела, вялость, слабость, ухудшение аппетита. В момент появления желтухи симптомы интоксикации полностью отсутствуют. Размеры печени увеличиваются незначительно, кратковременно появляется темная моча и обесцвеченный кал. Значение безжелтушных и стертых форм заключается в трудности распознавания, а следовательно, в несвоевременности проводимых противоэпидемических мероприятий.

Субклинические (инапарантные) формы выявляются в очагах ВГА и характеризуются полным отсутствием клинических проявлений. Диагноз устанавливается только при биохимическом обследовании крови детей, где отмечается умеренное повышение активности трансфераз (АСТ, АЛТ) и выявления антител класса IgM.

Возрастные особенности течения вирусного гепатита А

У детей: чаще регистрируются безжелтушные и стертые формы, характеризующиеся кратковременностью течения, почти все клинические признаки, за исключением гепатомегалии, исчезают в течение 7-10 дней.

У взрослых: протекает заметно тяжелее с выраженными симптомами интоксикации, особенно у неиммунных лиц пожилого возраста 60-65 лет и старше, а также при его наложении на хронические заболевания печени. С появлением желтухи тяжесть состояния нарастает.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ КЛИНИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ:

С	При ВГА различают 4 периода: инкубационный, продромальный, желтушный, выздоровления. Пациенты являются заразными за 2 недели до желтухи и 1 неделю после желтухи [12, 15]
----------	---

Подтверждение диагноза ВГА:

В	<ul style="list-style-type: none"> • Острая инфекция с клиническими признаками И • Желтуха или повышение уровня аминотрансфераз И • Лабораторно-подтвержденный IgM антитела к вирусу гепатита А [9].
----------	---

Вероятность ВГА:

В	<ul style="list-style-type: none"> • Острая инфекция с клиническими признаками И • Случаи заболевания среди людей, имеющих эпидемиологический контакт с больными, лабораторно-подтвержденным гепатитом А (например, домашний или сексуальный контакт в течение 15-50 дней до начало симптомов) [9]
----------	--

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Из лабораторных данных отмечается раннее и длительное повышение активности трансаминаз (АЛТ и АСТ) в 5-10 раз уже в инкубационном периоде за 3-8 дней до начала клинических проявлений, преимущественное увеличение показателей тимоловой пробы в

преджелтушном и желтушном периодах, гипербилирубинемия за счет прямой фракции в желтушном периоде. С начала желтушного периода положительная качественная реакция мочи на уробилин и желчные пигменты, отсутствует стеркобилин в кале.

Мониторинг печеночных тестов

С	Мониторировать печеночные тесты и протромбиновое время в течение 3-5 дней после диагностики, затем еженедельно до улучшения. Мониторинг можно проводить 1 раз в 2 недели и затем ежемесячно до нормализации функции печени (обычно 4-12 недель) [12, 18].
С	При сохранении у пациента желтухи или клинических симптомов мониторировать необходимо 2 раза в неделю [12, 18].
С	Пациентов с тяжелым заболеванием печени необходимо мониторировать каждые 1-2 дня, если АЛТ или АСТ выше чем 2000 МЕ/л, билирубин выше чем 300 мкмоль/л или ПТВ выше чем 3 с [12, 18].

Специфическим методом лабораторной диагностики является выявление в сыворотке крови больного с помощью ИФА в остром периоде болезни anti-HAV IgM, в периоде реконвалесценции – anti-HAV IgG, ПЦР - РНК HAV. В общем анализе крови отмечается лейкопения, лимфоцитоз, моноцитоз, замедленное СОЭ.

Специфическая диагностика: антиген вируса гепатита А (HAV Ag) обнаруживается в последние 3 дня инкубационного периода и в первые 3 дня желтухи в фекалиях больных. С первых дней желтухи и в последние дни инкубационного периода постоянно определяют антитела к вирусу гепатита А (anti-HAV IgM), которые через 3-4 недели после начала желтухи и через 5-6 недель после окончания острых клинических проявлений болезни заменяются на anti-HAV IgG, которые сохраняются в организме переболевшего на протяжении всей жизни.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Интерпретация результатов тестов ИФА

С	Если тест anti-HAV IgM отрицательный [12, 18, 19, 20]: <ul style="list-style-type: none"> • Маловероятен недавний (свежий) гепатит А; • Повторить тест через 1 неделю, если у пациента были симптомы первые 7-10 дней, исключить ложно-негативный результат
С	Если тест anti-HAV IgM является положительным (реактивным) [12, 19, 20]: <ul style="list-style-type: none"> • Вероятна острая инфекция гепатита А; • IgM выявляется в течение 3-х недель после заражения, титры повышаются на 4-6 неделе, затем снижаются и перестают выявляться (в общем в течение 6-12 мес); • Интерпретировать реактивный результат с осторожностью у взрослых, которые вероятно в детстве перенесли гепатит А (ложно-положительный IgM результат является более характерным для взрослых).
С	Определение anti-HAV IgG [12, 19, 20]: <ul style="list-style-type: none"> • IgG выявляется через 5-10 дней после начала симптомов и может сохраняться пожизненно;

	<ul style="list-style-type: none"> Наличие IgG указывает на течение или прошлую инфекцию, или иммунитет после вакцинации.
--	--

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

D	УЗИ печени - признаки острого гепатита
----------	--

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ВГА

Таблица 6

Категории больных	Особенности
Пожилые пациенты	Для пациентов старше 50 лет обычно характерна тяжелая клиническая картина, требующая госпитализации. Имеется повышенный риск смертности от фульминантного гепатита.
Беременные	Вакцинация гепатита А беременным назначается, если имеются медицинские показания, т.к. это не безопасно. Но назначение иммуноглобулина гепатита А не является противопоказанием для беременных и кормящих женщин. Острый ВГА во время второго и третьего триместров беременности ассоциируется с повышенным риском гестационных осложнений и преждевременных родов
Новорожденные и дети	У детей ВГА протекает асимптомно или в форме средней тяжести. Рутинная вакцинация рекомендуется всем детям с 12 до 23 месяцев в эндемичных районах и в странах с ограниченными ресурсами, и это снижает случаи заболеваемости ВГА среди общей популяции.

Беременные женщины должны быть предупреждены о повышенном риске выкидышей/преждевременных родах и нуждаются в медицинском наблюдении [21, 22].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ

C	Наблюдать пациентов с ВГА с интервалом 1-2 недели до нормализации уровня аминотрансфераз (АЛТ/АСТ), обычно 4-12 недель [22]. Постинфекционный иммунитет сохраняется пожизненно.
B	Легкая и среднетяжелая формы (80%) ВГА – ведение амбулаторное с использованием симптоматической терапии [22, 23, 24, 25].
B	При тяжелых формах ВГА с развитием печеночной недостаточности рекомендуется госпитализация [23, 24].
B	Пациентам рекомендуется избегать бытового и незащищенного сексуального контакта до полного исчезновения вируса [22, 23, 24].
C	Грудное вскармливание может быть продолжено при получении новорожденным нормального человеческого иммуноглобулина в дозе 125 мг внутримышечно [22].
A	Нормальный человеческий иммуноглобулин в дозе 250-500 мг внутримышечно также назначается пациентам при повышенном риске

осложнений (сопутствующий хронический гепатит В или С, хронические заболевания печени или возраст старше 50 лет) [21, 22].

Эффективность нормального человеческого иммуноглобулина выше (90%), если назначается в первые несколько дней после контакта и до 2 недель после заражения. Если назначить его через 28 дней после заражения, то это может усилить тяжесть заболевания [22]

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРЫХ ГЕПАТИТОВ

Острые гепатиты могут быть вызваны вирусами, бактериями, лекарственными средствами, ядовитыми веществами и встречаться во время беременности.

Таблица 7

Причины острых гепатитов [Forbes and Jackson, 2003 (26)]

Вирусы	Вирусы гепатитов А, В, С, D и E Вирус Эпштейн-Барр (инфекционный мононуклеоз) Цитомегаловирус Вирус желтой лихорадки Вирус Эбола и Марбурга (Африканская геморрагическая лихорадка) Другие идентифицированные вирусы
Бактерии	<i>Leptospira icterohaemorrhagiae</i> (лептоспироз) <i>Coxiella burnetti</i>
Лекарственные средства	Анальгетики (парацетомол, ацетилсалициловая кислота, НПВС) Сердечные гликозиды, метилдопа, амиодарон Анестетики, галотан Психотропные средства, ингибиторы моноаминоксидазы, фенотиазины, вальпроевая кислота Эстрогены, рифампицин, изониазид, флуклоксациллин
Ядовитые вещества	Карбона тетрахлорид Бледная поганка (<i>Amanita phalloides</i>)

ИСХОДЫ ВГА

Выздоровление, дискинезия желчевыводящих путей, холецистит, астеновегетативный синдром.

ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А

Общие принципы лечения острого вирусного гепатита А такие же, как и при других вирусных гепатитах.

Противовирусные препараты не назначаются!

Легкие и среднетяжелые формы – немедикаментозная терапия: легкоусвояемая диета, обильное питье, полноценный отдых и сон.

Тяжелая форма – в комбинации с немедикаментозной терапией используют симптоматическое медикаментозное лечение.

Прекратить прием необоснованных нежизненно-важных лекарственных средств при остром заболевании (т.е. тех лекарственных средств, при отмене которых нет риска возникновения жизненно-угрожающих состояний или осложнения сопутствующих заболеваний). Гепатотропные, иммуномодулирующие, включая витаминные и биологически- активные добавки препараты не обладают доказанной эффективностью.

Избегать использования седативных средств у тяжелых больных, т.к. у таких больных имеется риск развития комы.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

В	Для облегчения боли рекомендуется ибупрофен. Также можно использовать Парацетамол в обычных дозах, но при средней и тяжелой печеночной недостаточности рекомендуется снижение дозы. Если уровень билирубина в сыворотке выше, чем 300 мкмоль/л или протромбиновое время более 3 с, необходимо снизить дозу до 1 г в сутки [18, 27].
----------	--

Препаратом первой линии для анальгезии являются ибупрофен или парацетамол.

В	При средней степени печеночной недостаточности можно использовать слабые опиоиды (кодеин), но избегать его назначения при тяжелой печеночной недостаточности [18, 27].
----------	---

В	Для лечения тошноты можно использовать метоклопрамид или циклизин в обычных дозах. При тяжелой печеночной недостаточности необходимо проконсультироваться со специалистом по поводу лечения противорвотными (антиэметическими) средствами [18].
----------	--

Метоклопрамид не должен использоваться у пациентов младше 20 лет, с желудочно-кишечной непроходимостью, перфорацией или кровотечением. Но может использоваться у больных с печеночной дисфункцией, когда не нарушены метаболическая и синтетическая функции. Однако, при назначении больным с тяжелой печеночной недостаточностью необходимо проконсультироваться со специалистом, т.к. повышается риск гинекомастии и экстрапирамидных расстройств. У больных с циррозом печени дозу снижают на 50%. У больных с тяжелыми почечными нарушениями следует избегать назначения или назначать низкие дозы, т.к. метоклопрамид и его метаболиты выводятся почками, которая может привести накоплению метоклопрамида и повышению риска экстрапирамидных расстройств.

Беременным женщинам предпочтительно назначать циклизин, а метоклопрамид является препаратом второй линии. При кормлении грудью следует избегать назначения метоклопрамида.

Циклизин и хлорфенамин могут использоваться во время беременности, но кормящим женщинам они не рекомендуются.

Д	<u>Лечение зуда:</u> рекомендуются простые процедуры – избегать перегрева, прохладный воздух, хорошая вентиляция, свободная одежда, не принимать горячие ванны и душ. Можно использовать хлорфенамин в обычных дозах на ночь, но избегать его назначения при тяжелой печеночной недостаточности. При сильном зуде можно назначить каждые 4-6 часов. Урсодезоксихолиевая кислота, холестирамин, кортикостероиды и другие не назначаются при гепатите А – необходимо консультация специалиста для назначения данных препаратов, если есть прямые показания к применению этих препаратов [18].
----------	--

Седация антигистаминными может использоваться у больных с печеночной дисфункцией. Циклизин и хлорфенамин могут использоваться у пациентов, у которых не затронуты метаболическая и синтетическая функции (при легкой степени гепатита). Однако, у больных со средней тяжестью и тяжелой степенью при назначении данных препаратов необходимо быть осторожными, т.к. у этих больных может быть энцефалопатия или цирроз, который может декомпенсироваться, потому что данные ЛС обладают седативными эффектами. Также необходимо с осторожностью назначать при наличии следующих заболеваний у пациента: нарушение мочеиспускания, гипертрофия

предстательной железы, закрыто-угольная глаукома или стеноз пилорического отдела 12-перстной кишки. Назначение при данных заболеваниях и особенно пожилым седативных антигистаминных средств, которые обладают антиму斯卡риновой активностью, могут ухудшить течение этих заболеваний. Хлорфенамин проникает в грудное молоко и может вызвать у младенца седацию и ухудшить грудное вскармливание (плохое сосание). Назначение антигистаминных средств больным эпилепсией могут повысить судорожную активность.

Пациентам с тяжелой сердечной недостаточностью с осторожностью назначать циклизин, т.к. может снизиться сердечный выброс.

ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

В	<p>Экстренная госпитализации показана при:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тяжелом состоянии • Рвоте • Обезвоживании • Признаках печеночной энцефалопатии (изменение сознания или личности или удлинение протромбинового времени на 5 с и более) [12].
----------	--

ВАКЦИНАЦИЯ

Используют различные вакцины гепатита А, разрешенные на территории определенной страны. Все вакцины инактивированные и готовят их из различных штаммов вируса ГА. Также используется комбинация вакцин гепатита А и В.

Взрослым и детям старше 1 года вакцина вводится внутримышечно в дельтовидную мышцу. Людям, имеющим в анамнезе кровотечения, вводить подкожно.

Вакцинация от гепатита А должна быть предложена:

- Детям старше 1 года и взрослым, путешествующим в страны с повышенным эндемическим риском гепатита А, особенно если стандартные санитарные условия и пища плохого низкого качества;
- Людям с хроническими заболеваниями печени, включая хронические гепатиты В или С (вакцинация против гепатита В также рекомендуется не иммунизированным больным с гепатитом С);
- Людям с нарушениями свертывающего фактора – гемофилии (вакцинация против гепатита В также рекомендуется);
- Мужчинам, имеющим секс с мужчинами и людям, которые имеют бисексуальные контакты (вакцинация против гепатита В также рекомендуется);
- Потребителям инъекционных наркотиков (вакцинация против гепатита В также рекомендуется);
- Людям с профессиональными рисками: работники лабораторий, которые контактировали с больными гепатитом А (лаборанты-микробиологи и инфекционных отделений), сотрудники больших медицинских организаций (где имеются нарушения санитарно-гигиенических правил), работники очистительных сооружений;
- ВИЧ-инфицированным лицам.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВАКЦИНАЦИИ:

А	<p>Вакцинация рекомендуется детям старше 1 года и взрослым, путешествующим в эндемичные страны по ВГА, особенно если стандартные</p>
----------	---

	санитарные условия и пища плохого низкого качества [10, 14, 28].
--	---

Среди детей младшего возраста значительно редко наблюдается заболеваемость гепатитом А, но иммунизация считается важной в защите общественного здоровья, потому что дети чрезвычайно чувствительны к передаче заболевания. Риск заболевания среди детей младше 1 года низкий, и вакцинация среди данной группы не рекомендуется. Среди детей младшего возраста особая помощь в предупреждении гепатита А заключается в профилактике передачи инфекции через пищу и воду.

В	Вакцинация рекомендуется людям с хроническими заболеваниями печени, нарушениями свертывающего фактора, потребителям инъекционных наркотиков и тем, которые имеют профессиональные риски [14, 29].
----------	--

В	Вакцинация рекомендуется мужчинам, имеющим секс с мужчинами [9, 12, 14, 30].
----------	---

Рекомендуется вакцинация всем мужчинам, имеющим секс с мужчинами. Однако по данным Британской ассоциации сексуального здоровья и ВИЧ (BASHH) существующие доказательства подтверждают, что данная категория людей не имеют повышенного риска по гепатиту А, и универсальная вакцинация в этой группе не может быть твердо рекомендована. При этом BASHH предлагает вакцинацию в больших городах, где имеется высокая заболеваемость гепатитом А.

В	Вакцинация рекомендуется ВИЧ-инфицированным лицам [31].
----------	--

ВИЧ-инфицированные лица относятся к группе риска по ВГА, и им рекомендуется вакцинация.

Проведение теста на ВГА перед вакцинацией

Д	Тестирование перед вакцинацией показано людям, проживающим в эндемичных районах, среди людей у кого в анамнезе был гепатит с желтухой, и мужчинам, имеющим секс с женщиной [12, 29].
----------	---

Схема вакцинации для вакцины ГА

Однократная вакцина ВГА назначается в 2 дозы – в день обращения и затем в течение 6-12 мес .

Если вторая доза пропускается, то нет необходимости заново начинать иммунизацию. Вторая доза назначается, как только возможно после пропущенной дозы.

Путешественникам первая доза вакцины ГА или комбинированной вакцины назначается за 2 недели до путешествия или в день отлета.

А	Схема вакцинации гепатита А: дозы в 0 и 6-12 месяцев обеспечивает 95% эффективности с продолжительностью менее 5 лет [22, 32].
----------	---

В	Ревакцинация назначается после 10 лет, в таких случаях вакциноиндуцированный иммунитет может сохраняться более 20 лет, а возможно и в течение жизни [22, 32].
----------	--

В	Комбинированная вакцина гепатита А+В назначается по стандартной схеме вакцинации против гепатита В и имеет схожую эффективность от отдельно взятой вакцины, хотя ранний иммунитет к гепатиту В может быть снижен
----------	---

Антитела могут не выявляться в течение 12-15 дней после введения моновалентной вакцины ГА. Однако, вакцина может обеспечить некоторую защиту до того как появятся антитела. Через 2 недели достигается 90% иммунитета.

Схема вакцинации у ВИЧ-инфицированных лиц:

Вакцинация ГА:

При CD4 клетки выше 300 кл/мл используют стандартную схему вакцинации в 2 дозы (6-12 мес).

При CD4 клетки меньше 300 кл/мл вакцина назначается в 3 дозы в период 6-12 мес.

При CD4 клетки меньше 200 кл/мл, собирающегося путешествовать необходимо назначить человеческий нормальный иммуноглобулин.

Комбинированная вакцинация ГА и ГВ [31]:

Назначается 3 дозы – 0, 1 и 6 мес.

Пациентам, имеющим продолжающийся риск, должны быть назначены усиленные дозы вакцины ГА каждые 5 лет.

В

На вакцинацию ВИЧ-позитивные пациенты отвечают продукцией антител в 73-88% случаях, но их титры ниже, чем у ВИЧ-негативных больных [22, 32, 34].

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ВАКЦИНАЦИИ [10, 35-39]:

- Пациенты с тяжелой лихорадкой;
- Пациенты в анамнезе с анафилактическими реакциями на первую дозу вакцины ГА или другие вакцины;
- Аллергические реакции на яйца, неомицин, тиомерзал.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ВАКЦИНАЦИИ [14]

Проявляются первые несколько дней после вакцинации. Часто встречающиеся реакции: временная болезненность, эритема и индурация на месте инъекции. Редко: болезненные узлы в месте инъекции. Могут быть общие симптомы – лихорадка, недомогание, головная боль, тошнота и потеря аппетита.

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ Е

Эпидемиология. ВГЕ является спорадическим и эпидемическим заболеванием. Симптоматический ВГЕ встречается у людей молодого возраста (15-40 лет) и неорганизованных детей. Механизм передачи ВГЕ – фекально-оральный, реализуется преимущественно водным путем.

Группы риска по ВГЕ:

- Люди, проживающие в неблагополучных санитарных условиях;
- Путешественники в эндемичные по ВГЕ регионы;
- Люди, имеющие хронические заболевания печени;
- Люди, работающие с приматами, свиньями, коровами, овцами и козами.

КЛИНИКА

Клинические симптомы ВГЕ могут варьировать от бессимптомного (субклинического) течения до острого и молниеносного гепатита: в т.ч. обычные клинические признаки острого гепатита, такие, как желтуха, спленомегалия, повышенное содержание ферментов печени (АСТ и АЛТ) и билирубина, может проходить с высокой температурой и рвотой, а также (редко) с панкреатитом.

Типичные признаки и симптомы включают желтуху, анорексию, гепатомегалию, боль в животе и болезненность, тошноту и рвоту, лихорадку, хотя тяжесть заболевания может протекать от субклинической до фульминантной [23, 34]. Повышение температуры тела встречается редко. Боли в области печени бывают очень сильными. Иногда первым признаком болезни бывают именно болевые ощущения в области печени.

Инкубационный период варьирует от 3 до 8 недель, в среднем около 40 дней [40].

Преджелтушный период кратковременный, с колебаниями от 1 до 9 дней. Заболевание начинается постепенно, наряду с диспепсическими и астеническими проявлениями, характерны боли в правом подреберье и эпигастрии, которые достигают значительной интенсивности и в ряде случаев являются первыми симптомами заболевания. Лихорадочная реакция непостоянна.

В желтушном периоде улучшения самочувствия больных с появлением желтухи не наблюдается. Одним из ведущих симптомов являются боли в правом подреберье, которые сохраняются в среднем 6 дней. Длительность симптомов интоксикации составляет обычно 3 – 6 дней, долго сохраняется слабость. Желтуха чаще не интенсивная, кратковременная, сохраняется в течение 1 – 3 недель.

Период реконвалесценции длится до 2-х месяцев.

Течение заболевания обычно легкое, реже среднетяжелое. Но в некоторых случаях заболевание может протекать тяжело, сопровождаться поражением мозга, наличием крови в моче, кровоизлияниями и кровотечениями и заканчиваться смертью пациента. Особенно часто тяжелое течение наблюдается у беременных женщин.

При ВГЕ могут встречаться безжелтушные и/или субклинические формы [40].

Тяжесть течения ВГЕ выше, чем при ВГА [34].

Фульминантные формы гепатита развиваются с частотой 0,5-4% в общей популяции больных.

Течение ВГЕ у беременных (20-25% случаев) особенно во II-III триместре, в раннем послеродовом периоде и у кормящих женщин протекает тяжело. Ухудшение состояния происходит чаще на 4–6-й день желтушного периода или в 1–3 сутки после родов (срочных и преждевременных) и выкидышей, проявляющееся в нарастании интоксикации с развитием признаков печеночной энцефалопатии. Особым симптомом является гемоглобинурия (гемолиз эритроцитов). При неблагоприятном течении болезни

может развиваться анурия. Еще одним грозным осложнением является геморрагический синдром в виде профузных желудочно-кишечных, маточных и других кровотечений. Летальность у беременных при ВГЕ достигает 16%. Опасность неблагоприятного исхода ГЕ сохраняется и в раннем послеродовом периоде, особенно в первые 3 дня после родов. Более половины детей, родившихся живыми, умирают в течение первого месяца жизни. Развитие фульминантного гепатита у беременных в III триместре может повысить смертность на 20%. Нет доказательств о развитии хронической инфекции или тяжелых хронических заболеваний и рецидивах ВГЕ [23, 34, 40]. Ко-инфекция детей ВГЕ и ВГА может ухудшить тяжесть заболевания, включая острую печеночную недостаточность [40].

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

- IgM anti-HEV (диагностика острого ВГЕ).
- Повышение общего билирубина, за счет прямой фракции;
- Повышение АЛТ, АСТ, ЩФ, ПТВ, общий белок, альбумин;
- В общем анализе крови: лейкопения, лимфоцитоз;
- Гемоглобин в моче и уробилиноген;

Пик виремии и пик снижения ВГЕ в кале происходит в течение инкубационного периода и ранней острой фазе заболевания. Выявление HEV антигенов в печени параллельно виремии и снижению вирусов в кале [40].

Выделение вируса фекалиями продолжается в течение 14 дней от начала заболевания.

Антитела к HEV (IgG и IgM) обнаруживаются с появлением симптомов, обычно до развития желтухи.

После заболевания возникает длительный иммунитет, но он не пожизненный, возможно повторное заражение.

ЛЕЧЕНИЕ

Общие принципы лечения острого вирусного гепатита E такие же, как и при других вирусных гепатитах.

Противовирусные препараты не назначаются!

Легкие и среднетяжелые формы – немедикаментозная терапия: обильное питье, постельный режим.

Тяжелая форма – показана госпитализация, терапия в комбинации с немедикаментозной используют симптоматическое лечение.

Наблюдение беременных женщин совместно с акушер-гинекологами для профилактики преждевременных родов и выкидышей. Показана интенсивная терапия с проявлениями геморрагического синдрома, печеночной энцефалопатии, острой почечной недостаточности.

Профилактика: Использование иммуноглобулина не эффективно [23, 40]. На сегодняшний день нет вакцины от ВГЕ.

Общие рекомендации по профилактике:

Соблюдать персональную гигиену, тщательно мыть руки перед едой, кипятить воду для пищи и питья, мыть овощи и фрукты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Онищенко Г.Г., 2000
2. Майер К.П. В кн.: Гепатит и последствия гепатита. // Серия: В помощь практическому врачу. М., 1999. - С. 3-22, 102-106.
3. Krawczynski K. Hepatitis E. *Hepatology* 1993; 17:93.
4. Mehta S.H. et al., 1985
5. Ярашева Д.М., Рафиев Р.К. Вирусный гепатит E.- Душанбе, 1999. -С. 7-8,25-62
6. SIGN-50
7. Рахманова А.Г., Пригожина В.К., Неверов В.А. Вирусные гепатиты. -СПб.: ССЗ, 1995.- 35 с.
8. Essential evidence, 2010
9. HPA (2009a) *Guidance for the prevention and control of hepatitis A infection*. Health Protection Agency. www.hpa.org.uk
10. NaTHNaC (2009) *Hepatitis A. Travel health information sheets*. National Travel Health Network and Centre. www.nathnac.org
11. WHO (2009) *The global prevalence of hepatitis A virus infection and susceptibility: a systematic review*. World Health Organization. www.who.int
12. BASHH (2008) *United Kingdom national guideline on the management of the viral hepatitis A, B & C 2008*. British Association for Sexual Health and HIV. www.bashh.org
13. HPA (2010a) *Hepatitis (DRAFT)*. National Standard Method QSOP 54. Health Protection Agency. www.hpa-standardmethods.org.uk
14. DH (2009a) *Immunisation against infectious disease - "The Green Book". Chapter 17 - hepatitis A*. Department of Health. www.dh.gov.uk
15. WHO. Hepatitis E, 2001. <http://www.who.int/emc>
16. HPA (2010b) *Acute infective hepatitis*. National Standard Method S1. Health Protection Agency. www.hpa-standardmethods.org.uk
17. Curry, M.P. and Chopra, S. (2009) *Chapter 115: acute viral hepatitis*. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases - online. 7th edn. Churchill Livingstone. www.expertconsultbook.com
18. CKS, 2010 – www.cks.library.org
19. HPA (2007) *Hepatitis A virus acute serology - minimum testing algorithm*. National Standard Method VSOP 27. Health Protection Agency. www.hpa-standardmethods.org.uk
20. WHO (2000) *Hepatitis A*. World Health Organization. www.who.int
21. Mele A. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomized trial. *Lancet*, 1999. – 353:1136-9
22. United Kingdom National Guideline on the Management of Viral Hepatitis A, B and C. London: British Association for Sexual Health and HIV (BASHH), 2005. – 22 p. <http://www.guideline.gov>
23. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Viral Hepatitis A to E: An Overview*, 2000. <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/index.htm>
24. Crowcroft N., Walsh B., Davison K.L. et al. Guidelines for the prevention of Hepatitis A virus infection. *Commun. Dis. Pub. Health*, 2001; 4: 213-27
25. Hutin Y.J., Pool V., Cramer E.H. et al. A multistate, foodborne outbreak of hepatitis A. *N. Engl. J. Med.*, 1999: 340: 595-602
26. Forbes, C.D. and Jackson, W.F. (2003) Liver and pancreas. In: *Color atlas and text of clinical medicine*. 3rd edn. London: Mosby. Chapter 9.
27. North-Lewis, P. (Ed.) (2008) *Drugs and the liver*. London: Pharmaceutical Press.
28. Stauffer, W.M., Kamat, D. and Magill, A.J. (2003) Traveling with infants and children. Part IV: insect avoidance and malaria prevention. *Journal of Travel Medicine* 10(4), 225-240.
29. Steele, M., Cochrane, A., Wakefield, C. et al. (2009) Hepatitis A and B immunization for individuals with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 15(2), 437-447.

30. WHO (2003) *Hepatitis A vaccine*. World Health Organization. www.who.int
31. Geretti, A.M., BHIVA Immunization Writing Committee, Brook, G. et al. (2008) British HIV Association guidelines for immunization of HIV-infected adults 2008. *HIV Medicine* 9(10), 795-848.
32. Van Damme P., Banatvala J., Fay O. et al. Hepatitis A vaccination: is there a need? *Lancet*, 2003; 362: 1065-71
33. Nothdurft H.D., Dietrich M., Zuckereman J.N. et al. A new accelerated vaccination schedule for rapid protection against hepatitis A and B. *Vaccine*, 2002; 20: 1157-62
34. Khuroo M.S. et al. Hepatitis E and long-term antibody status. *Lancet*, 1993; 341: 1355
35. ABPI Medicines Compendium (2009a) *Summary of product characteristics for Ambirix suspension for injection*. Electronic Medicines Compendium. Datapharm Communications Ltd. www.emc.medicines.org.uk
36. ABPI Medicines Compendium (2009b) *Summary of product characteristics for Havrix Monodose Vaccine*. Electronic Medicines Compendium. Datapharm Communications Ltd. www.emc.medicines.org.uk
37. ABPI Medicines Compendium (2010b) *Summary of product characteristics for Twinrix adult vaccine*. Electronic Medicines Compendium. Datapharm Communications Ltd. www.emc.medicines.org.uk
38. ABPI Medicines Compendium (2010c) *Summary of product characteristics for Epaxal*. Electronic Medicines Compendium. Datapharm Communications Ltd. www.emc.medicines.org.uk
39. ABPI Medicines Compendium (2010d) *Summary of product characteristics for VAQTA Paediatric*. Electronic Medicines Compendium. Datapharm Communications Ltd. www.emc.medicines.org.uk [Free Full-text]
40. WHO. Hepatitis E, 2001. <http://www.who.int/emc>NTIS (2009) *Chlorphenamine in pregnancy*. TOXBASE. National Teratology Information Service. www.toxbase.orgNTIS (2010) *Treatment of nausea and vomiting in pregnancy*. TOXBASE. National Teratology Information Service. www.toxbase.org

**Рекомендуемые и исключаемые продукты и блюда
при ВГА и ВГЕ в острый период заболеваний**

Продукты и блюда	Приемлемые	Неприемлемые
Хлеб и мучные изделия	Хлеб пшеничный вчерашней выпечки или подсушенный. Несдобное печенье	Ржаной и свежий хлеб, изделия из сдобного и слоеного теста
Мясо и птица	Нежирная, нежилистая говядина, кролик, индейка, курица (кожу удаляют) в виде изделий из котлетной массы, отварные и паровые (пюре, суфле, кнели и др.). Цыпленок отварной, очищенный от кожи допускается изредка в небольшом количестве	Жирные сорта, гусь, утка, дичь, печень, мозги, почки, жареное и тушеное мясо куском, копчености, колбасы, консервы
Рыба	Нежирные виды, отварная и паровая, изделия из котлетной массы, пюре, суфле из вареного продукта, заливная на овощном отваре	Жирные виды, копченая, соленая, тушеная, жареная, консервы, икра
Яйца	Омлет белковый паровой. Половина или один желток в день в блюдах	В виде других блюд
Молочные продукты	Молоко (при переносимости), молочнокислые напитки, сметана в ограниченном количестве в основном в блюдах, некислый обезжиренный творог и блюда из него протертые, паровые, сыр неострый	Молоко в натуральном виде при сопутствующем энтероколите, творог жирный и повышенной кислотности, сливки, острый сыр
Жиры	Масло сливочное и масло растительное рафинированное в небольшом количестве в натуральном виде и в блюдах	Другие жиры
Крупы, макаронные изделия и бобовые	Каши на молоке пополам с водой (манная, хорошо разваренная рисовая, протертые геркулесовая и гречневая, из рисовой и гречневой муки). Суфле манное, рисовое, гречневое. Отварная вермишель	Пшено, ячневая и перловая крупы, рассыпчатые каши, бобовые
Овощи	Отварные, паровые и сырые в протертом виде (пюре, суфле и др.). Тыква и кабачки отварные или тушеные кусочками	Редис, репа, редька, капуста, щавель, шпинат, чеснок, лук, квашеные, соленые и маринованные овощи, грибы
Супы	Молочные пополам с водой, вегетарианские с протертыми овощами и крупами, супы - пюре и супы - кремы. Заправляются	Мясные, рыбные, грибные бульоны, из непротертых овощей и круп

	сливочным маслом или сметаной	
Фрукты, сладкие блюда и сладости	Спелые сладкие фрукты и ягоды - сырые непротертые, запеченные, вареные, кисели, желе, муссы, зефир, пастила, мед, сахар, варенье	Кислые, твердые фрукты, ягоды с жесткими зернами (клюква и др.), шоколад, халва, изделия с кремом, мороженое
Соусы и пряности	На овощном отваре или слизи из круп, молочные, фруктово-ягодные. Муку не поджаривают	Все пряности
Напитки	Чай с лимоном, молоком, кофе-суррогат с молоком, отвар шиповника, томатный сок, сладкие фруктовые и ягодные соки	Натуральный кофе, какао, холодные и газированные

**Рекомендуемые и исключаемые продукты при ВГА и ВГЕ
в период выздоровления**

Продукты и блюда	Рекомендуются	Исключаются
Хлеб и мучные изделия	Хлеб пшеничный и ржаной вчерашней выпечки или подсушенный. Изделия из несдобного теста	Свежий хлеб, в жареном виде, изделия из сдобного теста, торты с кремом
Мясо и птица	Нежирные сорта (говядина, кролик, куры, индейки); отварные, запеченные с предварительным отвариванием, куском или рубленые, нежирная ветчина, докторская и диетическая колбасы	Жирные сорта, гусь, утка, дичь, мозги, печень, почки, консервы, копчености, жареные блюда
Рыба	Нежирные виды, куском, отварная, запеченная с предварительным отвариванием, заливная (на овощном отваре), фаршированная	Жирные виды, копченая, соленая, консервы, икра зернистая (осетровая, кеты, севрюжья)
Яйца	Омлет белковый запеченный, не более 1 желтка в день в блюдах	Вкрутую, жареные
Молочные продукты	Молоко, кефир, простокваша, сметана как приправа к блюдам, некислый творог и блюда из него, неострый сыр	Сливки, творог с повышенной кислотностью
Жиры	Масло сливочное в натуральном виде и масло растительное: подсолнечное, оливковое, кукурузное	Топленое масло, пережаренные жиры, свиное, говяжье, баранье сало, маргарин, кулинарные жиры
Крупы, макаронные изделия и бобовые	Крупы в полном ассортименте (особенно овсяная и гречневая) в виде каш, запеченных пудингов с добавлением творога, моркови, сушеных фруктов, плова с овощами или фруктами.	Бобовые

	Вермишель и лапша отварные	
Овощи	В сыром, отварном, тушеном и запеченном виде, лук после отваривания, некислая квашеная капуста	Редис, редька, щавель, шпинат, репа, чеснок, грибы, маринованные овощи
Супы	Молочные, на овощном отваре с крупами, вермишелью, лапшой, фруктовые, борщ и вегетарианские щи. Муку и овощи для заправки не поджаривают	На мясном и рыбном бульоне, грибном наваре, зеленые щи, окрошка
Плоды, сладкие блюда и сладости	Фрукты и ягоды некислых сортов, компоты, кисели, пастила, мед	Кислые сорта плодов, шоколад, мороженое, изделия с кремом
Соусы и пряности	Молочные, сметанные, овощные, фруктово-ягодные подливы. Муку для соуса не поджаривают. Петрушка, укроп, корица, ванилин	Острые, на мясном и рыбном бульоне, грибном наваре, перец, горчица, хрен
Напитки	Чай с лимоном, овощные, фруктовые и ягодные соки, отвар шиповника	Кофе, какао, холодные напитки

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ СПРАВОЧНИК ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВА,
ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ЭНТЕРАЛЬНЫХ ГЕПАТИТАХ****ПАРАЦЕТОМОЛ**

Фармакологическое действие: Парацетамол обладает жаропонижающим, анальгезирующим и умеренно противовоспалительным свойством. Угнетает возбудимость центра терморегуляции, также ингибирует (угнетает) синтез простагландинов, медиаторов воспаления с выраженным органическим эффектом. Парацетамол быстро всасывается в верхних отделах кишечника, проникает во все ткани организма, метаболизируется в печени, с образованием глюкорангида и сульфата парацетамола, выделяется в основном почками. Незначительное количество парацетамола деацетилируется с образованием парааминофенола, который способствует образованию метгемоглобина, это обуславливает токсичность препарата. Связываемость парацетамола с плазменными белками крови составляет 25%. Максимальная концентрация препарата при приеме внутрь наблюдается через 30-40 минут. Жаропонижающий эффект наступает через 1,5-2 часа. Период полувыведения парацетамола 2-4 часа. При длительном применении парацетамола в больших дозах, препарат может оказывать гепатотоксическое действие.

Показания к применению: Парацетамол показан для симптоматического лечения болевого синдрома различного происхождения легкой и средней интенсивности: головная боль, зубная боль, альгодисменорея, миалгия, невралгия, боль в спине, артралгия, а также состояния, которые сопровождаются гипертермической реакцией при инфекционных и воспалительных заболеваниях.

Способ применения:

Таблетки Для взрослых разовая доза парацетамола составляет 0,35-0,5 г 3-4 раза в сутки, максимальная разовая доза для взрослых 1,5 г, максимальная суточная доза 3-4 г. Препарат следует принимать после приема пищи, запивая большим количеством воды. Для детей от 9 до 12 лет, максимальна суточная доза составляет 2 г. Для детей от 3 до 6 лет, максимальная суточная доза 1-2 г парацетамола, из расчета 60 мг на 1 кг массы тела ребенка в 3-4 приема.

Ректальные суппозитории Для детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет применяют ректальные суппозитории, разовая доза парацетамола составляет 15 мг на 1 кг массы тела, суточная - 60 мг на 1 кг массы тела ребенка. Кратность использования 3-4 раза в сутки. Для взрослых и подростков с массой тела выше 60 кг, разовая доза составляет 0,35-0,5 г, максимальная разовая доза 1,5 г 3-4 раза в сутки. Суточная доза 3-4 г.

Для детей от 6 до 12 лет, максимальна суточная доза составляет 2 г в 4 приема.

Для детей от 3 до 6 лет, максимальная суточная доза 1-2 г парацетамола, из расчета 60 мг на 1 кг массы тела ребенка в 3-4 приема.

Сироп

Для детей в возрасте от 3 до 12 месяцев 2,5-5 мл сиропа (60-120 мг парацетамола).

Для детей от 1 года до 5 лет – 5-10 мл сиропа (120-240 мг парацетамола).

Для детей в возрасте от 5 до 12 лет – 10-20 мл сиропа (240-480 мг парацетамола).

Взрослые и дети массой тела выше 60 кг - 20-40 мл сиропа (480-960 мг парацетамола). Частота приема сиропа парацетамола составляет 3-4 раза в сутки.

Если во время прием парацетамола состояние больного не улучшилось, необходимо обязательно сообщить об этом врачу.

Побочные действия: Со стороны системы крови: анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения, метгемоглобинемия. Со стороны системы выделения: почечная колика, пиурия асептическая, гломерулонефрит. Со стороны нервной системы:

повышенная возбудимость или наоборот сонливость. Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение сократимости сердечной мышцы. Со стороны системы пищеварения: тошнота, боль в эпигастральной области. При длительном применении парацетамола в больших дозах препарат может оказывать гепатотоксическое действие. Аллергические реакции: кожные высыпания, зуд, ангионевротический отек.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к парацетамолу, печеночная и почечная недостаточность. При использовании ректальных суппозиторий противопоказаниями являются воспалительные заболевания слизистой прямой кишки.

Беременность: С осторожностью назначают парацетамол беременным и в период лактации.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: При одновременном использовании барбитуратов противоэпилептических препаратов, рифампицина возможно усиление гепатотоксического эффекта парацетамола, а также снижается его жаропонижающее действие. Парацетамол усиливает действие непрямых коагулянтов (производных кумарина). Усиливает действие салициловой кислоты, кофеина, кодеина. При сочетании с фенobarбиталом усиливается метгемоглобинемия. Парацетамол усиливает действие спазмолитиков. Нельзя использовать парацетамол с другими, содержащими парацетамол препаратами, во избежание передозировки.

Передозировка: Если количество принятого препарата во много раз превышает максимально рекомендуемую дозу, то это может вызвать токсическое действие на печень, которое сопровождается сонливостью, бледностью кожных и видимых слизистых покровов, тошнотой, рвотой и головокружением. Большинство из этих симптомов развиваются в первые сутки. При появлении подобных симптомов следует срочно обратиться за медицинской помощью, так как показана срочная госпитализация. Как антидот используют N-ацетилцистеин внутривенно или перорально. Также рекомендовано дезинтоксикационное и симптоматическое лечение.

ИБУПРОФЕН

Фармакологическое действие

Оказывает обезболивающее, противовоспалительное и умеренное жаропонижающее действие, обусловленное угнетением биосинтеза простагландинов путем ингибирования фермента циклооксигеназы.

Фармакокинетика. После приема внутрь быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация плазме крови определяется через 1-2 ч после приема, в синовиальной жидкости - через 3 ч после приема. Метаболизируется в печени. Период полувыведения около 2 ч. Выводится почками в неизменном виде и в виде конъюгатов.

Показания к применению

- ревматоидный артрит;
- остеоартроз;
- анкилозирующий спондилит;
- подагра;
- невралгии;
- миалгии;
- бурсит;
- радикулит;
- травматическое воспаление мягких тканей и опорно-двигательного аппарата;
- аднексит (в составе комплексной терапии);
- проктит (в составе комплексной терапии);
- заболевания ЛОР-органов (в составе комплексной терапии);
- головная боль (в качестве вспомогательного средства);
- зубная боль (в качестве вспомогательного средства).

Способ применения:

При ревматоидном артрите назначают по 800 мг 3 раза/сут. При остеоартрите и анкилозирующем спондилите Ибупрофен применяют по 400-600 мг 3-4 раза/сут. При ювенильном ревматоидном артрите препарат применяют в дозе 30-40 мг/кг массы тела/сут. При травмах мягких тканей, растяжении связок препарат назначают по 600 мг 2-3 раза/сут. При болевом синдроме умеренной интенсивности препарат назначают по 400 мг 3 раза/сут. Максимальная суточная доза 2,4 г.

Побочные действия

Возможно: тошнота, анорексия, метеоризм, запор, изжога, диарея, головокружение, головная боль, возбуждение, бессонница, аллергические реакции в виде кожной сыпи, нарушение зрения. Отмечены случаи возникновения эрозивно-язвенных поражений ЖКТ. Редко: кровотечения из ЖКТ, асептический менингит, бронхоспазм.

Противопоказания:

- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения;
- "аспириновая триада";
- нарушения кроветворения;
- язвенный колит;
- заболевания зрительного нерва;
- выраженные нарушения функции почек и/или печени;
- детский возраст до 6 лет;
- повышенная чувствительность к препарату.

Беременность

В период беременности препарат следует применять только по назначению врача.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном назначении Ибупрофен может вызвать уменьшение диуретического эффекта фуросемида. При совместном применении Ибупрофен усиливает действие дифенина, антикоагулянтов кумаринового ряда, пероральных гипогликемизирующих препаратов.

Передозировка

При передозировке ибупрофеном возможны такие симптомы: боль в животе, тошнота, рвота, заторможенность, сонливость, депрессия, головная боль, шум в ушах, метаболический ацидоз, кома, острая почечная недостаточность, гипотензия, брадикардия, тахикардия, фибрилляция предсердий и остановка дыхания.

Лечение: промывание желудка (только в течение первого часа после приема), активированный уголь (для уменьшения абсорбции), щелочное питье, форсированный диурез и симптоматическая терапия (коррекция КЩС, АД, желудочно-кишечного кровотечения).

МЕТОКЛОПРАМИД

Фармакологическое действие: Метоклопрамид является специфическим блокатром дофаминовых рецепторов, а также серотониновых рецепторов. Препарат оказывает противорвотное действие, успокаивает икоту и, кроме того, оказывает регулирующее влияние на функции желудочно-кишечного тракта. Тонус и двигательная активность органов пищеварения усиливается. Секреция желудка не меняется. Имеются указания, что препарат способствует заживлению язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Показания к применению:

Метоклопрамид применяют в качестве противорвотного средства при тошноте, рвоте, связанных с наркозом, лучевой терапией, побочным действием лекарств (препаратов наперстянки, цитостатиков /веществ, подавляющих деление клеток/, антибиотиков и др.), нарушениями диеты и др. На рвоту вестибуляторного генеза (вызванную качиванием) он не действует. В гастроэнтерологической практике препарат применяют также в комплексном лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритов, дискинезий (нарушения подвижности) органов брюшной полости, послеоперационных парезов (уменьшения силы и/или амплитуды движений) кишечника, при метеоризме

(скоплении газов) и других заболеваниях. Лечебный эффект связан с повышением тонуса желудка и кишечника, ускорением опорожнения желудка и привратника (суженой части желудка в месте его перехода в двенадцатиперстную кишку), уменьшением гиперацидного стаза (остановки движения пищи в желудке вследствие закисления). Имеются данные об эффективности метоклопрамида при лечении диспепсии (многократной рвоты, тошноты) у тяжелых кардиологических больных (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность) и при рвоте беременных. Препарат нашел также применение как средство, облегчающее и улучшающее рентгенодиагностику заболеваний желудка и тонкой кишки. Имеются данные о высокой эффективности метоклопрамида при мигрени и об успешном применении препарата при синдроме Туретта (генерализованные тики - непроизвольные подергивания лица - у детей).

Способ применения

Применяют Метоклопрамид внутрь, а в тяжелых случаях парентерально (внутримышечно или внутривенно). Внутрь дают взрослым обычно по 10 мг (1 таблетка) 3 раза в день (до еды). Внутримышечно (или внутривенно) вводят по 1 ампуле (2 мл = 10 мг препарата) 1-3 раза в день. Детям назначают в меньших дозах в соответствии с возрастом (детям старше 6 лет по 1/2-1 таблетке 3 раза в день). Таблетки проглатывают, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Для рентгенологического исследования вводят взрослым по 1-2 ампулы (10-20 мг) внутривенно или дают внутрь (за 5-15 мин до начала исследования) 15-30 мг.

Побочные действия

Препарат обычно хорошо переносится. В редких случаях возможны экстрапирамидные расстройства (нарушения координации движений с уменьшением их объема и дрожанием), характерные для паркинсонизма. В механизме этих побочных явлений играет, по-видимому, роль антагонистическое действие метоклопрамида на дофаминовые рецепторы мозга. Для снятия этих явлений вводят парентерально кофеин. Детям в возрасте до 14 лет следует в связи с возможными побочными явлениями назначать препарат с осторожностью. При приеме препарата возможны также сонливость, шум в ушах, сухость во рту. Для уменьшения этих явлений препарат назначают иногда после еды.

Противопоказания

При применении препарата в виде инъекций может нарушиться способность к вождению автомашин и выполнению работы, требующей особой концентрации внимания.

ЦИКЛИЗИН

Лекарственное вещество, обладающее антигистаминными свойствами.

Применяется для предотвращения или уменьшения тошноты и рвоты при укачивании, головокружении, заболеваниях внутреннего уха, а также в случае послеоперационной слабости.

Назначается внутрь по 50 мг 3 раза в день, детям 6-12 лет по 25 мг 3 раза в день; также внутримышечно и внутривенно по 50 мг 3 раза в день.

Возможные побочные эффекты: гипертензия, парестезия, судороги, сонливость и головокружение.

ХЛОРФЕНАМИН

Фармакологическое действие

Блокатор гистаминовых H₁-рецепторов, оказывает антисеротониновое, антигистаминное, слабое антихолинергическое, седативное действие. Уменьшает выраженность аллергических реакций, опосредованных действием гистамина, уменьшает проницаемость капилляров, суживает сосуды, устраняет отечность и гиперемии слизистой оболочки полости носа, носоглотки и придаточных пазух носа; уменьшает местные экссудативные проявления, подавляет симптомы аллергического ринита: чиханье, ринорею, зуд глаз, носа. Начало действия - через 20-30 мин, длительность - 4-4.5 ч.

Фармакокинетика

После приема внутрь хлорфенамин относительно медленно абсорбируется из ЖКТ. C_{\max} достигается через 2.5-6 ч. Биодоступность низкая - 25-50%. Подвергается эффекту "первого прохождения" через печень. Связывание с белками плазмы - около 70%. Хлорфенамин широко распределяется в органах и тканях организма, проникает в ЦНС.

Интенсивно метаболизируется в печени с образованием десметил- и дидесметилхлорфенамина. Неизмененный препарат и его метаболиты выводятся главным образом с мочой. Экскреция зависит от pH мочи и скорости тока мочи. В кале определяются лишь следовые количества хлорфенамина.

Хлорфенамин характеризуется значительной межиндивидуальной вариабельностью фармакокинетических параметров: $T_{1/2}$ варьирует от 2 до 43 ч.

У детей наблюдается более быстрая абсорбция хлорфенамина, более высокий клиренс и более короткий $T_{1/2}$.

Показания

В составе комбинированных препаратов при аллергическом рините, риносинусопатии, вазомоторном рините, поллинозе; при инфекционных заболеваниях и ОРВИ, сопровождающихся ринитом, ринореей, синуситом, ринофарингитом.

Режим дозирования

Индивидуальный, в зависимости от применяемой лекарственной формы.

Побочное действие

Со стороны ЦНС: седативный эффект (может исчезать через несколько дней лечения), слабость, сонливость, нарушение координации движений; при применении в высоких дозах и у детей возможны парадоксальные реакции, обусловленные стимулирующим влиянием на ЦНС.

Со стороны системы кроветворения: в единичных случаях - агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения, апластическая анемия.

Прочие: в единичных случаях - эксфолиативный дерматит; возможны проявления антихолинергического действия (сухость во рту, уменьшение секреции слизистой оболочки дыхательных путей), двоение зрения, затрудненное мочеиспускание, запор.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к хлорфенамину.

Особые указания

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения пациентам следует избегать вождения автотранспорта и другой деятельности, требующей высокой концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

Лекарственное взаимодействие

Хлорфенамин может нарушать метаболизм фенитоина в печени, что приводит к повышению его концентрации в плазме крови.

При одновременном применении с препаратами, обладающими антихолинергической активностью повышается риск развития антихолинергических эффектов.

Этанол усиливает седативное действие хлорфенамина.

ХОЛЕСТИРАМИН

Фармакологическое действие

Средство, препятствующее всасыванию желчных кислот и холестерина в кишечнике. При приеме внутрь коlestирамин связывает в кишечнике желчные кислоты, образуя комплекс, выводимый с калом, что приводит к уменьшению всасывания из кишечника желчных кислот, а также холестерина. В результате повышается синтез желчных кислот из холестерина в печени, в плазме снижается уровень ЛПНП и холестерина.

У больных с частичной обструкцией желчевыводящих путей коlestирамин способствует уменьшению зуда.

Фармакокинетика

Колестирамин нерастворим в воде. После приема внутрь не абсорбируется из ЖКТ, не подвергается воздействию пищеварительных ферментов.

Показания

Гиперлиппротеинемия II типа (особенно IIa).

Профилактика осложнений у больных атеросклерозом (стенокардии, инфаркта миокарда) при неэффективности диеты и физических упражнений.

Для уменьшения зуда у больных с частичной обструкцией желчевыводящих путей.

Режим дозирования

Индивидуальный. При приеме внутрь для взрослых доза составляет 4-24 г/сут.

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: запоры, боли в животе, тошнота, рвота, повышенное газообразование, анорексия, диарея, панкреатит.

Аллергические реакции: кожные высыпания.

Со стороны обмена веществ: при длительном применении - гиперхлоремический ацидоз, нарушение всасывания жирорастворимых витаминов, фолиевой кислоты.

Со стороны свертывающей системы крови: при длительном применении - снижение протромбинового времени, кровотечения.

Противопоказания

Полная обструкция желчевыводящих путей, повышенная чувствительность к колестирамину.

Применение при беременности и кормлении грудью

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности колестирамина при беременности не проводилось.

При необходимости применения при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) следует оценить предполагаемую пользу терапии для матери потенциальный риск для плода или ребенка.

Особые указания

В период лечения следует контролировать уровень холестерина и триглицеридов.

С осторожностью применяют у пациентов старше 60 лет.

При гипопротромбинемии рекомендуется парентеральное введение витамина К₁. При уменьшении содержания в плазме фолиевой кислоты - введение фолиевой кислоты. В период лечения рекомендуется повышенный прием жидкостей.

Лекарственное взаимодействие

- При одновременном применении с трициклическими антидепрессантами (в т.ч. с имипрамином, амитриптилином, дезипрамином, нортриптилином) возможно уменьшение их концентрации в плазме крови.
- При одновременном применении с акарбозой возможно усиление эффектов акарбозы.
- При одновременном применении с амиодароном уменьшается концентрация амиодарона в плазме крови.
- При одновременном применении с вальпроатом натрия возможно небольшое уменьшение абсорбции вальпроата натрия.
- При одновременном применении с ванкомицином уменьшается эффективность ванкомицина.
- При одновременном применении с варфарином, фенпрокумоном, дикумаролом, этилбискумацетатом возможно уменьшение эффективности антикоагулянтов.
- При одновременном применении с гидрокортизоном уменьшается абсорбция гидрокортизона из ЖКТ.
- При одновременном применении с гидрохлортиазидом уменьшается абсорбция и диуретический эффект гидрохлортиазида.

- При одновременном применении с глипизидом возможно уменьшение абсорбции глипизида.
- При приеме с интервалом 1.5 ч колестирамин не оказывает существенного влияния на концентрации дигоксина и дигитоксина в плазме крови. Уменьшение концентрации дигоксина и дигитоксина в плазме крови возможно при длительном совместном применении с колестирамином.
- При одновременном применении с диклофенаком, ибупрофеном уменьшается абсорбция диклофенака и ибупрофена из ЖКТ.
- При одновременном применении с железа сульфатом, фенилбутазоном возможно уменьшение абсорбции железа сульфата и фенилбутазона.
- При одновременном применении с левотироксинами, гормонами щитовидной железы уменьшается абсорбция левотироксина и гормонов щитовидной железы из ЖКТ.
- При одновременном применении с лоперамидом возможно уменьшение эффективности лоперамида.
- При одновременном применении с метотрексатом возможно уменьшение концентрации метотрексата в плазме крови.
- При одновременном применении с метронидазолом возможно небольшое уменьшение абсорбции метронидазола из ЖКТ.
- При одновременном применении с парацетамолом возможно уменьшение абсорбции парацетамола.
- При одновременном применении с колестирамином возможно повышение выведения из организма пироксикама, мелоксикама, теноксикама и уменьшение их эффективности.
- При одновременном применении с правастатином, флувастатином уменьшается концентрация правастатина в плазме крови, C_{max} и AUC флувастатина. При этом общий гиполипидемический эффект усиливается.
- При одновременном применении с ралоксифеном уменьшается абсорбция ралоксифена.
- При одновременном применении с сулиндаком уменьшается абсорбция сулиндака (даже в случае интервала между приемами 3 ч).
- При одновременном применении со спиронолактоном описаны случаи гипохлоремического алкалоза.
- При одновременном применении с фуросемидом уменьшаются абсорбция и диуретический эффект фуросемида.