

I. РАЗВИТИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ

рва 1705 койко-дней (41,5%), с катарактой 88 койко-дней (2,1%). Средняя длительность пребывания больных в дневном стационаре составила 11,3 дня (табл. 3).

Таблица 3
Основные показатели офтальмологических коек дневного пребывания МУ ЦГБ г. Жуковский за 2004 г.

Заболевание	Число больных		Количество койко-дней		Средняя продолжительность лечения (дней)
	абс.	%	абс.	%	
Глаукома	142	23,5	1122	27,0	7,9
Сосудистые патологии	203	33,5	1705	41,5	8,4
Катаракта	16	2,6	88	2,1	5,5
Всего по отделению	674	100	5318	100	7,9

Анализ доходов и расходов средств офтальмологического отделения за 2004 г. показал положительный баланс в сумме 2 688,3 тыс. руб., из которых 1 114 тыс. руб. были направлены на модернизацию основных фондов офтальмологической службы поликлиники и 86 тыс. руб. – на материальное поощрение сотрудников отделения, остальные средства были использованы на общебольничные цели.

Таким образом, в результате организации коек дневного пребывания в офтальмологическом отделении за 2004 г. получили лечение на 161 человека больше, чем в 2003 г. Внедрение менее затратных организационных форм позволяет оптимизировать ресурсы, повысить мотивацию персонала к увеличению объемов и качества медицинской помощи населению, решать не только оперативные, но и стратегические задачи организации.

ОПЫТ СОЗДАНИЯ РЕГИОНАЛЬНЫХ СТАНДАРТОВ ПО ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

В.А. Исаков

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, Россия

В эпоху доказательной медицины большое внимание уделяется стандартизации диагностики и лечения больных, так как это обеспечивает высокий уровень рентабельности диагностического и лечебного процессов. Хронические вирусные гепатиты относятся к числу заболеваний, в диагностике и лечении которых за последние годы достигнут значительный прогресс. Так, еще 10 лет назад эффективность противовирусной терапии не превышала нескольких процен-

I. РАЗВИТИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ

тов, а в настоящее время от 50 до 85% пациентов могут рассчитывать на полное излечение.

Прогрессирование хронических вирусных гепатитов может приводить к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы – тяжелым инвалидизирующими заболеваниям, характеризующимся высокими показателями смертности. Процесс лечения этих заболеваний сопряжен с большими материальными издержками как в краткосрочном периоде (трансплантация печени), так и в перспективе (пожизненная поддерживающая терапия препаратами, препятствующими отторжению трансплантата). Таким образом, своевременная диагностика и лечение хронических вирусных гепатитов является еще и профилактикой указанных выше осложнений, что в целом существенно уменьшает затраты на диагностику и лечение в течение жизни индивидуума.

Существующие в настоящее время международные стандарты по диагностике и лечению хронических вирусных гепатитов учитывают различные аспекты, в том числе и экономические, а также особенности медицинской практики в отдельной стране или регионе [1]. Предлагаемые стандарты позволяют врачу быстро определить необходимый объем диагностических процедур, изложенный в виде простых и понятных алгоритмов, а также назначить и мониторировать лечение.

Любые стандарты начинаются с определения заболевания и критерии его диагностики, с характеристикой заболевания как единой нозологической единицы.

Определение.

Хронический вирусный гепатит – диффузное заболевание печени с воспалением и фиброзом ее паренхимы, характеризующееся наличием в крови ДНК или РНК гепатотропных вирусов и повышением активности аланиновой аминотрансферазы на протяжении 6 месяцев и более.

Критерии диагностики.

1. Стойкое или периодическое повышение содержания АЛТ в крови на протяжении 6 месяцев и более должно быть зафиксировано как минимум троекратно – с минимальными сроками между анализами в 2-3 недели.

2. Наличие в крови ДНК вируса гепатита В или РНК вируса гепатита С в течение 6 месяцев и более, зафиксированное дважды, как минимум один раз в квартал.

3. В сомнительных случаях (периодическое, эпизодическое повышение активности АЛТ) активность и стадия гепатита могут быть подтверждены с использованием биопсии печени, однако этот метод при хронических вирусных гепатитах является дополнительным.

Затем дается классификация, которая позволяет определить клиническую тяжесть заболевания.

I. РАЗВИТИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ

Классификация.

В зависимости от увеличения содержания АЛТ в крови хронические вирусные гепатиты подразделяются по активности на следующие виды:

- хронический вирусный гепатит *минимальной* активности – АЛТ выше нормального значения в 1,5-3 раза;
- хронический вирусный гепатит *умеренной* активности – АЛТ выше нормального значения в 4-10 раз;
- хронический вирусный гепатит *высокой* активности – АЛТ выше нормального значения более чем в 10 раз.

Учитывая высокую контагиозность, обследование и лечение больных хроническими вирусными гепатитами должно проводиться в отделениях, сертифицированных службой Государственного санитарно-эпидемиологического надзора для инфекционных больных.

Далее дается описание отдельных нозологических форм заболевания с краткой характеристикой возбудителя, критериями диагностики, интерпретацией результатов и схемами лечения. Ниже представлена характеристика отдельных нозологических форм.

I. Хронический вирусный гепатит В.

Возбудитель – вирус гепатита В (ВГВ) – относится к семейству Hepadnaviridae ДНК-содержащих вирусов. Он имеет наружную липопротеидную оболочку, внутреннюю оболочку и нуклеокапсид, который включает ДНК, фермент ДНК-полимеразу и несколько белков, в частности, HBcAg и HBeAg.

HBcAg – ядерный («соге») антиген – обладает высокой иммуногенностью. HBeAg находится в связи с HBcAg и является маркером активной репликации вируса и высокой активности ДНК-полимеразы. Наружная оболочка вируса представлена HBsAg («поверхностный антиген»). В зоне, предшествующей S-антителу, расположены preS1- и preS2-протеины. Эти белки ответственны за прикрепление и проникновение вируса в гепатоциты. ВГВ обладает мутационной изменчивостью, что обуславливает существование нескольких клинически различных форм хронического вирусного гепатита (HBeAg-позитивный и HBeAg-негативный). Основные пути передачи: половой, парентеральный, перинатальный. Вирус отличается чрезвычайно высокой устойчивостью к различным физическим и химическим факторам: низким и высоким температурам, многократному замораживанию и оттаиванию, УФ-облучению, длительному воздействию кислой среды. Инактивируется при кипячении, автоклавировании (120°C в течение 45 мин), стерилизации сухим жаром (180°C в течение 60 мин), действии дезинфектантов.

Критерии диагностики: наличие ДНК вируса гепатита В, повышенное содержание АЛТ в крови, комбинация серологических маркеров (см. алгоритм на рис. 1).

I. РАЗВИТИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ

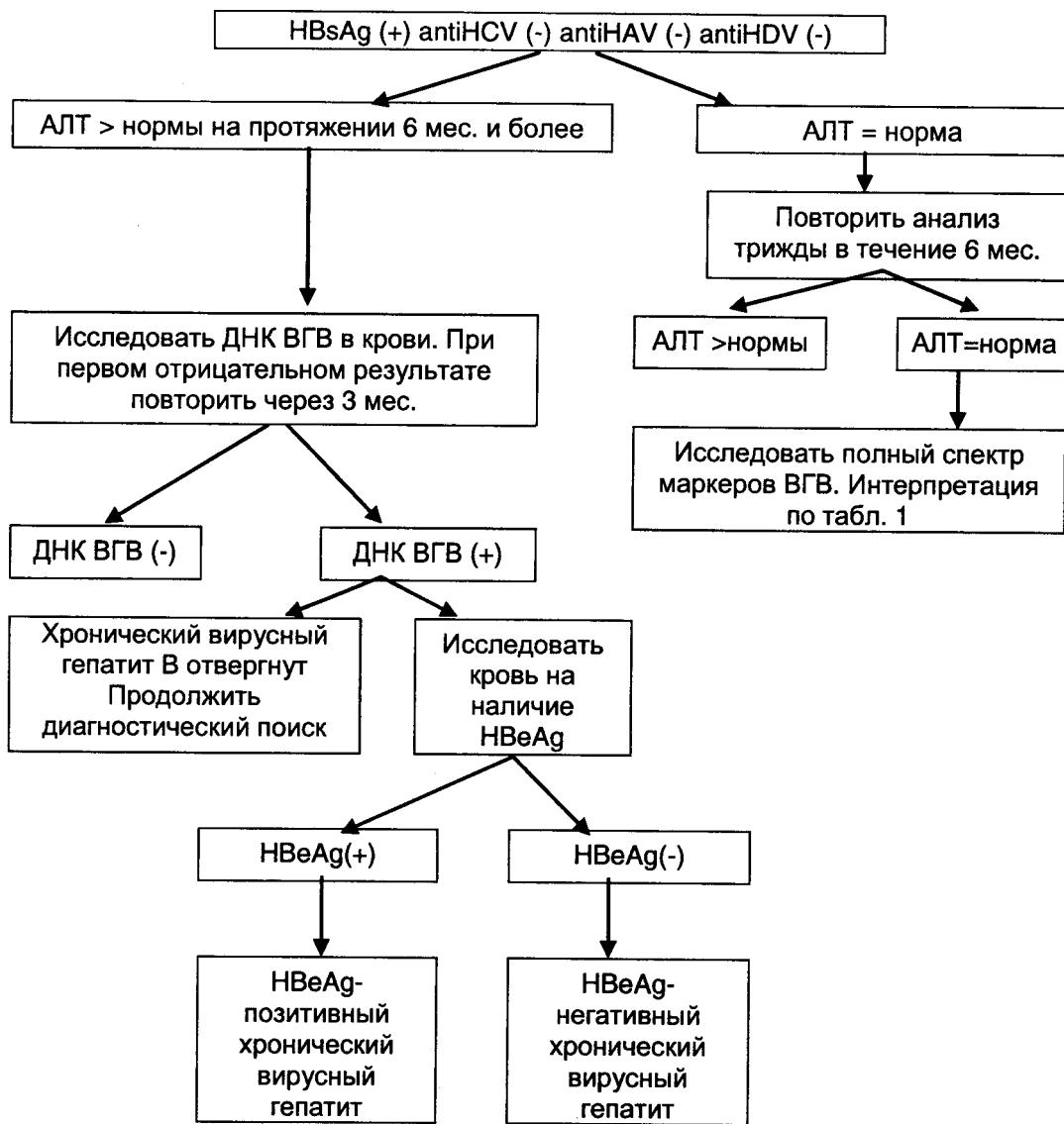


Рис. 1. Алгоритм диагностики хронического вирусного гепатита В.

Серологические маркеры. Интерпретация комбинаций маркеров ВГВ представлена в табл. 1. В настоящее время объективно о репликации ВГВ следует судить только по наличию в крови ДНК ВГВ, определяемому с помощью полимеразной цепной реакции или другими молекулярными методами. Наличие или отсутствие HBeAg в настоящее время рассматривается как суррогатный маркер репликации ВГВ только в случае HBeAg-позитивного хронического вирусного гепатита В.

Лечение. Лечению подлежат больные только с установленным диагнозом HBeAg-позитивного или HBeAg-негативного хронического вирусного гепатита В. Пациенты, у которых выявляется ДНК ВГВ, но уровень АЛТ остается в пределах нормы, продолжительное время (в течение года или более) лечению не подлежат.

Таблица 1

**Интерпретация комбинаций серологических маркеров
(за исключением HBeAg)**

Тесты	Результат	Интерпретация
HBsAg	Отрицательный	Не инфицирован
Anti-HBc	Отрицательный	
Anti-HBs	Отрицательный	
HBsAg	Отрицательный	Иммунитет вследствие естественно перенесенной инфекции
Anti-HBc	Положительный	
Anti-HBs	Положительный	
HBsAg	Отрицательный	Иммунитет вследствие естественно перенесенной инфекции
Anti-HBc	Положительный	
Anti-HBs	Положительный	
HBsAg	Отрицательный	Иммунитет вследствие вакцинации против HBV
Anti-HBc	Отрицательный	
Anti-HBs	Положительный	
HBsAg	Положительный	Острый гепатит В
Anti-HBc IgM	Положительный	
Anti-HBc	Положительный	
Anti-HBs	Отрицательный	
HBsAg	Положительный	Хроническая инфекция HBV
Anti-HBc IgM	Отрицательный	
Anti-HBc	Положительный	
Anti-HBs	Отрицательный	
HBsAg	Отрицательный	Возможны 4 интерпретации: 1. Реконвалесцент после острой вирусной инфекции 2. Большая давность иммунитета или тест-система недостаточно чувствительна для определения малых концентраций anti-HBs 3. Не инфицирован с ложно-положительной реакцией на anti-HBc 4. Уровень HBsAg у лица, являющегося носителем, неопределяем

Лечение HBeAg-позитивного хронического вирусного гепатита В. Целью терапии является сероконверсия (исчезновение из крови HBeAg и появление anti-HBe), так как она является маркером стойкого прекращения репликации ВГВ. Исчезновение из крови только ДНК ВГВ на фоне лечения не гарантирует от реактивации процесса и возобновления репликации в дальнейшем, после прекращения противовирусной терапии. Алгоритм и выбор терапии представлены в табл. 2.

I. РАЗВИТИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ

Таблица 2

Алгоритм лечения больных с HBeAg-позитивным хроническим вирусным гепатитом В

HBV ДНК	АЛТ	Стратегия лечения
<10 ⁵ копий HBV /мл	N	Лечение не показано. Динамическое наблюдение за показателями каждые 6-12 мес.
>10 ⁵ копий HBV /мл	N или 2N	Эффективность лечения низкая (<10%). Наблюдение (6-12 мес.), лечение при повышении АЛТ
>10 ⁵ копий HBV /мл	>2N	Интерферон или ламивудин: интерферон – 16 недель; ламивудин – минимум один год + 3-6 мес. после сероконверсии

Примечание: лицам с противопоказаниями к использованию интерферона или не ответившим на лечение, показан прием ламивудина.

Применяемые при лечении препараты и дозы приведены в табл. 3.

Таблица 3

Лечение HBeAg-позитивного хронического вирусного гепатита В

Препарат	Дозы	Длительность лечения
Интерферон а2а или а2б (инtron A, реаферон)	5 млн. МЕ ежедневно подкожно или 10 млн. МЕ 3 раза в неделю подкожно	16 недель
Ламивудин (зеффикс)	100 мг ежедневно перорально	12 мес. + 3-6 мес. после наступления сероконверсии

Ожидаемая эффективность терапии каждым препаратом составляет 15-30%. Факторами, влияющими на эффективность обоих видов терапии, является исходный уровень АЛТ (чем выше, тем лучше результат лечения). Для лечения ламивудином длительность терапии (непрерывный прием в течение 4 лет) может приводить к сероконверсии у 60-70% пациентов.

Лечение HBeAg-негативного хронического вирусного гепатита В. Цель терапии – прекращение репликации ВГВ и нормализация АЛТ. Об эффективности судят по стойкому исчезновению ДНК ВГВ (отсутствие ДНК ВГВ в течение как минимум 3 мес. при двукратном исследовании на фоне терапии). Алгоритм и выбор терапии представлены в табл. 4.

Таблица 4

Алгоритм лечения больных с HBeAg-негативным хроническим вирусным гепатитом В

HBV ДНК	Стратегия лечения
<10 ⁵ копий HBV/мл	Лечение не показано. Динамика каждые 6-12 мес.
>10 ⁵ копий HBV/мл	Интерферон – 12 мес. или ламивудин – более года

Примечание: лицам с противопоказаниями к использованию интерферона или не ответившим на лечение, показан прием ламивудина.

I. РАЗВИТИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ

Применяемые для лечения препараты и дозы приведены в табл. 5

Таблица 5

Лечение HBeAg-негативного хронического вирусного гепатита В

Препарат	Дозы	Длительность лечения
Интерферон а2а или а2б (инtron А, реаферон)	5 млн. МЕ ежедневно подкожно или 10 млн. МЕ 3 раза в неделю подкожно	12 мес.
Ламивудин (зеффикс)	100 мг ежедневно перорально	Более 12 мес. (стандартные сроки лечения не установлены)

Ожидаемая эффективность терапии каждым препаратом составляет в среднем 20-30%, по данным различных исследований. Факторами, влияющими на эффективность обоих видов терапии, является исходный уровень АЛТ (чем выше, тем лучше результат), для лечения ламивудином – длительность терапии (чем дольше, тем лучше результат).

II. Хронический вирусный гепатит D.

Возбудитель – вирус гепатита D (дельта-вирус HDV) – представляет собой сферические частицы размером 30-37 нм, содержащие РНК; внутренний антиген HDAg и внешний, являющийся поверхностным антигеном ВГВ, HBsAg. Репликация этого вируса возможна только в присутствии HBsAg, который он использует для синтеза своей наружной оболочки. Существует как минимум три генотипа и несколько субтипов ВГД. Механизм и пути передачи, по-видимому, такие же, как при ВГВ. Гепатит D встречается только у лиц, инфицированных ВГВ, и протекает в виде острой коинфекции или суперинфекции. Коинфекция увеличивает риск развития тяжелой и фульминантной форм заболевания. При суперинфекциии, когда происходит наложение острого гепатита D на хроническую ВГВ-инфекцию (манифестирующую или субклиническую), в одних случаях развивается фульминантный гепатит, в других – хронический гепатит с выраженной активностью и нередко с быстро формирующимся циррозом печени. Летальность при суперинфекции составляет 5-20%.

Критерии диагностики: обнаружение в крови РНК HDV и анти-HDV при наличии HBsAg.

Лечение. Цель терапии – прекращение репликации HDV и нормализация АЛТ. Используется схема интерферонотерапии, применяемая для лечения HBeAg-негативного хронического вирусного гепатита В (см. выше).

III. Хронический вирусный гепатит C.

Возбудитель – вирус гепатита С (ВГС) – РНК-содержащий вирус из семейства Flaviviridae, относящийся к семейству flavивирусов.

I. РАЗВИТИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ

Обнаружено более 11 генотипов ВГС и более 100 его субтипов с существенными различиями в зависимости от географии распространенности. В России чаще всего обнаруживаются генотипы: 1 (а и б), 2а и 3а. Генотипы 1 и 4 характеризуются высоким уровнем виреемии, а эффективность интерферонотерапии у больных с такими генотипами ВГС – хуже. Источники ВГС – больные хроническими и острыми формами инфекции. Наибольшее эпидемиологическое значение имеет парентеральный путь передачи. Основным фактором риска является внутривенное введение наркотиков. Передача возбудителя в быту при гетеро- и гомосексуальных контактах, от инфицированной матери к новорожденному теоретически возможна, но реализуется чрезвычайно редко по сравнению с ВГВ. На прогрессирование хронического вирусного гепатита С влияют следующие факторы: пол, возраст, употребление алкоголя: у мужчин, лиц старшего возраста и употребляющих алкоголь прогрессирование заболевания происходит быстрее.

Критерии диагностики: обнаружение РНК HCV и повышение активности АЛТ в крови или активный гепатит, выявленный при биопсии печени (5 и более баллов по шкале Knodell). Результаты биопсии печени в большей степени важны для длительного прогноза, чем для определения показаний к назначению противовирусной терапии, так как современные схемы комбинированного лечения (пегилированный интерферон + рибавирин) имеют одинаковую эффективность как при повышенном, так и при нормальном уровне АЛТ.

Лечение. В настоящее время стандартной терапией хронического вирусного гепатита С является только комбинированное лечение препаратами интерферона или пегилированного интерферона в сочетании с рибавирином. Длительность и эффективность такой терапии зависят от генотипа ВГС, индивидуальной переносимости больного и выраженности побочных действий, развивающихся в процессе лечения.

Целью терапии является полное прекращение репликации ВГС и нормализация АЛТ. О полном прекращении репликации ВГС судят по отсутствию в крови РНК ВГС у больного, получившего полный курс терапии, спустя 6 месяцев после приема последней дозы препаратов (стойкий вирусологический ответ).

Абсолютные противопоказания к назначению комбинированной терапии:

- депрессивные состояния, текущие или в анамнезе;
- перенесенная трансплантация органов;
- аутоиммунный гепатит и другие аутоиммунные заболевания, течение которых ухудшается из-за применения интерферона;
- гипertiреоидизм;
- тромбоцитопения;
- лейкопения;
- анемия;

I. РАЗВИТИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ

- беременность и/или нежелание строго придерживаться контрацепции;
- тяжелые интеркуррентные заболевания: гипертоническая болезнь, ИБС, сердечная недостаточность, трудно контролируемый диабет, хронические обструктивные болезни легких, хроническая почечная недостаточность;
- возраст младше 3 лет;
- гиперчувствительность к компонентам терапии.

Случаи, при которых вопрос о назначении комбинированной терапии должен решаться индивидуально:

- АЛТ в норме на протяжении длительного времени и отсутствие фиброза или фиброз легкой степени (по данным биопсии);
- неудачное предыдущее лечение гепатита С монотерапией интерфероном;
- коинфекция ВИЧ;
- возраст младше 18 лет;
- цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита С;
- реципиенты перед трансплантацией печени.

Обязательные исследования перед назначением комбинированной терапии по поводу хронического вирусного гепатита С:

- общий анализ крови (с подсчетом числа тромбоцитов и ретикулоцитов);
- биохимический анализ крови;
- генотипирование HCV;
- определение вирусной нагрузки, если генотип ВГС 1a или 1b (см. алгоритм на рис. 2).

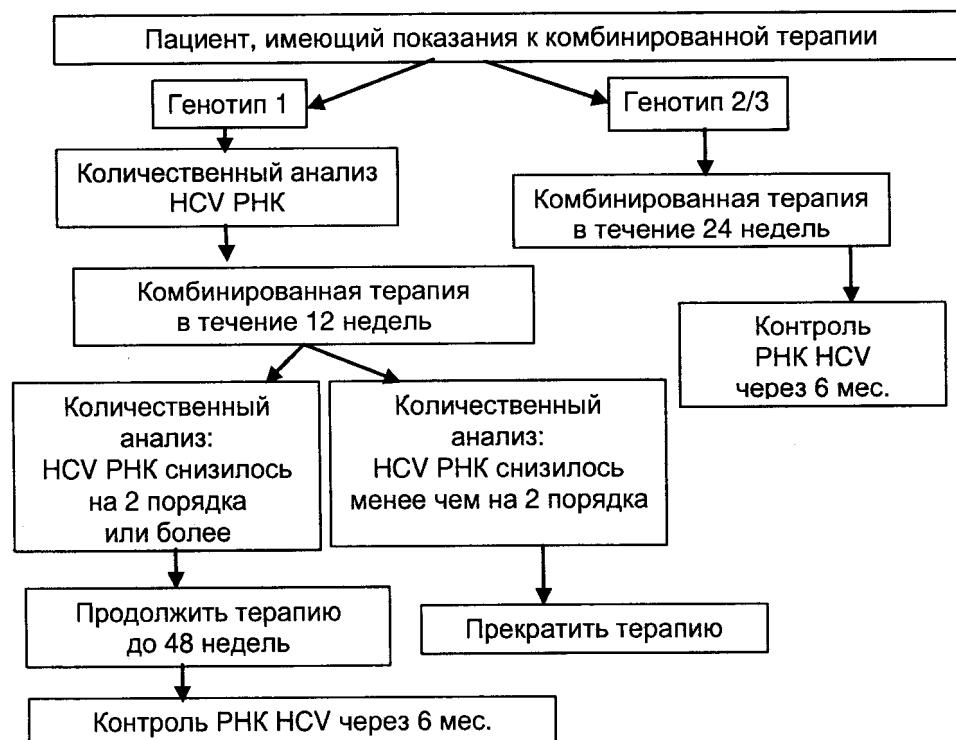


Рис. 2. Алгоритм выбора сроков комбинированной терапии и контроля за ее результатами.

I. РАЗВИТИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ

При лечении хронического вирусного гепатита С используются интерферон а2а или а2б в сочетаниях, указанных в табл. 6.

Таблица 6
Лечение хронического вирусного гепатита С

Сочетания препаратов	Дозы	Длительность лечения
Интерферон а2а или а2б (инtron А, реаферон) + Рибавирин (ребетол)	3 млн МЕ три раза в неделю подкожно Ежедневно перорально в 2 приема не менее, чем 10,6 мг/кг массы тела; или 1000 мг/сут, если масса < 75 кг; или 1200 мг/сут, если масса ≥ 75 кг	24 или 48 недель, в зависимости от генотипа
Пегилированный интерферон а2б (пегинтрон) + Рибавирин (ребетол)	1,5 мг/кг один раз в неделю подкожно Ежедневно перорально в 2 приема не менее, чем 10,6 мг/кг массы тела; или 1000 мг/сут, если масса < 75 кг; или 1200 мг/сут, если масса ≥ 75 кг	24 или 48 недель, в зависимости от генотипа
Пегилированный интерферон а2а (пегасис) + Рибавирин (ребетол)	180 мкг один раз в неделю, независимо от массы тела Как минимум 10,6 мг/кг массы тела, или 1000 мг/сут, если масса тела < 75 кг; или 1200 мг/кг, если масса тела ≥ 75 кг. При генотипах 2 и 3 дозу можно снизить до 800 мг/сут	24 или 48 недель, в зависимости от генотипа

Учитывая многочисленные и выраженные побочные действия, возникающие на фоне комбинированной терапии, необходимо мониторировать следующие показатели:

- гемоглобин, тромбоциты и лейкоциты – не реже одного раза в 2 недели;
- ТТГ и Т₄ – не реже одного раза в квартал.

Критическими уровнями, требующими модификации или отмены терапии, являются:

- количество тромбоцитов < 90 000 /мм³;
- количество лейкоцитов < 1500 /мм;
- содержание гемоглобина < 80 г/л.

Исключительно важно после создания стандартов диагностики и лечения обеспечить их выполнение. Основные трудности на пути внедрения стандартов представляют собой различия в обеспечении возможностей диагностики и доступность лечебных режимов. Если при лечении стандарты оставляют врачу довольно широкий выбор импортных и отечественных лекарственных средств, которые существенно отличаются по стоимости, и, соответственно, пациенты и система

I. РАЗВИТИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ

обеспечения лекарствами льготных категорий граждан имеют значительную возможность маневра (стоимость курса лечения довольно часто различается в разы), то отступления от диагностических алгоритмов, как правило, невозможны без потери качества диагностики. В этом случае, если стандарты разрабатываются для региона, то разумным выглядит введение этапности обследования пациентов, как это предлагается сделать в Московской области (табл. 7).

Таблица 7

Планируемые уровни оказания помощи больным хроническими вирусными гепатитами в Московской области

Уровень оказания помощи	Виды диагностики и лечения	Учреждения
Муниципальный	В крови больных определяют HBsAg, анти-HCV, анти-HAV, выполняют общий и биохимический анализ крови, мониторирование указанных показателей в процессе лечения	Городские и районные поликлиники, стационары, в том числе инфекционные
Окружной	Расширенный спектр маркеров гепатотропных вирусов, определение ДНК ВГВ и РНК ВГС (на базе ПЦР лабораторий ГСЭН), назначение терапии и мониторирование основных вирусологических показателей	Инфекционные стационары, амбулаторный прием инфекционистов
Областной	Количественные анализы ДНК ВГВ и РНК ВГС, генотипирование ВГС	Лаборатории МОНИКИ

Указанные уровни оказания помощи в Московской области дадут возможность не только соблюсти этапность обследования и лечения пациентов, которое длится обычно минимум 6 месяцев, но и реально внедрить стандарты.

ЛИТЕРАТУРА

1. AASLD practical guidelines for diagnosis and treatment of chronic viral hepatitis. – AASLD publication – Atlanta (USA), 2004.

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

*В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, В.А. Туманова,
С.А. Шаповаленко, О.Ф. Серова, Н.В. Зароченцева
МОНИИАГ, г. Москва, Россия*

В настоящее время в Московской области (МО), как и в Российской Федерации, отмечаются негативные тенденции показателей состояния здоровья детей и подростков, а также рост гинекологической заболеваемости у девочек и девушек-подростков. Это имеет ог-