

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С У ВЗРОСЛЫХ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код МКБ-10

МКБ-10	
Код	Название
V18.2	Хронический вирусный гепатит С

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2014/2015 года (пересмотрен 2017 г).

1.3 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
DCV	– даклтасвир
EBR/GZR	– фиксированная комбинация элбасвира и grazoprevira
HBeAg	– внутренний антиген вируса гепатита В
HBsAg	– поверхностный антиген вируса гепатита В
HCV РНК	– РНК ВГС
HCV	– вирус гепатита С
IgG	– иммуноглобулины класса G
LBx	– биопсия печени
LDV/SOF	– фиксированная комбинация ледипасвира и софосбувира
METAVIR	– морфологическая система оценки заболевания печени
OMB/PAR/ RIT+DAS	– комбинация омбитасвира, паритапревира, ритонавир + дасабувир
Peg-IFN α	– пегилированный интерферон альфа
RBV	– рибавирин
SMV	– симепревир

SOB	– софосбувир
SOB/VEL	– фиксированная комбинация софосбувира и велпатасвира
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АРВТ	– антиретровирусная терапия
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
АФП	– альфа-фетопрогеин
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
БВО	– быстрый вирусологический ответ
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
ЛУИН	– лица, употребляющие инъекционные наркотики
МНН	– международное непатентованное название
МВО	– медленный вирусологический ответ
МНО	– международное нормализованное отношение
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ОАК	– общий анализ крови
ОАМ	– общий анализ мочи
ОБП	– органы брюшной полости
ОВГ	– острый вирусный гепатит
ОГС	– острый гепатит С
ПВ	– протромбиновое время
ПВТ	– противовирусная терапия
ПИ	– протромбиновый индекс
ПАПД	– противовирусные агенты прямого действия
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РВО	– ранний вирусологический ответ
РНК	– рибонуклеиновая кислота
СД	– сахарный диабет

СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СПИД	– синдром приобретенного иммунодефицита
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТП	– трансплантация печени
ТТГ	– тиреотропный гормон
УВО	– устойчивый вирусологический ответ
УД	– уровень доказательности
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФПП	– функциональные пробы печени
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХГ	– хронический гепатит
ХГВ	– хронический гепатит В
ХГС	– хронический гепатит С
ХГD	– хронический гепатит D
ЦП	– цирроз печени
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ЭГДС	– эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	– электрокардиограмма

1.4 Пользователи протокола: гастроэнтерологи, инфекционисты, терапевты, врачи общей практики, хирурги, онкологи, трансплантологи.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6. Шкала уровня доказательности

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
С	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию
Д	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов

1.7 Определение [5,6,11].

Хронический гепатит С – заболевание печени, вызванное вирусом гепатита С, длительностью 6 и более месяцев. В 10-40% случаев ХГС прогрессирует до ЦП, а в 5% случаев – до ГЦК (чаще у пациентов с циррозом или выраженным фиброзом).

1.8 Классификация. Общепринятой классификации ХГС не существует. При постановке диагноза следует указывать вирусологический статус (генотип и вирусную нагрузку), активность (биохимическую и/или гистологическую), стадию заболевания (по данным непрямо́й эластографии или морфологического исследования), осложнения и внепеченочные проявления [5,6,11].

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ.

2.1 Диагностические критерии

Главным критерием диагноза хронического гепатита С является наличие в крови HCV РНК свыше 6 месяцев [1,5,6,11].

2.1.1 Жалобы и анамнез. Хронический гепатит С протекает бессимптомно или малосимптомно и может сопровождаться такими неспецифичными симптомами как [4,5,6,10-15]:

- усталость;
- гриппоподобные симптомы;
- боль в суставах;
- 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 принадлежность к группам риска, таким как:

- пациенты после гемотрансфузии;
- пациенты после трансплантации органов и тканей;
- лица с инвазивными (немедицинскими) манипуляциями в анамнезе;

- 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 ФПП.

2.1.2 Физикальное обследование на начальной стадии ХГС, как правило, патологии не выявляет, 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 [4,5,6,10-15].

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 часто маскируется проявлениями ЦП и только в продвинутых стадиях может вызывать или усугубить ухудшение функции печени (желтуха, асцит, печеночная энцефалопатия), боли, астенизацию и потерю веса.

2.1.3 Лабораторные исследования [1,4-6,11]:

Лицам, принадлежащим к группам риска, необходим профилактический скрининг на наличие ВГС (anti-HCV). Для скрининга ВГС в качестве альтернативы определения anti-HCV в сыворотке и плазме, полученной с помощью венопункции, могут использоваться валидизированные тесты с исследованием пятен цельной крови, экспресс-тесты сыворотки и плазмы крови из пальца, а также экспресс-тесты содержимого десневой борозды, слюны (A1) [1,4-6,11].

Исследования, необходимые для всех пациентов с ВГС включают ОАК с подсчетом тромбоцитов, в котором могут быть выявлены анемия (в результате гиперспленизма, кровотечений из ВРВ), лейкопения, тромбоцитопения (вследствие

гиперспленизма и прямого миелодепрессивного влияния ВГС), ускорение СОЭ (при инфекционных осложнениях) [1,4-6,11]. 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 ЩФ и ГГТП могут увеличиваться при остром гепатите и оставаться на уровне нормы при хроническом. В план обследования включаются также ОАМ, копрограмма [1,4-6, 11].

Биомаркеры определяются с помощью лабораторных тестов и позволяют оценить активность некровоспалительного процесса (Акти Тест и аналоги) и выраженность фиброза печени (Фибро Тест и аналоги). Интерпретация результатов биомаркерных тестов приведена в Таблицах 1 и 2 [1,4-15].

Таблица 1. Интерпретация результатов Акти Тест

Степень некровоспалительной активности по METAVIR	Результаты Акти Тест
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 2. Интерпретация результатов Фибро Тест

Результаты Фибро Тест	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

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) [1,11].

Молекулярная диагностика включает качественное определение HCV РНК с помощью высокочувствительной ПЦР в режиме реального времени с нижним лимитом определения 15 МЕ/мл на автоматических анализаторах закрытого типа. Границу между высокой и низкой вирусной нагрузкой HCV следует принимать 400 000 МЕ/мл. При невозможности проведения ПЦР в качестве альтернативы может использоваться определение HCV core Ag [1,4-6, 11].

В целом, этиологическая диагностика ВГС проводится исходя из следующих принципов (А1):

- определение anti-HCV – первая линия диагностики ВГС;
- в случае подозрения на острый ВГС или у иммуносупрессивных пациентов необходимо определение HCV РНК;
- если тест на anti-HCV положительный, необходимо определить HCV РНК, чувствительным молекулярным методом;
- пациенты с положительным тестом anti-HCV и отрицательным молекулярным тестом на HCV РНК должны быть протестированы на HCV РНК с использованием высокочувствительной ПЦР через 3 месяца для подтверждения элиминации вируса;
- интерпретация результатов ИХА/ИФА и ПЦР представлена в Таблице 3.

Таблица 3. Интерпретация результатов ИХА/ИФА и ПЦР

Маркеры	Интерпретация	Дальнейшая тактика
anti-HCV (+) HCV РНК (+)	<ul style="list-style-type: none"> • ВГС 	Установление активности и стадии заболевания, показаний к ПВТ
anti-HCV (-) HCV РНК (+)	<ul style="list-style-type: none"> • 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, с ВИЧ-инфекцией) 	ИФА и ПЦР в динамике
anti-HCV (+) HCV РНК (-)	<ul style="list-style-type: none"> • Выздоровевшие пациенты после перенесенного гепатита С (пастинфекция) • Ложноположительный результат ИФА • Пассивно приобретенные антитела во время гемотрансфузии • Пассивно приобретенные ребенком антитела 	ПЦР через 3 месяца для подтверждения элиминации вируса

	матери <ul style="list-style-type: none"> • Интермиттирующая вирусемия • Низкая ВН < лимита определения 	
--	--	--

Помимо лабораторных исследований, обязательных для всех пациентов с ВГС, перед планируемой ПВТ проводят [1,4-6, 11]:

- количественное определение HCV РНК с помощью высокочувствительной ПЦР в режиме реального времени с нижним лимитом определения 15 МЕ/мл на автоматическом анализаторе закрытого типа;
- определение генотипа ВГС с помощью ПЦР, и в случае 1 генотипа – определение субтипа (1a или 1b) (в настоящее время известно 6 различных типов вируса, которые обозначаются цифрами от 1 до 6, а также существуют подтипы, обозначаемые буквами; на территории РК преимущественно распространены генотипы 1b, 2 и 3);
- при наличии возможности – определение резистентных вариантов HCV к NS5A ингибиторам в случаях терапии с использованием ПАПД, особенно при планировании повторной ПВТ;
- функциональные пробы щитовидной железы (ТТГ) в случае ПВТ с использованием Peg-IFN α ;
- тест на беременность.

2.1.4 Инструментальные исследования:

Радиологические исследования (в первую очередь УЗИ) позволяют 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) [4-6, 11].

Эндоскопические исследования. ЭГДС позволяет выявить такие признаки портальной гипертензии как варикозное расширение вен (пищевода и желудка) и портальную гастропатию у пациентов с циррозом печени в исходе ХГС [4-6, 11].

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. LVx 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 [4-6, 11].

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 непрямо́й эластографии повышает точность оценки стадии фиброза и уменьшает необходимость в проведении пункционной биопсии. В случае противоречивых результатов биомаркеров и непрямо́й эластографии, можно использовать пункционную биопсию печени. Гистологическая оценка также необходима при смешанной этиологии (например, ВГС с ВГВ, метаболическим синдромом, алкоголизмом или аутоиммунными заболеваниями) [4-6, 11-15].

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. ПБП имеет ряд ограничений и недостатков, в частности, опыт врача, проводящего пункцию, и морфолога, объем образцов, инвазивность и дискомфорт для пациентов, риск осложнений. ПБП требует выполнения в условиях специализированных отделений стационаров. Интерпретация результатов ПБП представлена в Таблицах 4 и 5 [4-6,11-15].

Таблица 4. 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 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) позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и последующего их компьютерного анализа. Общепринятой валидизированной методикой является непрямая эластография с помощью аппарата «FibroScan» с интерпретацией результатов согласно Таблице 6 [17].

Таблица 6. Интерпретация результатов непрямой эластографии печени

Гистологические данные	Результаты непрямой 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

К преимуществам метода относятся:

- неинвазивность;
- воспроизводимость;
- больший чем при биопсии оцениваемый объем ткани печени (в 100-200 раз больше);
- быстрота и удобство применения;
- 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 или АСТ выше ВГН 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.

2.2 Показания для консультации специалистов:

- консультация эндокринолога – при нарушениях углеводного обмена и других проявлениях метаболического синдрома, патологии щитовидной железы (особенно в контексте ПВТ на основе Peg-IFN α);
- консультация офтальмолога (состояние глазного дна) – до и во время ПВТ на основе Peg-IFN α ;
- 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.

2.3 Диагностический алгоритм:

Алгоритм диагностики вирусного гепатита С представлен на схеме 1.

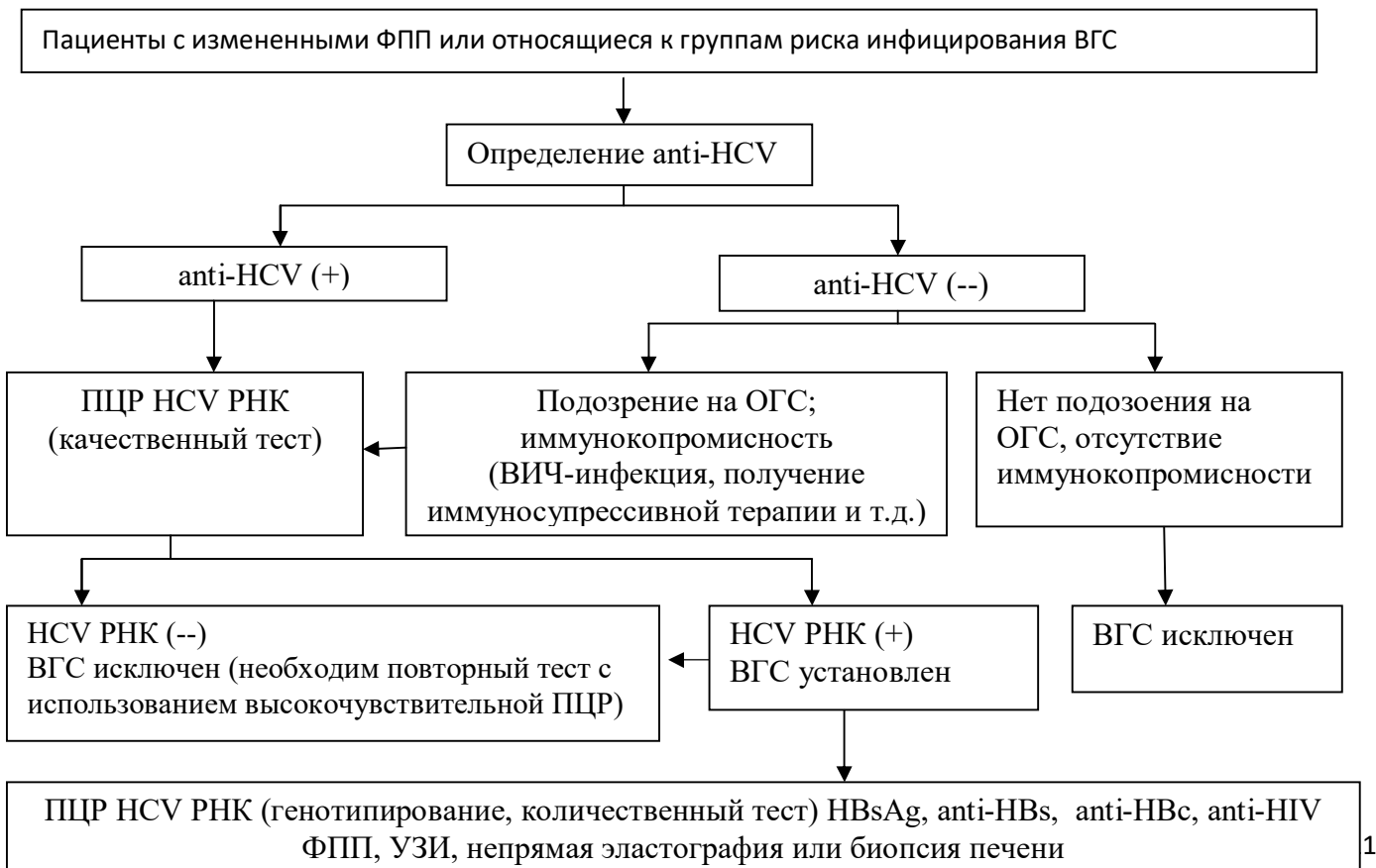


Схема 1. Алгоритм диагностики вирусного гепатита С

2.4 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Диагноз	Обоснование для диф. диагностики	Обследование	Критерии исключения диагноза
ОВГ	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	anti-HAV IgM, HBsAg, HBeAg, anti-HBcIgM, anti-HDV IgM, anti-HCV, anti-HEV IgM, ПЦР (HBV ДНК), ПЦР (HCV РНК)	Отсутствие маркеров вирусных гепатитов, отрицательные результаты ПЦР, либо положительные результаты серологических и/или молекулярных тестов при длительности инфекции менее 6 месяцев
ХГВ, ХГD	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	HBsAg, anti-HDV, ПЦР (HBV ДНК, HDV РНК)	Отсутствие маркеров вирусных гепатитов В и D, отрицательные результаты молекулярных тестов
ПБХ	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	ЩФ, ГГТП, АМА, АМА2, IgM, липидограмма, в сложных случаях LBx	Отсутствие синдрома холестаза, дислипидемии, гистологических признаков ПБХ, отрицательные результаты АМА, АМА2, нормальный уровень IgM
ПСХ	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	ЩФ, ГГТП, pANCA, ЭРХПГ, МР-холангиография, в сложных случаях LBx	Отсутствие синдрома холестаза, отсутствие изменений желчных протоков на холангиограммах
НАСГ	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	Физикальный осмотр, ФПП, липидограмма, глюкоза крови, инсулин, HbA1c, УЗИ органов брюшной полости, в сложных случаях LBx	Отсутствие признаков метаболического синдрома (в т.ч. ожирения, АГ, инсулинорезистентности, СД2, дислипидемии), признаков стеатоза печени при УЗИ и LBx
Гемохроматоз и симптомы перегрузки железом	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	Железо, ферритин в сыворотке крови, генетические исследования, в сложных случаях LBx	Отсутствие клинико-лабораторных признаков перегрузки железом, отрицательные результаты генетических исследований, отсутствие сидероза печени
Лекарственно-индуцированное повреждение печени	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	Анамнез, ФПП, IgE, тест ППН, генетические исследования, в сложных случаях LBx	Отсутствие связи с приемом причинного препарата, отрицательные результаты аллерготестов и генетических исследований
АИГ	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	ANA, ASMA, AAA, LKM-1, SLA/LP, anti-LC, IgG, гамма-глобулины	Отсутствие аутоантител, гипергаммаглобулинемии, характерной гистологической картины, сопутствующих аутоиммунных заболеваний

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

Основой лечения ХГС является противовирусная терапия (ПВТ), направленная на эрадикацию ВГС с целью регрессии или предотвращения прогрессирования заболевания печени, развития ЦП и его осложнений, а также ГЦК. В комплекс мероприятий по лечению ХГС входят режимные, диетические мероприятия, а также медикаментозная терапия.

3.1 Немедикаментозное лечение ВГС включает следующие мероприятия:

- охранительный режим (избегать избыточной инсоляции, перегрева тела, в продвинутых стадиях заболевания и портальной гипертензии – ограничение физических нагрузок, облегчение режима работы);
- соблюдение принципов рационального питания; в случае избыточного веса или ожирения – гипокалорийная диета; в ряде исследований продемонстрирована польза кофе (2-3 чашки в сутки без молока) [1,2,3];
- достаточный объем потребляемой жидкости (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.).

3.2 Медикаментозное лечение включает ПВТ

3.2.1 Показания к терапии ХГС систематизированы в Таблице 7 [4-15].

Таблица 7. Показания для ПВТ при ХГС

Приоритетность	Группа пациентов	УД
ПВТ рассматривается	<ul style="list-style-type: none">• Все ранее не получавшие и получавшие лечение пациенты с компенсированным и декомпенсированным заболеванием печени	A1
ПВТ строго показана	<ul style="list-style-type: none">• F2-F4, включая декомпенсированный ЦП• Наличие показаний к трансплантации печени• Рецидив HCV после трансплантации печени• Клинические значимые внепеченочные проявления, такие как системные васкулиты при HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемии, HCV-ассоциированный иммунокомплексная нефропатия, неходжкинская В-клеточная лимфома, поздняя кожная порфирия• HCV-инфицированные женщины, желающие вылечиться до беременности• Пациенты на гемодиализе• Медицинские работники и другие группы с эпидемиологически значимым риском передачи инфекции• Респиенты солидных органов или стволовых клеток• Сопутствующий сахарный диабет	A1
ПВТ может быть отложена или назначена в	<ul style="list-style-type: none">• Нет фиброза или легкий фиброз (F0-F1) при отсутствии вышеуказанных осложняющих факторов	B1

индивидуальном порядке		
ПВТ не рекомендуется	<ul style="list-style-type: none"> Пациенты с ограниченной продолжительностью жизни из-за сопутствующих заболеваний, не связанных с печенью 	B2

3.2.2 Общие рекомендации по проведению ПВТ [4-15]:

- основой лечения ХГС является ПВТ на основе комбинации противовирусных агентов прямого действия (ПАПД), пегилированного интерферона α (Peg-IFN α), а также рибавирин (RBV);
- режим ПВТ зависит от вирусологического статуса (генотип, субтип, вирусная нагрузка), статуса пациента и заболевания (стадия, ко-инфекции, сопутствующие заболевания и т.д.);
- полная приверженность к ПВТ – важный фактор достижения УВО (A1);
- безинтерфероновые режимы терапии на основе противовирусных агентов прямого действия (ПАПД) являются более предпочтительными (A1);
- пациентам рекомендуется воздержание от употребления алкоголя во время ПВТ (C1);
- для мониторинга эффективности ПВТ следует использовать ПЦР-анализ в режиме реального времени с нижним лимитом определения <15 МЕ/мл на анализаторах закрытого типа (B1);
- с целью оценки эффективности ПВТ вирусологический ответ определяется во время терапии (через 4 недели), по окончании терапии, а также через 12 и/или 24 недели после окончания лечения (УВО) (A2);
- пороговым уровнем для отличия низкой ВН от высокой ВН является уровень HCV РНК 400 000 МЕ/мл (C2);
- перед началом ПВТ необходимо оценить противопоказания в соответствии с утверждёнными инструкциями, а также 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, использовать доступные он-лайн ресурсы (например, www.hep-druginteractions.org) и мобильные приложения (Hep iChart);
- необходимо соблюдение эффективной контрацепции во время проведения терапии, а также после ее окончания на период, указанный в инструкции по применению соответствующего препарата (например, для RBV – 7 месяцев);
- суточные дозы противовирусных препаратов, используемых для лечения ХГС, приведены в Таблице 8.

Таблица 8. Дозы противовирусных препаратов, используемых в терапии ХГС

МНН	Принятое сокращение	Средняя суточная доза*
Ледипасвир/Софосбувир	LED/SOF	• 90/400 мг в сутки
Омбитасвир/Паритапревир /Ритонавир + Дасабувир	OMB/PAR/RIT+DAS	• 2 дозы OMB/PAR/RIT 12,5/75/50 мг в один прием + 1 доза DAS 250 мг 2 раза в сутки

Софосбувир/Велпатасвир	SOF/VEL	• 400/100 мг в сутки
Софосбувир	SOF	• 400 мг в сутки
Даклатасвир**	DCV	• 60 мг в сутки
Элбасвир/Гразопревир**	EBR/GZR	• 50/100 мг в сутки
Симепревир	SMV	• 150 мг в сутки
Пегилированный интерферон альфа 2a	Peg-IFN α 2a	• 180 мкг в неделю подкожно
Пегилированный интерферон альфа 2b	Peg-IFN α 2b	• 15 мкг/кг в неделю подкожно
Рибавирин	RBV	<ul style="list-style-type: none"> • В комбинации с ПАПД: привесе пациента <75 кг – 1000 мг в сутки, \geq75 кг – 1200 мг в сутки • В комбинации с Peg-IFN α2a: при 1 генотипе и весе пациента <75 кг – 1000 мг в сутки, \geq75 кг – 1200 мг в сутки; при 2 или 3 генотипе – 800 мг в сутки • В комбинации с Peg-IFN α2b: при весе пациента <66 кг – 800 мг в сутки, 66-80 кг – 1000 мг в сутки, 81-105 кг – 1200 мг в сутки, >105 кг – 1400 мг в сутки

*В отдельных случаях возможна модификация дозы согласно инструкции по применению

** применять после регистрации на территории в РК

3.2.3. Лечение пациентов с ХГС, ранее не получавших ПВТ

Рекомендации по ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1a генотипа, ранее не получавших лечения, приведены в Таблице 9.

Таблица 9. Режимы терапии для пациентов с 1a генотипом ВГС, ранее не получавших лечения

Наименование	Категории пациентов	Без ЦП	С компенсированным ЦП	С декомпенсированным ЦП
Предпочтительные режимы ПВТ	LED/SOF	12 нед.	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
	OMB/PAR/RIT+ DAS ¹	+ RBV 12 нед.	+ RBV 24 нед.	Не одобрен
	SOF/VEL*	12 нед.	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
	SOF**+DCV*	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
	EBR/GZR*	\pm RBV 12-16 нед. ²	\pm RBV 12-16 нед. ²	Не одобрен
Альтернативные режимы ПВТ	SOF**+SMV	12 нед.	\pm RBV 24 нед.	Не одобрен

	SMV+Peg-IFN α + RBV	24 нед. ³	48 нед. ³	Не одобрен
	SOF*+Peg-IFN α + RBV	12-24 нед. ⁴	24 нед.	Не одобрен
	Peg-IFN α +RBV	24-72 нед. ⁵	48-72 нед. ⁵	Не одобрен

¹ Рекомендован ВОЗ в качестве альтернативного режима [1]

² В случае ВН>800 000 МЕ/мл и/или наличия специфического NS5A полиморфизма терапия должна проводиться в комбинации с RBV в течение 16 недель

³ Первые 12 недель из общего курса проводится тройная терапия с последующим курсом двойной терапии Peg-IFN α и RBV. 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 Peg-IFN α - α , RBV и SMV нецелесообразно ввиду ее прогнозируемой неэффективности

⁴ Следует учитывать возможное продление терапии до 24 недель, особенно для тех подгрупп пациентов, у которых имеются один или более факторов в анамнезе, связанных с более низким уровнем ответа на терапию интерфероном (например, выраженный фиброз/цирроз печени, высокая исходная вирусная нагрузка, негроидная раса, наличие не-СС генотипа IL28B, предшествующий нулевой ответ на терапию Peg-IFN α и RBV)

⁵ При двойной терапии доза RBV должна быть подобрана исходя из веса пациента, 15 мг/кг. Длительность терапии определяется исходными характеристиками пациента, вируса, а также вирусологическим ответом на 4, 12, (24) неделях лечения. Вероятность УВО прямо пропорциональна скорости клиренса HCV РНК. Высокая или низкая исходная вирусная нагрузка может быть полезным критерием при лечении пациентов двойной терапией. У пациентов, достигших БВО, с исходной высокой ВН (>400,000 МЕ/мл) и/или имеющих неблагоприятные факторы (ИМТ>25, ИР, МС, тяжелый фиброз или ЦП), а также у пациентов, достигших РВО (без БВО), рекомендуемая длительность терапии составляет 48 недель. 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. Терапия должна быть остановлена на 12 неделе, если к этому времени уровень HCV РНК снизился менее чем на 2 log₁₀ МЕ/мл или если HCV РНК определяется на 24 неделе лечения

* В случае регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

Рекомендации по ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1b генотипа, ранее не получавших лечения, приведены в Таблице 10.

Таблица 10. Режимы терапии для пациентов с 1b генотипом ВГС, ранее не получавших лечения

Наименование	Категории пациентов	Без ЦП	С компенсированным ЦП	С декомпенсированным ЦП
Предпочтительные режимы ПВТ	LED/SOF	12 нед.	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
	OMB/PAR/RIT+ DAS ¹	12 нед.	12 нед.	Не одобрен
	SOF/VEL*	12 нед.	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
	SOF*+DCV*	12 нед.	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
	EBR/GZR*	12 нед.	12 нед.	Не одобрен
Альтернативные режимы ПВТ	SOF*+SMV	12 нед.	± RBV 24 нед.	Не одобрен
	SMV+Peg-IFN α + RBV	24 нед. ²	48 нед. ²	Не одобрен
	SOF*+Peg-IFN α + RBV	12-24 нед. ³	24 нед.	Не одобрен

	RBV			
	Peg-IFN α +RBV	24-72 нед. ⁴	48-72 нед. ⁴	Не одобрен

¹ Рекомендован ВОЗ в качестве альтернативного режима [1]

² Первые 12 недель из общего курса проводится тройная терапия с последующим курсом двойной терапии Peg-IFN α и RBV

³ Следует учитывать возможное продление терапии до 24 недель, особенно для тех подгрупп пациентов, у которых имеются один или более факторов в анамнезе, связанных с более низким уровнем ответа на терапию интерфероном (например, выраженный фиброз/цирроз печени, высокая исходная вирусная нагрузка, негроидная раса, наличие не-СС генотипа IL28B, предшествующий нулевой ответ на терапию Peg-IFN α и RBV)

⁴ При двойной терапии доза RBV должна быть подобрана исходя из веса пациента, 15 мг/кг. Длительность терапии определяется исходными характеристиками пациента, вируса, а также вирусологическим ответом на 4, 12, (24) неделях лечения. Вероятность УВО прямо пропорциональна скорости клиренса HCV РНК. Высокая или низкая исходная вирусная нагрузка может быть полезным критерием при лечении пациентов двойной терапией. У пациентов, достигших БВО, с исходной высокой ВН (>400,000 МЕ/мл) и/или имеющих неблагоприятные факторы (ИМТ>25, ИР, МС, тяжелый фиброз или ЦП), а также у пациентов, достигших РВО (без БВО), рекомендуемая длительность терапии составляет 48 недель. 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. Терапия должна быть остановлена на 12 неделе, если к этому времени уровень HCV РНК снизился менее чем на 2 log₁₀ МЕ/мл или если HCV РНК определяется на 24 неделе лечения

* В случае регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

Рекомендации по ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 2 генотипа, ранее не получавших лечения, приведены в Таблице 11.

Таблица 11. Режимы терапии для пациентов со 2 генотипом ВГС, ранее не получавших лечения

Наименование	Категории пациентов	Без ЦП	С компенсированным ЦП	С декомпенсированным ЦП
Предпочтительные режимы ПВТ	SOF*+DCV*	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед. ¹	24 нед. или + RBV 12 нед.
	SOF/VEL*	12 нед.		24 нед. или + RBV 12 нед.
Альтернативные режимы ПВТ	SOF*+RBV	12 нед. ²	24 нед.	24-48 нед.
	Peg-IFN α +RBV	24-48 нед. ³	24-48 нед. ³	Не одобрен

¹ В соответствии с рекомендациями EASL – 12 недель без RBV; в соответствии с рекомендациями AASLD–16-24 нед. в комбинации с RBV

² Целесообразно продление терапии до 24 недель для групп пациентов с наличием одного или более факторов, связанных с более низким ответом (тяжелый фиброз, высокая исходная вирусная нагрузка, предшествующий нулевой ответ на терапию Peg-IFN α и RBV)

³ При двойной терапии доза RBV должна быть подобрана исходя из веса пациента, 15 мг/кг. Длительность терапии определяется исходными характеристиками пациента, вируса, а также вирусологическим ответом на 4, 12, (24) неделях лечения. Вероятность УВО прямо пропорциональна скорости клиренса HCV РНК. Высокая или низкая исходная вирусная нагрузка может быть полезным критерием при лечении пациентов двойной терапией. У пациентов, достигших БВО, с исходной высокой ВН (>400,000 МЕ/мл) и/или имеющих неблагоприятные факторы (ИМТ>25, ИР, МС, тяжелый фиброз или ЦП), а также у пациентов, достигших РВО (без БВО), рекомендуемая длительность терапии составляет 48 недель. 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. Терапия должна быть остановлена на 12 неделе, если к этому времени уровень HCV РНК снизился менее чем на 2 log₁₀ МЕ/мл или если HCV РНК определяется на 24 неделе лечения

* В случае регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

Рекомендации по ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 3 генотипа, ранее не получавших лечения, приведены в Таблице 12.

Таблица 12. Режимы терапии для пациентов с 3 генотипом ВГС, ранее не получавших лечения

Наименование	Категории пациентов	Без ЦП	С компенсированным ЦП	С декомпенсированным ЦП
Предпочтительные режимы ПВТ	SOF*+DCV*	12 нед.	+ RBV 24 нед.	+ RBV 24 нед.
	SOF/VEL*	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.	+ RBV 24 нед.
Альтернативные Режимы ПВТ	LDV/SOF	+ RBV 24 нед.	+ RBV 24 нед.	Не одобрен
	SOF*+RBV	24 нед.	Не одобрен	Не одобрен
	SOF*+Peg-IFN α + RBV	12 нед. ¹	12 нед. ¹	Не одобрен
	Peg-IFN α +RBV	24-72 нед. ²	48-72 нед. ³	Не одобрен

¹ Следует учитывать возможное продление терапии свыше 12 недель и до 24 недель; особенно для тех подгрупп пациентов, у которых имеются один или более факторов в анамнезе, связанных с более низким уровнем ответа на терапию интерфероном (например, выраженный фиброз/цирроз печени, высокая исходная вирусная нагрузка)

² При двойной терапии доза RBV должна быть подобрана исходя из веса пациента, 15 мг/кг. Длительность терапии определяется исходными характеристиками пациента, вируса, а также вирусологическим ответом на 4, 12, (24) неделях лечения. Вероятность УВО прямо пропорционально скорости клиренса HCV РНК. Высокая или низкая исходная вирусная нагрузка может быть полезным критерием при лечении пациентов двойной терапией. У пациентов, достигших БВО, с исходной высокой ВН (>400,000 МЕ/мл) и/или имеющих неблагоприятные факторы (ИМТ>25, ИР, МС, тяжелый фиброз или ЦП), а также у пациентов, достигших РВО (без БВО), рекомендуемая длительность терапии составляет 48 недель. 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. Терапия должна быть остановлена на 12 неделе, если к этому времени уровень HCV РНК снизился менее чем на 2 log₁₀ МЕ/мл или если HCV РНК определяется на 24 неделе лечения.

* В случае регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

3.2.4. Лечение пациентов с ХГС с неудачей предшествующей ПВТ

Повторное лечение проводится в соответствии со следующими положениями:

- выбор повторной ПВТ зависит от режима терапии, оказавшейся неудачной;
- в случае неудачи двойной ПВТ на основе Peg-IFN α и RBV у пациентов со 2 генотипом ВГС повторную терапию проводят в безинтерфероновом режиме аналогично рекомендациям для пациентов, ранее не получавших ПВТ (Таблица 11);
- в случае неудачи двойной ПВТ на основе Peg-IFN α и RBV у пациентов с 1 и 3 генотипами ВГС повторную терапию следует проводить в безинтерфероновых режимах, указанных в Таблицах 13-15;
- в случае неудачи ПВТ с использованием ПАПД у пациентов, не нуждающихся в безотлагательной повторной терапии, возможно динамическое наблюдение перед одобрением более эффективных режимов лечения;
- в случае неудачи ПВТ с использованием ПАПД у пациентов, нуждающихся в безотлагательной повторной терапии, ее режим может быть подобран в соответствии с рекомендациями EASL (Таблица 16);
- в случае неудачи ПВТ с использованием противовирусных агентов прямого действия желательно определение резистент-ассоциированных вариантов ВГС для подбора более оптимального режима.

Таблица 13. Режимы повторной ПВТ у пациентов с 1a генотипом ВГС с неудачей лечения на основе Peg-IFN α /RBV

Наименование	Категории пациентов	Без ЦП	С компенсированным ЦП	С декомпенсированным ЦП
Режимы ПВТ	LED/SOF	24 нед. или + RBV 12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
	OMB/PAR/RIT+DAS	+ RBV 12 нед.	+ RBV 24 нед.	Не одобрен
	SOF/VEL*	12 нед.	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
	SOF*+DCV*	24 нед. или + RBV 12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
	EBR/GZR*	При HCV РНК \leq 800,000 (5.9 log) МЕ/мл: нед.; При HCV НК>800,000 (5.9 log) МЕ/мл + RBV 16 нед.	При HCV РНК \leq 800,000 (5.9 log) МЕ/мл: нед.; При HCV НК>800,000 (5.9 log) МЕ/мл + RBV 16 нед.	Не одобрен

*После регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

Таблица 14. Режимы повторной ПВТ у пациентов с 1b генотипом ВГС с неудачей лечения на основе Peg-IFN α /RBV

Наименование	Категории пациентов	Без ЦП	С компенсированным ЦП	С декомпенсированным ЦП
Режимы ПВТ	LED/SOF	12 нед.	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
	OMB/PAR/RIT+DAS	12 нед.	12 нед.	Не одобрен
	SOF/VEL*	12 нед.	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
	SOF+DCV*	12 нед.	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
	EBR/GZR*	12 нед.	12 нед.	Не одобрен

*После регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

Таблица 15. Режимы повторной ПВТ у пациентов с 3 генотипом ВГС с неудачей лечения на основе Peg-IFN α /RBV

Наименование	Категории пациентов	Без ЦП	С компенсированным ЦП	С декомпенсированным ЦП
Режимы ПВТ	SOF/VEL*	24 нед. или + RBV 12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.	+ RBV 24 нед.
	SOF+DCV*	24 нед. или + RBV 12 нед.	+ RBV 24 нед.	+ RBV 24 нед.

*После регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

Таблица 16. Возможные режимы повторной ПВТ у пациентов с неудачей лечения на основе ПАПД

	Режим терапии с неудачей ответа	PegIFN- α + RBV + TVR или ВОС или SMV	SOF + SMV	Режимы с ингибиторами NS5A (LDV, OMB, EBR, DCV)			SOF или SOF+RBV или SOF+ PegIFN- α + RBV	
	Генотип	1	1	1a	1b	2,3	1	2, 3
Возможный режим повторной терапии	LDV/ SOF	+RBV 12 нед.	F0-F2: +RBV 12 нед.; F3-F4: +RBV 24 нед.	–	–		F0-F2: +RBV 12 нед.; F3-F4: +RBV 24 нед.	–
	SOF/VEL*	+RBV 12 нед.	F0-F2: +RBV 12 нед.; F3-F4: +RBV 24 нед.	–	–	+RBV 24 нед.	F0-F2: +RBV 12 нед.; F3-F4: +RBV 24 нед.	F0-F2: +RBV 12 нед.; F3-F4: +RBV 24 нед.
	OMB / PAR/ RIT+DAS	–	–	–	–		F0-F2: +RBV 12 нед.; F3-F4: +RBV 24 нед.	–
	EBR/GZR*	–	–	–	–	–	F0-F2 с HCV PHK \leq 800,000 (5.9 log) ME/мл: + RBV 12 нед.; F0-F2 с HCV PHK >800,000 (5.9 log) ME/мл или F3-F4: + RBV 24 нед.	–
	SOF+DCV*	+RBV 12 нед.	F0-F2: +RBV 12 нед.; F3-F4: +RBV 24 нед.	–	–		F0-F2: +RBV 12 нед.; F3-F4: +RBV 24 нед.	F0-F2: +RBV 12 нед.; F3-F4: +RBV 24 нед.
	SOF+SMV	–	–	–	–		F0-F2: +RBV 12 нед.; F3-F4: +RBV 24 нед.	–
	SOF+OMB/ PAR/RIT+DAS	–	–	+RBV 24 нед.	F0-F2: +RBV 12 нед.; F3-F4: +RBV 24 нед.		–	–
	SOF+EBR/GZR*	–	–	+RBV 24 нед.	F0-F2: +RBV 12 нед.; F3-F4: +RBV 24 нед.		–	–
	SOF+DCV*+SMV	–	–	+RBV 24 нед.	F0-F2: +RBV 12 нед.; F3-F4: +RBV 24 нед.		–	–

* В случае регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

3.3. Тактика лечения в особых группах представлена в Таблице 17 [4-15].

Таблица 17. Тактика лечения в особых группах

Категория пациентов	Тактика
Компенсированный ЦП	<ul style="list-style-type: none"> • Режимы ПВТ приведены в таблицах 10-14 • 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), находящихся на интерферон-содержащих режимах ПВТ, должен быть особенно тщательным. Факторы роста (рекомбинантный эритропоэтин, агонист тромбопоэтина) могут быть полезны (C2)
Декомпенсированный ЦП без ГЦК с показаниями к ТП (MELD <18-20)	<ul style="list-style-type: none"> • Своевременная терапия может элиминировать вирус до ТП или исключить пациента из списка кандидатов на ТП (B1) • Peg-IFNα и ингибиторы протеазы противопоказаны (A1). Возможные режимы ПВТ указаны в Таблицах 9-16, при этом в случае необходимости RBV можно назначать, начиная с дозы 600 мг/сутки, постепенно увеличивая ее в зависимости от переносимости (A1) • Учитывая ограниченный объем данных по безопасности у пациентов с декомпенсированным ЦП, ожидающих ТП, необходимы регулярные клинические и лабораторные обследования (B2)
Декомпенсированный ЦП без ГЦК с показаниями к ТП (MELD >18-20)	<ul style="list-style-type: none"> • ПВТ обычно проводится после ТП, за исключением случаев, когда время ожидания ТП превышает 6 месяцев (B1)
ГЦК с показаниями к ТП	<ul style="list-style-type: none"> • Лечение следует начинать как можно раньше для того, чтобы завершить полный курс до ТП (B1) • Пациенты без ЦП или с компенсированным ЦП (Child-Pugh A) должны получать лечение до ТП согласно стандартным рекомендациям (B1)
Рецидивы после ТП	<ul style="list-style-type: none"> • Кандидаты на ПВТ (A1) • Лечение следует начинать вскоре (как правило, через 3 месяца) после ТП (A1) • Срочными показаниями к ПВТ являются: острый холестатический гепатит, наличие фиброза умеренной-высокой степени тяжести или портальная гипертензия через 1 год после трансплантации являются прогностическими факторами быстрого прогрессирования заболевания и отторжения трансплантата, а также указывают на необходимость срочного проведения ПВТ (A1) • При генотипе 1 без ЦП, с компенсированным ЦП (Child-Pugh A) или с декомпенсированным ЦП (Child-Pugh

	<p>В, С), пациенты должны получать комбинацию LDV/SOF или SOF*+DCV* в течение 12 недель вместе с RBV, без необходимости в коррекции доз иммунодепрессантов (за исключением эверолимуса) (A1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • При генотипе 2 без ЦП, с компенсированным ЦП (Child-Pugh A) или с декомпенсированным ЦП (Child-Pugh B, C), пациенты должны получать комбинацию SOF*+DCV* в течение 12 недель вместе с RBV, без необходимости в коррекции доз иммунодепрессантов (за исключением эверолимуса) (B1) • При генотипе 3 без ЦП, с компенсированным ЦП (Child-Pugh A) или с декомпенсированным ЦП (Child-Pugh B, C), пациенты должны получать комбинацию SOF*+DCV* в течение 24 недель вместе с RBV, без необходимости в коррекции доз иммунодепрессантов (за исключением эверолимуса) (B1) • У пациентов с декомпенсированным ЦП терапию RBV можно начинать с дозы 600 мг/сутки, постепенно увеличивая ее, исходя из переносимости препарата (B1). Пациенты с противопоказаниями или с плохой переносимостью RBV должны получать ПВТ в течение 24 недель (B1).
Декомпенсированный ЦП без показаний к ТП	<ul style="list-style-type: none"> • ПВТ показана в экстренном порядке (A1) • Peg-IFNα и ингибиторы протеазы противопоказаны (A1). Возможные режимы ПВТ указаны в Таблицах 9-16, при этом в случае необходимости RBV можно назначать, начиная с дозы 600 мг/сутки, постепенно увеличивая ее в зависимости от переносимости (A1) • Пациенты с противопоказаниями или с плохой переносимостью RBV должны получать ПВТ в течение 24 недель (B1).
ГЦК без показаний к ТП	<ul style="list-style-type: none"> • С учетом наличия тяжелого фиброза / ЦП показана ПВТ в соответствии со стандартными режимами (Таблицы 9-16) (B2)
Ко-инфекция ВИЧ	<ul style="list-style-type: none"> • Прогрессирование заболевания печени происходит быстрее при ко-инфекции ВГС/ВИЧ, в особенности при низком уровне CD4 клеток, в связи с чем необходимо рассмотреть возможность более раннего назначения APVT (B2) • Показания для ПВТ аналогичны таковым для пациентов с моноинфекцией ВГС (A1) • Режимы с использованием ПАПД идентичны таковым при моноинфекции ВГС (Таблицы 9-16) (A1) • При использовании интерферон-содержащих режимов сокращение сроков терапии у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа, до 24 недель не допускается (B2) • При проведении ПВТ необходимо учитывать потенциальные лекарственные взаимодействия с препаратами APVT и руководствоваться соответствующими инструкциями на предмет данных взаимодействий и возможного режима дозирования (A1)
Ко-инфекция ВГВ	<ul style="list-style-type: none"> • Пациенты с коинфекцией ВГВ должны получать те же режимы лечения, что и пациенты с моноинфекцией ВГС (B1)

	<ul style="list-style-type: none"> • При обнаружении ХГВ, в том числе, оккультного, во время ПВТ с использованием ПАПД по поводу ХГС пациентам необходимо сопутствующее лечение ВГВ-инфекции аналогами нуклеозидов / нуклеотидов (B1) • В случаях ПВТ с использованием интерферон-содержащих режимов, длительность применения Peg-IFNα должна корреспондироваться с соответствующими стандартами лечения ХГВ (48 недель) (B1)
Иммунокомплексные проявления ХГС	<ul style="list-style-type: none"> • Для лечения криоглобулинемии смешанного типа и заболевания почек, связанного с ВГС, используются стандартные режимы ПВТ (Таблицы 9-16), при этом требуется тщательный мониторинг нежелательных явлений (B1) • У пациентов с ВГС-ассоциированной лимфомой следует использовать режимы, не включающие Peg-IFNα (B1)
ХБП, гемодиализ	<ul style="list-style-type: none"> • Пациенты с ХБП легкой и средней степени тяжести (СКФ\geq30 мл/мин/1,73 м²) должны получать лечение ПАПД без коррекции доз в соответствии с общими рекомендациями (A1) • Пациенты с тяжелой ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) и пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, находящиеся на гемодиализе, должны получать лечение в специализированных центрах (B1) • Пациенты, инфицированные ВГС генотипа 1a с тяжелой ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) и пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, находящиеся на гемодиализе, которым не показана пересадка почки, должны получать лечение OMB / PAR/ RIT+DAS или комбинацией EBR/GZR* в течение 12 недель, вместе с RBV (200 мг/сутки), если исходный Hb <100 г/л (B1) • Пациенты, инфицированные ВГС генотипа 1b с тяжелой ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) и пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, находящиеся на гемодиализе, которым не показана пересадка почки, должны получать лечение OMB / PAR/ RIT+DAS или комбинацией EBR/GZR* в течение 12 недель без RBV (A1) • У пациентов, инфицированных ВГС генотипа 2 с тяжелой ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) и пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящиеся на гемодиализе, которым не показана трансплантация почки, может быть рассмотрен вопрос назначения комбинации SOF/VEL* или SOF*+DCV* без RBV в течение 12 недель в условиях экспертного центра при тщательном мониторинге (B1) • У пациентов, инфицированных ВГС генотипа 3 с тяжелой ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) и пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящиеся на гемодиализе, которым не показана трансплантация почки, может быть рассмотрен вопрос назначения комбинации SOF/VEL* или SOF*+DCV* вместе с RBV (200 мг/сутки), если исходный Hb <100 г/л или в течение 24 недель без RBV в условиях экспертного центра при тщательном мониторинге (B1) • У пациентов с ЦП и пациентов, имеющих противопоказания/непереносимость RBV, имеются

	<p>преимущества 24-недельного курса ПВТ с использованием ПАПД без RBV (B2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • При невозможности применения ПАПД и наличии неотложных показаний к ПВТ, назначение Peg-IFNα осуществляется с большой осторожностью в уменьшенных дозах (1,125 мкг/кг/нед. для Peg-IFNα 2b при СКФ 30-50 мл/мин/1,73/м²; 135 мкг/нед. для Peg-IFNα 2a и 0,75 мкг/кг/нед. для Peg-IFNα 2b при СКФ <30 мл/мин/1,73/м² и пациентов на гемодиализе); рекомендуемые дозы RBV при этом составляют 200 мг/сутки (B2) • Пациенты, получающие RBV должны регулярно и тщательно наблюдаться. В случае снижения Hb <85 г/л RBV следует отменить и по показаниям назначить эритропоэтин и/или гемотрансфузии (B1)
Реципиенты солидных органов (кроме печени)	<ul style="list-style-type: none"> • ПВТ рекомендована после трансплантации при условии, что ожидаемая продолжительность жизни реципиента превышает 1 год (A1) • ПВТ назначается в безинтерфероновых режимах в соответствии со стандартными рекомендациями (Таблицы 9-16) с учетом лекарственных взаимодействий с иммуносупрессантами (B1)
ЛУИН и лица, длительное время получающие поддерживающую заместительную терапию	<ul style="list-style-type: none"> • Решения, касающиеся выбора режима терапии и ее проведения, принимаются совместно с наркологом (B1) • Для лечения ВГС-инфекции у ЛУИН используются те же режимы, что и для лиц, не потребляющих инъекционные наркотики. Для ЛУИН не требуется проводить специальную коррекцию доз метадона и бупренорфина; однако, необходимо наблюдение за появлением признаков опиоидной токсичности, либо отказ от использования опиоидов (B1) • Опиоидная заместительная терапия не является противопоказанием к ПВТ и ТП (B1)
Гемоглобинопатии	<ul style="list-style-type: none"> • Показания к ПВТ соответствуют стандартным (A1) • ПВТ предпочтительна в режимах, не включающих Peg-IFNα и RBV в соответствии со стандартными рекомендациями (Таблицы 9-16) (B1)
Беременность	<ul style="list-style-type: none"> • 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 (A1)

* В случае регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

3.4. Мониторинг ПВТ включает динамическую оценку ее эффективности, безопасности и лекарственных взаимодействий [1,4-15].

3.4.1 Мониторинг эффективности ПВТ основывается на следующих положениях [1,4-15]:

- с целью оценки вирусологического ответа в период ПВТ, а также спустя 12-48 недель после ее окончания, осуществляется мониторинг HCV РНК с помощью ПЦР в режиме реального времени с нижним лимитом определения ≤ 15 МЕ/мл (A1);
- при невозможности проведения ПЦР в качестве альтернативы может использоваться изменение HCV core Ag (A1);
- в случае безинтерфероновых режимов на основе ПАПД вирусологический ответ оценивается перед началом лечения, между 2 и 4 неделями, в конце терапии и через 12 или 24 недели после ее окончания (Таблица 18) (A2);
- в случае интерферон-содержащих режимов 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 (Таблицы 19, 20);
- помимо вирусологического ответа, целесообразно оценивать также биохимический ответ (по динамике ФПП) и морфологический ответ (по динамике показателей непрямой эластографии, LBx).

Таблица 18. Мониторинг ПВТ с использованием ПАПД (без интерферона)

Исследования	Сроки	Комментарии
HCV РНК или (при невозможности использования ПЦР) HCV core Ag	• До начала ПВТ, между 2-4 неделями, непосредственно по окончании (8, 12, 16 или 24 недели при 8, 12, 16 или 24-недельных курсах ПВТ соответственно) и через 12 или 24 недель после окончания ПВТ (УВО 12 или УВО 24)	• В зависимости от длительности ПВТ
Оценка побочных явлений	• При каждом визите	• В зависимости от режима терапии ПВТ
Мониторинг возможных лекарственных взаимодействий	• При каждом визите	• У пациентов, получающих лечение по поводу сопутствующих или интеркуррентных заболеваний
ОАК с подсчетом тромбоцитов	• На 2 и 4 неделях и далее с 4-8-недельными интервалами	• Особенно важно при получении пациентом RBV
АЛТ (АСТ)	• На 4, 8, 12 (24) неделях во время и на 12 и 24 неделях после ПВТ	• В зависимости от длительности ПВТ
Креатинин	• На 2, 4 неделях, далее ежемесячно во время и на 12 и 24 неделях после ПВТ	• важно у пациентов, получающих SOF
Билирубин	• На 2, 4 неделях, далее ежемесячно	• важно у пациентов,

	во время и на 12 и 24 неделях после ПВТ	получающих SMV, OMB/ PAR/RIT+DAS, RBV
Другие ФПП	<ul style="list-style-type: none"> • На 4, 8, 12 (24) неделях во время и на 12 и 24 неделях после ПВТ или по показаниям 	<ul style="list-style-type: none"> • По показаниям • (альбумин, МНО, электролиты у пациентов с ЦП и т.д.)

Таблица 19. Варианты вирусологического ответа при проведении стандартной терапии ХГС

Вирусологический ответ	Определение
Быстрый вирусологический ответ (БВО)	Неопределяемый уровень HCV РНК в крови на 4 неделе лечения
Ранний вирусологический ответ (РВО) = Ранний полный вирусологический ответ	Неопределяемый уровень HCV РНК в крови на 12 неделе лечения, сохраняющийся до окончания лечения с использованием ИФН-содержащих режимов
Медленный вирусологический ответ (МВО) = Ранний неполный вирусологический ответ	Снижение уровня HCV РНК в крови более чем на $2 \log_{10}$ ниже исходного на 12-й неделе терапии с использованием ИФН-содержащих режимов, но при этом неопределяемый уровень не достигается. На 24 неделе лечения уровень HCV РНК уже не определяется и сохраняется неопределяемым до окончания лечения
Ответ по окончании терапии (ООТ)	Неопределяемый уровень HCV РНК на момент окончания терапии
Устойчивый вирусологический ответ на 12 или 24 неделе (УВО12 или УВО24)	Неопределяемый уровень HCV РНК в крови через 12 или 24 недели после окончания лечения
Нулевой ответ	Снижение уровня HCV РНК в крови менее чем на $2 \log_{10}$ на 12 неделе лечения с использованием ИФН-содержащих режимов
Частичный ответ	Снижение уровня HCV РНК в крови более чем на $2 \log_{10}$ на 12 неделе терапии с использованием ИФН-содержащих режимов, но при этом неопределяемый уровень HCV РНК не достигается как на 12, так и на 24 неделе лечения
Вирусологический прорыв	Повторное появление HCV РНК в крови после достижения неопределяемого уровня HCV РНК в любое время в процессе противовирусной терапии
Рецидив	Появление HCV РНК в крови в течение 24 недель после окончания успешного курса терапии (т.е. после достижения неопределяемого уровня HCV РНК на момент окончания лечения)

Таблица 20. Исследования для пациентов с ХГС, находящихся на ПВТ с использованием интерферон-содержащих режимов

Недели	0	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	72	96	120	144	
Оценка функций/тяжести заболевания печени	АЛТ, АСТ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	+	
	ГГТ*	+																		
	ЩФ*	+																		
	билирубин*	+																		
	МНО или ПВ*	+																		
	альбумин*	+																		
	глюкоза*	+																		
	креатинин*	+																		
	холестерин*	+																		
	K ⁺ , Na ⁺ *	(+)																		
	АФП	+					(+)			+			(+)			+	(+)	(+)	(+)	(+)
	УЗИ ОБП	+					(+)			+			(+)			+	(+)	(+)	(+)	(+)
	ЛВх/Эластометрия	+															+			
	ЭГДС	+									(+)						(+)	(+)	(+)	(+)
Оценка побочных явлений / противопоказаний, предикторов ответа на ПВТ	ОАК с подсчетом тромбоцитов	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	+	
	ОАМ																			
	осмотр глазного дна	+					+			+			+			+	+			
	ТТГ	+					+			+			+			+	+	+		
	скрининг депрессии	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	физикальный осмотр	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	тест на беременность	+																		
	ЭКГ**																			
	Рентгенография органов грудной клетки, КТ, МРТ и др. исследования***																			
	осмотры узких специалистов***																			
Оценка наличия ко-инфекций и других заболеваний печени	Полиморфизм гена ИЛ 28В****																			
	HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc	+																		
	anti-HDV (у носителей HBsAg)	+																		
	anti-HIV	+																		
	альфа 1-антитрипсин	+																		
	церулоплазмин	+																		
	Сыв. железо и ферритин/ОЖСС	+																		
ANA, AMA, IgG	+																			

* 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

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

3.4.2 Мониторинг безопасности ПВТ основывается на следующих положениях [1,4-15]:

- пациенты должны обследоваться на предмет побочных явлений ПВТ во время каждого визита (A1);
- влияние противовирусных препаратов на клинические, гематологические и биохимические показатели в случае безинтерфероновых режимов ПВТ оценивается в сроки, указанные в Таблице 18, а в случае интерферон-содержащих режимов – в сроки, указанные в Таблице 20 (A1);
- с учетом риска развития гипотиреоза при использовании интерферон-содержащих режимов ПВТ, необходимо контролировать уровень ТТГ не только во время, но и течение как минимум 2 лет после окончания лечения (B1);
- необходим контроль за соблюдением эффективной контрацепции женщинами репродуктивного возраста и/или их партнерами-мужчинами, получающими ПВТ, а, в случае использования RBV – еще не менее 6 месяцев после окончания лечения (A1).

3.4.3. Мониторинг лекарственных взаимодействий основывается на следующих положениях [1,4-15]:

- во время ПВТ необходима оценка потенциальных лекарственных взаимодействий с препаратами, назначаемыми по поводу сопутствующих заболеваний (A1) на основании утвержденных инструкций по применению, доступных он-лайн ресурсов (например, www.hep-druginteractions.org) или мобильных приложений (Hep iChart);
- перед планируемой ПВТ пациента следует информировать о риске лекарственных взаимодействий с назначаемыми по поводу сопутствующих заболеваний препаратами, и необходимости предварительной консультации перед их применением (A1);
- по возможности использование назначенных по поводу сопутствующих заболеваний препаратов, имеющих риск потенциальных взаимодействий, следует прекратить на период ХГС, либо произвести замену на альтернативные препараты, не имеющие таких взаимодействий, по согласованию с профильными специалистами (B1).

3.5. Перечень лекарственных средств

3.5.1 Перечень основных лекарственных средств, используемых на амбулаторном уровне, указан в таблице 21 [1,4-15]:

Таблица 21. Перечень основных лекарственных средств, используемых на амбулаторном уровне

МНН	Фармакотерапевтическая группа	Форма выпуска	УД	Вероятность применения
Ледипасвир/ Софосбувир	Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор NS5A/ Ненуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B Код АТХ J05AX65	Таблетки, 90 мг/400 мг	А	25%
Омбитасвир/ Паритапревир/ Ритонавир + Дасабувир	Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор белка NS5A/ Ингибитор протеазы NS3/4A/ Фармакокинетический бустер + Ненуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B. Код АТХ J05A	Таблеток набор, содержащий: Омбитасвир 12,5 мг/ Паритапревир 75 мг/ Ритонавир 50 мг + Дасабувир 250 мг	А	20%
Симепревир	Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор протеазы NS3/4A. Код АТХ J05AE14	Капсулы 150 мг	А	5%
Софосбувир	Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B Код АТХ J05AX15	Таблетки, 400 мг	А	20%
Даклатасвир*	Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор NS5A Код АТХ J05AX14	Таблетки, 60 мг	А	15%
Элбасвир/ Гразопревир*	Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор NS5A / Ингибитор протеазы NS3/4A Код АТХ J05AX68	Таблетки, 50/100 мг	А	5%
Пегилированные интерферон	Интерфероны. Код АТХ L03AB11	Раствор для инъекций 180 мкг/0,5 мл	А	10%

альфа-2а				
Пегилированны й интерферон альфа-2b	Интерфероны. Код АТХ 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	А	10%
Рибавирин	Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозиды. Код АТХ J05AB04	Капсулы/таблетки 200 мг	А	30%

- применять после регистрации на территории в РК

3.5.2 Перечень дополнительных лекарственных средств, используемых на амбулаторном уровне, указан в Таблице 22 [1,4-15]. Более подробную информацию о применении лекарственных средств см. в инструкции к применению (www.dari.kz) и на сайте Казахстанского национального лекарственного формуляра (www.knf.kz).

Таблица 22. Перечень дополнительных лекарственных средств, необходимых на амбулаторном уровне

МНН	Фармакотерапевтическая группа	Форма выпуска	Показания к применению	УД	Вероятность применения
Элтромбопаг	Антигеморрагические препараты. Витамин К и другие гемостатики. Прочие системные гемостатики. Элтромбопаг. Код АТХ В02ВХ05	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг; 25 мг	Тромбоцитопения у взрослых пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, где степень тромбоцитопении является основным фактором, препятствующим или ограничивающим проведение оптимальной терапии интерферонами	В	5 %
Урсодезоксиолевая кислота	Препарат, влияющий на функции печени КОД АТС А05АА02	Капсулы, 250 мг; 300 мг	Внутрипеченочный холестаз	А	30%
Цетиризин	Противоаллергическое средство - Н1- блокатор гистаминовых рецепторов КОД АТС R06АЕ07	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг; 10 мг	Крапивница и другие виды аллергических реакций	В	20%
Флуоксетин*	Психоаналептики. Антидепрессанты. Серотонина обратного захвата ингибиторы селективные. КОД АТС N06АВ03	Капсулы, 20 мг	Депрессия, в том числе, вызванная или усугубившаяся на фоне интерферонотерапии	А	10%

Левотирокс ин натрия	Препараты для лечения заболеваний щитовидной железы. Тиреоидное средство, КОД АТС Н03АА01	Таблетки, 25 мкг; 50 мкг; 75 мкг; 100 мкг	Гипотиреоз, включая случаи, индуцированные интерферонотерапией	А	5%
Тиамазол	Препараты для лечения заболеваний щитовидной железы. Антитиреоидные препараты. Серосодержащие производные имидазола. Тиамазол. Код АТХ Н03ВВ02	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг, 10 мг	Гипертиреоз, включая случаи, индуцированные интерферонотерапией	С	5%
Ципрофлоксацин	Антибактериальный препарат, фторхинолон КОД АТС S01AE03	Таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг; 500 мг	Бактериальные инфекции**	А	10%
Парацетамол	Другие анальгетики-антипиретики. Анилиды. Парацетамол. КОД АТС N02BE01	Таблетки, 500 мг	Гриппоподобный синдром, индуцированный интерферонотерапией	А	30%

*назначать после консультации и под наблюдением психотерапевта.

** необходимо определение чувствительности микроорганизмов, при эмпирической терапии использовать локальные данные по чувствительности микроорганизмов

3.6. Дальнейшее ведение:

3.6.1 Дальнейшее ведение пациентов, достигших УВО, основывается на следующих положениях [1,4-15]:

- пациентов необходимо проинформировать о риске повторного инфицирования в целях его снижения (A1);
- пациентам без тяжелого фиброза/ЦП, имеющим УВО, следует повторно определить HCV РНК с помощью качественного ПЦР-теста (или при невозможности проведения ПЦР – HCV core Ag) и АЛТ через 48 недель после окончания ПЦР; если уровни АЛТ в норме, и анализ на HCV РНК дал отрицательный результат, наблюдение за пациентами прекращается (A1);
- пациенты с прогрессирующим фиброзом (F3) и циррозом, у которых достигнут УВО, должны проходить скрининг на ГЦК (УЗИ и АФП) не реже, чем каждые 6 месяцев (A1);
- ведение пациентов, достигших УВО, с осложнениями ЦП осуществляется согласно соответствующему протоколу;
- достигшие УВО пациенты из групп риска, ввиду возможности реинфекции, нуждаются в ежегодном скрининге на наличие HCV RNA методом ПЦР (B2).

3.6.2 Дальнейшее ведение пациентов, не получавших лечение или у которых предыдущая терапия была неудачной, основывается на следующих положениях [1,4-15]:

- пациенты, не получавшие лечение, или у которых предыдущая терапия была неудачной, нуждаются в динамическом наблюдении (C2);
- причины, по которым пациент не получил лечение, а также причины неэффективности лечения должны быть документально зафиксированы. В случае неэффективности терапии необходимо четко документировать вариант вирусологического ответа на терапию;
- для 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) (C2);
- скрининг ГЦК должен проводиться регулярно с интервалом в 6 месяцев при ХГС без ЦП и каждые 3 месяца – в случаях ЦП (A2);
- пациенты с неудачей предшествующей ПВТ являются кандидатами для повторной терапии, согласно п. 3.2.4 настоящего протокола.

3.7. Индикаторы эффективности лечения включают [1,4-15]:

- достижение УВО;
- биохимический ответ (нормализация активности АЛТ и АСТ);
- улучшение гистологической картины, либо данных непрямой эластометрии печени.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1. Показания для плановой госпитализации включают:

- выраженную активность заболевания;

- декомпенсацию заболевания печени (включая осложнения ЦП);
- определение показаний и обследований перед ТП;
- проведение ПБП;
- начальный период ПВТ у пациентов с высоким риском развития ее осложнений;
- побочные явления в результате ПВТ (цитопении, инфекции, психоневрологические нарушения и другие побочные явления средней и тяжелой степени).

4.2. Показания для экстренной госпитализации для пациентов с тяжелым заболеванием печени (ЦП в исходе ХГС и его осложнениями) приведены в соответствующем протоколе.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ

Основные принципы, показания, противопоказания и режимы терапии соответствуют таковым на амбулаторном уровне.

5.1. Немедикаментозное лечение: смотреть пункт 3, подпункт 3.1

5.2. Медикаментозное лечение:

5.2.1 Перечень основных лекарственных средств смотреть пункт 3, подпункт 3.5.1

5.2.2 Перечень дополнительных лекарственных средств смотреть Таблицу 23. Дополнительные лекарственные средства используются для коррекции нежелательных побочных явлений противовирусных препаратов. Более подробную информацию о применении лекарственных средств смотреть в инструкции к применению (www.dari.kz) и на сайте Казахстанского национального лекарственного формуляра (www.knf.kz).

Таблица 23. Перечень дополнительных лекарственных средств, используемых на стационарном уровне

МНН	Фармакотерапевтическая группа	Форма выпуска	Показания к применению	УД	Вероятность применения
Филграстим	Стимуляторы гемопоэза (лейкопоэза) КОД АТС L03AA02	Раствор для внутривенного и подкожного введения, флаконы, 30 млн ЕД (300 мкг)	Нейтропении, включая случаи, индуцированные интерферонотерапией (абсолютное число нейтрофилов $1 \times 10^9/\text{л}$ и менее), когда другие меры по контролю нейтропении недостаточны для снижения риска бактериальных инфекций	В	10%
Эритропоэтин альфа	Стимуляторы гемопоэза (эритропоэза) КОД АТС B03XA01	Раствор для внутривенного и подкожного введения; шприц, 1000 МЕ; 2000 МЕ; 4000 МЕ; 10 000 МЕ	Симптоматическая анемия, включая случаи, индуцированные интерферонотерапией	В	10%
Эпоэтин бета	Стимуляторы гемопоэза (эритропоэза) КОД АТС B03XA01	раствор для в/в и п/к введения, шприц-тюбики, 1000 МЕ; 2000 МЕ; 10 000 МЕ	Симптоматическая анемия, включая случаи, индуцированные интерферонотерапией	В	10%
Элтромбопаг	Антигеморрагические препараты. Витамин К и другие гемостатики. Прочие системные гемостатики. Элтромбопаг. Код АТХ B02BX05	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг; 25 мг	Тромбоцитопения у взрослых пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, где степень тромбоцитопении является основным фактором, препятствующим или ограничивающим проведение	В	5 %

			оптимальной терапии интерферонами		
Урсодезокси холевая кислота	Препарат, влияющий на функции печени КОД АТС А05АА02	Капсулы, 250 мг; 300 мг	Внутрипеченочный холестазаз	А	30%
Цетиризин	Противоаллергическое средство - Н1- блокатор гистаминовых рецепторов КОД АТС R06AE07	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг; 10 мг	Крапивница и другие виды аллергических реакций	В	20%
Флуоксетин*	Психоаналептики. Антидепрессанты. Серотонина обратного захвата ингибиторы селективные. КОД АТС N06AB03	Капсулы, 20 мг	Депрессия, в том числе, вызванная или усугубившаяся на фоне интерферонотерапии	А	10%
Левотирокси н натрия	Препараты для лечения заболеваний щитовидной железы. Тиреоидное средство, КОД АТС H03AA01	Таблетки, 25 мкг; 50 мкг; 75 мкг; 100 мкг	Гипотиреоз, включая случаи, индуцированные интерферонотерапией	А	5%
Тиамазол	Препараты для лечения заболеваний щитовидной железы. Антитиреоидные препараты. Серосодержащие производные имидазола.	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг, 10 мг	Гипертиреоз, включая случаи, индуцированные интерферонотерапией	С	5%

	Тиамазол. Код АТХ N03BB02				
Ципрофлоксацин	Антибактериальный препарат, фторхинолон КОД АТС S01AE03	Таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг; 500 мг	Бактериальные инфекции**	A	10%
Ципрофлоксацин	Антибактериальный препарат, фторхинолон КОД АТС S01AE03	Раствор для инъекций, фл., 100 мл/200 мг	Бактериальные инфекции**	A	10%
Левифлоксацин	Антибактериальный препарат, фторхинолон КОД АТС J01MA12	Таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг, 500 мг	Бактериальные инфекции**	A	10%
Левифлоксацин	Антибактериальный препарат, фторхинолон КОД АТС J01MA12	Раствор для инфузий, 100 мл/500 мг	Бактериальные инфекции**	A	10%
Цефтриаксон	Антибактериальный препарат цефалоспоринового ряда КОД АТС J01DD04	Порошок для приготовления инъекционного раствора, 500 мг; 1000 мг	Бактериальные инфекции**	A	10%
Меропенем	Антибактериальный препарата Карбапенемы КОД АТС J01DH02	Порошок для приготовления инъекционного раствора, 500 мг; 1000 мг	Бактериальные инфекции**	A	10%
Парацетамол	Другие анальгетики-антипиретики. Анилиды. Парацетамол. КОД АТС N02BE01	Таблетки, 500 мг	Гриппоподобный синдром, индуцированный интерферонотерапией	A	30%

*назначать после консультации и под наблюдением психотерапевта.

** необходимо определение чувствительности микроорганизмов, при эмпирической терапии использовать локальные данные по чувствительности микроорганизмов

5.4 Хирургические вмешательства включают малоинвазивные манипуляции при осложнениях ЦП (эндоскопическое лигирование/склерозирование варикозно-расширенных вен, парциальную эмболизацию селезеночной артерии, радиочастотную абляцию и трансартериальную хемоэмболизацию ГЦК), хирургические методы коррекции портальной гипертензии, резекцию и трансплантацию печени. Показания, противопоказания и техника выполнения данных вмешательств приведены в соответствующих клинических протоколах.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных

1) Нерсесов Александр Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии РГП на ПХВ «Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней» МЗ РК, Председатель Казахской ассоциации по изучению печен, член EASL, AASLD, APASL, Алматы.

2) Калиаскарова Кульпаш Сагындыковна – доктор медицинских наук, руководитель Центра гепатологии АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», главный внештатный гастроэнтеролог, гепатолог МЗРК, член EASL, Астана.

3) Доскожаева Сауле Темирбулатовна – доктор медицинских наук, профессор, проректор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Казахского медицинского университета непрерывного образования МЗ РК, Алматы.

4) Джумабаева Алмагуль Еркеновна – магистр общественного здравоохранения, ассистент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, главный внештатный гепатолог УЗ г. Алматы, секретарь Казахской ассоциации по изучению печени, член EASL, Алматы.

5) Макалкина Лариса Геннадиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии интернатуры АО «Медицинский Университет Астана», Астана.

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты:

1) Бакулин Игорь Геннадиевич – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Президент МОО «Общество гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад», член Правления Научного общества гастроэнтерологов России, член EASL, Санкт-Петербург, РФ.

2) Кошерава Бахыт Нурғалиевна – доктор медицинских наук, профессор, проректор по клинической работе и непрерывному профессиональному развитию, Карагандинский Государственный Медицинский Университет, главный внештатный инфекционист МЗ РК, Караганда.

3) Дуйсенова Амангуль Куандыковна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой инфекционных и тропических болезней Казахского Национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, директор департамента инфектологии Казахского Национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, председатель Алматинского филиала ОО «Ассоциация врачей инфекционистов», Алматы.

6.4 Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы

- 1) WHO Guidelines on hepatitis B and C testing 2017. Publication date: February 2017. Languages: English. ISBN: 978-92-4-154998-1.
- 2) An updated dose–response meta-analysis of coffee consumption and liver cancer risk. Chengbo Yu, Qing Cao, Ping Chen, Shigui Yang, Min Deng, Yugang Wang, and Lanjuan Lib. SCIENTIFIC. 2017. RepoRts. | 6:37488 | DOI: 10.1038/srep37488.
- 3) Molecular Bases Underlying the Hepatoprotective Effects of Coffee. Federico Salomone, Fabio Galvano and Giovanni Li Volti. Nutrients 2017, 9, 85; doi:10.3390/nu9010085.
- 4) Coffee Intake Is Associated with a Lower Liver Stiffness in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Hepatitis C, and Hepatitis B. Hodge A, Lim S, Goh E, Wong O, Marsh P, Knight V, Sievert W de Courten B. Nutrients 2017, 9, 56; doi:10.3390/nu9010056.
- 5) WHO Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016. WHO publication. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf?ua=1.
- 6) EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver.
- 7) Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. The Infectious Diseases Society of America (IDSA) and American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 2016. <http://live-hcv-guidance-new.gotpantheon.com/>.
- 8) EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. Journal of Hepatology 2015; <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf>.
- 9) Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. Oluwaseun Falade-Nwulia, MBBS, MPH (*); Catalina Suarez-Cuervo, MD (*); David R. Nelson, MD; Michael W. Fried, MD; Jodi B. Segal, MD, MPH; Mark S. Sulkowski, MD. American College of Physicians 1, 2017. <http://annals.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/aim/0/ on 03/30/2017>.
- 10) Novel emerging treatments for hepatitis C infection: a fast-moving pipeline. Ara A. Kardashian, Paul J. Pockros. Ther Adv Gastroenterol, 2017, Vol. 10(2) 77 –282. DOI: 10.1177/1756283X16683875.
- 11) AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C 2014. <http://www.hcvguidelines.org/fullreport>.

- 12) AASLD-IDS A An update to the Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C 2014 <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>.
- 13) Hepatitis C in England 2017 report. Working to eliminate hepatitis C as a major public health threat. Editor Dr Helen Harris, Public Health England.
- 14) Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030. WHO publications, May 2016: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hep-elimination-by-2030-brief/en/>.
- 15) 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.
- 16) Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment Considerations from the Department of Veterans Affairs National Hepatitis C. Resource Center Program and the HIV, Hepatitis, and Related Conditions Program in the Office of Specialty. Care Services Updated: March 8, 2017
- 17) EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis, *Journal of Hepatology* 2015 vol. 63 j 237–264.