

Рекомендовано  
Экспертным советом  
РГП на ПХВ «Республиканский центр  
развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения  
и социального развития  
Республики Казахстан  
от «10» декабря 2015 года  
Протокол № 19

## **КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С У ВЗРОСЛЫХ**

### **I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ**

**1. Название протокола:** Хронический вирусный гепатит С у взрослых

**2. Код протокола:**

**3. Коды МКБ -10:**

B18 Хронический вирусный гепатит

B18.2 Хронический вирусный гепатит С

**4. Сокращения, используемые в протоколе**

ANA	–	антиядерные 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
АЛТ	–	аланинаминотрансфераза
АРВТ	–	антиретровирусная терапия

АСТ	– аспартатаминотрансфераза
АФП	– альфа-фетопротеин
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
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
Д+ОПР	– комбинация дасабувира с омбитасвиром, паритапревиром, ритонавиром
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
ПВ	– протромбиновое время
ПВТ	– противовирусная терапия
ПегИФН	– 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
СМВ	– симепревир
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов

СПИД	– синдром приобретенного иммунодефицита
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТВ	– тромбиновое время
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. Дата разработки протокола:** 2014 год.

**Дата пересмотра протокола:** 2015 год.

**6. Категория пациентов:** взрослые пациенты с хроническим гепатитом С.

**7. Пользователи протокола:** гастроэнтерологи, инфекционисты, терапевты, врачи общей практики, а также врачи смежных специальностей, осуществляющие ведение и лечение пациентов с гепатитом С на разных стадиях заболевания.

**Методология:** Протокол разработан на основе Клинических руководств ведущих международных сообществ (ВОЗ, 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

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с не высоким (+) риском систематической ошибки
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+)
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов

## II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

### 8. 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)

## **9. 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 непрямо́й эластографии или морфологического исследования)

## **10. 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).

## **11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий**

**11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:** указаны в Таблице 2.

**11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:** указаны в Таблице 2.

**11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию:** согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

**11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне, соответствуют таковым на амбулаторном уровне и представлены в Таблице 2.**

**11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне, соответствуют таковым на амбулаторном уровне и представлены в Таблице 2.**

Таблица 2. Исследования для пациентов с ХГС (на примере 48-недельного ПВТ)

\* по показаниям также мониторируются во время терапии

\*\* дополнительные исследования у пациентов старше 50 лет или имеющих ССЗ в анамнезе

\*\*\* дополнительные исследования, проводимые по показаниям

(+) исследования необходимые для пациентов с ЦП

	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	<u>АЛТ, АСТ</u>	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	(+)	±		
	<u>ГГТ*</u>	±																				
	<u>ЩФ*</u>	±																				
	<u>билирубин*</u>	±																				
	<u>МНО или ПВ*</u>	±																				
	<u>альбумин*</u>	±																				
	<u>глюкоза*</u>	±																				
	<u>креатинин*</u>	±																				
	<u>холестерин*</u>	±																				
	<u>K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> *</u>	(+)																				
	<u>АФП</u>	±					(+)			+			(+)			±	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	
	<u>УЗИ ОБП</u>	±					(+)			±			(+)			±	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	
	<u>LVx/Эластометрия</u>	±																±				
	<u>ЭГДС</u>	±									(+)						(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	
Оценка побочных явлений / противопоказаний, предикторов ответа на ПВТ	<u>ОАК с подсчетом тромбоцитов</u>	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	(+)	±	
	<u>ОАМ</u>																					
	<u>осмотр глазного дна</u>	±					±			±			±			±	±					
	<u>ТТГ</u>	±					±			±			±			±	±	±			±	
	<u>скрининг депрессии</u>	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	
	<u>физикальный осмотр, состояние кожи и слизистых</u>	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	
	<u>тест на беременность</u>	±																				
	<u>ЭКГ**</u>																					
	<u>Ro органов грудной клетки, КТ, МРТ и другие исследования***</u>																					
	<u>осмотры профильных специалистов***</u>																					
Оценка наличия ко- инфекций и других заболеваний печени	<u>HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc</u>	±																				
	<u>anti-HDV (у носителей HBsAg)</u>	±																				
	<u>anti-HIV</u>	±																				
	<u>альфа 1-антитрипсин</u>	±																				
	<u>церулоплазмин</u>	±																				
	<u>сывороточное железо и ферритин/ОЖСС</u>	±																				
	<u>ANA, AMA, IgG</u>	±																				

\*\*\*\* дополнительное исследование у пациентов с 1 генотипом ВГС, полезное в принятии решения в пользу двойной или тройной терапии

## 12. Диагностические критерии:

Главным критерием диагноза хронического гепатита С является наличие в крови HCV RNA свыше 6 месяцев.

### **12.1 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 в 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)

### **12.2 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.

### **12.3 Лабораторные исследования:**

#### **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 миелодепрессивного 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 (ИХА/ИФА)** включают определение 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 на автоматических анализаторах 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 ИХА/ИФА и ПЦР проводится согласно Таблице 3.

Таблица 3. Интерпретация результатов ИХА/ИФА и ПЦР

Маркеры	Интерпретация	Дальнейшая тактика
anti-HCV (+) HCV RNA (+)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ВГС</li> </ul>	Установление активности и стадии заболевания, при определении показаний к ПВТ – количественный тест ПЦР и генотипирование
anti-HCV (–) HCV RNA (+)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лабораторная ошибка</li> <li>• ОГС (в первые недели)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– ИФА (+) в 50% в момент острых проявлений, поэтому ПЦР при подозрении на ОГС проводится во всех, в том числе, ИФА (–) случаях</li> </ul> </li> <li>• ВГС у лиц с иммуносупрессией                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Пациенты, получающие иммуносупрессивные препараты</li> <li>– Находящиеся на гемодиализе</li> <li>– После трансплантации</li> <li>– Пациенты с ВИЧ-инфекцией</li> </ul> </li> </ul>	ИФА и ПЦР в динамике
anti-HCV (+) HCV RNA (–)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Выздоровевшие пациенты после перенесенного гепатита С (пастинфекция)</li> </ul>	ПЦР через 3 месяца для подтверждения элиминации вируса



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ложноположительный результат ИФА</li> <li>• Пассивно приобретенные антитела во время гемотрансфузии</li> <li>• Пассивно приобретенные ребенком антитела матери</li> <li>• Интермиттирующая виремия</li> <li>• Низкая вирусная нагрузка &lt; лимита определения</li> </ul>	
--	--	--

### **Исследования, проводимые у пациентов перед планируемой ПВТ**

**Молекулярная диагностика** включает: количественное определение HCV RNA с помощью высокочувствительной 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 существует 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 генотипа.<sup>1</sup>

## **12.4 Инструментальные исследования**

### **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

<sup>1</sup> В последние годы доказана целесообразность исследования полиморфизма гена ИЛ28В как предиктора достижения УВО как в случае двойной терапии ПегИНФ, 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 ПегИНФ 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.

образований (ГЦК). Могут использоваться и другие визуализирующие технологии (КТ, МРТ).

### **Эндоскопическое исследование**

Позволяет выявить такие признаки портальной гипертензии как варикозное расширение вен (пищевода и желудка) и портальную гастропатию у пациентов с циррозом печени в исходе ХГС.

### **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 трансъюгулярную 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 непрямой эластографии повышает точность оценки стадии фиброза и уменьшает необходимость в проведении пункционной биопсии. В случае противоречивых результатов биомаркеров и непрямой 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 некрвоспалительных 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 ее выполнения в условиях специализированных отделений и наличия квалифицированных морфологов. Правила проведения пункционной биопсии печени представлены в Приложении 1, а интерпретация результатов – в Таблицах 4 и 5.

Таблица 4. Морфологическая диагностика степени некровоспалительной 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 5. 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

\*Для определения стадии заболевания печени чаще применяется шкала METAVIR

**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 непрямо́й эластографии представлена в Таблице 6.

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/м<sup>2</sup>)
- Выраженного стеатоза печени
- Высокой биохимической активности (АЛТ/АСТ выше верхнего лимита нормы в 3 и более раз)
- Выраженного холестаза
- Застойной сердечной недостаточности

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

При избыточной массе тела, жировом гепатозе целесообразно выполнение эластометрии с применением XL-датчика.

Таблица 6. Интерпретация результатов непрямо́й эластографии

Гистологические данные	Результаты непрямо́й 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 – 12,4	90,9
F4	Более 12,4	95,5

**Биомаркеры** определяются с помощью лабораторных тестов и позволяют оценить активность некровоспалительного процесса (ActiTest и аналоги) и выраженность фиброза печени (FibroTest и аналоги). Интерпретация результатов биомаркерных тестов приведена в Таблицах 7 и 8.

Таблица 7. 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 8. 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

### 12.5 Показания для консультации специалистов:

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

### 12.6 Дифференциальный диагноз:

Проводится с другими гепатитами (Таблица 9)

Таблица 9. Дифференциальный диагноз ХГС

Название нозологии	Отличительные признаки
Вирусный гепатит В	Наличие HBsAg, HBV ДНК в сыворотке крови
Вирусный гепатит D	Наличие anti-HDV (total, IgM), HDV РНК в сыворотке крови
Неалкогольный стеатогепатит	Обнаружение жировой инфильтрации при морфологическом или одном из визуализирующих исследований (УЗИ, КТ, МРТ) у пациентов, не употребляющих алкоголь в токсических дозах (менее 20 г этанола в сутки для женщин и менее 30 г этанола в сутки для мужчин), наличие компонентов метаболического синдрома (дислипидемия, СД, АГ, ожирение)
Алкогольная болезнь	Алкогольный анамнез (употребление алкоголя в токсичных дозах,

печени	позитивные результаты опросников CAGE и AUDIT), алкогольные «стигмы» - гиперемия крыльев носа, увеличение околоушных желез, контрактура Дюпиитрена, макроцитоз, значение коэффициента де Ритиса (АСТ/АЛТ) больше 2 при отсутствии тяжелого фиброза / ЦП, повышение ГГТ при нормальной активности щелочной фосфатазы, увеличение концентрации IgA в сыворотке крови
Болезнь Вильсона-Коновалова	Возраст больных моложе 45 лет, наличие кольца Кайзера-Флейшера, снижение сывороточного церулоплазмينا, повышение суточной экскреции меди с мочой, мутации в гене АТР7В
Аутоиммунный гепатит	Диагностические титры аутоантител, повышение IgG, гипергаммаглобулинемия, характерные гистологические изменения (пограничный гепатит, лимфоплазматитарная инфильтрация)
Первичный билиарный холангит (цирроз)	Наличие клинического и биохимического синдрома холестаза, наличие антимиохондриальных антител, повышение IgM, характерные гистологические изменения (негнойный деструктивный холангит)
Первичный склерозирующий холангит	Наличие клинического и биохимического синдрома холестаза, обнаружение деформации и стриктур желчных протоков при МР- и эндоскопической ретроградной холангиографии, характерные гистологические изменения (фиброз желчных протоков)
Недостаточность альфа-1-антитрипсина	Снижение уровня альфа-глобулинов при электрофорезе белков сыворотки, сывороточного альфа-1-антитрипсина, мутации в гене А1АТ
Наследственный гемохроматоз	Повышение уровня железа сыворотки, ферритина, снижение ОЖСС, мутации в гене HFE
Лекарственное поражение печени	Прием гепатотоксичных препаратов в анамнезе в предыдущие 6 месяцев, наличие сопутствующих заболеваний, требующих постоянной терапии

### 13. Цели лечения

- Эрадикация ВГС с целью предотвращения развития 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)

### 14. Тактика лечения:

#### 14.1 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.)

#### 14.2 Медикаментозное лечение:

Основой лечения ХГС является ПВТ на основе комбинации пегилированных интерферонов, рибавирин, а также агентов прямого противовирусного действия. Список основных лекарственных средств, одобренных для лечения ХГС в РК, представлен в Таблице 10. После одобрения в РК других противовирусных препаратов их следует применять в соответствии с официально утвержденной инструкцией.

Таблица 10. Список лекарственных средств, одобренных для лечения ХГС в РК

МНН	Фармакотерапевтическая группа	Форма выпуска
Пегилированный интерферон альфа-2a	Интерфероны. Код АТС L03AB11	Раствор для инъекций 180 мкг/0,5 мл
Пегилированный интерферон альфа-2b	Интерфероны. Код АТС L03AB10	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
Рибавирин	Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозиды. Код АТС J05AB04	Капсулы/таблетки 200 мг
Симепревив	Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор протеазы Код АТС J05AE14	Капсулы 150 мг
Дасабувир, Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир	Противовирусные препараты прямого действия. Дасабувир: нуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B Омбитасвир: ингибитор белка NS5A Паритапревир: ингибитор протеазы NS3/4A Ритонавир: фармакокинетический бустер Код АТХ J05A	Таблеток набор, содержащий: Дасабувир 250 мг; Омбитасвир 12,5 мг + Паритапревир 75 мг + Ритонавир 50 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, при этом приоритет в получении терапии должны иметь пациенты со следующими заболеваниями / относящиеся к следующим категориям:
  - Трансплантация органов (рекомендация В1)
  - Внепеченочные проявления, такие как эссенциальная смешанная криоглобулинемия 2 или 3 типа с поражением отдаленных органов (васкулит и т.д.), поздняя кожная порфирия (рекомендация В1)
  - Коинфекция HIV-1 (рекомендация В1)
  - Коинфекция HBV (рекомендация С2)
  - СД 2 типа и ИР (рекомендация В2)
  - Пациенты на хроническом гемодиализе (рекомендация С2)
  - HCV-инфицированные женщины, планирующие беременность (рекомендация С1)
- У пациентов с менее тяжелым заболеванием (F0-F1) проведение терапии может быть рассмотрено в индивидуальном порядке (рекомендация В1).

## **Противопоказания для начала ПВТ на основе интерферона**

### **Абсолютные противопоказания:**

- Неконтролируемая депрессия
- Психоз
- Эпилепсия (при невозможности добиться контроля заболевания)
- Неконтролируемые аутоиммунные заболевания
- Детский возраст до 18 лет (для тройной терапии)
- 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

### Противопоказания для начала ПВТ на основе Д+ОПР

- Декомпенсированный цирроз печени (класс В по Чайлд-Пью и выше), в том числе, в анамнезе
- Детский возраст до 18 лет
- Несоблюдение контрацепции, беременность, кормление грудью
- Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция
- Аллергические реакции на ритонавир в анамнезе
- Противопоказания для назначения рибавирина (при комбинации с ним)

### 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 11.

Таблица 11. Мониторинг противовирусной терапии на основе интерферона.

Варианты ответа на лечение

Комбинация/ответ	Определение
<b>ПегИФН/РБВ</b>	
<b>Быстрый вирусологический ответ (БВО)</b>	Неопределяемый уровень HCV RNA в крови на 4 неделе лечения
<b>Ранний вирусологический ответ (РВО) = Ранний полный вирусологический ответ</b>	Неопределяемый уровень HCV RNA в крови на 12 неделе лечения, сохраняющийся до окончания лечения
<b>Медленный вирусологический ответ (МВО) = Ранний неполный вирусологический ответ</b>	Снижение уровня HCV RNA в крови более чем на 2 log <sub>10</sub> 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
<b>Ответ по окончании терапии (ООТ)</b>	Неопределяемый уровень HCV RNA на момент окончания терапии
<b>Устойчивый вирусологический ответ (УВО)</b>	Неопределяемый уровень HCV RNA в крови через 24 недели после окончания лечения
<b>Нулевой ответ</b>	Снижение уровня HCV RNA в крови менее чем на 2 log <sub>10</sub> на 12 неделе лечения

<b>Частичный ответ</b>	Снижение уровня HCV RNA в крови более чем на 2 log <sub>10</sub> на 12 неделе терапии, но при этом неопределяемый уровень HCV RNA не достигается как на 12, так и на 24 неделе лечения
<b>Вирусологический прорыв</b>	Повторное появление HCV RNA в крови после достижения неопределяемого уровня HCV RNA в любое время в процессе противовирусной терапии
<b>Рецидив</b>	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)

### Общие рекомендации по проведению ПВТ

- Полная приверженность к ПВТ – важный фактор достижения УВО (рекомендация A1)
- Обе молекулы ПегИФН-α2а (180 мкг/неделю) и ПегИФН-α2b (1,5 мкг/кг/неделю) могут использоваться в двойной и тройной терапии (рекомендация B1)
- Избыточный вес негативно влияет на достижение УВО (рекомендация A2). Снижение веса при его избытке перед ПВТ может повысить вероятность достижения УВО (рекомендация C2)
- Инсулинорезистентность ассоциирована с неудачей ПВТ, однако в настоящий момент нет достаточной доказательной базы использования инсулинсинтетайзеров у данной категории пациентов (рекомендация C2)
- Пациентам рекомендуется воздержание от употребления алкоголя во время ПВТ (рекомендация C1)
- Постоянная, поддерживающая терапия с использованием низких доз ПегИФН не рекомендуется (рекомендация A1)
- Для мониторинга эффективности ПВТ следует использовать ПЦР-анализ в режиме реального времени с нижним лимитом определения <15 МЕ/мл на анализаторах закрытого типа (рекомендация B1)
- С целью оценки эффективности ПВТ вирусологический ответ определяется во время терапии (через 4 недели), по окончании терапии, а также через 24 недели после окончания лечения (УВО) (рекомендация A2)
- Пороговым уровнем для отличия низкой ВН от высокой ВН является уровень HCV RNA 400 000 МЕ/мл (рекомендация C2)
- 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-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org))
- Во время проведения терапии и первые 6 месяцев после ее окончания необходимо соблюдение эффективной (двойной) контрацепции

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

- У пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа, могут быть использованы схемы двойной терапии<sup>1</sup>, тройной терапии на основе интерферона<sup>2</sup>, а также безинтерфероновая терапия прямыми противовирусными агентами<sup>3</sup>
- 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 прямого противовирусного агента, 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 отсутствии неблагоприятных факторов, а также пациенты с противопоказаниями к прямым противовирусным агентам 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 или безинтерфероновой терапии прямыми противовирусными агентами (рекомендация А1).
- У пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа, с противопоказаниями к интерферону, лечение должно осуществляться в режиме безинтерфероновой терапии прямыми противовирусными агентами (рекомендация А1)
- Во всех остальных случаях у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа, ранее не получавших ПВТ, выбор в пользу двойной, тройной терапии на основе интерферона или безинтерфероновой 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 пропорционально 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 МЕ/мл) и/или имеющих неблагоприятные факторы<sup>4</sup>, а также у пациентов, достигших РВО (без БВО), рекомендуемая длительность терапии составляет 48 недель.

<sup>1</sup> на основе комбинации ПегИНФ-α и РБВ

<sup>2</sup> на основе комбинации ПегИНФ-α, РБВ и СМВ

<sup>3</sup> на основе комбинации Д+ОПР

- У пациентов с исходной низкой ВН (<400,000 МЕ/мл), 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 log<sub>10</sub> МЕ/мл или если HCV RNA определяется на 24 неделе лечения (рекомендация В1).
- Алгоритм лечения в режиме двойной терапией ХГС, вызванного вирусом 1 генотипа, представлен на Схеме 1 Приложения 2.

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

- В схемах тройной терапии в комбинации с ПегИНФ и РБВ используется ингибитор протеазы второго поколения – симепревив (СМВ) (рекомендация А1).
- Использование ингибиторов протеазы первого поколения (телапревив и боцепревив) не рекомендуется.
- При тройной терапии доза РБВ должна быть определена согласно инструкции. Доза ингибитора протеазы не может быть снижена, а в случае отмены препарата его 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 терапии с использованием ингибитора протеазы не должны получать повторный курс по аналогичной схеме.
- Основные принципы тройной терапии с симепревивом (СМВ):
  - Рекомендуемая доза СМВ составляет 150 мг в сутки и принимается в 1 прием вместе с пищей
  - Если опоздание в приеме СМВ составило менее 12 часов, то пропущенную дозу следует принять как можно раньше и далее возобновить обычный режим дозирования. Если опоздание в приеме симепревива составило более 12 часов, то пропущенную дозу принимать не следует, а следующая доза принимается в обычное по расписанию время
  - У пациентов вне зависимости от наличия ЦП, ранее не получавших лечение, а также пациентов с рецидивом, общая длительность терапии составляет 24 недели и состоит из 12-недельного курса тройной терапии и последующего 12-недельного курса двойной терапии (Рекомендация А1)

<sup>4</sup> ИМТ>25, ИР, МС, тяжелый фиброз или ЦП

- У пациентов с ЦП и ко-инфекцией ВИЧ, ранее не получавших лечение или с предшествующим рецидивом, общая длительность терапии составляет 48 недель и состоит из 12-недельного курса тройной терапии и последующего 36-недельного курса двойной терапии (Рекомендация А1)
- У пациентов вне зависимости от наличия ЦП, с предшествующим частичным или нулевым ответом, общая длительность терапии составляет 48 недель и состоит из 12-недельного курса тройной терапии и последующего 36-недельного курса двойной терапии (Рекомендация А1)
- Во время тройной терапии с симепревиrom определение HCV RNA следует проводить на 4, 12 и 24 неделях и на момент окончания лечения (рекомендация А2)
- Тройная терапия с симепревиrom должна быть остановлена, если уровень HCV RNA  $\geq 25$  МЕ/мл на 4 или 12 или 24 неделях лечения (Рекомендация А1)
- В Республике Казахстан 1 генотип вируса гепатита С практически у всех пациентов представлен субтипом «b» (генотип 1b HCV). В случае обнаружения генотипа 1a HCV, перед началом лечения необходимо провести исследование на наличие NS3 Q80K полиморфизма вируса и, в случае обнаружения данного полиморфизма, проведение тройной терапии на основе ПегИНФ- $\alpha$ , РБВ и СМВ нецелесообразно ввиду ее прогнозируемой неэффективности
- Алгоритм лечения ХГС, вызванного вирусом 1 генотипа, с использованием тройной терапией с СМВ представлен на Схеме 2 Приложения 2.

### **Рекомендации по безинтерфероновой терапии прямыми противовирусными агентами у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа**

- В режиме безинтерфероновой терапии используется комбинация дасабувира с омбитасвиром, паритапревиrom, ритонавиром (Д+ОПР)
- Рекомендуемая доза Д+ОПР включает одну таблетку дасабувира 250 мг два раза в день (утром и вечером) и две таблетки омбитасвира/паритапревира/ритонавира 12,5/75/50 мг один раз в день (утром). У пациентов с циррозом печени, а также у всех пациентов, инфицированных вирусом генотипа 1a, Д+ОПР используется в комбинации с РБВ
- Для пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1a генотипа, без цирроза, впервые начинающих лечение или после неудачи терапии ИФН и РБВ, длительность терапии составляет 12 недель
- Для пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1a генотипа с компенсированным циррозом, длительность терапии составляет 24 недели

- Для пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1в генотипа, впервые начинающих лечение или после неудачи терапии ИФН и РБВ, без цирроза или компенсированным циррозом, длительность терапии составляет 12 недель
- При использовании РБВ его доза должна быть определена согласно инструкции.
- Алгоритм лечения ХГС, вызванного вирусом 1 генотипа, с использованием безинтерферонового режима на основе Д+ОПР, представлен на Схеме 3 Приложения 2.

### **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 ПегИФН и РБВ
- У пациентов с ХГС, вызванным вирусами 2 и 3 генотипов, доза РБВ должна составлять 800 мг/сутки (рекомендация А2). При наличии неблагоприятных факторов (ИМТ >25, ИР, МС, тяжелый фиброз, ЦП или старший возраст) доза РБВ должна подбираться исходя из расчета 15мг/кг
- У пациентов с ХГС, вызванным вирусами 5 и 6 генотипов, доза РБВ должна составлять 15мг/кг (рекомендация А2)
- Высокая или низкая исходная вирусная нагрузка может быть полезным критерием при лечении пациентов двойной терапией (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)
- 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 log<sub>10</sub> МЕ/мл или если HCV RNA определяется на 24 неделе лечения (рекомендация В1)
- Пациентам с неудачей предшествующей терапии при наличии показаний может быть назначен повторный курс ПВТ на основе ПегИФН 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 Схеме 3 Приложения 2.

## Коррекция побочных явлений ПВТ

Коррекция наиболее частых побочных явлений должна проводиться согласно Таблице 12

Таблица 12. Коррекция наиболее частых побочных явлений ПВТ (рекомендация С2)

Побочное явление	Тактика
Гриппоподобные симптомы, миалгия, артралгия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Парацетамол (0,5-1 г за 30 мин до ИФН)</li> <li>• Щадящий режим</li> <li>• Питье (2-3 литра в сутки)</li> </ul>
Поражение кожи в месте инъекции	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Проверка техники</li> <li>• Инъекции в другую область</li> </ul>
Тяжелая контролируемая депрессия	Снижение дозы ПегИФН-α 2а по схеме: 180мг/неделю→135мг/неделю→90мг/неделю Снижение дозы ПегИФН-α 2в по схеме: 1,5мг/кг/неделю→1мг/кг/неделю→ 0,5мг/кг/неделю Или применение агониста тромбopoэтина Элтромбопага (25-25 мг/сут) до достижения целевого уровня тромбоцитов
Абсолютное число нейтрофилов < 750/мм <sup>3</sup>	
Тромбоциты < 50,000/мм <sup>3</sup>	
Гемоглобин <100 г/л	Снижение дозы РБВ на 200мг (минимальная доза 400 мг/сутки)
Тяжелая неконтролируемая депрессия	Отмена ПегИФН-α 2а/2в Если количество нейтрофилов и тромбоцитов начало увеличиваться, можно возобновить инъекции ПегИФН, но с уменьшенной дозировкой Применение агониста тромбopoэтина Элтромбопага (25-50 мг/сут) до достижения целевого уровня
Абсолютное число нейтрофилов < 500/мм <sup>3</sup>	
Тромбоциты < 25,000/мм <sup>3</sup>	
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Коррекция гипотиреоза и гипертиреоза согласно соответствующим протоколам</li> <li>• При клинически выраженном гипертиреозе - прекращение ПВТ</li> </ul>
Обострение аутоиммунных заболеваний	Отмена всей терапии
Повышение уровня билирубина в крови без повышения уровня трансаминаз печени на фоне тройной терапии с симепревиrom	Изменение режима терапии не требуется
Реакции фоточувствительности	Во время лечения симепревиrom необходимо избегать избыточной инсоляции и использования аппаратов для искусственного загара
Сыпь	При развитии сыпи тяжелой степени – отмена

- Во избежание отмены ПегИФН или РБВ, в случае если снижение доз не обеспечивает улучшения гемограммы, возможно использование ростовых факторов (рекомендация С2)
- Рекомбинантный эритропоэтин может быть использован при снижении уровня Нв ниже 100 г/л, во избежание снижения дозы или отмены РБВ, особенно у пациентов с ЦП (рекомендация С2)
- Агонист тромбопоэтина может быть использован в целях коррекции тромбоцитопении во избежание снижения дозы или отмены ПегИФН, особенно у пациентов с ЦП (рекомендация С2); при этом необходимо иметь ввиду риска развития тромботических осложнений (у лиц с ЦП и при сниженном уровне альбумина <35 г/л и возрасте старше 60 лет)
- 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)

## **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 (35г/л) должен быть особенно тщательным. Факторы роста (рекомбинантный



эритропоэтин, агонист тромбопоэтина) могут быть полезны для данной группы пациентов, находящихся на интерферонотерапии (рекомендация С2)

- Независимо от наличия 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 ПегИФН 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)

### **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 безинтерфероновая терапия прямыми противовирусными агентами. Рекомендуемая продолжительность лечения пациентов с нормальной функцией печени и стадией фиброза 2 и ниже по шкале Metavir после трансплантации печени с применением Д+ОПР в комбинации с рибавирином составляет 24 недели, независимо от субтипа 1 генотипа ВГС. При применении Д+ОПР с ингибиторами кальциневрина необходима коррекция дозы ингибиторов кальциневрина. В клинических исследованиях у пациентов после трансплантации печени были индивидуально подобраны дозы РБВ, которые составляли от 600 мг до 800 мг в сутки.
- 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 ПегИФН- $\alpha$ , что и пациентам с моноинфекцией ВГС (рекомендация В2). Следует иметь ввиду, 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, 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 ПегИФН и РБВ нельзя применять в схемах АРВТ зидовудин (AZT), ставудин (D4T) и диданозин (ddI)
- Тройная терапия с СМВ может быть использована со следующими АРВ-препаратами без коррекции дозы: рилпривирин, ралтегравир, маравирок,

тенофовир, абакавир, зидовудин, эмтрицитабин, ставудин, диданозин и ламивудин

- При одновременном применении комбинации Д+ОПР и АРВТ следует руководствоваться инструкцией по применению на предмет лекарственных взаимодействий и режима дозирования
- Возможно более раннее (CD4 лимфоциты >350 и <500 клеток/мкл) назначение АРВТ пациентам с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, учитывая взаимоотношающее действие вирусов на течение обоих заболеваний (в случае принятия соответствующих рекомендаций в Национальном протоколе по АРВТ при ВИЧ-инфекции)

### **Пациенты с ко-инфекцией ВГВ**

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 ПегИФН- $\alpha$ , 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 ПегИФН- $\alpha$  у данной категории пациентов должна корреспондироваться 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 ПегИФН- $\alpha$  в уменьшенной дозировке (рекомендация А1)
- РБВ может быть использован в уменьшенных дозах с осторожностью (рекомендация В2)
- Коррекции дозы симепревира у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести не требуется. Безопасность и эффективность препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени

(клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или терминальной стадией хронической болезни почек, включая пациентов, находящихся на гемодиализе, не изучалась.

Таблица 13. Модификация дозы препаратов в зависимости от почечной функции

Клиренс креатинина	ПегИФН-α 2а мкг/неделю	ПегИФН-α 2b 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

### 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 B1)
- После трансплантации ПВТ на основе ПегИФН-α связана со значительным риском отторжения графта и может назначаться только при наличии строгих (жизненных) показаний, например, агрессивных холестатических вариантах гепатита (рекомендация A1)

### 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 B1)
- ПИН должны быть проконсультированы в отношении воздержания от употребления наркотиков (рекомендация B1)
- ПИН должны быть проконсультированы в отношении воздержания от употребления алкоголя (рекомендация A1)
- ПИН могут быть включены в реализуемые на территории РК комплексные программы по снижению вреда, в том числе в местах лишения свободы (рекомендация B1)
- 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 B1)

- 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 прямые противовирусные агенты можно использовать у ПИН, находящихся на ОЗТ (рекомендация В1). При этом 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 ПегИФН 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 ПегИФН 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

#### 14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне.

Таблица 14. Перечень основных лекарственных средств, необходимых на амбулаторном уровне

МНН	Фармакотерапевтическая группа
Пегилированный интерферон альфа-2а	Интерфероны. Код АТС L03AB11
Пегилированный интерферон альфа-2b	Интерфероны. Код АТС L03AB10
Рибавирин	Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозиды. Код АТС J05AB04
Симепревив	Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор протеазы Код АТС J05AE14
Дасабувир, Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир	Противовирусные препараты прямого действия. Дасабувир: ненуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B Омбитасвир: ингибитор белка NS5A Паритапревир: ингибитор протеазы NS3/4A Ритонавир: фармакокинетический бустер Код АТХ J05A

Таблица 15. Перечень дополнительных лекарственных средств, необходимых на амбулаторном уровне

<b>МНН</b>	<b>Фармакотерапевтическая Группа</b>
Элтромбопаг	Стимуляторы гемопоэза, тромбопоэза КОД АТС В02ВХ05
Урсодезоксихолевая кислота	Препарат, влияющий на функции печени КОД АТС А05АА02
Цетиризин	Противоаллергическое средство - Н1- блокатор гистаминовых рецепторов КОД АТС R06АЕ07
Тофизопам	Анксиолитическое средство (транквилизатор) КОД АТС N05ВА23
Циталопрам	Селективный ингибитор обратного захвата серотонина КОД АТС N06АВ04
Левотироксин натрия	Тиреоидное средство, КОД АТС Н03АА01
Парацетамол	НПВП

#### 14.2.2. Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне

Перечень основных лекарственных средств соответствует таковому для амбулаторного уровня (Таблица 14)

Таблица 16. Перечень дополнительных лекарственных средств, необходимых на стационарном уровне

<b>МНН</b>	<b>Фармакотерапевтическая Группа</b>
Филграстим	Стимуляторы гемопоэза (лейкопоэза) КОД АТС L03АА02
Эритропоэтин альфа	Стимуляторы гемопоэза (эритропоэза) КОД АТС В03ХА01
Эпоэтин бета	Стимуляторы гемопоэза (эритропоэза) КОД АТС В03ХА01
Элтромбопаг	Стимуляторы гемопоэза, тромбопоэза КОД АТС В02ВХ05

Урсодезоксихолевая кислота	Препарат, влияющий на функции печени КОД АТС А05АА02
Цетиризин	Противоаллергическое средство - H1- блокатор гистаминовых рецепторов КОД АТС R06AE07
Тофизопам	Анксиолитическое средство (транквилизатор) КОД АТС N05BA23
Циталопрам	Селективный ингибитор обратного захвата серотонина КОД АТС N06AB04
Левотироксин натрия	Тиреоидное средство, КОД АТС H03AA01
Ципрофлоксацин	Антибактериальный препарат, фторхинолон КОД АТС S01AE03
Ципрофлоксацин	Антибактериальный препарат, фторхинолон КОД АТС S01AE03
Левофлоксацин	Антибактериальный препарат, фторхинолон КОД АТС J01MA12
Левофлоксацин	Антибактериальный препарат, фторхинолон КОД АТС J01MA12
Цефтриаксон	Антибактериальный препарат цефалоспоринового ряда КОД АТС J01DD04
Меропенем	Антибактериальный препарата Карбапенемы КОД АТС J01DH02
Парацетамол	НПВП

## 14.2 Другие виды лечения

### Адювантная терапия

Во время противовирусной терапии в ряде случаев требуется назначение препаратов для коррекции ее побочных эффектов (например, парацетамола, L-тироксина, антигистаминных, антибактериальных средств, антидепрессантов, а также ростовых факторов, особенно у пациентов с циррозом печени).

У пациентов с явлениями внутрипеченочного холестаза обосновано применение урсодезоксихолевой кислоты (500 мг- 1000мг в сутки).

## 14.3 Хирургическое вмешательство



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

## **14.5 Профилактические мероприятия**

### **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

### **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)

## **14.6 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.

### **15. Индикаторы эффективности лечения**

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

## **III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:**

### **16. Список разработчиков протокола:**

- 1) Нерсесов Александр Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, РГП на ПХВ «Научно-исследовательский институт внутренних болезней и кардиологии» МЗСР РК, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии, Председатель Казахской ассоциации по изучению печени.
- 2) Калиаскарова Кульпаш Сагындыковна – доктор медицинских наук, профессор АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», главный внештатный гепатолог/гастроэнтеролог МЗСР РК.
- 3) Джумабаева Алмагуль Еркеновна – магистр общественного здравоохранения РГП на ПХВ «Научно-исследовательский институт внутренних болезней и кардиологии» МЗСР РК, ассистент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии, секретарь Казахской ассоциации по изучению печени.
- 4) Табаров Адлет Берикболович – РГП на ПХВ «Больница медицинского центра Управление делами Президента Республики Казахстан» начальник отдела инновационного менеджмента, клинический фармаколог.

**17. Конфликт интересов:** отсутствует.

**18. Рецензенты:**

1) Бакулин И.Г., д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом гепатологии Московского клинического научно-практического центра, главный гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москва.

2) Доскожаева С.Т., д.м.н., профессор, проректор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Казахского медицинского университета непрерывного образования МЗСР РК.

**19. Условия пересмотра протокола:** пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

**20. Список использованной литературы:**

- 1) WHO Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection 2014. WHO publication.  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1)
- 2) EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology 2011;55:245–264
- 3) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology 2014;60j:392–420
- 4) EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. Journal of Hepatology 2015; <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf>
- 5) AASLD Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. Hepatology 2009;49(4):1335-1374
- 6) 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
- 7) AASLD-IDSА Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C 2014. <http://www.hcvguidelines.org/fullreport>
- 8) AASLD-IDSА An update to the Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C 2014 <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) Российские рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С

14) 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

15) Инструкции по медицинскому применению лекарственных средств: рибавирин, ПегИФН- $\alpha$  2а, ПегИФН- $\alpha$  2б, симепревир, комбинация дасабувира с омбитасвиром, паритапревиром, ритонавиром.

### Правила проведения пункционной биопсии печени

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  $\geq 90\ 000$  /мм<sup>3</sup>, 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. Больной 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. Биопсия выполняется под контролем УЗИ, что минимизирует число осложнений
9. 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.

10. Активное наблюдение пациентов в течение 8 часов и первой ночи после манипуляции (с выполнением УЗИ, общего анализа крови) должно проводиться в условиях медицинской организации. Оценка результатов ПБП проводится с применением полуколичественных шкал описания степени некровоспалительных изменений и стадии фиброза ткани печени (см. Таблицы 4 и 5).
11. Корректные результаты морфологического исследования следует считать при получении столбика печеночной ткани не менее 15 мм и числом портальных трактов не менее 10.

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

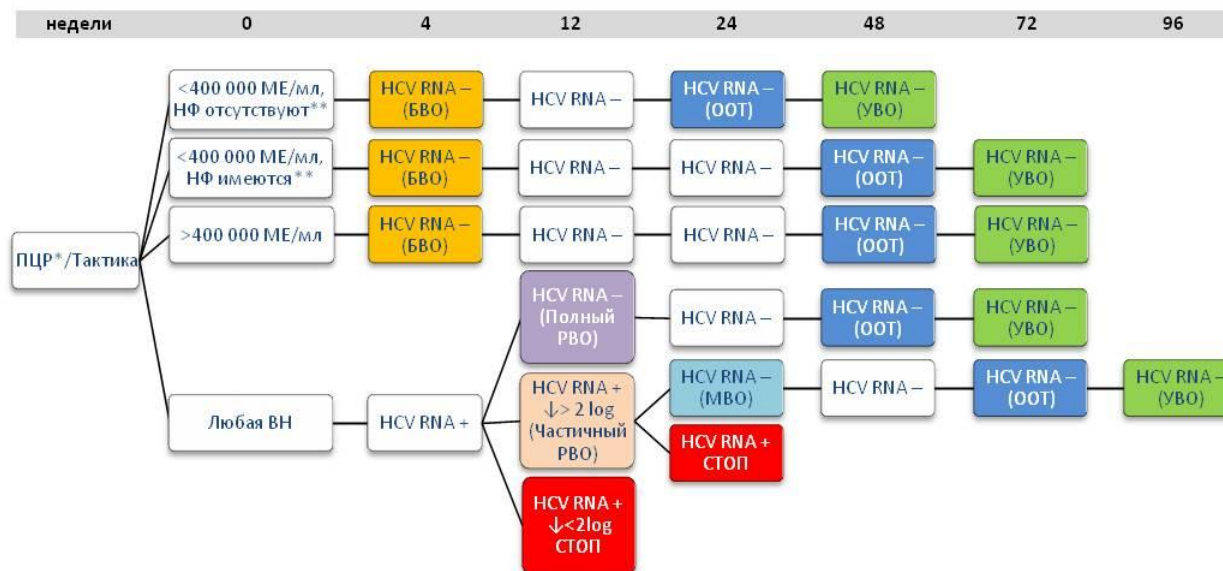
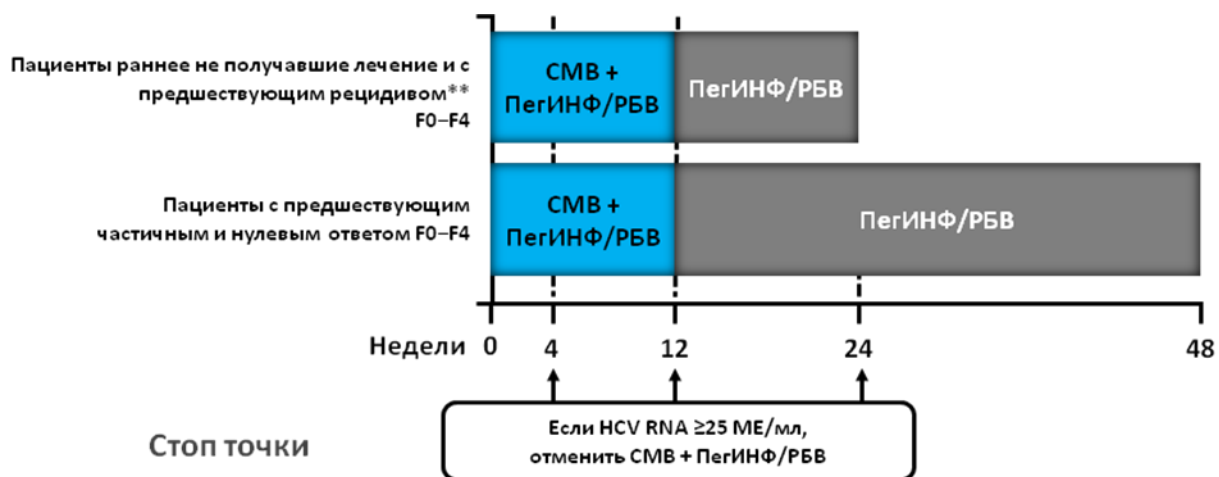


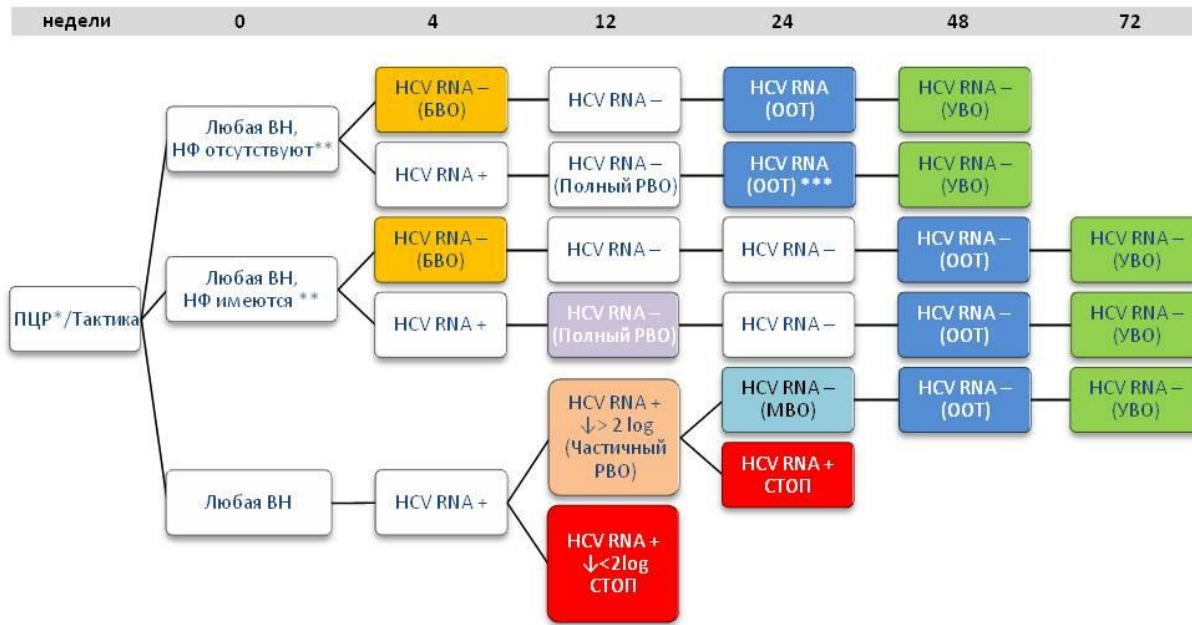
Схема 2. Алгоритм лечения ХГС, вызванного вирусом 1 генотипа\*, в режиме тройной терапии с симепревиrom



\*Пациенты с 1a генотипом HCV должны быть обследованы на наличие NS3 Q80K полиморфизма вируса перед началом терапии

\*\*HIV/HCV-коинфицированные пациенты с циррозом печени, ранее не получавшие лечение, и пациенты с предшествующим рецидивом, должны получить 48-недельный курс терапии (12 недель тройной терапии симепревиrom и последующие 36-недель двойной терапии)

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



\*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

Схема 4. Алгоритм лечения ХГС, вызванного вирусом 1 генотипа, в режиме безинтерфероновой терапии Д+ОПР

Группа пациентов	Лекарственные препараты*	Продолжительность
Генотип 1a, без цирроза	Д+ОПР + РБВ	12 недель
Генотип 1a, с циррозом	Д+ОПР + РБВ	24 недели*
Генотип 1b, без цирроза	Д+ОПР	12 недель
Генотип 1b с циррозом	Д+ОПР + РБВ	12 недель

\*Схема применения комбинации Д+ОПР + РБВ в течение 12 недель может быть рассмотрена для некоторых пациентов на основе предшествующей терапии