

Клинический протокол диагностики и лечения хронического гепатита С у взрослых

2.1. Список разработчиков протокола:

Нерсесов А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, Председатель Казахской ассоциации по изучению печени;
Калиаскарова К.С., д.м.н., руководитель отдела гепатологии Национального научного медицинского центра МЗ РК, Заместитель Председателя Казахской ассоциации по изучению печени;
Джумабаева А.Е., ассистент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, Секретарь Казахской ассоциации по изучению печени.

2.2. Рецензент: Доскожаева С.Т., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Алматинского государственного института усовершенствования врачей МЗ РК.

3. Коды МКБ – 10:

B18 – Хронический вирусный гепатит
B18.2 – Хронический вирусный гепатит С

4. Сокращения, используемые в протоколе

ANA – антинуклеарные антитела
AMA – антимитохондриальные антитела
anti-HBc – антитела к HBcAg
anti-HBe – антитела к HBeAg
anti-HBs – антитела к HBsAg
anti-HCV – антитела к вирусу гепатита С
anti-HDV – антитела к вирусу гепатита D
anti-HIV – антитела к ВИЧ
HBeAg – внутренний антиген вируса гепатита В
HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В
HCV RNA – РНК ВГС
IgG – иммуноглобулины класса G
IQR – интерквартильный коэффициент
LBx – биопсия печени
Rö – рентген
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АРВТ – антиретровирусная терапия
АСТ – аспаратаминотрансфераза
АФП – альфа-фетопроtein
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БОЦ – боцепревир
ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия
ВГА – вирусный гепатит А
ВГВ – вирусный гепатит В
ВГЕ – вирусный гепатит Е
ВГН – верхняя граница нормы
ВГС – вирусный гепатит С
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВН – вирусная нагрузка
ВРВ – варикозно-расширенные вены

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ИЛ28В – интерлейкин 28В
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
ИФА – иммуноферментный анализ
ИХА – иммунохимический анализ
КТ – компьютерная томография
МНН – международное непатентованное название
МНО – международное нормализованное отношение
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи
ОБП – органы брюшной полости
ОГС – острый гепатит С
ОЗТ – опиоидная заместительная терапия
ПБП – пункционная биопсия печени
ПВ – протромбиновое время
ПВТ – противовирусная терапия
ПегИНФ – пегилированный интерферон
ПИ – протромбиновый индекс
ПИН – потребители инъекционных наркотиков
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РБВ – рибавирин
РВО – ранний вирусологический ответ
РНК – рибонуклеиновая кислота
СД – сахарный диабет
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТВ – тромбиновое время
ТВР – теллапревир
ТП – трансплантация печени
ТТГ – тиреотропный гормон
УВО – устойчивый вирусологический ответ
УЗИ – ультразвуковое исследование

ФПП – функциональные пробы печени
 ХГ – хронический гепатит
 ХГС – хронический гепатит С
 ЦП – цирроз печени
 ЩФ – щелочная фосфатаза
 ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
 ЭКГ – электрокардиограмма

5. Методология

Протокол разработан на основе Клинических руководств ведущих международных сообществ (EASL, AASLD, CASL, SASL, FASL, EACS, РОПИП) и адаптирован с учетом используемых на территории Казахстана методов диагностики и лечения. Классификация рекомендаций, использованная в данном протоколе, представлена в таблице 1.

Таблица 1. Классификация рекомендаций

Уровень доказательности	Примечание	Классификация
Высокий	Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение	A
Умеренный	Дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения	B
Низкий	Дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении	C
Рекомендации	Примечание	Классификация
Высокой силы	Основаны на результатах исследований, проведенных в соответствии с требованиями доказательной медицины	1
Слабой силы	Основаны на исследованиях, отражающих различные мнения. Соответственно, рекомендации выглядят как менее четкие и определенные	2

6. Определение:

Хронический гепатит С – заболевание печени, вызванное вирусом гепатита С, длительностью 6 и более месяцев.

В 10–40% случаев хронический гепатит С прогрессирует до цирроза печени, а в 5% случаев до гепатоцеллюлярной карциномы (чаще у пациентов с циррозом или выраженным фиброзом).

7. Дата разработки протокола: 2014 г.

8. Категория пациентов: взрослые.

9. Пользователи протокола

Гастроэнтерологи, инфекционисты, терапевты, врачи смежных специальностей, осуществляющие ведение и лечение пациентов с гепатитом С на разных стадиях заболевания.

10. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

11. Клиническая классификация

Общепринятой классификации ХГС не существует. При постановке диагноза необходимо указывать вирусологический статус (генотип и вирусную нагрузку), активность (биохимическую и/или гистологическую), а также стадию заболевания (по данным непрямои эластографии или морфологического исследования).

12. Показания для плановой госпитализации:

- Выраженная активность заболевания.
- Декомпенсация заболевания печени (включая осложнения цирроза печени).
- Определение показаний и обследований перед трансплантацией печени.
- Пункционная биопсия печени.
- Начальный период двойной противовирусной терапии, особенно у пациентов с прогнозируемыми побочными явлениями.
- Начальный период тройной противовирусной терапии.
- Побочные явления в результате противовирусной терапии (цитопении, инфекции, психоневрологические нарушения и другие побочные явления средней и тяжелой степени).

13. Диагностические критерии:

Наличие в крови HCV RNA свыше 6 месяцев.

13.1. Жалобы и анамнез

Хронический гепатит С протекает бессимптомно или малосимптомно и может сопровождаться такими неспецифичными симптомами как:

- Усталость.
- Гриппоподобные симптомы.
- Боль в суставах.
- Зуд.
- Нарушение сна и аппетита.
- Тошнота.
- Депрессия (оценивается у всех пациентов с использованием шкалы Бека).
- Хронический гепатит С может быть ассоциирован с внепеченочными проявлениями, такими как:
 - Депрессия (оценивается у всех пациентов с использованием шкалы Бека).
 - Криоглобулинемия.
 - В-клеточные лимфопролиферативные заболевания.
 - Поздняя кожная порфирия.
 - Васкулиты.

- Красный плоский лишай.
- Синдром Шегрена.
- Гломерулонефрит.
- Сахарный диабет 2 типа.

При сборе анамнеза следует учитывать указания на гемотрансфузии, трансплантацию органов и тканей, небезопасные инвазивные (немедицинские) манипуляции, принадлежность к группам риска (потребители наркотиков, лица с беспорядочными половыми связями, пациенты, находящиеся на хроническом гемодиализе, пациенты с онкогематологическими заболеваниями, лица, живущие с ВИЧ и другими парентеральными инфекциями, сексуальные партнеры лиц с ВГС, медицинские работники, дети, рожденные от HCV-инфицированных матерей, лица с измененными функциональными пробами печени). Лицам с указанными факторами риска необходим профилактический скрининг на наличие ВГС (anti-HCV).

13.2. Физикальное обследование

При физикальном обследовании на начальной стадии ХГС патологии не выявляется, за исключением незначительной гепатомегалии. По мере прогрессирования заболевания может отмечаться увеличение и уплотнение печени. Спленомегалия и другие стигмы хронического заболевания печени могут проявляться на более поздних стадиях.

Вирусный гепатит С преимущественно протекает бессимптомно. При переходе хронического гепатита С в цирроз в 6,4% случаев отмечаются симптомы, обусловленные дисфункцией печени и портальной гипертензией:

- Периферические отеки.
- Асцит.
- Желтуха.
- Кровоподтеки и кровотечения.
- Звездчатые гемангиомы (телеангиоэктазии).
- Выпадение волос на коже груди и живота (у мужчин).
- Гинекомастия.
- Варикозное расширение вен пищевода и желудка.
- Нарушение когнитивных функций, связанное с печеночной энцефалопатией.

В ряде случаев ВГС выявляется у пациентов с ГЦК, которая, как правило, протекает бессимптомно, кроме случаев запущенной стадии, когда опухоль достигает значительных размеров, вызывая ухудшение функции печени (желтуха, асцит, печеночная энцефалопатия), боли в верхнем правом квадранте, астенизацию и потерю веса.

13.3. Лабораторные исследования

13.3.1. Исследования, необходимые для всех пациентов с ВГС

ОАК с подсчетом тромбоцитов. Могут быть выявлены анемия (в результате гиперспленизма, кровотечений из ВРВ), лейкопения, тромбоцитопения (в результате гиперспленизма и прямого миелодепрес-

сивного влияния ВГС), ускорение СОЭ (при инфекционных осложнениях).

Биохимический профиль включает определение показателей АЛТ, АСТ, ГГТП, альбумина, билирубина, щелочной фосфатазы, МНО или ПВ, а также рутинных (глюкозы, креатинина, холестерина) и некоторых специфических показателей, таких как гамма-глобулины, IgG (скрининг аутоиммунного гепатита), сывороточное железо и ферритин (скрининг гемохроматоза и вторичной перегрузки железом), церулоплазмин (скрининг болезни Вильсона-Коновалова), АФП (скрининг ГЦК). Активность АЛТ и АСТ может быть минимальной (<ВГН), слабовыраженной (<5 ВГН), умеренной (5–10 ВГН), выраженной (>10 ВГН) и не всегда коррелирует с гистологической активностью. Уровень билирубина при ХГС, как правило, нормальный. Его увеличение может наблюдаться при остром гепатите или свидетельствовать об ухудшении деятельности печени на поздней стадии заболевания, что также сопровождается снижением уровня альбумина и увеличением МНО или ПВ. Показатели щелочной фосфатазы и ГГТП могут увеличиваться при остром гепатите и оставаться на уровне нормы при хроническом гепатите.

В план клинического лабораторного обследования включаются также ОАМ, копрограмма.

Серологические исследования (ИФА/ИХА) включают: anti-HCV, маркеры других парентеральных инфекций, таких как ВГВ (HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc total/IgM), ВГД (anti-HDV у носителей HBsAg), ВИЧ (anti-HIV), а также (при подозрении на острый гепатит) ВГА (anti-HAV) и ВГЕ (anti-HEV).

Молекулярная диагностика включает: Качественное определение HCV RNA с помощью высокочувствительной ПЦР в режиме реального времени с нижним лимитом определения 15 МЕ/мл с использованием автоматизированных систем закрытого типа.

В целом, вирусологическая диагностика проводится исходя из следующих принципов:

- Определение anti-HCV – первая линия диагностики ВГС (рекомендация А1).
- В случае подозрения на острый ВГС или у иммуносупрессивных пациентов необходимо определение HCV RNA (рекомендация А1).
- Если тест на anti-HCV положительный, необходимо определить HCV RNA чувствительным молекулярным методом (рекомендация А1).
- Пациенты с положительным тестом anti-HCV и отрицательным молекулярным тестом на HCV RNA должны быть протестированы на HCV RNA через 3 месяца для подтверждения элиминации вируса (рекомендация А1).

Интерпретация результатов ИФА/ИХА и ПЦР проводится согласно таблице 2.

13.3.2. Исследования, проводимые у пациентов перед планируемой ПВТ

Молекулярная диагностика включает: Количественное определение HCV RNA с помощью высоко-

Таблица 2. Интерпретация результатов ИФА/ИХА и ПЦР

Маркеры	Интерпретация	Дальнейшая тактика
anti-HCV (+) HCV RNA (+)	ВГС	Установление активности и стадии заболевания, при определении показаний к ПВТ – количественный тест ПЦР и генотипирование
anti-HCV (-) HCV RNA (+)	Лабораторная ошибка ОГС (в первые недели) ИФА (+) в 50% в момент острых проявлений, поэтому ПЦР при подозрении на ОГС проводится во всех, в том числе ИФА (-) случаях ВГС у лиц с иммуносупрессией Пациенты, получающие иммуносупрессивные препараты Находящиеся на гемодиализе После трансплантации Пациенты с ВИЧ-инфекцией	ИФА и ПЦР в динамике
anti-HCV (+) HCV RNA (-)	Выздоровевшие пациенты после перенесенного гепатита С (пастификация) Ложноположительный результат ИФА Пассивно приобретенные антитела во время гемотрансфузии Пассивно приобретенные ребенком антитела матери Интермиттирующая вирусемия Низкая вирусная нагрузка <лимита определения	ПЦР через 3 месяца для подтверждения элиминации вируса

чувствительной ПЦР в режиме реального времени с нижним лимитом определения 15 МЕ/мл на автоматическом анализаторе закрытого типа, а также определение генотипа ВГС.

В настоящий момент известно 6 различных типов вируса, которые обозначаются цифрами от 1 до 6. Также существуют подтипы, обозначаемые буквами (например, подтип 1a и 1b). На территории РК преимущественно распространены генотипы 1b, 2 и 3.

Функциональные пробы щитовидной железы (ТТГ)

Тест на беременность

Определение полиморфизма гена интерлейкина – 28В. Результат анализа полиморфизма в гене ИЛ28В полезен в прогнозе эффективности лечения и принятии решения о выборе режима терапии у пациентов с ВГС 1 генотипа¹.

¹ В последние годы доказана целесообразность исследования полиморфизма гена ИЛ28В как предиктора достижения УВО как в случае двойной терапии ПегИИФ, так и при проведении тройной терапии с включением ингибиторов протеазы у пациентов с генотипом 1 ВГС. Ген ИЛ28В, кодирующий интерферон лямбда 3-го типа, расположен на 19-й хромосоме. Высоким предсказательным значением в отношении достижения УВО обладает однонуклеотидный полиморфизм аллелей С (цитозин) или Т (тимин) в позиции rs12979860. Генотип СС приблизительно в 2 раза чаще встречается у пациентов со спонтанным клиренсом ВГС при остром гепатите С в сравнении с теми, у которых инфекция приобрела хроническое течение. Среди пациентов ХГС с генотипом 1 европеоидной расы, леченных ПегИИФ и имеющих генотипы СС, СТ и ТТ, устойчивый вирусологический ответ достигается в 69%, 33% и 27% соответственно. Предсказательное значение определения полиморфизма гена ИЛ28В относительно достижения УВО на этапе планирования ПВТ выше предсказательной силы уровня вирусной нагрузки, стадии фиброза, возраста и пола пациента.

13.4. Инструментальные исследования

13.4.1. Радиологическое исследование

Радиологическое исследование печени (в первую очередь УЗИ) позволяет идентифицировать признаки стеатоза, выраженного фиброза и перехода в цирроз печени (закругление контуров печени, неравномерность поверхности и крупнозернистость паренхимы печени), признаки портальной гипертензии и тромбоза (увеличение диаметра, кавернозная трансформация, наличие тромбов воротной и селезеночной вен, асцит, спленомегалия), а также наличие объемных образований (ГЦК). Могут использоваться и другие визуализирующие технологии (КТ, МРТ).

13.4.2. Эндоскопическое исследование

При прогрессировании хронического гепатита С в цирроз диагностика портальной гипертензии может, помимо прочих методов, осуществляться путем эндоскопического обследования, позволяющего выявить варикозное расширение вен (пищевода и желудка) и портальную гастропатию.

13.4.3. Исследование стадии фиброза

Оценка тяжести заболевания печени должна проводиться до ПВТ. Выявление пациентов с циррозом печени имеет особое значение, так как эффективность ПВТ обратно пропорциональна стадии фиброза. Отсутствие выраженного фиброза имеет значение при принятии решения о времени начала ПВТ. Пациенты с явными клиническими признаками цирроза не нуждаются в биопсии печени для оценки стадии фиброза. Пациенты с признаками цирроза печени должны быть обследованы на ГЦК. Выраженный фиброз может быть у пациентов с нормальной активностью АЛТ, поэтому

оценка степени тяжести заболевания должна проводиться независимо от показателей АЛТ. Пункционная биопсия остается эталонным методом оценки стадии фиброза печени. Риск тяжелых осложнений при биопсии очень низок (от 1/4000 до 1/10000). У пациентов с нарушением свертываемости крови можно использовать трансюгулярную биопсию печени с одновременной оценкой давления в портальной вене. При ХГС альтернативные, неинвазивные методы (непрямая эластография и биомаркеры) могут быть использованы вместо биопсии. Непрямая эластография может быть использована для оценки стадии фиброза печени у пациентов с ХГС, но необходимо учитывать факторы, которые могут повлиять на достоверность результатов, например выраженная активность заболевания, ожирение. Оба метода (непрямая эластография и биомаркеры) точны при оценке цирроза и нулевого фиброза, но менее точны при промежуточных стадиях фиброза. Комбинирование биомаркеров и непрямого эластографии повышает точность оценки стадии фиброза и уменьшает необходимость в проведении пункционной биопсии. В случае противоречивых результатов биомаркеров и непрямого эластографии можно использовать пункционную биопсию печени. Гистологическая оценка также необходима при смешанной этиологии (например, ВГС с ВГВ, метаболическим синдромом, алкоголизмом или аутоиммунными заболеваниями).

Пункционная биопсия печени (ПБП) – относительно безопасный метод оценки морфологических изменений печени у пациентов с ХГС. ПБП позволяет оценить выраженность фибротического процесса и некровоспалительных изменений. Результаты ПБП легко интерпретируются и поддаются полуколичественной оценке. ПБП проводится в динамике с целью оценки прогрессирования поражения печени при ХГС. ПБП – единственный доступный метод, позволяющий оценить вклад сопутствующих заболеваний (стеатогепатит, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и т.д.) в патологическом процессе и их влияние на течение и эффективность лечения ХГС. Необходимо помнить, что ПБП имеет ряд ограничений. В частности, имеет значение опыт врача, проводящего пункцию, и морфолога, оценивающего морфологические изменения; малый объем образцов ткани печени; инвазивность и дискомфорт для пациентов; риск развития осложнений. ПБП требует строгого выполнения правил в условиях специализированных отделений и наличия квалифицированных морфологов.

Проведение ПБП требует соблюдения следующих правил:

1. Перед проведением биопсии необходимо четко сформулировать показания к ее выполнению.
2. Всем пациентам перед выполнением биопсии печени должно быть выполнено УЗИ ОБП. Данное исследование позволяет выявить анатомический вариант строения печени и наличие очаговых образований в ее паренхиме, что может потребовать проведения прицельной биопсии под визуальным контролем.

3. В течение недели перед проведением пункции необходимо определить количество тромбоцитов и протромбиновое время (ПВ), либо протромбиновый индекс (ПИ).
 - Если количество тромбоцитов $\geq 90\ 000$ /мм³, то манипуляцию можно выполнять рутинным способом (чрескожная биопсия печени).
 - Если ПВ удлинено менее чем на 3 сек. в сравнении с контрольным значением (предоставляется лабораторией, в которой выполняется исследование образца крови), ПИ не менее 70%, тромбиновое время (ТВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) не превышают 1,5 нормы, биопсию можно проводить чрескожным доступом.
 - Во всех других случаях решение о выполнении биопсии печени принимается на индивидуальной основе путем оценки пользы и риска от планируемой манипуляции. В случае строгой необходимости в проведении биопсии печени у пациентов с гипокоагуляцией или низким количеством тромбоцитов в некоторых случаях может быть оправдана заместительная терапия.
4. Перед биопсией необходимо подписать у пациента информированное согласие, в котором доступно описана методика манипуляции и возможные осложнения.
5. Во время выполнения биопсии врач и пациент должны быть в постоянном контакте. Большой четко и своевременно должен выполнять команды врача. При повышенной возбудимости пациента и отсутствии признаков печеночной недостаточности возможно назначение седативных препаратов.
6. Выбор иглы для биопсии целесообразно осуществлять с учетом личного опыта оператора. В повседневной практике удобны в применении иглы Менгини и иглы типа Tru-cut.
7. Врачи, личный опыт которых не превышает 20 манипуляций, выполняют биопсию в присутствии и под контролем более опытного доктора в условиях специализированного гепатологического центра.
8. В случае «пустой» биопсии (не удается получить ткань или ее количество недостаточно для морфологического исследования), особенно у больных с выраженным фиброзом ткани или циррозом печени, возможно одномоментное проведение повторного забора, что не сопровождается увеличением риска осложнений.
9. Активное наблюдение пациентов в течение 8 часов и первой ночи после манипуляции должно проводиться в условиях медицинской организации. Оценка результатов ПБП проводится с применением полуколичественных шкал описания степени некровоспалительных изменений и стадии фиброза ткани печени (таблицы 3, 4).

Таблица 3. Морфологическая диагностика степени некрвоспалительной активности гепатита

Диагноз гистологический	METAVIR	Knodell (IV)	Ishak
ХГ минимальной активности	A1	0–3	0–3
ХГ слабовыраженной активности	A1	4–5	4–6
ХГ умеренной активности	A2	6–9	7–9
ХГ выраженной активности	A3	10–12	10–15
ХГ выраженной активности с мостовидными некрозами	A3	13–18	16–18

Таблица 4. Морфологическая диагностика стадии заболевания печени (выраженности фиброза)

Стадия фиброза	METAVIR*	Knodell (IV)	Ishak
Нет фиброза	F0	0	0
Портальный фиброз нескольких портальных трактов	F1	1	1
Портальный фиброз большинства портальных трактов	F1	1	2
Несколько мостовидных фиброзных септ	F2	3	3
Много мостовидных фиброзных септ	F3	3	4
Неполный цирроз	F4	4	5
Полностью сформировавшийся цирроз	F4	4	6

Примечание: * для определения стадии заболевания печени чаще применяется шкала METAVIR

Таблица 5. Интерпретация результатов непрямого эластографии

Гистологические данные	Результаты непрямого эластометрии печени на аппарате «FibroScan»	
	Размах значений, кПа	Диагностическая точность, %
Стадия фиброза по METAVIR		
F0	1,5–5,8	88,6
F1	5,9–7,2	87,2
F2	7,3–9,5	93,2
F3	9,6–12,5	90,9
F4	Более 12,5	95,5

Измерение эластичности печени (непрямая эластография или эластометрия) проводится на аппарате «FibroScan» и позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и последующего их компьютерного анализа. Интерпретация результатов непрямого эластографии представлена в таблице 4.

К преимуществам метода относятся:

- Неинвазивность.
- Воспроизводимость.
- Большой, чем при биопсии, оцениваемый объем ткани печени (в 100–200 раз больше).
- Быстрота и удобство применения (обследование занимает в среднем 5 мин.).
- Немедленный результат.
- Оценка эффективности терапии.
- Возможность обследования детей.

Интерпретация результатов эластометрии затруднена в случаях:

- Избыточного веса (ИМТ > 35 кг/м²).
- Выраженного стеатоза печени.
- Высокой биохимической активности (АЛТ/АСТ выше верхнего лимита нормы в 3 и более раз).
- Критерии успешного результата исследования:
- Интерквартильный коэффициент (IQR) – не более 30% показателя эластичности.
- Не менее 10 достоверных измерений в одной точке исследования.
- Не менее 60% успешных измерений.

Биомаркеры определяются с помощью лабораторных тестов и позволяют оценить активность некрвоспалительного процесса (ActiTest и аналоги) и выраженность фиброза печени (FibroTest и аналоги). Интерпретация результатов биомаркерных тестов приведена в таблицах 6, 7.

Таблица 6. Интерпретация результатов ActiTest

Степень некровоспалительной активности по METAVIR	Результаты ActiTest
A0	0,00–0,17
A0–A1	0,18–0,29
A1	0,30–0,36
A1–A2	0,37–0,52
A2	0,53–0,60
A2–A3	0,61–0,62
A3	0,63–1,00

Таблица 7. Интерпретация результатов FibroTest

Результаты FibroTest	METAVIR	Knodell	Ishak
0,00–0,21	F0	F0	F0
0,22–0,27	F0–F1	F0–F1	F1
0,28–0,31	F1	F1	F2
0,32–0,48	F1–2	F1–F3	F2–3
0,49–0,58	F2	F1–F3	F3
0,59–0,72	F3	F3	F4
0,73–0,74	F3–4	F3–F4	F5
0,75–1,00	F4	F4	F6

13.5. Показания для консультации специалистов:

- Консультация офтальмолога (состояние глазного дна) – до и во время ПВТ.
- Консультация психиатра – при подозрении на депрессию.
- Консультация дерматолога/аллерголога – при наличии кожных/аллергических и аутоиммунных реакций.
- Консультация онколога – при подозрении на ГЦК.
- Консультация других специалистов – по клиническим показаниям.

13.6. Дифференциальный диагноз:

- Гепатит В и другие вирусные гепатиты.
- Алкогольный гепатит.
- Аутоиммунный гепатит.
- Первичный билиарный цирроз и склерозирующий холангит.
- Болезнь Вильсона-Коновалова.
- Гемохроматоз.
- Дефицит альфа-1-антитрипсина.
- Медикаментозное повреждение печени.
- Неалкогольный стеатогепатит.
- Сопутствующая ВИЧ-инфекция.

14. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

(Таблица 8).

15. Цели лечения

Эрадикация ВГС с целью предотвращения разви-

тия цирроза печени, ГЦК и смерти (рекомендация А1).

У пациентов с циррозом печени – снижение частоты декомпенсации и риска ГЦК (для данной группы пациентов необходимо продолжать скрининг ГЦК) (рекомендация А1).

Конечная точка терапии – устойчивый вирусологический ответ (УВО) – неопределяемый уровень HCV RNA (<15 МЕ/мл) на 24 неделе после окончания терапии (рекомендация А1).

16. Тактика лечения

16.1. Немедикаментозное лечение

Охранительный режим (избегать инсоляции, перегрева тела, в продвинутых стадиях заболевания и портальной гипертензии – ограничение физических нагрузок, облегчение режима работы).

Обильное питье до 2–3 литров в сутки.

Минимизация факторов риска прогрессирования (исключение алкоголя, табака, марихуаны, гепатотоксичных лекарственных средств, включая биологически активные добавки, нормализация веса тела и т.д.).

16.2. Медикаментозное лечение

Основой лечения ХГС является ПВТ на основе комбинации пегилированных интерферонов, рибавирина, а также агентов прямого противовирусного действия (телапревира или боцепревира). Список лекарственных средств, одобренных для лечения ХГС в РК, представлен в таблице 9. После одобрения в РК других противовирусных препаратов их следует применять в соответствии с официально утвержденной инструкцией.

Таблица 8. Рутинные исследования для пациентов с ХГС (на примере 48-недельного курса ПВТ)

		Недели																				
		0	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	72	96	120	144		
Оценка функции/тяжести заболевания печени	АЛТ, АСТ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	+		
	ГГТ*	+																				
	ЩФ*	+																				
	билирубин*	+																				
	МНО или ПВ*	+																				
	альбумин*	+																				
	глюкоза*	+																				
	креатинин*	+																				
	холестерин*	+																				
	K+, Na+*	(+)																				
	АФП	+					(+)			+			(+)			+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
	УЗИ ОБП	+					(+)			+			(+)			+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
	LVx/Эластометрия	+																+				
	ЭГДС	+									(+)						(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Оценка побочных явлений/противопоказаний	ОАК с подсчетом тромбоцитов	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	+	+	
	ОАМ																					
	осмотр глазного дна	+					+			+			+			+	+					
	ТТГ	+					+			+			+			+	+	+				+
	скрининг депрессии	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	физикальный осмотр, состояние кожи и слизистых	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	тест на беременность	+																				
	ЭКГ**																					
	Rö органов грудной клетки и другие исследования***																					
	осмотры профильных специалистов***																					
Оценка наличия ко-инфекций и других заболеваний печени	HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc	+																				
	anti-HDV (у носителей HBsAg)	+																				
	anti-HIV	+																				
	альфа1-антитрипсин	+																				
	церулоплазмин	+																				
	сывороточное железо и ферритин/ОЖСС	+																				
	ANA, AMA, IgG	+																				

Примечание: * по показаниям также мониторируются во время терапии;

пациентам старше 50 лет или имеющим ССЗ в анамнезе; *по показаниям; (+) исследования необходимые для пациентов с ЦП.

Таблица 9. Список лекарственных средств, одобренных для лечения ХГС в РК

Фармакотерапевтическая группа	МНН	Форма выпуска
Интерфероны. Код АТС L03AB11	Пегилированный интерферон альфа-2a	Раствор для инъекций 180 мкг/0,5 мл
Интерфероны. Код АТС L03AB10	Пегилированный Интерферон альфа-2b	Раствор для инъекций 50 мкг/0,5 мл 80 мкг/0,5 мл 100 мкг/0,5 мл 120 мкг/0,5 мл 150 мкг/0,5 мл
Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозиды. Код АТС J05AB04	Рибавирин	Капсулы/таблетки 200 мг
Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор протеазы. Код АТС J05AE11	Телапревир	Таблетки 375 мг
Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор протеазы. Код АТС J05AE12	Боцепревир	Капсулы 200 мг

Показания для начала ПВТ:

- Все пациенты с ХГС с компенсированным заболеванием печени должны быть рассмотрены в качестве кандидатов для назначения терапии (рекомендация А1).
- Лечение пациентов со стадией фиброза F3–F4 по METAVIR должно проводиться в первоочередном порядке (рекомендация А1).
- Лечение пациентов со стадией фиброза F2 по METAVIR показано в плановом порядке.
- У пациентов с менее тяжелым заболеванием (F0–F1) проведение терапии может быть рассмотрено в индивидуальном порядке (рекомендация В1).

Противопоказания для начала ПВТ:

Абсолютные противопоказания:

- Неконтролируемая депрессия.
- Психоз.
- Эпилепсия.
- Неконтролируемые аутоиммунные заболевания.
- ЦП (Чайлд-Пью В7 и выше).
- Беременность и нежелание соблюдения контрацепции.
- Тяжелые сопутствующие заболевания
 - Сердечная недостаточность;
 - Плохо контролируемый СД;
 - Плохо контролируемая артериальная гипертензия;
 - Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- Другие, указанные в инструкциях по применению препаратов.

Относительные противопоказания:

- Гематологические изменения.
- Hb < 130 г/л (муж.), 120 г/л (жен.)
- Нейтрофилы < 1500/мл.
- Тромбоциты < 90 000/мл.

- Креатинин > 1,5 мг/дл (132,6 мкмоль/л).
- Декомпенсированный ЦП.
- Другие, указанные в инструкциях по применению препаратов.

Мониторинг вирусологического ответа

Во время ПВТ оцениваются быстрый вирусологический ответ (БВО), ранний вирусологический ответ (РВО, который может быть полным и неполным), полный медленный вирусологический ответ (МВО), непосредственный ответ или ответ по окончании терапии (ООТ), устойчивый вирусологический ответ (УВО), нулевой ответ, частичный ответ, вирусологический прорыв и рецидив согласно критериям, представленным в таблице 10.

Общие рекомендации по проведению ПВТ

- Полная приверженность к ПВТ – важный фактор достижения УВО (рекомендация А1).
- Обе молекулы ПегИНФ-α2a (180 мкг/неделю) и ПегИНФ-α2b (1,5 мкг/кг/неделю) могут использоваться в двойной и тройной терапии (рекомендация В1).
- Избыточный вес негативно влияет на достижение УВО (рекомендация А2). Снижение веса при его избытке перед ПВТ может повысить вероятность достижения УВО (рекомендация С2).
- Инсулинорезистентность ассоциирована с неудачей ПВТ, однако в настоящий момент нет достаточной доказательной базы использования инсулинсинтетайзеров у данной категории пациентов (рекомендация С2).
- Пациентам рекомендуется воздержание от употребления алкоголя во время ПВТ (рекомендация С1).
- Постоянная, поддерживающая терапия с использованием низких доз ПегИНФ не рекомендуется (рекомендация А1).

Комбинация/ответ	Определение
ПегИнф/РБВ	
Быстрый вирусологический ответ (БВО)	Неопределяемый уровень HCV RNA в крови на 4 неделе лечения
Ранний вирусологический ответ (РВО) = Ранний полный вирусологический ответ	Неопределяемый уровень HCV RNA в крови на 12 неделе лечения, сохраняющийся до окончания лечения
Медленный вирусологический ответ (МВО) = Ранний неполный вирусологический ответ	Снижение уровня HCV RNA в крови более чем на 2 log ₁₀ ниже исходного на 12-й неделе терапии, но при этом неопределяемый уровень не достигается. На 24 неделе лечения уровень HCV RNA уже не определяется и сохраняется неопределяемым до окончания лечения
Ответ по окончании терапии (ООТ)*	Неопределяемый уровень HCV RNA на момент окончания терапии
Устойчивый вирусологический ответ (УВО)*	Неопределяемый уровень HCV RNA в крови через 24 недели после окончания лечения
Нулевой ответ	Снижение уровня HCV RNA в крови менее чем на 2 log ₁₀ на 12 неделе лечения
Частичный ответ	Снижение уровня HCV RNA в крови более чем на 2 log ₁₀ на 12 неделе терапии, но при этом неопределяемый уровень HCV RNA не достигается как на 12, так и на 24 неделе лечения
Вирусологический прорыв*	Повторное появление HCV RNA в крови после достижения неопределяемого уровня HCV RNA в любое время в процессе противовирусной терапии
Рецидив*	Появление HCV RNA в крови в течение 24 недель после окончания успешного курса терапии (т.е. после достижения неопределяемого уровня HCV RNA на момент окончания лечения)
ПегИнф/РБВ + Телапревир	
Продленный быстрый вирусологический ответ (пБВО)	Неопределяемый уровень HCV RNA в крови на 4 и 12 неделе лечения
ПегИнф/РБВ + Боцепревир	
Ранний ответ	Неопределяемый уровень HCV RNA на 8 неделе лечения (после 4 недель БОЦ)
Поздний ответ	Определяемый уровень HCV RNA в крови на 8 неделе лечения, но неопределяемый на 12 неделе (после 8 недель БОЦ)

Примечание: *также применяется при тройной терапии с теллапревиром и боцепревиром.

- Для мониторинга эффективности ПВТ следует использовать ПЦР-анализ в режиме реального времени с нижним лимитом определения <15 МЕ/мл на анализаторах закрытого типа (рекомендация В1).
- С целью оценки эффективности ПВТ вирусологический ответ определяется во время терапии, по окончании терапии, а также через 24 недели после окончания лечения (УВО) (рекомендация А2).
- Пороговым уровнем для отличия низкой ВН от высокой ВН является уровень HCV RNA 400 000 МЕ/мл (рекомендация С2).

Рекомендации по ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа

- У пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа,

могут быть использованы схемы двойной терапии² или тройной терапии³.

- У пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа, ранее не получавших ПВТ, со стадией заболевания <F3 и генотипом СС IL28В, достигших БВО при использовании двойной терапии, данная терапия может быть продолжена без добавления третьего компонента (ТВР или БОЦ), так как ожидаемая эффективность двойной терапии в этих случаях достаточно высока и составляет 90%.
- Пациенты, ранее не получавшие ПВТ, с высокой вероятностью достижения УВО (со стадией заболевания <F3 и генотипом СС IL28В) при отсут-

² на основе комбинации ПегИНФ-α и РБВ

³ на основе комбинации ПегИНФ-α, РБВ, ТВР или БОЦ

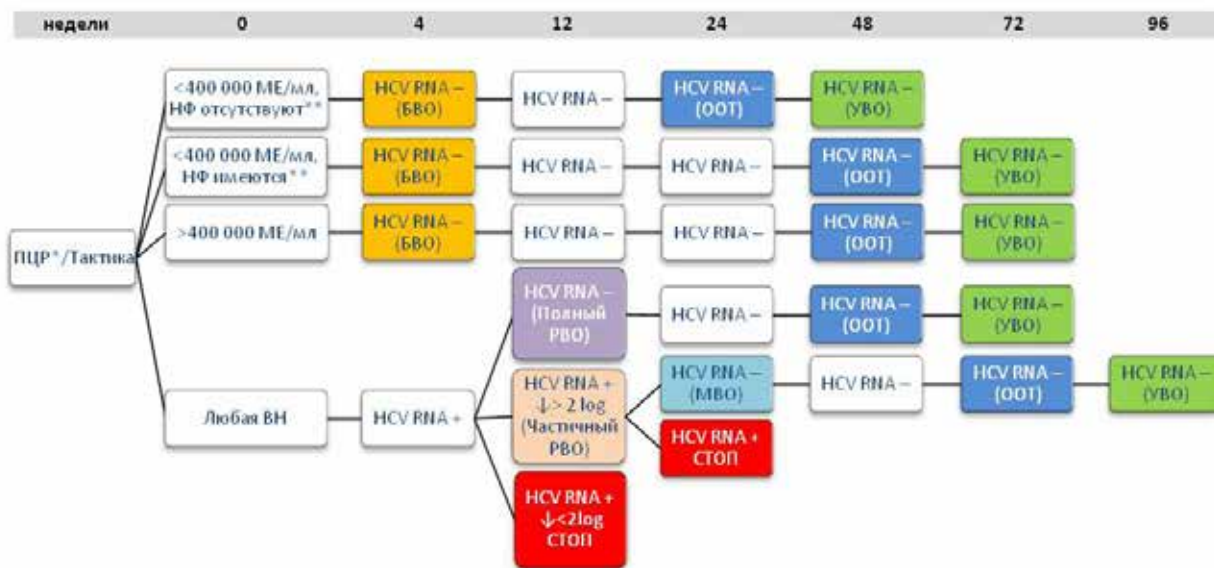


Рисунок 1. Алгоритм лечения ХГС, вызванного вирусами 1 или 4 генотипов, в режиме двойной терапии

Примечание: *используется высокочувствительный метод с нижним лимитом определения <math><15\text{ ME/ml}</math>;

**к неблагоприятным факторам (НФ) относятся: ИМТ>25, инсулинорезистентность, метаболический синдром, тяжелый фиброз, ЦП или ко-инфекция ВИЧ.

ствии неблагоприятных факторов, а также пациенты с противопоказаниями к телупревиру или боцепревиру могут лечиться в режиме двойной терапии.

- У пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа, с неудачей предшествующей двойной терапии, повторное лечение должно осуществляться в режиме тройной терапии (рекомендация А1).
- Во всех остальных случаях у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа, ранее не получавших ПВТ, выбор в пользу двойной или тройной терапии определяется в индивидуальном порядке.

Рекомендации по двойной ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусами 1 и 4 генотипов

При двойной терапии доза РБВ должна быть подобрана исходя из веса пациента, 15 мг/кг (рекомендация В2).

- Длительность терапии определяется исходными характеристиками пациента, вируса, а также вирусологическим ответом на 4, 12 (24) неделях лечения. Вероятность УВО прямо пропорциональна скорости клиренса HCV RNA (рекомендация В1).
- Высокая или низкая исходная вирусная нагрузка может быть полезным критерием при лечении пациентов двойной терапией (рекомендация В2).
- У пациентов, достигших БВО, с исходной высокой ВН (>$400,000\text{ ME/ml}$) и/или имеющих неблагоприятные факторы⁴, а также у пациентов, достигших РВО (без БВО), рекомендуемая длительность терапии составляет 48 недель.
- У пациентов с исходной низкой ВН (<$400,000\text{ ME/ml}$), отсутствием неблагоприятных факторов и достигших БВО при лечении в режиме двойной

терапии, можно рассмотреть вариант сокращения длительности лечения до 24 недель.

- У пациентов, достигших МВО, оптимальная длительность лечения должна составлять 72 недели (рекомендация В2).
- Терапия должна быть остановлена на 12 неделе, если к этому времени уровень HCV RNA снизился менее чем на 2 log₁₀ ME/ml или если HCV RNA определяется на 24 неделе лечения (рекомендация В1).
- Алгоритм лечения в режиме двойной терапией ХГС, вызванного 1 генотипом, представлен на рисунке 1.

Рекомендации по тройной ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа

- Прямые противовирусные агенты (телупревир и боцепревир) назначаются только в комбинации с ПегИНФ и РБВ (рекомендация А1).
- При тройной терапии доза РБВ должна быть определена согласно инструкции (рекомендация В2).
- Дозы телупревира и боцепревира не могут быть снижены, а в случае отмены препаратов их прием не может быть возобновлен.
- Пациенты с неудачей ПВТ, у которых не уточнен вариант вирусологического ответа (рецидив, частичный ответ, нулевой ответ, вирусологический прорыв), не должны получать укороченный курс повторной ПВТ.
- Пациенты с неудачей тройной терапией на основе телупревира не должны получать повторный курс тройной терапии на основе боцепревира и наоборот.
- Основные принципы тройной терапии с телупревиrom:

⁴ ИМТ>25, ИР, МС, тяжелый фиброз или ЦП

- Рекомендуемая доза теллапревира составляет 2250 мг/сутки (750 мг, каждые 8 часов или 1125 мг каждые 12 часов во время приема пищи, содержащей достаточное количество жиров).
 - При приеме теллапревира два раза в сутки, если прием пропущен, и прошло менее 6 часов после запланированного приема, пациенту следует принять назначенную дозу препарата вместе с пищей как можно скорее. Если прием пропущен, и прошло более 6 часов с момента запланированного приема, следует данную дозу пропустить, и продолжить обычный график приема препарата. При приеме теллапревира каждые 8 часов, если прием препарата пропущен, и с момента обычного приема прошло менее 4 часов, пациенту следует принять предписанную дозу теллапревира с пищей как можно скорее. Если прием пропущен, и прошло более 4 часов с момента обычного приема, следует данную дозу пропустить, и пациенту необходимо продолжить обычный график приема препарата.
 - У пациентов без ЦП, ранее не получавших лечение, а также пациентов с рецидивом, достигших пБВО, общая длительность терапии составляет 24 недели и состоит из 12-недельного курса тройной терапии и последующего 12-недельного курса двойной терапии (рекомендация В1).
 - У пациентов без ЦП, ранее не получавших лечение, и пациентов с рецидивом, не достигших пБВО, пациентов с предыдущим частичным, нулевым ответом, а также всех пациентов с ЦП общая длительность терапии составляет 48 недель и состоит из 12-недельного курса тройной терапии и последующего 36-недельного курса двойной терапии (рекомендация В1).
 - Во время тройной терапии с теллапревиром определение HCV RNA следует проводить на 4, 12, 24 неделях и на момент окончания лечения (рекомендация А2).
 - Тройная терапия с теллапревиром должна быть остановлена, если уровень HCV RNA >1000 МЕ/мл на 4 или 12 неделе лечения (рекомендация В1).
 - Алгоритм лечения ХГС, вызванного 1 генотипом тройной терапией с теллапревиром представлен на рисунке 2.
- Основные принципы тройной терапии с боцепревиром:
- Рекомендуемая доза боцепревира составляет 2400 мг/сутки (800 мг каждые 8 часов во время приема пищи).
 - Если пациент пропустил прием препарата и до приема следующей дозы остается менее 2 часов, пропущенную дозу принимать не следует. Если пациент пропустил прием препарата и до приема следующей дозы остается более 2 часов, пациенту следует принять пропущенную дозу во время приема пищи и возобновить нормальный режим приема препарата.
 - Тройной терапии с боцепревиром должна предшествовать 4-недельная вводная фаза на основе ПегИНФ и РБВ.
 - У пациентов без ЦП, ранее не получавших лечение, достигших раннего ответа и неопределяемой HCV RNA на 24 неделе, общая длительность терапии составляет 28 недель и состоит из 4-недельной вводной фазы и последующего 24-недельного курса тройной терапии (рекомендация В1).
 - У пациентов без ЦП, ранее не получавших ле-

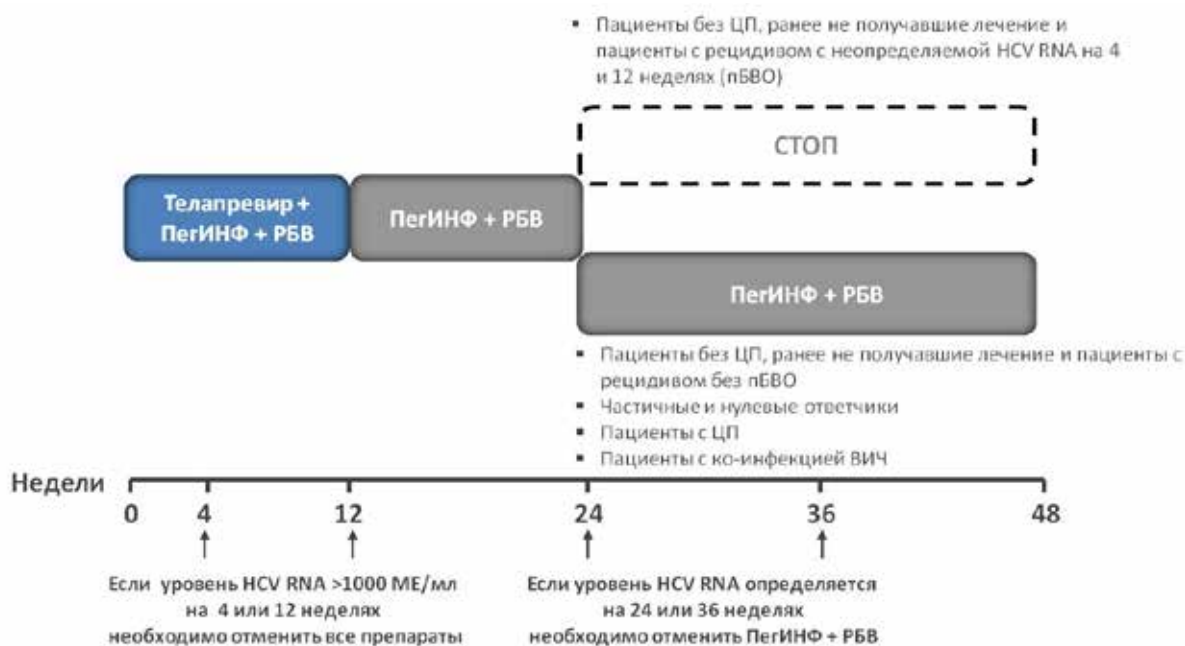


Рисунок 2. Алгоритм лечения ХГС, вызванного вирусом 1 генотипа, в режиме тройной терапии с теллапревиром

чение, достигших позднего ответа с неопределяемой HCV RNA на 24 неделе, а также у всех пациентов без ЦП с предыдущим рецидивом или частичным ответом, общая длительность терапии составляет 48 недель и состоит из 4-недельной вводной фазы, последующего 32-недельного курса тройной терапии и 12-недельного курса двойной терапии (рекомендация B1).

- У пациентов с ЦП, а также у пациентов с предыдущим нулевым ответом общая длительность терапии составляет 48 недель и состоит из 4-недельной вводной фазы и последующего 44-недельного курса тройной терапии (рекомендация B1).
- Во время тройной терапии с боцепревиrom определение HCV RNA следует проводить на 4, 8, 12, 24 неделях и на момент окончания лечения (рекомендация A2).
- Тройная терапия с боцепревиrom должна быть остановлена, если уровень HCV RNA >100 МЕ/мл на 12 неделе или если HCV RNA определяется на 24 неделе лечения (рекомендация B1).
- Алгоритм лечения ХГС, вызванного 1 генотипом тройной терапией с боцепревиrom, представлен на рисунке 3.

Рекомендации по ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусами 2, 3 (5, 6) генотипов

- У пациентов с ХГС, вызванным вирусами 2, 3 генотипов, используется схема терапии на основе комбинации ПегИНФ и РБВ.
- У пациентов с ХГС, вызванным вирусами 2 и

3 генотипов, доза РБВ должна составлять 800 мг/сутки (рекомендация A2). При наличии неблагоприятных факторов (ИМТ>25, ИР, МС, тяжелый фиброз, ЦП или старший возраст) доза РБВ должна подбираться исходя из расчета 15 мг/кг.

- У пациентов с ХГС, вызванным вирусами 5 и 6 генотипов, доза РБВ должна составлять 15 мг/кг (рекомендация A2).
- Высокая или низкая исходная вирусная нагрузка может быть полезным критерием при лечении пациентов двойной терапией (рекомендация B2).
- Длительность терапии определяется исходными характеристиками пациента, вируса, а также вирусологическим ответом на 4, 12 (24) неделях лечения. Вероятность УВО прямо пропорциональна скорости клиренса HCV RNA (рекомендация B1).
- У пациентов, достигших БВО, не имеющих неблагоприятных факторов, длительность терапии составляет 24 недели.
- У пациентов, достигших РВО (без БВО), длительность терапии составляет 24 недели. Возможно рассмотреть вопрос об увеличении длительности терапии у данной категории пациентов до 48 недель, особенно при наличии неблагоприятных факторов, в целях повышения вероятности достижения УВО.
- У пациентов, достигших МВО, длительность терапии должна составлять 48 недель.
- Терапия должна быть остановлена на 12 неделе, если к этому времени уровень HCV RNA снизился менее чем на 2 log₁₀ МЕ/мл или если HCV RNA определяется на 24 неделе лечения (рекомендация B1).

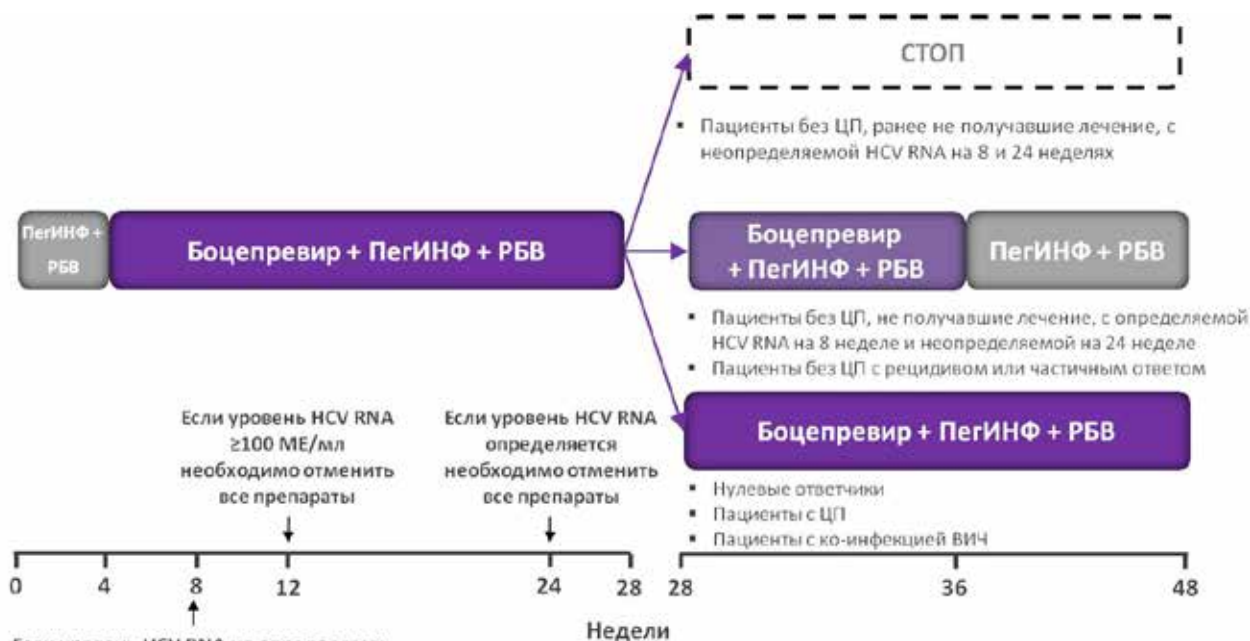


Рисунок 3. Алгоритм лечения ХГС, вызванного вирусом 1 генотипа, в режиме тройной терапии с боцепревиrom

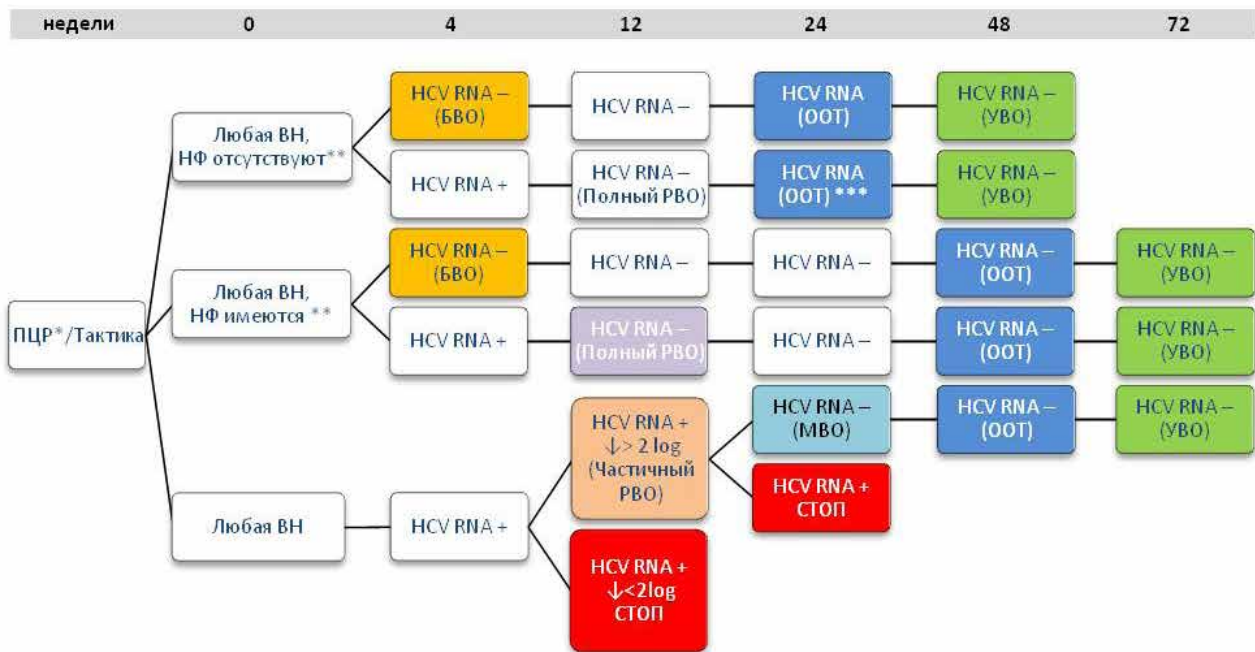


Рисунок 4. Алгоритм лечения ХГС, вызванного вирусами 2, 3 (5, 6) генотипов, в режиме двойной терапии

Примечание: *используется высокочувствительный метод с нижним лимитом определения <15 МЕ/мл

к неблагоприятным факторам относятся ИМТ>25, инсулинорезистентность, метаболический синдром, тяжелый фиброз или ЦП; *пациенты с генотипами 2 и 3 HCV, достигшие полного РВО (без БВО) и не имеющие неблагоприятных факторов, могут также получать терапию в течение 48 недель.

Таблица 11. Коррекция наиболее частых побочных явлений ПВТ (рекомендация С2)

Побочное явление	Тактика
Гриппоподобные симптомы, миалгия, артралгия	Парацетамол (0,5–1 г за 30 мин. до ИНФ) Щадящий режим Питье (2–3 литра в сутки)
Поражение кожи в месте инъекции	Проверка техники Инъекции в другую область
Тяжелая контролируемая депрессия	Снижение дозы ПегИНФ-α 2а по схеме: 180 мг/неделю→135 мг/неделю→90 мг/неделю
Абсолютное число нейтрофилов <750/мм ³	Снижение дозы ПегИНФ-α 2в по схеме: 1,5 мг/кг/неделю→1 мг/кг/неделю→0,5 мг/кг/неделю
Тромбоциты <50,000/мм ³	
Гемоглобин <100 г/л	Снижение дозы РБВ на 200 мг (минимальная доза 400 мг/сутки)
Тяжелая неконтролируемая депрессия	Отмена ПегИНФ-α 2а/2в
Абсолютное число нейтрофилов <500/мм ³	Если количество нейтрофилов и тромбоцитов начало увеличиваться, можно возобновить инъекции ПегИНФ, но с уменьшенной дозировкой
Тромбоциты <25,000/мм ³	
Гемоглобин <8 5г/л	Отмена РБВ
Повышение АЛТ в 10 раз выше нормы (если этого не было на момент начала терапии)	Отмена всей терапии
Тяжелая бактериальная инфекция/сепсис (независимо от количества нейтрофилов)	
Дисфункции щитовидной железы	Коррекция гипотиреоза и гипертиреоза согласно соответствующим протоколам При клинически выраженном гипертиреозе – прекращение ПВТ
Обострение аутоиммунных заболеваний	Отмена всей терапии

- Пациентам с неудачей предшествующей терапии при наличии показаний может быть назначен повторный курс ПВТ на основе ПегИНФ и РБВ, пока не будут доступны другие варианты лечения (рекомендация В2).
- Алгоритм лечения ХГС, вызванного вирусами 2, 3 генотипов, в режиме двойной терапии представлен на рисунке 4.

16.2.1. Коррекция побочных явлений ПВТ

- Коррекция наиболее частых побочных явлений должна проводиться согласно таблице 11 (рекомендация С2).
- Рекомендации по коррекции сыпи на фоне применения теллапревира представлены в таблице 12.
- Во избежание отмены ПегИНФ или РБВ, в случае если снижение доз не обеспечивает улучшения гемограммы, возможно использование ростовых факторов.
- Рекомбинантный эритропоэтин может быть использован при снижении уровня Hb ниже 100 г/л, во избежание снижения дозы или отмены РБВ, особенно у пациентов с ЦП (рекомендация С2).

- Агонист тромбopoэтина может быть использован в целях коррекции тромбоцитопении во избежание снижения дозы или отмены ПегИНФ, особенно у пациентов с ЦП (рекомендация С2) после одобрения данного показания в РК; при этом необходимо иметь в виду риск развития тромботических осложнений.
- Нет достаточных свидетельств того, что нейтропения во время ПВТ ассоциирована с большей частотой развития инфекционных осложнений, а также того, что использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора снижает частоту инфекций и/или повышает вероятность достижения УВО (рекомендация В1).
- Пациенты с признаками или анамнезом депрессии должны быть осмотрены психиатром до начала ПВТ. Пациентам с депрессией, развившейся во время ПВТ, показано назначение антидепрессантов. Профилактическая терапия антидепрессантами в некоторых случаях может уменьшить частоту развития депрессии, не влияя на достижение УВО (рекомендация В2).

Таблица 12. Классификация кожных нежелательных явлений в зависимости от степени тяжести и рекомендации по ведению пациентов

Степень тяжести в зависимости от распространенности и клинических проявлений	Рекомендации по ведению
Легкая: отдельные очаги поражения кожи и/или ограниченные участки кожных высыпаний (на теле может быть несколько ограниченных участков поражения)	Контролировать признаки прогрессирования сыпи или появление системных проявлений до полного исчезновения сыпи
Умеренная: диффузная сыпь, охватывающая ≤50% поверхности тела	Контролировать признаки прогрессирования сыпи или появление общих симптомов до полного исчезновения сыпи Желательно проконсультироваться с дерматологом При прогрессировании сыпи умеренной степени тяжести следует рассмотреть вопрос об отмене ТВР При неразрешающейся сыпи через 7 дней после отмены ТВР (или раньше, если интенсивность кожных проявлений нарастает), следует отменить РБВ Лечение ПегИНФ можно продолжать, если у пациента нет медицинских показаний к его отмене
Тяжелая: сыпь, охватывающая >50% площади поверхности тела или сопровождающаяся выраженными системными проявлениями, изъязвлением слизистых оболочек, появлением кольцевидных элементов, отслойкой эпидермиса	Немедленно отменить теллапревир Рекомендуется обратиться за консультацией к дерматологу Контролировать признаки прогрессирования сыпи или появление общих симптомов до полного исчезновения сыпи. При отсутствии признаков разрешения сыпи через 7 дней после отмены ТВР (или раньше, если интенсивность кожных проявлений нарастает), следует рассмотреть возможность последовательной или одновременной временной или постоянной отмены РБВ и/или ПегИНФ
Серьезные кожные нежелательные явления: генерализованные буллезные высыпания, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, многоформная эритема	Немедленно отменить теллапревир, ПегИНФ и РБВ Госпитализация пациента Консультация дерматолога

16.2.2. Рекомендации для особых групп пациентов Пациенты с компенсированным циррозом

Лечение настоятельно рекомендуется пациентам с компенсированным циррозом для предотвращения осложнений ХГС, которые происходят у данной группы пациентов в краткосрочной и среднесрочной перспективе. Большие когортные исследования и мета-анализы показали, что достижение УВО у пациентов с выраженным фиброзом связано со значительным снижением случаев декомпенсации и развития ГЦК.

- При отсутствии противопоказаний пациенты с компенсированным циррозом печени должны получать лечение для предотвращения развития краткосрочных и долгосрочных осложнений (рекомендация В2).
- Мониторинг и менеджмент побочных явлений, особенно у пациентов с портальной гипертензией, низким числом тромбоцитов (<100,000/мл), лейкоцитов, эритроцитов и низким уровнем альбумина в плазме (35 г/л) должен быть особенно тщательным. Факторы роста (рекомбинантный эритропоэтин, агонист тромбопоэтина) могут быть полезны для данной группы пациентов (рекомендация С2).
- Независимо от УВО, пациентам с циррозом печени необходимо не реже 1 раза в 3–6 месяцев проводить УЗИ ОБП и определять уровень АФП с целью скрининга ГЦК (рекомендация А1).

Пациенты, которым показана трансплантация печени

- Трансплантация печени является методом выбора для пациентов с терминальной стадией заболевания печени. Однако при ВГС происходит повторное инфицирование графта после трансплантации.
- У пациентов, ожидающих трансплантацию печени, ПВТ при достижении УВО предотвращает возможное повторное инфицирование графта (рекомендация В2).
- ПВТ может быть начата во время ожидания ТП с целью достижения УВО или как минимум снижения HCV RNA до уровня неопределяемого перед ТП (рекомендация С2).
- У пациентов со стадией цирроза В по Чайлд-Пью проведение ПВТ может быть рассмотрено в индивидуальном порядке в высокоспециализированных центрах, предпочтительно у пациентов с благоприятными предикторами ответа (рекомендация С2).
- Пациентам со стадией цирроза С по Чайлд-Пью проведение ПВТ не рекомендуется, так как сопряжено с высоким риском жизнеугрожающих осложнений (рекомендация А1).
- Лечение может быть начато с низких доз ПегИНФ и РБВ, с последующим повышением дозы или с полной дозы. В последнем случае снижение дозы и перерывы в лечении потребуются более чем в 50% случаев (рекомендация А2).

- У пациентов с асцитом во время ПВТ целесообразно профилактическое назначение норфлоксацина.

Пациенты после трансплантации печени

- Прогрессирование заболевания печени у пациентов после ТП и повторным инфицированием графта происходит быстрее, и у одной трети реципиентов в течение 5 лет после ТП развивается ЦП. Успешно проведенная ПВТ оказывает положительное влияние на сохранение графта и выживаемость пациента.
- Пациентам после трансплантации печени, в случае гистологического подтверждения ХГС, необходимо рассмотреть возможность назначения ПВТ (рекомендация В2). Наличие выраженного фиброза или портальной гипертензии через 1 год после ТП являются предикторами быстрой прогрессии заболевания и потери графта, в этом случае ПВТ должна быть проведена как можно раньше (рекомендация В2).
- Пациентам, инфицированным вирусом 1 генотипа, может быть назначена тройная терапия с использованием теллапревира или боцепревира, но при этом необходим тщательный мониторинг и подбор соответствующих дозировок такролимуса и циклоспорина (рекомендация В1).
- Отторжение графта происходит редко, но может наблюдаться во время лечения ИНФ-α (рекомендация С2).
- Биопсия печени должна проводиться каждый раз при ухудшении ФПП во время ПВТ (рекомендация С2).

Пациенты с ко-инфекцией ВИЧ

Прогрессирование заболевания печени происходит быстрее при ко-инфекции ВГС/ВИЧ, в особенности при низком уровне CD4 клеток и ослабленной иммунной системе. По этой причине у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ необходимо рассмотреть возможность более раннего назначения АРВТ.

- Показания для назначения ПВТ пациентам с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ аналогичны показаниям для пациентов с моноинфекцией ВГС (рекомендация В2).
- Для пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ могут быть использованы такие же схемы ПВТ на основе ПегИНФ-α, что и пациентам с моноинфекцией ВГС (рекомендация В2). Следует иметь в виду, что сокращение сроков терапии у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа, до 24 недель не допускается.
- Пациенты, инфицированные ВИЧ и ВГС 1 генотипа, могут быть рассмотрены в качестве кандидатов для назначения тройной терапии с теллапревиром или боцепревиром, но особое внимание должно быть уделено предотвращению нежелательных лекарственных взаимодействий (рекомендация В1).
- Пациентам с количеством CD4 лимфоцитов >500 клеток/мкл назначается только ПВТ ХГС.

- При снижении количества CD4 лимфоцитов <350 клеток/мкл возможно одновременное назначение АРВТ и ПВТ, но необходимо учитывать возможное лекарственное взаимодействие и усугубление нежелательных побочных явлений.
- В случае выраженного иммунодефицита (CD4 лимфоциты <200 клеток/мкл) следует начать с АРВТ и после повышения иммунитета (CD4 лимфоциты >350 клеток/мкл) можно подключать ПВТ.
- Во время лечения ХГС ПегИНФ и РБВ нельзя применять в схемах АРВТ зидовудин (AZT), ставудин (D4T) и диданозин (ddI).
- Тройная терапия с теллапревиром может быть использована со следующими АРВ-препаратами без коррекции дозы: атазанавир/ритонавир, ралтегравир, рилпривирин, этравирин, тенофовир, абакавир, эмтрицитабин и ламивудин. При одновременном применении эфавиренза и теллапревира следует увеличить дозу теллапревира до 1125 мг три раза в сутки.
- Тройная терапия с боцепревиром может быть использована со следующими АРВ-препаратами без коррекции дозы: ралтегравир, этравирин, тенофовир, абакавир, эмтрицитабин и ламивудин.
- Возможно более раннее (CD4 лимфоциты >350 и <500 клеток/мкл) назначение АРВТ пациентам с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, учитывая взаимоотягивающее действие вирусов на течение обоих заболеваний (в случае принятия соответствующих рекомендаций в Национальном протоколе по АРВТ при ВИЧ-инфекции).

Пациенты с ко-инфекцией ВГС

Чаще у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВГВ уровень ДНК ВГВ низкий или неопределяемый. Несмотря на то, что данный показатель может широко варьировать, ВГС обычно является основным фактором активности ХГ.

- Пациенты должны быть пролечены ПегИНФ-α, РБВ и ИП по тем же правилам, что и пациенты с моноинфекцией ВГС (рекомендация В2).
- Если репликация ВГВ находится на значительном уровне до, во время или после эрадикации ВГС, можно назначить нуклеозидные/нуклеотидные аналоги (рекомендация С2).
- Длительность терапии ПегИНФ-α у данной категории пациентов должна коррелировать с соответствующими стандартами лечения ХГВ.

Пациенты с хроническим заболеванием почек/находящиеся на гемодиализе

ВГС инфекция является наиболее распространенной у пациентов, находящихся на гемодиализе, и ассоциируется с повышенным риском общей летальности и летальности, связанной с заболеваниями печени. Модификация доз препаратов в зависимости от почечной функции приведена в таблице 13.

- Пациенты, находящиеся на гемодиализе, особенно те из них, кому планируется трансплантации почки, должны быть рассмотрены в качестве кандидатов для ПВТ (рекомендация А2).
- ПВТ должна включать ПегИНФ-α в уменьшенной дозировке (рекомендация А1).
- РБВ может быть использован в уменьшенных дозах с осторожностью (рекомендация В2).
- Теллапревир и боцепревир могут быть с осторожностью использованы у пациентов с нарушением клиренса креатинина, возможно потребуются коррекция дозировок (рекомендация С1).

Пациенты с трансплантацией других органов

- Перед трансплантацией почки ПВТ может предотвратить связанную с поражением печени летальность у пациентов после трансплантации и специфические причины дисфункции почечного графта. При наличии возможности ПВТ должна проводиться у потенциальных реципиентов до трансплантации почки (рекомендация В1).
- После трансплантации ПВТ на основе ПегИНФ-α связана со значительным риском отторжения графта и может назначаться только при наличии строгих (жизненных) показаний, например агрессивных холестатических вариантах гепатита (рекомендация А1).

Пациенты, активно употребляющие наркотики или находящиеся на постоянной заместительной терапии

- ПИН необходимо регулярно и добровольно тестировать на наличие anti-HCV и, в случае отрицательного результата, не реже чем каждые 6–12 месяцев (рекомендация В1).
- ПИН должны быть проконсультированы в отношении воздержания от употребления наркотиков (рекомендация В1).
- ПИН должны быть проконсультированы в отношении воздержания от употребления алкоголя (рекомендация А1).
- ПИН могут быть включены в реализуемые на территории РК комплексные программы по снижению вреда, в том числе в местах лишения свободы (рекомендация В1).

Таблица 13. Модификация дозы препаратов в зависимости от почечной функции

Клиренс креатинина	ПегИНФ-α 2а мкг/неделю	ПегИНФ-α 2б мкг/кг/неделю	Рибавирин
30–50 мл/мин.	180	1,125	200 мг и 400 мг через день
<30 мл/мин.	135	0,75	200 мг/день
Гемодиализ	135	0,75	200 мг/день

- Использование инъекционных наркотиков в прошлом или на момент начала лечения не ассоциируется со снижением УВО, и решение о лечении должно приниматься в индивидуальном порядке (рекомендация В1).
- Помимо медицинских показаний до принятия решения о проведении ПВТ, необходимо оценить социальные факторы и прогнозируемую приверженность пациента к терапии (рекомендация А1).
- Обучение перед лечением должно включать обсуждение способов передачи ВГС, факторов риска прогрессирования фиброза, методов лечения, риска повторного заражения и комплекса мер по снижению вреда (рекомендация В1).
- ПВТ у данной категории пациентов должна проводиться мультидисциплинарной командой с участием психиатра/нарколога (рекомендация А1).
- В индивидуальном порядке теллапревир и боцепревир можно использовать у ПИН, находящихся на ОЗТ (рекомендация В1). При лечении теллапревиром и боцепревиром не требуется индивидуальный подбор доз метадона и бупренорфина, но необходимо отслеживать признаки опиоидной токсичности или абстиненции (рекомендация В1).
- ОЗТ не является противопоказанием к трансплантации печени (рекомендация А1).

Пациенты с гемоглинопатиями

Наиболее распространенной гемоглинопатией, связанной с ХГС, является талассемия, при которой требуется частое переливание крови. В нескольких опубликованных отчетах по клиническим исследованиям у таких пациентов прослеживалась более высокая частота возникновения анемии во время лечения ПегИНФ и РБВ. Поэтому их можно лечить при помощи стандартной комбинированной терапии, но такие осложнения, как анемия должны находиться под строгим контролем с использованием факторов роста и переливаний крови в случае необходимости.

ХГС также часто наблюдается у лиц, имеющих серповидноклеточную анемию. В отношении данной популяции не было опубликовано каких-либо результатов клинических исследований с применением ПВТ. Отдельные случаи были успешно пролечены с помощью ПегИНФ и РБВ.

Наблюдение за пациентами, которые еще не получили лечение или у которых предыдущая терапия была неудачной

Пациенты, которые еще не получили лечение или у которых предыдущая терапия была неудачной, должны находиться под постоянным наблюдением. Причины, по которым пациент не получил лечение, а также причины неэффективности лечения должны быть документально зафиксированы. В случае неэффективности двойной или тройной терапии необходимо четко документировать вариант вирусологического ответа на терапию.

- Пациенты с ХГС, которые не проходили курс лечения, и те, у которых отсутствовал ответ на предыдущую терапию, должны находиться под постоянным врачебным наблюдением (рекомендация С2).
- Неинвазивные методы диагностики стадии фиброза лучше всего подходят для динамического наблюдения за пациентами (рекомендация С2).
- Скрининг ГЦК должен проводиться регулярно (рекомендация А2) с интервалом в 6 месяцев при ХГС без ЦП и каждые 3 месяца – в случаях ЦП.
- В целом, данной категории пациентов целесообразно проводить динамическое обследование, включающее ОАК с подсчетом тромбоцитов, ФПП, АФП, УЗИ ОБП, непрямую эластографию печени (за исключением пациентов с верифицированным ЦП), ЭГДС (при ЦП).

Беременные с ХГС

- Частота носительства anti-HCV у беременных в популяции РК не превышает 2%.
- Наличие хронической инфекции ВГС при компенсированном заболевании печени не является противопоказанием для вынашивания беременности, естественного родоразрешения и грудного вскармливания.
- Риск инфицирования детей, рожденных от матерей, инфицированных HCV, составляет 1–5%.
- ПВТ во время беременности абсолютно противопоказана.

16.3. Другие виды лечения.

Адювантная терапия

У пациентов с явлениями внутрипеченочного холестаза обосновано применение урсодезоксихолевой кислоты (500 мг на ночь) и адеметионина (1200 мг в первой половине дня). Кроме того, на основании проведенного в России исследования показано, что добавление перорального адеметионина к ПВТ у больных с ХГС приводило к достоверно более редкому развитию и меньшей выраженности депрессивного синдрома.

16.4. Проведение эндоскопических/хирургических вмешательств у пациентов с ЦП и его осложнениями проводится согласно соответствующим протоколам.

16.5. Профилактические мероприятия

16.5.1. Первичная профилактика

Вакцина против ВГС на данный момент не разработана. Риск инфицирования можно снизить, избегая воздействия таких факторов, как:

- потребление наркотиков;
- проведение немедицинских инвазивных манипуляций (татуаж, пирсинг, маникюр, педикюр и т.д.);
- совместное использование (в том числе членами семьи) предметов личной гигиены и ухода, которые могут быть загрязнены инфицированной

- кровью (ножницы, бритвы, зубные щетки и т.д.);
- беспорядочные половые связи с незащищенным сексом с лицами, инфицированными гепатитом С;
- донорство крови и органов лицами, инфицированными ВГС;
- проведение медицинских инвазивных манипуляций при ненадлежащей обработке оборудования и материалов (акупунктура, стоматологические и косметологические манипуляции, гирудотерапия и т.д.);
- излишнее использование инвазивных медицинских манипуляций (инъекции, инфузии, плазмаферез, эндоскопические и хирургические вмешательства);
- переливание небезопасных продуктов крови;
- несоблюдение техники безопасности медицинскими работниками.

16.5.2. Вторичная и третичная профилактика

Для людей, инфицированных вирусом гепатита С, рекомендуются следующие меры:

- получение информации и консультирование в отношении вариантов передачи инфекции, способов профилактики, медицинской помощи и лечения;
- иммунизация вакцинами против гепатита А и В;
- регулярный контроль (учет по месту жительства) и получение своевременной и надлежащей медицинской помощи, включая, при необходимости, противовирусную терапию;
- исключение/коррекция факторов прогрессирования хронического заболевания печени (потребление наркотиков, алкоголя, табака, избыточный вес, ИР, СД, ко-инфекция ВИЧ).

16.6. Дальнейшее ведение

Дальнейшее ведение пациентов, которые достигли УВО

- Пациентам, достигшим УВО, следует определить HCV RNA и активность АЛТ через 48 недель после окончания лечения. В случае отрицательного результата ПЦР и нормальных показателей трансаминаз, наблюдение за пациентами, не имеющими ЦП, может быть прекращено (рекомендация С2).
- Пациентам с ЦП, достигшим УВО, необходимо продолжить скрининг на наличие ГЦК не реже чем каждые 6 месяцев (рекомендация В1).
- Частота ре-инфекции после успешного лечения ВГС среди групп повышенного риска, например ПИН, составляет 1–5% в год. ПИН, достигшие УВО, и продолжающие потребление ПАВ, нуждаются в ежегодном скрининге на наличие HCV RNA (рекомендация В2).
- Так как гипотиреоз может возникнуть после окончания лечения, необходимо проконтролировать уровень ТТГ спустя 1 и 2 года.

17. Индикаторы эффективности лечения

- Биохимический ответ (нормализация активности АЛТ и АСТ).
- Устойчивый вирусологический ответ.
- Улучшение гистологической картины, либо данных непрямо́й эластометрии печени.
- Снижение риска прогрессирования заболевания, развития ЦП и ГЦК.

18. Лекарственные взаимодействия

Перед началом ПВТ необходимо оценить все возможные лекарственные взаимодействия. В связи с тем, что список лекарственных средств с возможными взаимодействиями постоянно обновляется, необходимо в первую очередь обращаться к инструкции по медицинскому применению лекарственного средства, и использовать доступные он-лайн ресурсы (например, www.hep-duginteractions.org).

19. Список использованной литературы:

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2014; 60j:392–420
2. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2011; 55:245–264
3. An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol* 2012; 26(6):359–375
4. AASLD Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology* 2009; 49(4):1335–1374
5. Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, *Hepatology* 2011; 54 (4):1433–1444
6. Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French Association for the Study of the Liver. *Liver International* 2012; 32(10):1477–1492
7. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2012; 35(6):647–62
8. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with triple therapy comprising telaprevir or boceprevir. *Swiss Association for the Study of the Liver. Swiss Medical Weekly* 2012; 142:w13516
9. Российские рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С
10. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the treatment of HIV, HIV and hepatitis C co-infection, and HIV with other co-morbidities 2013; version 7
11. Инструкции по медицинскому применению лекарственных средств: рибавирин, ПегИНФ-α 2а, ПегИНФ-α 2b, телапевир и боцепевир.