

УДК [616.36-002.12:578.891]-053.8

Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С*

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ;
 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ;
 ГУЗ г. Москвы ИКБ № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы;
 ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ;
 Институт хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава РФ;
 ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова»;
 ФГБУ «Российский Университет Дружбы Народов»;
 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»;
 ГОУ МЗ РФ «Санкт-Петербургский медицинский университет им. И.П. Павлова»;
 ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций», ФМБА;
 ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»;
 Учреждение Российской академии медицинских наук «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН»;
 ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава РФ;
 Департамент здравоохранения Тюменской области, Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Консультативно-диагностический центр»

Hepatitis C diagnostics and treatment guidelines in adults

State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Health and Social Development of Russia;
 State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Russian Federation Ministry of health and social development;
 Moscow Contagious disease hospital № 1, State healthcare department
 State educational government-financed institution of higher professional education «Pirogov Russian national research medical university»;
 Vishnevsky institute of surgery of the Russian academy of medical sciences, Ministry of health and social development of Russia;
 Federal state-funded institution Shumakov research institute of transplantology and artificial organs;
 Federal state-funded institution «Peoples' friendship university of Russia»;
 State military educational government-financed institution of higher professional education «Kirov military medical academy»;
 State educational institution «Saint Petersburg state Pavlov medical university», Ministry of health and social development of Russia;
 Federal state-funded institution «Central scientific research institute for childhood infections», Federal medical-biological agency;
 Federal budget institution of science «Central research institute of epidemiology» of the Federal service on customers' rights protection and human well-being surveillance
 Federal state-funded institution «Chumakov institute of poliomyelitis and viral encephalitis of the Russian Academy of Medical Science»;
 Federal state-funded institution «Ivanovsky institute of virology» Ministry of health and social development of Russia;
 Tyumen regional healthcare department, Tyumen region State autonomous healthcare institution «Medical diagnostic center»

* Рекомендации разработаны экспертной группой по вопросам вирусных гепатитов в соответствии с поручением министра здравоохранения Российской Федерации от 06 августа 2012 г. № 68

Рабочая группа Министерства здравоохранения РФ**Сопредседатели рабочей группы:**

В.Т. Ивашкин – профессор, академик РАМН, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, кафедра пропедевтики внутренних болезней;

Н. Д. Юшук – профессор, академик РАМН, ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии

Ответственный исполнитель:

М.В. Маевская – профессор, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, кафедра пропедевтики внутренних болезней

Рабочая группа:

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ:

кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии

Дудина Кристина Рубеновна, доктор медицинских наук, доцент
Знойко Ольга Олеговна, доктор медицинских наук, профессор
Кареткина Галина Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент
Климова Елена Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор
Максимов Семен Леонидович, доктор медицинских наук, доцент
Мартынов Юрий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор
Шухов Владимир Семенович, доктор медицинских наук, профессор

кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Маев Игорь Вениаминович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ:

кафедра пропедевтики внутренних болезней

Павлов Чавдар Савович, доктор медицинских наук, профессор
Федосына Екатерина Александровна, кандидат медицинских наук

кафедра медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии ФППОВ

Буеверов Алексей Олегович, доктор медицинских наук, профессор

ГУЗ г. Москвы ИКБ № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы

Блохина Наталья Петровна, доктор медицинских наук, профессор
Малышев Николай Александрович, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Никитин Игорь Геннадиевич, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава РФ

Чжао Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор
Андрейцева Ольга Ивановна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник

ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова»

Мойсюк Ян Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ «Российский Университет Дружбы Народов»

Кожевникова Галина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»

Жданов Константин Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор

ГОУ МЗ РФ «Санкт-Петербургский медицинский университет им. И.П. Павлова»

Рахманова Аза Гасановна, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций», ФМБА

Лобзин Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»

Чуланов Владимир Петрович, кандидат медицинских наук

Учреждение Российской академии медицинских наук «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН»

Михайлов Михаил Иванович, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава РФ

Шахгильдян Иосиф Васильевич, профессор, член-корреспондент РАМН

Департамент здравоохранения Тюменской области, Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Консультативно-диагностический центр»

Чесноков Евгений Викторович, доктор медицинских наук, профессор

Введение

К настоящему времени накоплен большой опыт ведения и лечения пациентов с гепатитом С, который положен в основу представленных Рекомендаций.

Вирус гепатита С (ВГС) был открыт более двадцати лет назад. Сегодня абсолютно очевидны серьезные проблемы, которые связаны с данной инфекцией: высокая частота формирования хронических форм, длительное бессимптомное течение, манифестация заболевания на поздних стадиях — *цирроз печени* (ЦП), четкая ассоциация с развитием *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК).

В результате проведения комплекса многоплановых профилактических мероприятий, в том числе в рамках национального приоритетного проекта в сфере здравоохранения, в Российской Федерации заболеваемость *острым гепатитом С* (ОГС) снижается, о чем свидетельствуют следующие данные: в 2011 г. она составила 1,8 на 100 тыс. населения, а в 2000 г. — 22,2 на 100 тыс. населения. Всего в 2011 г. зарегистрировано 2613 больных ОГС, протекавшим преимущественно в желтушной форме. Заболеваемость *хроническим гепатитом С* (ХГС), напротив, увеличивается: в 2011 г. она достигла 39,9 на 100 тыс. населения (в абсолютных числах — это 57 028 человек), а в 2005 г. составляла 32,0 на 100 тыс. населения. В общей структуре хронических вирусных гепатитов доля ХГС составила в 2012 г. 74,4%. Кроме того, заслуживает внимания, что в 2011 г. в ряде регионов, согласно официальной статистике, число лиц с наличием в крови антител к ВГС среди беременных женщин выросло в 3–5 раз по сравнению с 2000–2001 гг. Обращает внимание, что среди регистрируемых в последние годы случаев хронического гепатита С половина приходится на лиц моложе 40 лет [19, 27–29].

Известно, что вирус гепатита С имеет 6 генотипов и большое число подтипов. В РФ распространены по убывающей частоте генотипы 1, 3, 2. Среди подтипов чаще выявляется 1в, чем 1а, что аналогично европейской популяции, а также 3а. Генотипы 4–6 почти не встречаются в российской популяции.

В структуре гепатита С отмечено увеличение числа больных с генотипом 3а. Выявлена значительная частота сочетания гепатита С с гепатитом В. Маркеры *вируса гепатита В* (ВГВ) обнаруживаются у пациентов с ХГС в 22% случаев, что делает обоснованной целесообразность вакцинации больных хроническим гепатитом С против вируса гепатита В.

Установлена низкая частота перинатальной передачи ВГС от матерей с хроническим гепатитом С родившимся у них детям (3,5%), в то время как у женщин с сочетанием хронического гепати-

та С с ВИЧ-инфекцией перинатальная передача ВГС составила 14–16% [5–7, 21, 22, 24–26, 31].

Настоящие рекомендации служат руководством для практикующих врачей, осуществляющих ведение и лечение пациентов с гепатитом С на разных стадиях заболевания и подлежат регулярному пересмотру в соответствии с новыми данными научных исследований в этой области.

Рекомендации включают в себя следующие разделы: скрининг и диагностика гепатита С, хронический гепатит С (В18.2) — общие сведения, показания к противовирусной терапии, противовирусное лечение и правила наблюдения за пациентами в этот период, острый гепатит С (В17.1), лечение отдельных групп пациентов.

Рекомендации сопровождаются пояснениями об уровне доказательности отдельных положений согласно правилам, которые были использованы в аналогичном документе Европейской ассоциации по изучению печени [33] — табл. 1.

Скрининг на гепатит С

Кому рекомендуется скрининговое обследование на гепатит С (A1)

1. Беременные женщины (в I и III триместрах беременности).
2. Реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей (при подозрении на инфицирование ВГС и в течение 6 мес после переливания компонентов крови).
3. Персонал медицинских организаций (при приеме на работу и далее 1 раз в год, дополнительно — по показаниям).
4. Пациенты центров и отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно-сосудистой и легочной хирургии, гематологии (при поступлении и при необходимости по клиническим и эпидемиологическим показаниям).
5. Пациенты перед поступлением на плановые хирургические вмешательства, перед проведением химиотерапии (не ранее 30 дней до поступления или начала терапии).
6. Больные с хроническими заболеваниями, в том числе с поражением печени (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования, дополнительно — по показаниям).
7. Пациенты наркологических и кожно-венерологических диспансеров, кабинетов, стационаров, включая больных дерматомикозами и чесоткой (при постановке на учет и далее не реже 1 раза в год, дополнительно — по показаниям).
8. Опекаемые и персонал учреждений с круглосуточным пребыванием детей или взрослых (при поступлении и далее не реже 1 раза в год, дополнительно — по показаниям).
9. Контактные лица в очагах острого и хронического гепатита С (не реже 1 раза в год; через

Таблица 1

Уровни доказательности приводимых научных утверждений

Уровень доказательности	Пояснения	Обозначение
Высокий	Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение	A
Средний	Дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения	B
Низкий	Дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении	C
Рекомендации:		
высокой силы	Основаны на проведении высококачественных исследований	1
слабой силы	Основаны на исследованиях, отражающих различные мнения, рекомендации соответственно выглядят как менее четкие и определенные	2

6 месяцев после разобщения или выздоровления (смерти) больного ХГС);

10. Лица, относящиеся к группам риска по заражению ВГС (при выявлении факторов риска):

– потребители инъекционных наркотиков и их половые партнеры;

– лица, оказывающие услуги сексуального характера, и их половые партнеры;

– мужчины, практикующие секс с мужчинами;

– лица с большим количеством случайных половых партнеров.

11. Лица, находящиеся в местах лишения свободы (при поступлении в учреждение, дополнительно – по показаниям).

12. Доноры крови (ее компонентов), органов и тканей, спермы (при каждой донации или каждом взятии донорского материала).

13. Дети до 12 мес, рожденные от инфицированных ВГС матерей, в возрасте 2, 6 (при отсутствии РНК ВГС в возрасте 2 мес) и 12 мес.

14. Больные с иммунодефицитом (больные с онкологическими заболеваниями, пациенты на гемодиализе, пациенты, находящиеся на лечении иммунодепрессантами, и др.)

15. Больные, имеющие заболевание печени неясной этиологии (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования) [19, 33, 34].

Диагностика гепатита С

Для диагностики гепатита С и мониторинга пациентов с гепатитом С используются следующие лабораторные методики (A1):

1) серологические – определение специфических антител к вирусу гепатита С класса IgG или суммарных IgG и IgM (анти-ВГС) иммунохимическими методами – *иммуноферментный анализ* (ИФА), иммунохемилюминесценция, иммуноблоттинг и др. Диагностика проводится с использованием скрининговых и подтверждающих наборов реагентов. В подтверждающем тесте, как правило, проводится определение антител к

индивидуальным белкам ВГС-core, NS3, NS4, NS5 методом ИФА или иммуноблоттинга;

2) молекулярные – в диагностике гепатита С используются качественные тесты, позволяющие выявить РНК ВГС; количественные тесты, используемые для определения вирусной нагрузки, и генотипирующие тесты, позволяющие определить генотип (субтип) ВГС. Основным молекулярно-биологическим методом, используемым в современной диагностике, является *полимеразная цепная реакция* (ПЦР), в том числе ПЦР с гибридно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени, которая используется для проведения качественных и количественных тестов;

3) генотипирование ВГС – выполняется всем больным до начала *противовирусной терапии* (ПВТ) в целях планирования ее продолжительности и эффективности, в отдельных случаях – для расчета дозы противовирусных препаратов;

4) определение генотипа пациента по совокупности аллельных вариантов однонуклеотидных полиморфизмов rs12979860 и rs8099917 в гене *интерлейкина-28В* (ИЛ28В), который, по данным проведенных исследований для пациентов с генотипом 1 ВГС, служит надежным предиктором достижения *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) на фоне проведения двойной и тройной ПВТ.

Исследование анти-ВГС в сыворотке крови должно выполняться лицам из перечисленных групп риска, а также пациентам с предполагаемым диагнозом острого или хронического гепатита С.

В тех случаях, когда в сыворотке крови обнаруживаются анти-ВГС (В1) и/или большим планируется противовирусное лечение, необходимо исследование РНК ВГС высокочувствительным методом (рекомендованная диагностическая чувствительность качественного исследования – 50 МЕ/мл и выше) (A1). Этот тест целесообразно выполнять пациентам с заболеванием печени

неуточненной этиологии, даже при отрицательном результате на анти-ВГС, а также пациентам с иммунодефицитом либо получающим иммуносупрессивную терапию [13, 30, 33, 34].

Определение полиморфизма гена интерлейкина-28В. В последние годы доказана эффективность исследования полиморфизма гена ИЛ28В в качестве предиктора достижения УВО как при использовании двойной терапии *пегилированным интерфероном/рибавирином* (ПЭГ-ИФН/РБВ), так и при проведении тройной терапии с включением ингибиторов протеазы у пациентов с 1-м генотипом ВГС. Ген ИЛ28В, кодирующий интерферон λ 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 кого инфекция приобрела хроническое течение. Среди больных ХГС с генотипом 1 европеоидной расы, леченных ПЭГ-ИФН/РБВ и имеющих генотипы СС, СТ и ТТ, УВО 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. Это служит основанием для включения рассматриваемого теста в план обследования пациентов перед назначением ПВТ при генотипе 1 ВГС. Кроме того, результат анализа в гене ИЛ28В полезен в отборе больных для назначения двойной схемы ПВТ с включением ПЭГ-ИФН/РБВ или тройной схемы с использованием ингибитора протеазы.

В России в одном из исследований [12] получены аналогичные данные о влиянии полиморфизма гена ИЛ28В у пациентов с ХГС, инфицированных 1-м генотипом ВГС, на результаты лечения стандартным интерфероном/рибавирином. Это дает основание рассматривать в случае необходимости (ограниченный экономический ресурс, показания для незамедлительного начала терапии) возможность проведения лечения стандартным интерфероном/рибавирином пациентов молодого возраста с 1-м генотипом ВГС при условии выявления генотипа СС (полиморфизм rs12979860) гена ИЛ28В, низкой вирусной нагрузки, отсутствии сопутствующих заболеваний/состояний, определяющих снижение эффективности ПВТ, — ожирение, инсулинорезистентность, стеатоз, фиброз печени 3-й или 4-й стадии (С2).

Пункционная биопсия печени (ПБП). Этот широкодоступный и безопасный метод дает возможность установить локализацию и распро-

страненность фибротических и некровоспалительных изменений печени. Результаты исследования легко интерпретируются и поддаются полуколичественной оценке. ПБП проводится в динамике с целью определения прогрессирования поражения печени при ХГС. Это единственный доступный метод, позволяющий оценить вклад сопутствующих заболеваний (стеатогепатит, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и т. д.) в патологический процесс и их влияние на течение болезни и эффективность лечения. Необходимо помнить ряд ограничений при проведении ПБП, в частности имеют значение опыт врача, осуществляющего пункцию, и морфолога, оценивающего выявленные изменения, малый объем образцов ткани печени, инвазивность и дискомфорт для пациентов, риск развития осложнений.

ПБП, являясь «золотым стандартом» диагностики хронических гепатитов, требует строгого соблюдения правил ее выполнения в условиях специализированных отделений.

1. Перед проведением процедуры необходимо четко сформулировать показания к ее выполнению. Объем и качество полученной информации должны оправдывать потенциальный риск, который может быть нанесен здоровью пациента.

2. Всем больным предварительно должно быть выполнено УЗИ брюшной полости. Данное исследование позволяет выявить анатомический вариант строения печени и наличие очаговых образований в паренхиме, что может потребовать проведения биопсии под визуальным контролем.

3. За неделю перед проведением пункции необходимо определить количество тромбоцитов и *протромбиновое время* — ПВ (*протромбиновый индекс* — ПИ):

- если количество тромбоцитов >90 тыс./ 1 мм^3 , то процедуру можно выполнить рутинным способом (чрескожная слепая биопсия печени);
- если оно менее указанного числа, решение принимается в индивидуальном порядке, после взвешивания пользы/риска от планируемой манипуляции;
- если ПВ удлинено менее чем на 3 с в сравнении с контрольным значением (предоставляется лабораторией, в которой выполняется исследование образца крови), ПИ не менее 70%, активированное частичное тромбопластиновое время не превышает 1,5 от верхнего значения нормы, биопсию можно выполнять чрескожным доступом. Во всех других случаях решение принимается на индивидуальной основе с учетом пользы/риска от планируемой манипуляции. Пациентам с гипокоагуляцией или низким количеством тромбоцитов при необходимости проводится заместительная терапия.

Таблица 2

Морфологическая диагностика степени некрвоспалительной активности гепатита

Гистологический диагноз ХГ	METAVIR	Knodell (IV)	Ishak
Минимальная активность	A1	0–3	0–3
Слабовыраженная активность	A1	4–5	4–6
Умеренная активность	A2	6–9	7–9
Выраженная активность	A3	10–12	10–15
Выраженная активность с мостовидными некрозами	A3	13–18	16–18

Таблица 3

Морфологическая диагностика стадии заболевания печени (выраженности фиброза)

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

Примечание. В последние годы для определения стадии заболевания печени чаще применяется шкала METAVIR.

▲ Показание к лечению ХГС

4. Перед процедурой необходимо подписать информированное согласие пациента, в котором в доступной форме описана методика исследования и возможные осложнения.

5. Во время выполнения биопсии врач и пациент должны быть в постоянном контакте. Больной должен четко и своевременно выполнять поступающие от врача команды. При его повышенной возбудимости и отсутствии признаков печеночной недостаточности возможно назначение седативных препаратов.

6. Иглу для биопсии целесообразно выбирать с учетом личного опыта оператора. В повседневной деятельности удобны в применении иглы Менгини и иглы типа Tru-cut.

7. Врачи, практические навыки которых не превышает 20 манипуляций, выполняют биопсию в присутствии и под контролем более опытного коллеги в условиях специализированного гепатологического центра.

8. В случае «пустой» биопсии (не удается получить ткань или ее количества недостаточно для морфологического исследования), особенно у больных с выраженным фиброзом или циррозом, возможно одномоментное проведение повторного забора, что не сопровождается увеличением риска осложнений.

9. Активное наблюдение пациентов в течение 8 ч и первой ночи после манипуляции должно проводиться в условиях медицинского учреждения согласно правилам его внутреннего распорядка.

Результаты ПБП оцениваются с применением полуколичественных шкал описания степени некрвоспалительных изменений и стадии фиброза в ткани печени (Knodell, Ishak, METAVIR и т. д.) – табл. 2 и 3 [9, 18, 33, 34].

Неинвазивная диагностика фиброза. В исследованиях, проведенных за рубежом и в России, доказана диагностическая точность эластографии (эластометрии) и лабораторных тестов крови – ФиброТеста и ФиброМетра V в неинвазивной оценке стадий фиброза печени [9, 16–18, 32, 34, 42]. Комбинация эластометрии и лабораторных тестов повышает точность оценки стадии фиброза.

Эластометрия проводится на аппарате «FibroScan» и позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и их последующего компьютерного анализа. Применение эластометрии возможно на всех стадиях фиброза (F0–F4).

К преимуществам метода относятся:

- неинвазивность;
- воспроизводимость;
- больший, чем при биопсии (в 100–200 раз), оцениваемый объем ткани печени;
- быстрота и удобство применения (обследование занимает в среднем 5 мин);
- немедленный ответ;
- оценка эффективности терапии;
- возможность обследования детей.

Интерпретация результатов эластометрии затруднена в случаях:

- избыточной массы тела (ИМТ > 35 кг/м²);
- выраженного стеатоза печени;
- значительной активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) – выше верхней границы нормы в 3 и более раз.

Критерии успешного результата исследования:

- интерквартильный коэффициент (IQR) не более 30% показателя эластичности;
- не менее 10 достоверных измерений в одной точке исследования;
- не менее 60% успешных измерений.

ФиброТест (компонент диагностической панели Фибро-АктиТест и ФиброМакс) включает 5 не коррелирующих между собой биохимических показателей: α -2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, γ -глутамилтранспептидазу (ГГТП) и общий билирубин, которые позволяют оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. С его помощью можно дифференцировать фиброз (F1–F3) от цирроза печени (F4).

Интерпретация результатов ФиброТеста затруднена в случаях:

- остро го гепатита любой этиологии;
- внепеченочного холестаза (рак поджелудочной железы, холедохолитиаз);
- остро го гемолиза;
- доброкачественной гипербилирубинемии;
- остро го воспалительного заболевания;
- после трансплантации печени.

ФиброМетр (компонент диагностической панели ФиброМетр V) включает 5 показателей биохимического и клинического анализов крови – альфа-2-макроглобулин, ГГТП, мочевины, протромбиновый индекс (%), тромбоциты, позволяющие оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции.

ФиброМетр позволяет дифференцировать умеренный фиброз (F1–F2) от выраженного фиброза (F3) и от цирроза печени (F4) у пациентов с ХГС.

Интерпретация результатов ФиброМетра затруднена:

- у детей до 18 лет;
- при остро м гепатите любой этиологии;
- в период лечения заболевания печени (допускается только для динамического наблюдения);
- при почечной недостаточности;
- при беременности.

Хронический гепатит С (B18.2)

Хронический гепатит С – хроническое заболевание печени, продолжающееся более 6 мес, в основе которого лежит инфицирование и поражение печени вирусом гепатита С, морфологически манифестирующее некротическими, воспалитель-

ными и фибротическими изменениями печеночной ткани различной степени тяжести.

Естественное течение ВГС-инфекции

Вирус гепатита С – одна из наиболее частых причин хронических заболеваний печени. Диапазон исходов ВГС-инфекции широк и колеблется от минимального до тяжелого поражения органа, включая развитие ЦП и ГЦК.

Выделен ряд факторов, которые могут оказывать отрицательное влияние на естественное течение гепатита С: возраст старше 40 лет к моменту инфицирования, мужской пол, раса (не европейская), злоупотребление алкоголем, ожирение, нарушение обмена железа, метаболический синдром.

Через 20–30 лет после инфицирования вирусом гепатита С вероятность развития ЦП колеблется от 4 до 45%. Прогрессирование фиброза печени имеет не линейный характер и длится, как правило, в течение 20–40 лет от момента инфицирования. У части больных этот процесс протекает чрезвычайно медленно (см. приложение 1).

Диагностика хронического гепатита С (A1)

Диагностический процесс предусматривает:

1. Определение анти-ВГС (скрининговый тест) в крови.

2. Исследование в крови РНК ВГС качественным (определяется ее наличие) и количественным (измеряется уровень вирусемии) методами. Специфичность используемых тестов достигает 98–99%. Современные доступные диагностические тест-системы позволяют определять РНК ВГС в количестве более 50 МЕ/мл. Во время противовирусного лечения желательно проводить анализы в одной и той же лаборатории.

3. Определение генотипа ВГС – общепринятая практика, поскольку от результата этого исследования зависит выбор противовирусных препаратов и продолжительность терапии.

Если РНК ВГС в крови находят на протяжении более 6 мес, то можно говорить о хроническом гепатите С. В том случае, если у пациента зарегистрирован положительный тест на анти-ВГС, но РНК ВГС обнаружить не удастся, оснований для диагноза ХГС недостаточно. Кроме того, нужно помнить о необходимости дифференциальной диагностики ХГС с ОГС, который в 80% случаев протекает в безжелтушной форме. РНК ВГС может определяться в крови уже через 2 нед от момента заражения, еще до появления анти-ВГС; последние могут не выявляться в течение первых 8–12 нед. Дифференциальный диагноз ОГС и ХГС обязательно должен включать анализ клинических, биохимических и эпидемиологических показателей (симптомы интоксикации и появление желтухи, высокий уровень АлАТ и АсАТ, особенно в сочетании с данными о недавнем

переливании крови, инъекционном введении наркотических средств или других факторах риска инфицирования). Следует помнить, что анти-ВГС и РНК ВГС могут выявляться в крови в различных сочетаниях, и это требует дополнительной оценки клинических данных (табл. 4).

Для формирования окончательного диагноза целесообразно, особенно при выявлении только одного из двух маркёров ХГС, проводить повторное тестирование анти-ВГС и РНК ВГС.

Нередко ХГС протекает с нормальными показателями активности АлАТ и АсАТ, риск прогрессирования заболевания печени у таких лиц представляется низким. Вместе с тем приблизительно у 25% из них при проведении биопсии печени определяются признаки фиброза. Если у больного ХГС регистрируются постоянно повышенные уровни АлАТ и АсАТ, то риск прогрессирования заболевания и развития его осложнений (в первую очередь цирроза) существенно выше [8, 31, 33, 34].

Данные, полученные при пункционной биопсии печени, позволяют определить стадию заболевания (выраженность фиброза), что имеет решающее значение в выборе лечебной тактики — принятии решения о проведении ПВТ или динамическом наблюдении за пациентом. Кроме того, при гистологическом исследовании определяется активность заболевания, а также могут быть обнаружены морфологические признаки, потенциально влияющие на течение ХГС (стеатоз, избыточное накопление железа и т. д.). Как и всякий инвазивный метод, ПБП, являясь «золотым стандартом» диагностики хронических гепатитов, требует исполнения правил ее прове-

дения в специализированных учреждениях и квалифицированного персонала для интерпретации полученных результатов с использованием полуколичественных шкал Knodell, Ishak, METAVIR (см. табл. 2 и 3).

Пункционная биопсия печени при хроническом гепатите С проводится с целью:

- определения стадии заболевания и прогноза в отсутствие противовирусного лечения, вне зависимости от генотипа ВГС;
- решения вопроса о назначении ПВТ, преимущественно пациентам с 1-м генотипом ВГС.

Не обязательно выполнять ее в следующих случаях (решение принимает врач на индивидуальной основе):

- больным с генотипами 2 и 3, так как при ПВТ более чем в 70–80% можно достичь элиминации ВГС;
- пациентам с генотипом 1 при выраженной стойкой мотивации к лечению.

В последние годы в клиническую практику внедрены неинвазивные методы оценки фиброза, прежде всего эластометрия. Информативность этих методов зависит от соблюдения правил их выполнения, рассмотренных выше. Комбинация эластометрии с применением сывороточных маркёров фиброза повышает информативность результата.

Противовирусное лечение хронического гепатита С

Решение о назначении ПВТ должно быть индивидуализировано и основано на степени поражения печени (стадии заболевания), анализе

Таблица 4

Сочетания маркёров вируса гепатита С в различных клинических ситуациях

Клиническая ситуация	Анти-ВГС	РНК ВГС
Острый гепатит С при указаниях на известный риск инфицирования в недавнем времени Хронический гепатит С (если РНК ВГС персистирует в сыворотке крови более 6 мес)	+	+
Острый гепатит С в период клиренса РНК ВГС Ложнопозитивные или ложнонегативные результаты исследования Разрешение острого гепатита С (для подтверждения разрешения показано повторное исследование РНК ВГС через 6 мес в течение 2 лет) Пациенты с ОГС либо ХГС в анамнезе, которым была проведена успешная противовирусная терапия	+	—
Ранняя стадия острого гепатита С (до синтеза анти-ВГС) Хроническая ВГС-инфекция у пациентов с иммуносупрессией Ложноположительный результат на РНК ВГС (встречается редко). Во всех случаях рекомендуется повторное исследование анти-ВГС и РНК ВГС через 6 мес	—	+
Отсутствие у пациента инфицирования вирусом гепатита С	—	—

наличия сопутствующих заболеваний, вероятности успеха и потенциальных рисках развития нежелательных эффектов, готовности пациента начать лечение. Причинная связь между заболеванием печени и инфекцией ВГС должна быть доказана.

Перед началом ПВТ необходимо оценить тяжесть поражения печени (стадию заболевания) и базовые вирусологические параметры (уровень вирусной нагрузки, генотип ВГС). Особого внимания требует стадия цирроза, поскольку жизненный прогноз и вероятность ответа на противовирусное лечение у больных ЦП существенно отличаются от таковых у пациентов без ЦП. В связи с тем что заболевание печени может прогрессировать у лиц с постоянно нормальным уровнем АЛАТ, оценка тяжести поражения печени должна проводиться без учета этого показателя.

Показания к проведению противовирусной терапии [11, 16, 30, 34, 35]. В настоящее время установить индивидуальный риск развития прогрессирующего заболевания печени невозможно, поэтому все пациенты с хроническим течением патологического процесса (при компенсированной функции печени), этиологически связанным с ВГС, ранее не получавшие лечения, независимо от исходной биохимической активности АЛАТ, АсАТ, должны рассматриваться как кандидаты для проведения ПВТ (А2).

Современные рекомендации определяют лишь сроки ее начала в зависимости от степени морфологических изменений в ткани печени (стадии фиброза), а именно: можно или нельзя в настоящий момент отложить назначение противовирусного лечения. Так, пациентам с выраженным фиброзом (METAVIR F3–F4) требуется незамедлительно приступить к ПВТ, с умеренным фиброзом (METAVIR F2) — начать лечение очень желательно (B2), при менее выраженном фиброзе показания определяются индивидуально.

Цель терапии — улучшение качества и продолжительности жизни больных ХГС (предупреждение прогрессирования заболевания в ЦП и ГЦК, что может быть достигнуто только при эрадикации вируса). В клинической практике это соответствует *устойчивому вирусологическому ответу* (УВО). УВО означает отсутствие РНК ВГС в сыворотке крови через 24 нед после окончания терапии.

После достижения устойчивого клиренса РНК ВГС прогрессирование фиброза прекращается, что исключает развитие цирроза. Фиброз на доцирротической стадии (METAVIR ≤F3) может регрессировать. Риск формирования ГЦК устраняется при отсутствии цирроза, при его наличии снижается, но не исчезает полностью.

Двойная терапия (ПЭГ-ИФН- α -2а или α -2b в сочетании с РБВ)

Для оценки эффективности и, возможно, последующей модификации ПВТ используется определение РНК ВГС после 4, 12, 24 нед лечения, а также через 24 нед после его окончания. Для характеристики вирусологического ответа может быть использована следующая терминология.

Быстрый вирусологический ответ (БВО)* — отрицательный тест на РНК ВГС в крови после 4-й недели терапии, сохраняющийся до ее завершения.

Ранний вирусологический ответ (РВО) — отрицательный тест на РНК ВГС после 12-й недели терапии, сохраняющийся до ее окончания.

Медленный вирусологический ответ (МВО) — снижение уровня РНК ВГС на 2 lg (в 100 раз) ниже исходного показателя после 12-й недели лечения, но отрицательный тест через 24 нед, сохраняющийся до окончания терапии.

Отсутствие ответа на лечение — после 12-й недели терапии уровень РНК ВГС снизился менее чем на 2 lg МЕ/мл (менее чем в 100 раз) от исходного значения.

Частичный ответ — уровень РНК ВГС после 12-й недели лечения снизился более чем на 2 lg МЕ/мл от исходного, но РНК ВГС определяется и на 12-й, и на 24-й неделе терапии.

Вирусологический прорыв — повторное появление РНК ВГС в крови после достижения вирусологического ответа в любое время в процессе противовирусного лечения.

Рецидив заболевания — появление РНК ВГС в крови после окончания успешного курса терапии (достижение неопределяемого уровня РНК ВГС на момент окончания лечения).

Устойчивый вирусологический ответ — неопределяемый уровень РНК ВГС через 24 нед после завершения терапии (А1).

Предикторы благоприятного ответа на противовирусное лечение:

- генотип вируса не 1;
- вариант полиморфизма гена IL28 (генотип CC rs12979860) для больных с 1-м генотипом ВГС;
- вирусная нагрузка менее 400 000 МЕ/мл;
- женский пол;
- возраст моложе 40 лет;
- раса европейская;
- масса тела менее 75 кг;
- отсутствие резистентности к инсулину;
- повышенная активность сывороточных аминотрансфераз;

* Здесь и далее — определение ответа и количественную оценку РНК ВГС следует проводить с помощью чувствительного метода (нижний предел обнаружения не более 50 МЕ/мл), а уровни РНК ВГС выражать в МЕ/мл (С1).

Таблица 5

Длительность противовирусного лечения при генотипах 1 и 4 в соответствии с принципом «терапия согласно вирусологическому ответу»

Результат лечения	Длительность лечения
Быстрый вирусологический ответ	24 нед (при исходно низкой вирусной нагрузке, отсутствии неблагоприятных факторов прогноза УВО) 48 нед (при исходно высокой вирусной нагрузке и наличии факторов, снижающих прогнозируемую эффективность лечения)
Ранний вирусологический ответ	48 нед
Медленный вирусологический ответ	72 нед
Отсутствие ответа / частичный ответ	Прекращение терапии

Таблица 6

Длительность противовирусного лечения при генотипах 2 и 3 в соответствии с принципом «терапия согласно вирусологическому ответу»

Результат лечения	Длительность лечения
Быстрый вирусологический ответ	12–16 нед (при исходно низкой вирусной нагрузке, в отсутствие негативных прогностических факторов) 24 нед (при исходно высокой вирусной нагрузке)
Ранний вирусологический ответ	48 нед
Медленный вирусологический ответ	72 нед
Отсутствие ответа / частичный ответ	Прекращение терапии

- отсутствие выраженного фиброза или цирроза, по данным морфологического исследования печени или неинвазивной диагностики фиброза.

Стандартные схемы противовирусной терапии**

Пегилированный интерферон α -2a или α -2b в сочетании с рибавирином рассматриваются в качестве терапии первой линии у пациентов с ХГС. Инъекции ПЭГ-ИФН- α проводятся один раз в неделю подкожно, в то время как рибавирин назначается ежедневно перорально. Схема дозирования: ПЭГ-ИФН- α -2a – 180 мкг/нед, ПЭГ-ИФН- α -2b – из расчета 1,5 мкг/кг массы тела/нед.

Рибавирин пациентам с генотипами 1, 4–6 (генотипы 4–6 практически не встречаются в РФ), а также с генотипами 2–3 назначают в дозе 15 мг на 1 кг массы тела в сутки при наличии факторов, снижающих прогнозируемую эффективность терапии (например, инсулинорезистентность, тяжелый фиброз и т. п.). У больных с генотипами 2–3 при отсутствии факторов, снижающих прогнозируемую эффективность лечения, а также с ИМТ <25 кг/м² рибавирин может применяться в фиксированной дозе 800 мг/сут.

** Здесь и далее фармакотерапевтические характеристики указанных в Рекомендациях лекарственных средств см. в Инструкции производителя.

Длительность терапии определяется генотипом: при генотипах 1 и 4 она составляет 48 нед, генотипах 2 и 3 – 24 нед. Однако в соответствии с современными рекомендациями по ведению и лечению больных ХГС с использованием принципов «терапии согласно вирусологическому ответу» (Response Guide Therapy) сроки стандартного лечения могут быть изменены (табл. 5 и 6).

Исследования, которые необходимо выполнить пациентам до начала ПВТ

Помимо вирусологических тестов (определение уровня РНК ВГС, генотипа вируса), определения стадии заболевания печени (выполнение биопсии или применение методов неинвазивной диагностики фиброза) пациент – кандидат для проведения ПВТ должен быть обследован для исключения сопутствующих заболеваний, с тем чтобы обеспечить максимальную эффективность и безопасность проводимого лечения (табл. 7).

Наблюдение за пациентами в процессе противовирусного лечения (A1)

Наблюдение за пациентами в процессе ПВТ включает в себя два аспекта: эффективность проводимой терапии и ее безопасность (контроль за развитием нежелательных явлений).

Таблица 7

План обследования пациента перед началом противовирусного лечения

История заболевания (для пациентов с опытом ПВТ тщательный анализ ответа на нее)
Наследственность и вредные привычки (история употребления алкоголя)
Физикальное исследование
Молекулярные и иммунохимические тесты:
анти-ВГС
РНК ВГС (количественный тест) – исходный уровень
генотип ВГС
HBsAg (поверхностный антиген вируса гепатита В)
анти-ВГД (антитела к вирусу гепатита D; исследуются в тех случаях, когда определяется HBsAg)
анти-ВИЧ (антитела к вирусу иммунодефицита человека)
Генетические исследования при инфицировании 1-м генотипом ВГС – анализ варианта полиморфизма гена ИЛ28
Клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы (абсолютное количество нейтрофилов) и определением числа тромбоцитов
Биохимические показатели сыворотки крови:
Na ⁺
K ⁺
АлАТ
АсАТ
ГГТП
щелочная фосфатаза
общий билирубин и его фракции
глюкоза
креатинин
альбумин (оценка функции печени)
Протромбиновый индекс или протромбиновое время, или международное нормализованное отношение (оценка функции печени)
γ-глобулины (скрининг аутоиммунного гепатита)
IgG (скрининг аутоиммунного гепатита)
α-глобулины (скрининг α1-антитрипсина)
процент насыщения трансферрина железом и ферритин (скрининг синдрома перегрузки железом)
целулоплазмин (скрининг болезни Вильсона)
Общий анализ мочи
Исследование кала на скрытую кровь
Оценка стадии заболевания печени (выраженности фиброза) – пункционная биопсия или неинвазивная диагностика фиброза
Рентгенологическое исследование легких
ЭКГ
УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (исключить очаговые образования в печени, признаки портальной гипертензии, сопутствующую патологию)
Осмотр офтальмологом (в том числе исследование глазного дна) с учетом возможных побочных действий противовирусных препаратов
АФП (α-фетопротеин)
ТТГ (тиреотропный гормон)
ЭГДС (по показаниям, особое значение исследование имеет у больных ЦП для выявления и/или определения состояния вен пищевода и/или желудка)
Заполнение шкалы Бека (скрининговый тест для выявления депрессии) – см. приложение 2

Эффективность проводимой ПВТ. РНК ВГС необходимо исследовать через 4 нед от начала лечения (быстрый вирусологический ответ); через 12 нед (ранний вирусологический ответ); через 24 нед (медленный вирусологический ответ); на момент окончания терапии и через 24 нед после ее завершения (устойчивый вирусологический ответ).

Параллельно с РНК ВГС в те же временные точки у больного исследуется АЛАТ с целью определения биохимического ответа.

Для **контроля за нежелательными эффектами ПВТ** требуется соблюдать график посещения врача: спустя 2 и 4 нед от начала лечения, далее один раз в 4 нед до окончания терапии и через 24 нед после ее завершения. В случае необходимости пациент может посещать врача чаще, что решается индивидуально. Во время каждого посещения необходимо расспросить и осмотреть больного с целью выявления нежелательных явлений (гриппоподобный синдром, кожные элементы — сыпь, гиперемия в местах инъекций интерферона и т. д.). При каждом плановом посещении врача пациент должен заполнять шкалу Бека с целью контроля за возможностью развития депрессии.

Контрольные клинические анализы крови с подсчетом абсолютного числа нейтрофилов, определением уровня гемоглобина, количества эритроцитов и тромбоцитов необходимо выполнять через 2 и 4 нед от начала ПВТ, затем один раз в 4 нед до ее окончания, поскольку наиболее частыми гематологическими побочными действиями проводимого лечения служат нейтропения, анемия и тромбоцитопения.

В период ПВТ пациенту необходимо исследовать также уровень ТТГ и свободного тироксина каждые 3 мес.

В ходе лечения и последующие 24 нед наблюдения пациенты в связи с возможными тератогенными свойствами рибавирина должны соблюдать контрацепцию двумя методами, один из которых барьерный.

Коррекция дозы/прекращение терапии при использовании двойной схемы ПВТ

В настоящее время четко определены показания для изменения дозы препаратов и прекращения лечения вследствие ожидаемых побочных реакций (нежелательных явлений). Так, **уменьшать дозу пегилированного интерферона** необходимо при развитии следующих побочных эффектов:

- депрессия;
- уменьшение абсолютного числа нейтрофилов ниже $750/\text{мм}^3$;
- снижение числа тромбоцитов до уровня менее $50\,000/\text{мм}^3$.

Дозу рекомендуется снижать ступенчато: для ПЭГ-ИФН- α -2а 180 — 135 — 90 мкг/нед, для ПЭГ-ИФН- α -2б 1,5 — 1,0 — 0,5 мг/кг/нед.

Выявление депрессии средней степени тяжести (16–19 баллов по шкале Бека) должно сопровождаться снижением дозы, как описано выше. При отсутствии улучшения в течение 4 нед необходимо дальнейшее снижение дозы. В случае улучшения показателей (уменьшение выраженности депрессии) дозу увеличивают (в обратном порядке).

При депрессии тяжелой степени (≥ 20 баллов по шкале Бека), и/или высказывании суицидальных мыслей, и/или при попытке суицида противовирусная терапия отменяется полностью.

Отмена ПЭГ-ИФН целесообразна при уменьшении абсолютного числа нейтрофилов ниже $500/\text{мм}^3$, снижении числа тромбоцитов до уровня менее $25\,000/\text{мм}^3$. В последующем в случае увеличения количества нейтрофилов и тромбоцитов лечение может быть возобновлено с применением более низкой дозы препарата.

Уменьшать дозу рибавирина (на 200 мг) необходимо при падении уровня гемоглобина ниже 100 г/л. Прекратить прием следует при значениях 85 г/л и менее***.

В качестве альтернативной лечебной тактики для сохранения дозы противовирусных препаратов могут быть применены факторы роста, назначение которых выполняется на основании индивидуальных особенностей каждого больного.

Пациенты с неудачным опытом ПВТ ПЭГ-ИФН/рибавирином (не достигшие УВО)

Учитывая невысокий процент достижения УВО (10–15%) у пациентов с ХГС генотипом 1, не ответивших на предыдущий курс ПВТ, а также у пациентов с рецидивом или вирусологическим прорывом, следует воздержаться от проведения повторных курсов стандартной двухкомпонентной схемы терапии ПЭГ-ИФН/РБВ (А2). Эти пациенты — кандидаты для проведения тройной противовирусной терапии с включением прямых противовирусных препаратов.

Для пациентов с ХГС генотипом 1 при неотложных показаниях и/или при наличии данных о недостаточно адекватном предыдущем курсе терапии и при отсутствии прямых противовирусных препаратов можно рассмотреть вопрос о проведении повторного курса ПВТ двойной схемой.

Пациентам со всеми генотипами кроме 1-го при наличии показаний и отсутствии противопоказаний возможно проведение повторного курса ПВТ ПЭГ-ИФН- α в сочетании с РБВ.

Прямые противовирусные препараты — ингибиторы протеазы вируса гепатита С

*** Согласно инструкции доза рибавирина уменьшается до 600 мг/сут при снижении уровня Hb до 100 г/л. Указанная в Рекомендациях схема снижения рибавирина может быть использована согласно установкам приказа МЗ РФ «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям».

первого поколения применяются только у больных с 1-м генотипом вируса.

Поддерживающая терапия низкими дозами интерферона с целью снижения риска прогрессирования заболевания и развития ГЦК не доказала своей эффективности и не рекомендуется в настоящее время, в том числе пациентам с ЦП (А2).

Стандартный интерферон α в сочетании с рибавирином в лечении больных ХГС

В России у больных ХГС применяется также комбинированная терапия стандартным интерфероном α (3 млн МЕ 3 раза в неделю внутримышечно или подкожно) в сочетании с рибавирином (из расчета по массе тела, как указано выше при описании режима лечения с включением ПЭГ-ИФН- α — 15 мг на 1 кг массы тела пациента). Однако необходимо учитывать, что эффективность такой схемы ниже, чем при применении комбинированной терапии ПЭГ-ИФН- α и рибавирином. Тем не менее в условиях ограниченного экономического ресурса на основании полученного в России опыта [1, 2, 10, 14, 15] этот вид ПВТ может использоваться следуя принципу «терапия согласно вирусологическому ответу» аналогично схеме лечения ПЭГ-ИФН- α /РБВ, разработанной для особой группы пациентов: генотипы 2 и 3 (не 1), молодой возраст (менее 40 лет), отсутствие выраженного фиброза/цирроза печени, сопутствующих заболеваний и факторов неблагоприятного прогноза в достижении УВО, при условии достижения БВО и РВО (В2). При соблюдении названных условий частота УВО составляет 84–94%.

Правила наблюдения за пациентами в процессе ПВТ стандартным интерфероном/рибавирином аналогичны установленным для пегилированного интерферона α /рибавирина.

Побочные эффекты (нежелательные явления) лечения

Общая частота побочных эффектов, вследствие которых лечение должно быть прекращено, составляет 10–14%. Наиболее распространены гриппоподобные симптомы (слабость, головная боль, повышение температуры тела) и психические нарушения (депрессия, раздражительность, бессонница), которые отмечаются у 22–31% пациентов. Среди лабораторных изменений чаще всего встречается нейтропения (18–20%). При выраженном снижении количества нейтрофилов инфекционные осложнения крайне редки, поэтому применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов показано лишь в отдельных случаях. При развитии психических нарушений показана консультация психиатра.

Пегилированные интерфероны могут индуцировать развитие аутоиммунных заболеваний (аутоиммунный тиреоидит) или ухудшать течение

имевшихся до назначения ПВТ аутоиммунных расстройств. Необходимо различать пациентов, у которых гепатит С протекает с чертами аутоиммунного гепатита (показано противовирусное лечение), и больных с первичным аутоиммунным гепатитом, на фоне которого развился гепатит С. В последнем случае при наличии двух сочетанных заболеваний (аутоиммунного гепатита и хронического гепатита С) показана иммуносупрессивная терапия.

Наиболее частым побочным эффектом рибавирина является гемолитическая анемия. Модификация дозы препарата требуется 9–15% пациентов. Эритроцитарные факторы роста (эритропоэтин) несколько улучшают самочувствие больных и уменьшают необходимость снижения дозы рибавирина, но их благоприятное влияние на частоту достижения УВО доказано не было, а безопасность окончательно не установлена. Применение факторов роста, хотя и редко, может сопровождаться тромбозом, тромбоэмболией, красноклеточной аплазией, прогрессированием ряда онкологических заболеваний, наступлением смерти. На сегодняшний день их применение на фоне комбинированной противовирусной терапии гепатита С не может быть рекомендовано к широкому практическому использованию. Предпочтительным методом коррекции цитопений остается модификация дозы соответствующих препаратов.

Поскольку рибавирин выводится через почки, необходимо соблюдать осторожность при назначении его пациентам с почечной патологией. Рибавирин обладает тератогенным действием, поэтому на протяжении лечения и в течение 6 мес после его окончания следует избегать беременности; причем мужчинам, чьи партнерши беременны, лечение рибавирином также не проводится.

Наблюдение за пациентами, завершившими курс ПВТ (А1)

Лица, достигшие УВО после курса ПВТ, без цирроза печени, должны быть повторно обследованы через 48 нед после окончания лечения, а затем еще раз через год с определением у них уровня АлАТ и РНК ВГС в крови. Если активность АлАТ остается в пределах нормы, а тест на РНК ВГС отрицательный, то можно говорить о выздоровлении пациента. Поскольку даже после завершения ПВТ возможно развитие гипотиреоза, через год после окончания лечения необходимо исследовать уровень ТТГ и свободного тироксина. Пациенты с ЦП даже в случае достижения УВО должны оставаться под наблюдением врача: у них каждые 1–2 года методом ЭГДС необходимо контролировать состояние вен пищевода, проводить скрининг ГЦК 1 раз в 6 мес с выполнением УЗИ печени и определением уровня АФП.

Противопоказания к проведению противовирусной терапии

К противопоказаниям для назначения интерферона/пегилированного интерферона относят: неконтролируемые медицинскими вмешательствами депрессию, психозы или эпилепсию, неконтролируемые медицинскими вмешательствами аутоиммунные заболевания, признаки декомпенсации функции печени (количество баллов по Child–Pugh >7), беременность, отсутствие возможности у партнеров придерживаться контрацепции в период ПВТ и последующего наблюдения в течение 24 нед, тяжелые сопутствующие заболевания (плохо контролируемая артериальная гипертензия, декомпенсированный сахарный диабет, сердечная недостаточность, обструктивная болезнь легких).

Относительными противопоказаниями к назначению ПВТ считаются отклонения в гематологических показателях (гемоглобин <130 г/л для мужчин и <120 г/л для женщин, количество нейтрофилов <1500/мм³, количество тромбоцитов <90 000/мм³), уровень сывороточного креатинина >1,5 мг/дл, клинически значимые заболевания сердечно-сосудистой системы, нелеченные заболевания щитовидной железы. Пациенты с циррозом печени и количеством баллов более 7 по классификации Child–Pugh должны проходить лечение в медицинских учреждениях, имеющих опыт ведения таких пациентов, а его безопасность и эффективность особенно тщательно мониторироваться.

Тройная терапия с включением ингибиторов протеазы

В настоящее время закончены исследования III фазы по изучению эффективности и безопасности тройной терапии с включением ингибиторов протеазы теллапревира и боцепревира. Лечебная схема «пегилированный интерферон/рибавирин/ингибитор протеазы (теллапревир или боцепревир)» применяется лишь для пациентов с генотипом 1 ВГС, как ранее нелеченных, так и имевших неудачный опыт терапии с использованием двойной схемы (пегилированный интерферон/рибавирин). Ингибиторы протеазы (теллапревир и боцепревир) назначаются только в комбинации с пегилированным интерфероном (α 2a или α 2b) и рибавирином. Лечение проводится по принципу «терапия согласно вирусологическому ответу» [33, 34].

Эффективность тройной схемы выше в сравнении со стандартной двойной терапией. При включении в схему лечения *теллапревира* УВО составляет 74–79% для нелеченных пациентов, 84–88% — для больных с предшествующим рецидивом, 56–61% — с предшествующим частичным ответом и 29–33% — при отсутствии какого-либо ответа в процессе предыдущего лечения [36–38].

При включении в схему ПВТ *боцепревира* УВО составляет у нелеченных пациентов — 63–66%, у больных с предшествующим рецидивом — 69–75%, с предшествующим частичным ответом — 40–52% и 38% — при отсутствии какого-либо ответа в процессе предыдущего лечения [33, 34].

Лечение пациентов с ХГС генотип 1-й, ранее не получавших ПВТ, тройной схемой с включением теллапревира

Теллапревир (если препарат доступен) принимается в дозе 750 мг 3 раза в день, каждые 7–9 ч во время еды — пища должна содержать достаточное количество жиров (20 г), назначается в комбинации с пегилированным интерфероном α -2a или α -2b и рибавирином в течение 12 нед. Далее в течение еще 12–36 нед назначается только пегилированный интерферон и рибавирин (A1), доза которых рассчитывается так же, как это делается в процессе лечения ХГС двойной схемой: ПЭГ-ИФН- α -2a — 180 мкг 1 раз в неделю подкожно; ПЭГ-ИФН- α -2b — 1,5 мкг/кг массы тела один раз в неделю подкожно; доза рибавирина — 15 мг/кг массы тела ежедневно в два приема.

Длительность ПВТ с включением теллапревира может составлять 24 нед в тех случаях, когда у пациента нет цирроза печени, а РНК ВГС не определяется на 4-й и 12-й неделе (т. е. достигается продленный быстрый вирусологический ответ). Оптимальная чувствительность тест-системы для определения РНК ВГС — 10 МЕ/мл. При наличии цирроза длительность терапии составляет 48 нед: на протяжении 12 нед пациент должен получать 3 препарата — теллапревир, ПЭГ-ИФН- α -2a или α -2b, рибавирин в указанных выше дозах, затем еще в течение 36 нед только ПЭГ-ИФН и рибавирин (B2).

Лечение прекращается, если уровень РНК ВГС составляет >1000 МЕ/мл после 4 или 12 нед. В этом случае отменяются все противовирусные средства (теллапревир, пегилированный интерферон и рибавирин). Пациентам, которым назначен 48-недельный курс, терапию ПЭГ-ИФН/РБВ следует прекратить, если на 24-й или 36-й неделе у них была обнаружена РНК ВГС. Продолжение терапии в этих условиях сопровождается крайне низкой вероятностью достижения УВО и способствует селекции резистентных штаммов ВГС (B2).

Лечение пациентов с ХГС генотип 1-й, ранее не получавших ПВТ, тройной схемой с включением боцепревира

Боцепревир, если препарат доступен, принимается в дозе 800 мг 3 раза в день (каждые 7–9 ч во время еды) вместе с ПЭГ-ИФН- α -2a или α -2b и рибавирином в течение 24–44 нед. Этому лечению предшествует 4-недельный вводный период, в течение которого пациенты получают только пегилированный интерферон и рибавирин (A1),

доза которых рассчитывается аналогично указанной выше.

Для пациентов без цирроза печени лечение начинается с 4-недельного вводного периода применения пегилированного интерферона, рибавирина, затем к терапии добавляется боцепревир. Если через 8 нед РНК ВГС не определяется, длительность курса может быть сокращена и составляет 28 нед, включая вводный период.

Если спустя 8 нед РНК ВГС определяется, тройную терапию продлевают до 28 нед (согласно дизайну исследования SPRINT2), затем боцепревир отменяют и до 48 нед продолжают лечение пегинтерфероном/рибавирином.

Курс тройной терапии с включением боцепревира для пациентов с циррозом печени составляет 48 нед, включая 4 нед вводного периода применения пегинтерферона/рибавирина (B2).

Прекратить терапию необходимо в том случае, если уровень РНК ВГС составляет ≥ 100 МЕ/мл на 12-й неделе лечения либо определяется любая ее концентрация на 24-й неделе. Прекращение лечения тройной схемой подразумевает отмену всех трех препаратов — боцепревира, пегилированного интерферона и рибавирина (B2).

Принципы применения тройной схемы ПВТ у ранее нелеченных пациентов с ХГС обобщены в табл. 8.

Лечение пациентов с ХСГ генотип 1-й, после неудачной ПВТ интерфероном или пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином (без достижения УВО)

Тройная схема с включением боцепревира или теллапревира в дополнение к пегилированному интерферону и рибавирину может быть успешно использована для повторного лечения пациентов, не достигших УВО в результате двойной терапии с включением интерферона или пегилированного интерферона в сочетании с рибавирином. Однако эта тактика применима к тем пациентам, у которых на фоне ранее проведенной двойной терапии отмечался или рецидив ХГС, или частичный вирусологический ответ (A1).

Повторное лечение тройной схемой с включением теллапревира в дополнение к пегилированному интерферону/рибавирину может быть успешно проведено у пациентов с полным отсутствием ответа на предыдущую терапию интерфероном или пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином (B2).

Принцип «терапии согласно вирусологическому ответу» может быть применен при назначении тройной схемы с включением или теллапревира, или боцепревира для пациентов с рецидивом или частичным ответом (только для боцепревира) на ранее назначавшуюся двойную терапию, но не для больных с полным отсутствием ответа.

Отмена всех препаратов в тройной схеме с боцепревиrom для пациентов с опытом ранее проведенной ПВТ без достижения УВО предусмотрена в том случае, если уровень РНК ВГС составляет ≥ 100 МЕ/мл через 12 нед лечения (сопряжено с селекцией резистентных штаммов вируса) или определяется через 24 нед лечения (B1).

Все препараты в тройной схеме с теллапревиrom у пациентов с опытом ранее проведенной ПВТ без достижения УВО отменяются, если уровень РНК ВГС составляет >1000 МЕ/мл на 4-й или 12-й неделе лечения, что сопряжено с селекцией резистентных штаммов вируса (B1).

Лечение прекращается в случае развития у пациентов вирусологического прорыва, возобновления виремии, отсутствия вирусологического ответа; тройная терапия с другим ингибитором протеазы не проводится.

Правила ведения больных, ранее не ответивших на интерферон или пегилированный интерферон в сочетании с рибавирином, на фоне лечения тройной схемой с включением теллапревира или боцепревира обобщены в табл. 9.

Побочные действия тройной терапии

Анемия — развивается на фоне тройной терапии (более выражена при назначении боцепревира), корректируется снижением дозы рибавирина (правила ее снижения см. выше).

Аноректальные симптомы на фоне лечения теллапревиrom корректируются применением топических кортикостероидов, антигистаминных препаратов и лидокаина.

Сыть и зуд на фоне применения теллапревира должны оцениваться по площади распространения, при необходимости следует обратиться за консультацией к дерматологу (табл. 10, приложение 3).

Лекарственное взаимодействие

Теллапревир относится к препаратам-субстратам и ингибиторам цитохрома P450 (CYP) 3A4, а также трансмембранного переносчика Р-гликопротеина (P-gp). Боцепревир может проявлять себя как субстрат цитохрома P450 3A4/5, P-gp и альдо-кеторедуктазы 1C2/1C3, а также как индуктор цитохрома P450 3A4/5.

Вследствие особенностей фармакодинамики ингибиторов протеазы назначение теллапревира (как и боцепревира) противопоказано одновременно с приемом целого ряда лекарственных препаратов, особенно тех, клиренс которых зависит от цитохрома P450 3A (для теллапревира) или цитохрома P450 3A4/5 (для боцепревира) — табл. 11 [11].

Острый гепатит С (B17.1) [30, 33, 34]

Острый гепатит С — вирусный гепатит с парентеральным механизмом передачи возбу-

Таблица 8

Рекомендации по применению ингибиторов протеазы ВГС
у пациентов с ХГС, генотипом 1, ранее не получавших ПВТ [38 с изменениями]

Характеристика лечебной схемы	Телапревир	Боцепревир	Комментарии
4-недельный вводный период лечения ПЭГ-ИФН/РБВ	Не предусмотрен	Предусмотрен	—
Тройная терапия	Все пациенты получают теллапревир, пегилированный интерферон, рибавирин в течение первых 12 нед лечения, затем переходят на терапию ПЭГ-ИФН/РБВ	Все пациенты начинают ПВТ с 4-недельного вводного периода лечения ПЭГ-ИФН/РБВ; затем им назначается боцепревир в комбинации с ПЭГ-ИФН/РБВ	Если через 4 нед вводного периода РНК ВГС не определяется (БВО, см. табл. 5), возможно проведение терапии только ПЭГ-ИФН/РБВ без присоединения боцепервира
Терапия согласно вирусологическому ответу	Предусмотрена	Предусмотрена	—
Критерии для сокращения длительности лечения в соответствии с принципом «терапия согласно вирусологическому ответу»	РНК ВГС не определяется в крови с 4-й по 12-ю неделю лечения (<i>продленный быстрый вирусологический ответ</i> – пБВО)	РНК ВГС не определяется в крови с 8-й по 24-ю неделю лечения	Для пациентов с ЦП, получающих тройную схему с боцепревиrom, а также для тех, у кого уровень РНК ВГС в течение вводного периода снизился менее чем на 1 lg, целесообразно проведение фиксированного 48-недельного лечения, включая 4-недельный вводный период терапии ПЭГ-ИФН/РБВ
Правила, по которым определяется продолжительность терапии	<p>Если достигнут продленный БВО, то курс лечения может быть сокращен до 24 нед: в течение 12 нед пациент получает теллапревир/ПЭГ-ИФН/РБВ, далее еще 12 нед только ПЭГ-ИФН/РБВ</p> <p>Если продленный БВО отсутствует (выявление РНК ВГС после 4-й и/или 12-й недели лечения, но в концентрации <1000 МЕ/мл), то в течение первых 12 нед пациент получает все 3 препарата, далее лечение продолжается ПЭГ-ИФН/РБВ еще в течение 36 нед (всего 48 нед)</p>	<p>Если РНК ВГС не определяется в крови с 8-й по 24-ю неделю лечения, тройную терапию продолжают до 28 нед. Общая длительность курса лечения – 28 нед, включая 4 нед вводного периода</p> <p>Если РНК ВГС определяется в крови после 8-й и 24-й недели лечения, но в концентрации <100 МЕ/мл, то лечение с применением тройной схемы проводится до 28 нед и затем продолжается ПЭГ-ИФН/РБВ до 48 нед</p>	—
Правила прекращения терапии	<p>1. Уровень РНК ВГС >1000 МЕ/мл после 4-й или 12-й недели – лечение прекратить (отменить все 3 препарата)</p> <p>2. РНК ВГС определяется после 24-й или 36-й недели – лечение прекратить</p>	<p>1. Уровень РНК ВГС ≥100 МЕ/мл на 12-й неделе – прекратить лечение (отменить все 3 препарата)</p> <p>2. РНК ВГС определяется после 24-й недели – прекратить лечение</p>	—

Таблица 9

Правила ведения пациентов с ХГС, генотипом 1, на фоне тройной терапии с включением теллапревира или боцепревира, ранее не ответивших на интерферон или пегилированный интерферон в сочетании с рибавирином [38 с изменениями]

Характеристика лечебной схемы	Теллапревир	Боцепревир	Комментарии
4-недельный вводный период лечения ПЭГ-ИФН/РБВ	Не требуется	Требуется	—
Тройная терапия	Все пациенты в течение первых 12 нед получают теллапревир + ПЭГ-ИФН/РБВ, далее — только ПЭГ-ИФН/РБВ	Всем пациентам назначается 4-недельный вводный период лечения ПЭГ-ИФН/РБВ с последующим присоединением боцепревира	—
Терапия согласно вирусологическому ответу	Применяется только у пациентов с рецидивом на ранее проведенную двойную ПВТ	Применяется у пациентов без цирроза, продемонстрировавших снижение вирусной нагрузки >1 lg через 4 нед вводного периода	Для пациентов с ЦП, а также тех, кто ранее вообще не ответил на лечение, тех, у кого уровень РНК ВГС снизился <1 lg после вводного периода, правило «терапия согласно вирусологическому ответу» не применяется. В этих случаях лечение проводится в течение 48 нед, включая 4 нед вводного периода терапии ПЭГ-ИФН/РБВ
Критерии укорочения длительности ПВТ	РНК ВГС не определяется на 4–12-й неделе (пБВО)	РНК ВГС не определяется на 8–24-й неделе	—
Правила укорочения курса ПВТ	<p>Если пБВО достигнут после 12 нед тройной терапии, то лечение ПЭГ-ИФН/РБВ продолжается до 24 нед (только для пациентов с рецидивом заболевания)</p> <p>Если пБВО не достигнут, то лечение ПЭГ-ИФН/РБВ продолжается до 48 нед</p> <p>Пациенты с частичным ответом или полным отсутствием ответа на ранее проведенную двойную терапию должны получать ПЭГ-ИФН/РБВ до 48 нед независимо от вирусологического ответа на фоне тройной терапии</p>	<p>Если РНК ВГС не определяется на 8-й и 24-й неделе, то тройная терапия заканчивается через 36 нед (только для пациентов с рецидивом или частичным вирусологическим ответом на ранее проведенное лечение двойной схемой)</p> <p>Если РНК ВГС определяется через 8 нед лечения, тройная терапия продолжается до 36 нед, далее боцепревир отменяется, продолжается терапия ПЭГ-ИФН/РБВ до 48-й нед</p> <p>Пациенты с полным отсутствием ответа на ранее проведенную двойную терапию должны получать тройную терапию в течение 48 нед, включая 4-недельный вводный период</p>	—
Правила прекращения лечения	<p>1. РНК ВГС >1000 МЕ/мл на 4-й или 12-й неделе — прекращается прием всех 3 препаратов</p> <p>2. РНК ВГС определяется на 24-й или 36-й неделе — прекращается прием всех 3 препаратов</p>	<p>1. РНК ВГС ≥100 МЕ/мл на 12-й неделе — прекращается прием всех 3 препаратов</p> <p>2. РНК ВГС определяется на 24-й неделе — прекращается прием всех 3 препаратов</p>	—

Таблица 10

Классификация кожных нежелательных явлений в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести в зависимости от распространенности и клинических проявлений	Рекомендации по ведению больных
<p>Легкая: отдельные очаги поражения кожи и/или ограниченные участки кожных высыпаний (на теле может быть несколько ограниченных участков поражения)</p>	<p>Контролировать признаки прогрессирования сыпи или появление системных проявлений до полного исчезновения сыпи</p>
<p>Умеренная: диффузная сыпь с поражением $\leq 50\%$ площади поверхности тела</p>	<p>Контролировать признаки прогрессирования сыпи или появление общих симптомов до полного исчезновения сыпи. Желательно проконсультироваться с дерматологом. При прогрессировании сыпи умеренной степени тяжести следует решать вопрос о постоянной отмене теллапревира. При неразрешающейся сыпи через 7 дней после отмены теллапревира (или раньше, если интенсивность кожных проявлений нарастает) следует отменить рибавирин. Лечение пегилированным интерфероном можно продолжать, если у пациента нет медицинских показаний к его отмене</p>
<p>Тяжелая: сыпь с поражением $>50\%$ площади поверхности тела или сопровождающаяся выраженными системными проявлениями, изъязвлением слизистых оболочек, появлением кольцевидных элементов, отслойкой эпидермиса</p>	<p>Немедленно отменить теллапревир и никогда не возобновлять лечение им. Рекомендуется обратиться за консультацией к дерматологу. Контролировать признаки прогрессирования сыпи или появление общих симптомов до полного ее исчезновения. При отсутствии признаков разрешения сыпи через 7 дней после отмены теллапревира (или раньше, если интенсивность кожных проявлений нарастает) следует решать вопрос о последовательной или одновременной отмене (временной или постоянной) рибавирина и/или пегилированного интерферона</p>
<p>Серьезные кожные нежелательные явления: генерализованные буллезные высыпания, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, многоформная эритема</p>	<p>Немедленно отменить теллапревир, пегилированный интерферон и рибавирин и больше никогда не возобновлять лечение этими препаратами. Госпитализация больного, консультация у дерматолога</p>

теля – вируса гепатита С, характеризующийся высокой частотой формирования хронических форм болезни (50–80%) и возможностью последующего развития у части больных цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Острый гепатит С диагностируют на основании:

- длительности инфекции (менее 6 мес);
- данных эпидемиологического анамнеза о событиях, произошедших в сроки, соответствующие инкубационному периоду, – парентеральные манипуляции медицинского и немедицинского характера, сопровождавшиеся нарушением целостности кожного покрова и слизистых оболочек, включая внутривенное введение психоактивных препаратов, переливание крови или ее компонентов; половые контакты (их влияние значительно реже, чем при гепатите В);
- клинической картины: длительность преджелтушного периода составляет 1–2 нед, однако желтуха при ОГС в 80% случаев не развивается. Заболевание характеризуется постепенным началом, может сопровождаться астеновегетативным синдромом, слабостью, быстрой утомляемостью, диспептическими расстройствами в виде сниже-

ния аппетита, дискомфорта в правом подреберье, тошноты и рвоты. Артралгия и экзантема (в отличие от острого гепатита В) встречаются существенно реже; возможно кратковременное возникновение субфебрилитета; отмечается умеренное увеличение размеров печени (имеет эластическую консистенцию, чувствительна при пальпации), реже – увеличение селезенки;

– лабораторных данных: повышение активности АлАТ и АсАТ больше 10 норм, уровня общего билирубина при желтушном варианте течения болезни, обнаружение серологических маркеров острой ВГС-инфекции (наличие впервые выявленных маркеров гепатита С – анти-ВГС, РНК ВГС). Особую диагностическую ценность имеет обнаружение анти-ВГС в динамике болезни (через 4–6 нед) при отрицательном результате исследования этого маркера в ранние сроки болезни, а также исключение гепатитов иной природы. Наличие РНК ВГС в фазе «серологического окна» (в период отсутствия анти-ВГС) является важным критерием диагностики среди комплекса диагностических признаков ОГС (интерпретация различных маркеров при инфицировании вирусом гепатита С представлена в табл. 4).

Таблица 11

Лекарственные препараты, не совместимые с теллапревиром и боцепревиром [13]

Класс соединений	Препараты	Совместимость	
		с теллапревиром	с боцепревиром
Антагонисты α -1 рецепторов Антиаритмические	Alfuzosin (Алфузозин) Amiodarone (Амиодарон), Bepridil (Бепридил), Quinidine (Хинидин)	Противопоказано Противопоказано (несовместимы с классами Ia/III, кроме IV лидокаина)	Нет рекомендаций Bepridil противопоказан, Amiodarone/quinidine назначать с осторожностью
Противосудорожные	Carbamazepine (Карбамазепин), Phenobarbital (Фенобарбитал), Phenytoin (Фенитоин)	Противопоказано	Нет данных; не рекомендуется
Антигистаминные	Astemizole (Астемизол), Terfenadine (Терфенадин)	Противопоказано	Нет рекомендаций
Противомалярийные	Lumefantrine (Лумефантрин), Halofantrine (Галофантрин)	Нет рекомендаций	Противопоказано
Антимикобактериальные	Rifampicin (Рифампицин)	Противопоказано	Нет данных; не рекомендуется
Антипсихотические Бензодиазепины	Pimozide Oral Midazolam (Мидазолам перорально), oral Triazolam (Триазолам перорально)	Противопоказано Противопоказано	Противопоказано Противопоказано
Стимуляторы моторики ЖКТ Лекарственные средства из спорыньи	Cisapride (Цисаприд) Dihydroergotamine (Дигидроэрготамин), Ergonovine (Эргоновин), Ergotamine (Эрготамин), Methylegonovine (Метилэргоновин)	Противопоказано Противопоказано	Нет рекомендаций Противопоказано
Вещества растительного происхождения	Hypericum perforatum (Зверобой)	Противопоказано	Нет рекомендаций
Средства для снижения уровня холестерина	Atorvastatin (Аторвастатин), Simvastatin (Симвастатин), Lovastatin (Ловастатин)	Противопоказано	Нет данных. Рекомендовано наблюдение (Atorvastatin, Simvastatin)
Ингибиторы PDE5	Sildenafil (Силденафил), Tadalafil (Тадалафил)	Противопоказано	Нет рекомендаций
Ингибиторы тирозинкиназы	Не специфично	Нет рекомендаций	Противопоказано

Большинство пациентов с острым гепатитом С не демонстрируют каких-либо симптомов заболевания, и у значительной части из них наступает спонтанная элиминация вируса, с которой ассоциируются следующие факторы: женский пол, молодой возраст, течение болезни с клинической симптоматикой, клиренс РНК ВГС в течение 4 нед от начала клинической манифестации заболевания, генетический полиморфизм ИЛ28В генотип СС rs12979860. Однако ни один из этих параметров не может лечь в основу предсказания характера течения заболевания у конкретного пациента.

Подозрение на острый вирусный гепатит требует дифференциальной диагностики; основные лабораторные показатели, которые необходимо исследовать, указаны в табл. 12.

Показанием для проведения противовирусной терапии является ОГС с подтверждением вирусемии. Своевременно начатое лечение может сопровождаться развитием устойчивого вирусологического ответа более чем у 90% больных (В2). Подобная закономерность отмечается при назначении как «коротких», так и пегилированных интерферонов.

На основании накопленных к настоящему времени данных рекомендации по специфическому лечению больных ОГС вне зависимости от генотипа вируса С можно свести к следующему:

- больным ОГС целесообразно назначать противовирусную монотерапию препаратами интерферонового ряда (В1);
- противовирусная терапия может быть отложена на 8–12 нед от дебюта заболевания (отсрочка лечения допустима в связи с возможностью

Таблица 12

Перечень основных лабораторных тестов для верификации диагноза при подозрении на острый вирусный гепатит

Лабораторные тесты	Кратность обследования в течение острого периода болезни	Комментарии		
Билирубин общий: связанный свободный	} 1 раз в 10 дней	При тяжелом течении заболевания – по мере необходимости		
АлАТ				
АсАТ				
Общий анализ крови				
Общий анализ мочи				
Протромбиновое время/МНО				
ГГТП				
Щелочная фосфатаза				
Общий белок и белковые фракции			1	В случае дифференциальной диагностики с аутоиммунным гепатитом
Глюкоза крови			1	–
Амилаза крови	1	–		
HBsAg	1	–		
РНК ВГС	1	Критерий диагностики ОГС в фазе «серологического окна»		
Анти-ВГД IgM	1	При наличии в крови больного HBsAg		
Анти-ВГД – суммарно				
Анти-ВГС	1	Критерий диагноза ОГС – обнаружение анти-ВГС в динамике болезни при отрицательном результате исследования этого маркера в ранние сроки болезни		
Анти-ВГА				
IgM	1	Критерий диагностики ОГА		
Анти-ВГЕ IgM	–	В случае отсутствия маркеров вирусных гепатитов А, В, С у больного острым гепатитом		
Анти-ВИЧ	1	–		

спонтанного выздоровления), но если выздоровления не наступило, начинать терапию необходимо не позднее 12-й недели;

- монотерапия стандартными интерферонами обладает высокой эффективностью (В1), однако предпочтение может быть отдано пегилированным интерферонам, учитывая меньшую кратность их введения (В1);

- оптимальная длительность курса лечения составляет 24 нед; ПЭГ-ИФН- α -2а назначается в дозе 180 мкг 1 раз в неделю, ПЭГ-ИФН- α -2b – 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю, препараты вводятся подкожно. При назначении стандартных интерферонов применяют следующие схемы: а) по 5 млн МЕ ежедневно в течение 4 нед, затем по 5 млн МЕ через день в течение 20 нед; б) по 3 млн МЕ через день в течение 24 нед;

- добавление рибавирина к интерферонам при лечении ОГС не рекомендуется, так как использование комбинированной противовирусной терапии не улучшает результаты лечения;

- в случае отсутствия эффекта от проводимого

лечения должна назначаться повторная терапия в соответствии со стандартными схемами для хронического гепатита С.

Базисная терапия острого гепатита С включает:

- охранительный режим (избегать перегрузок, больше отдыхать);
- соблюдение диеты, щадящей по кулинарной обработке и исключающей раздражающие вещества;
- обильное питье (до 2–3 л в сутки);
- ежедневное опорожнение кишечника;
- охрану печени от дополнительных нагрузок, включая медикаментозные средства, к назначению которых нет абсолютных показаний.

Тактика ведения пациентов с выраженным фиброзом и циррозом печени

Пациенты с выраженным фиброзом (F3 METAVIR) и компенсированным циррозом при отсутствии противопоказаний рассматриваются в качестве кандидатов для незамедлительного нача-

ла лечения с применением двойной или тройной схемы ПВТ (если доступны ингибиторы протеазы), что в случае достижения УВО сопровождается достоверным уменьшением риска декомпенсации функции печени и развития ГЦК, повышением вероятности обратного развития фиброза (A1). УВО у данной категории больных достигается несколько реже, чем у пациентов с $F \leq 2$.

В процессе проведения ПВТ эти пациенты должны более часто и тщательно наблюдаться. По индивидуальным показаниям в случае развития цитопений у них могут быть применены факторы роста (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста для увеличения числа нейтрофилов, эритропоэтин в случае развития анемии, тромбоцитарный фактор роста в случае развития тромбоцитопении).

Правила дозирования препаратов, продолжительность как двойной, так и тройной терапии указаны выше в соответствующих разделах.

Скрининг ГЦК у больных ЦП проводится 1 раз в 6 мес с определением уровня АФП и проведением УЗИ даже в тех случаях, когда ПВТ проведена успешно и УВО достигнут (B1).

ПВТ на основе применения пегилированного интерферона противопоказана пациентам с циррозом печени и количеством баллов по Child–Pugh более 7 в связи с риском развития декомпенсации функции печени (приложение 1).

Тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС [4, 22, 30, 33, 34]

Всем пациентам с ВИЧ-инфекцией рекомендуется ежегодное обследование на анти-ВГС. При их обнаружении необходимо провести исследование на РНК ВГС. При повышении активности АлАТ и отрицательных результатах исследования на анти-ВГС у лиц из группы повышенного риска по инфицированию вирусами гепатитов также необходимо исследовать РНК ВГС. При впервые выявленной ВГС-инфекции рекомендуется определение стадии фиброза печени (пункционная биопсия или эластометрия, или исследование сывороточных маркеров фиброза).

В настоящее время проведение ПБП не обязательно у больных с большой вероятностью достижения УВО (пациенты с генотипами ВГС 2 и 3; пациенты с генотипом 1 ВГС и генотипом СС IL28V rs12979860; пациенты с генотипом 1 ВГС, которые не ответили на предыдущую двойную схему терапии (РНК ВГС вновь выявлена через 24 нед после отмены лечения) и могут теперь получать тройную терапию).

Время назначения терапии таким больным зависит от числа CD4+ лимфоцитов. При их количестве более 500 клеток/мкл рекомендуют начинать терапию только ХГС, при снижении числа менее 500 клеток/мкл – приступить к

антиретровирусной терапии (АРВТ) одновременно с терапией ХГС. Было доказано уменьшение прогрессирования фиброза печени на фоне восстановления иммунитета вследствие подавления репликации ВИЧ. При количестве CD4+ лимфоцитов менее 350 клеток/мкл начинают лечение ВИЧ-инфекции, а затем присоединяют терапию ХГС; следует избегать назначения диданозина. Если возможно, нежелательно включать ставудин и зидовудин в схему АРВТ при одновременном лечении ХГС и ВИЧ-инфекции.

При обнаружении стадии фиброза 0–1 у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС лечение может быть отложено вне зависимости от генотипа ВГС, особенно у пациентов с низкой вероятностью ответа на существующие в настоящее время режимы терапии. Это относится к больным ХГС, инфицированным 1-м генотипом вируса, которые могут получать тройную терапию, но имеют ряд обстоятельств, препятствующих ее проведению и могущих ожидать появления новых препаратов с прямой противовирусной активностью. В этих ситуациях следует регулярно наблюдать пациента для исключения быстрого прогрессирования стадии фиброза.

Стандартом терапии ХГС (генотипы 2, 3 и 4, генотип 1 у пациентов с низким уровнем виремии, генотипом СС IL28V rs12979860, отсутствием инсулинорезистентности и количеством CD4+ лимфоцитов более 500 клеток/мкл) у больных с ВИЧ-инфекцией является использование ПЭГ-ИФН- α -2a в дозе 180 мкг и ПЭГ-ИФН- α -2b в дозе 1,5 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю и назначение рибавирина в зависимости от массы тела больного (при значениях 75 кг и меньше – 1000 мг/сут, при более 75 кг – 1200 мг/сут внутрь ежедневно в два приема). Оптимальная схема терапии представлена в приложении 4.

Тактика ведения ВИЧ-инфицированных пациентов с впервые выявленным ХГС (ВГС генотип 1-й)

При выявлении стадии фиброза 0–1 решение о начале терапии ХГС принимается индивидуально: может быть отложено, можно рассмотреть применение ПЭГ-ИФН/РБВ с ингибитором протеазы ВГС, если это доступно, или терапию ПЭГ-ИФН/РБВ у пациентов с низким уровнем виремии генотипом СС гена IL28V, отсутствием инсулинорезистентности и количеством CD4+ лимфоцитов более 500 клеток/мкл.

В случае определения стадии фиброза 2–4 может быть рассмотрено назначение ПЭГ-ИФН/РБВ с ингибитором протеазы ВГС (если это доступно).

Первые пилотные исследования тройной терапии ХГС у больных ВИЧ-инфекцией препаратами с прямым противовирусным действием (телапревир и боцепревир) показали достоверно более высокий уровень УВО при сравнении с результатами двойной терапии.

Телапревир в дозе 750 мг 3 раза в день добавляют к основной двойной схеме терапии ХГС на 12 нед лечения. Если через 4 нед РНК ВГС определяется в количестве менее 1000 МЕ/мл, терапию продолжают далее до 12 нед. При обнаружении РНК ВГС более 1000 МЕ/мл данному пациенту отменяют всю терапию. Если через 12 нед РНК ВГС выявляется в количестве менее 1000 МЕ/мл, двойную терапию ХГС продолжают до 24 нед. При отрицательных результатах исследования РНК ВГС через 24 нед лечение продолжают еще 24 нед — всего 48 нед. Если через 24 нед терапии РНК ВГС продолжает выявляться, лечение следует прекратить.

В отличие от пациентов с моноинфекцией ВГС данных для укорочения курса терапии ХГС у больных ВИЧ-инфекцией пока недостаточно.

Безопасность теллапревира изучена при одновременном его назначении на фоне АРВТ, включавшей реатаз, ралтегравир, рилпривирин, этравирин, тенофовир, абакавир, эмтрицитабин, эпивир и эфавиренз (дозу теллапревира при одновременном приеме эфавиренза увеличивают до 1125 мг 3 раза в сутки).

Боцепревир добавляют в дозе 800 мг 3 раза в день внутрь через 4 нед после начала основной двойной схемы терапии ХГС. В случае если через 12 нед РНК ВГС выявляется в количестве 100 МЕ/мл и более или обнаруживается на 24-й неделе лечения — всю терапию ХГС отменяют. При количестве РНК ВГС менее 100 МЕ/мл через 12 нед лечения и отрицательных результатах обследования через 24 нед — терапию продолжают до 48 нед. Безопасность боцепревира изучена при одновременном его назначении на фоне АРВТ, включавшей ралтегравир, этравирин, тенофовир, абакавир, эмтрицитабин, эпивир.

Использование в лечении ХГС у больных ВИЧ-инфекцией препаратов с прямым противовирусным действием (теллапревир и боцепревир) ассоциировано с более высоким риском развития нежелательных явлений, особенно с нередким развитием анемии, сыпи, анального зуда, извращением вкуса. Это требует более частого контроля уровня гемоглобина в течение первых недель терапии. Снижение дозы рибавирина и применение эритропоэтина является в данном случае эффективной мерой без уменьшения частоты достижения УВО.

Тактика ведения ВИЧ-инфицированных пациентов с впервые выявленным острым гепатитом С

Рекомендуется определить количество РНК ВГС при установлении диагноза и спустя 4 нед. Терапию ОГС проводят ПЭГ-ИФН с рибавирином. Лечение начинают, если уровень РНК ВГС не снизился более 2 lg спустя 4 нед от момента установления диагноза острого гепатита С и/или РНК

ВГС продолжает выявляться через 12 нед наблюдения. Длительность курса зависит от достижения БВО: при положительном результате она составляет 24 нед, при отрицательном — 48 нед. Однако при отсутствии снижения уровня РНК ВГС более 2 lg к 12-й неделе лечения терапию отменяют.

Данных рандомизированных исследований о длительности курса и роли рибавирина в терапии ОГС недостаточно, как и об использовании препаратов с прямым противовирусным действием. Поэтому применять теллапревир и боцепревир в лечении ОГС у пациентов с ВИЧ-инфекцией не рекомендуется. Но при неэффективности проводимой терапии (отсутствие снижения уровня РНК ВГС более 2 lg к 12-й неделе лечения) их назначение может быть рассмотрено в индивидуальном порядке.

Тактика ведения больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС, не ответивших на предыдущую терапию ХГС

У пациентов с нарушением стандартной схемы лечения ХГС в прошлом (монотерапия, неадекватные дозы препаратов, укорочение длительности курса) рекомендуется проведение стандартной схемы с применением ПЭГ-ИФН и рибавирина.

При возобновлении вирусемии в течение 24 нед после окончания курса терапии ХГС (рецидив заболевания) тактика зависит от стадии фиброза. В случае F0–1 рекомендуется наблюдение и оценка фиброзных изменений в динамике. При прогрессировании фиброза назначают либо тройную терапию (при инфицировании 1-м генотипом ВГС), либо повторный стандартный курс терапии с возможным увеличением его продолжительности (для генотипов 2, 3 и 4).

Для пациентов с постоянно выявляемой РНК ВГС на фоне терапии ХГС (отсутствие ответа на лечение) при слабовыраженном фиброзе (стадии 0–1) рекомендуется наблюдение и оценка обнаруженных изменений в динамике. При стадиях фиброза 3–4 (а также более ранних стадиях, но с быстрым прогрессированием болезни), инфицировании ВГС генотип 1 рекомендуется рассмотреть проведение тройной терапии с использованием теллапревира или боцепревира. В других ситуациях требуется наблюдение за больным в ожидании новых схем лечения препаратами прямого противовирусного действия.

Лечение особых групп пациентов и пациентов с сопутствующими заболеваниями [30, 33, 34]

В процессе терапии принимаются во внимание следующие факторы.

Употребление алкоголя

• Употребление больших доз алкоголя (50 г в сутки и более в пересчете на чистый этанол) при гепатите С способствует развитию фиброза печени.

• Злоупотребление алкоголем — относительное противопоказание к лечению препаратами интерферона, поскольку известно, что такие пациенты пренебрегают врачебными назначениями, и без того трудно выполнимыми из-за побочных эффектов противовирусных средств.

• Требуется консультация нарколога или психиатра для оказания пациентам психологической, социальной и медицинской помощи, а также решения вопроса о возможности назначения противовирусной терапии.

Употребление психоактивных веществ

• Употребление психоактивных веществ может приводить к снижению приверженности пациентов к лечению и его эффективности.

• Эпизодическое употребление психоактивных веществ не является противопоказанием для назначения терапии ХГС.

• Вопрос о лечении гепатита С у лиц, употребляющих наркотики, решается индивидуально после консультации нарколога или психиатра. Таким пациентам следует обеспечить комплексную медицинскую, психологическую и социальную помощь.

Другие сопутствующие заболевания и состояния

Необходим тщательный сбор анамнеза с акцентом на те факторы, которые усугубляют поражение печени.

Трансплантация печени при циррозе ВГС-этиологии

Пациенты с терминальной стадией цирроза в исходе вирусных гепатитов составляют до 45% в листах ожидания *трансплантации печени* (ТП). В лист ожидания включают больных с классами В и С по шкале Child–Pugh, большую часть из них составляют пациенты с циррозом печени ВГС-этиологии, меньшую — с ЦП ВГВ или ВГВ/ВГД-этиологии.

Все больные, ожидающие трансплантацию печени, должны быть вакцинированы против гепатита А, пациенты с циррозом ВГС-этиологии — против гепатита В. Вакцинация может быть проведена по «быстрой» или стандартной схеме в зависимости от степени неотложности оперативного лечения.

Наличие репликации ВГС в крови пациента не является противопоказанием для пересадки печени. Реинфекция трансплантата вирусом гепатита С после операции наблюдается в 100% случаев

(возвратная ВГС-инфекция). Фиброз в пересаженной печени на фоне медикаментозной иммуносупрессии развивается быстрее; у 30% пациентов через 5 лет регистрируется цирроз печеночного трансплантата, что служит показанием для выполнения ретрансплантации. Факторами риска быстрого прогрессирования гепатита С в печеночном трансплантате с исходом в цирроз являются:

- возраст донора старше 40 лет;
- цитомегаловирусная инфекция;
- прием кортикостероидов;
- проведение пульс-терапии большими дозами кортикостероидов при развитии реакции острого отторжения трансплантата;
- уровень вирусной нагрузки до ТП $>10^6$ МЕ/мл;
- длительное (>10 ч) время холодной ишемии трансплантата.

ПВТ до и после трансплантации позволяет снизить риск прогрессирования болезни после операции.

Профилактика и лечение возвратной ВГС-инфекции при трансплантации печени

Целью ПВТ в дотрансплантационном периоде является снижение вирусной нагрузки. Возможность проведения противовирусного лечения до ТП определяется степенью компенсации функции печени и решается индивидуально. Только 25% больных циррозом ВГС-этиологии не имеют противопоказаний к ее проведению. В большинстве случаев у пациентов с ЦП классов В и С по шкале Child–Pugh от проведения ПВТ приходится отказываться ввиду наличия противопоказаний. Перед трансплантацией печени ПВТ стандартными дозами препаратов можно рекомендовать только при компенсации цирроза до уровня класса А по Child–Pugh. (предпочтительно при генотипах 2 и 3 ВГС).

Иммуносупрессия, проводимая реципиенту после ТП, усиливает некровоспалительные процессы в печени, индуцированные возвратной ВГС-инфекцией. При этом у 23% пациентов в течение 3 лет после ТП развивается цирроз печеночного трансплантата. ПВТ после ТП может начинаться еще до развития клинических признаков ОГС при морфологическом подтверждении активности процесса в печени. Препаратами выбора являются пегилированные интерфероны и рибавирин. Примерно 40% пациентов после ТП могут стать кандидатами для раннего начала ПВТ (отсутствие цитопении). Комбинация пегилированного интерферона с рибавирином позволяет добиться устойчивого вирусологического ответа в 9–39% случаев, при этом лучшие результаты отмечены при 2-м и 3-м генотипах ВГС.

Многочисленные исследования свидетельствуют о большом количестве осложнений при раннем начале ПВТ (1–2 мес после операции), что в 50% случаев требует снижения доз интерферона

и рибавирина. В связи с этим рекомендовать профилактическое назначение противовирусных средств после ТП в настоящее время не представляется возможным.

ПВТ ВГС-инфекции в трансплантате следует начинать с 3 мес после операции, когда снижаются и окончательно подбираются дозы иммуносупрессивных препаратов, стабилизируется состояние пациентов. Противовирусное лечение позволяет достичь УВО менее чем у 50% больных. Вместе с тем оно оправдано для снижения интенсивности фиброза печени. Показаниями для проведения ПВТ после ТП служат постоянное повышение уровня АЛАТ, которое нельзя объяснить другими, кроме возвратной ВГС-инфекции, причинами, или выявляется значимый фиброз по данным пункционной биопсии (METAVIR ≥ 2 или Ishak ≥ 3).

Ввиду плохой переносимости пациентами рибавирина большинством исследователей не подтверждены преимущества комбинированной терапии по сравнению с монотерапией пегилированным интерфероном в остром периоде гепатита С после ТП. Лечение следует проводить стандартными дозами ПЭГ-ИФН на протяжении 24–48 нед. У 48% пациентов с легким течением гепатита С и 19% с его тяжелым течением после ТП удается достичь УВО при комбинированной терапии ПЭГ-ИФН- α /РБВ. В рандомизированных исследованиях показано, что риск развития острой клеточной реакции отторжения при назначении комбинированной ПВТ составляет от 0 до 5%. В настоящее время появились результаты первых исследований по применению тройной терапии

с включением ингибиторов протеазы в лечение пациентов с возвратным гепатитом С после ТП (о ее эффективности также см. выше).

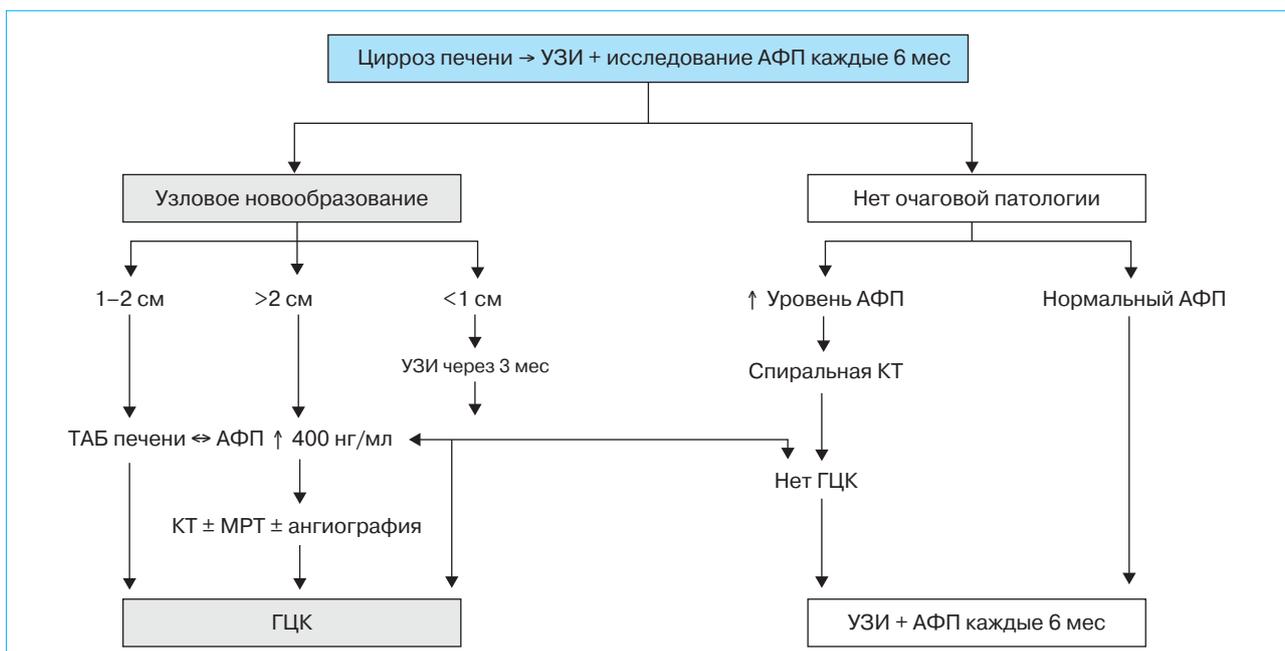
Лечение пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой

Гепатоцеллюлярная карцинома во всем мире представляет серьезную проблему для системы здравоохранения по причине высокой заболеваемости, смертности (ежегодно в мире погибает более 1 250 000 человек) и быстрого прогрессирования. На сегодняшний день ГЦК по частоте занимает 6-е место среди всех злокачественных опухолей у человека. Считается, что заболеваемость ГЦК продолжит повышаться в ближайшие десятилетия, что связано с ростом числа больных вирусным циррозом печени и увеличением продолжительности их жизни за счет широко внедренных и в достаточной степени эффективных методов патогенетической и симптоматической терапии.

Факторами риска развития ГЦК считаются наличие HBsAg и/или анти-ВГС, крупноузловой ЦП любой этиологии, мужской пол. Больным из группы риска необходимо проводить скрининговое обследование (см. рисунок).

При обнаружении ГЦК предусматриваются:

1. *Хирургическое лечение (резекция печени)* — у больных без цирроза может быть методом выбора (5-летняя выживаемость по данным разных авторов составляет 30–50%). При наличии цирроза необходим тщательный отбор кандидатов на резекцию с учетом стадии болезни, факторов риска, функцио-



Скрининг ГЦК. Врачебная тактика (по El-Serag, 2007)

ТАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия, АФП — α -фетопроtein, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография

нальных резервов печени. Частота рецидивов ГЦК за 5 лет после резекции — около 70%.

2. *Трансплантация печени* — метод выбора у больных без цирроза с мелкими многоочаговыми опухолями, при выраженных нарушениях функции печени. При наличии цирроза класса А по Child–Pugh проводится в отсутствие клинически значимой портальной гипертензии при уровне билирубина в сыворотке крови <1 мг/дл.

3. *Чрескожная деструкция опухоли (этанолом или радиочастотная)* — выполняется при опухолях менее 3 см в диаметре и при невозможности провести резекцию печени. Положительные результаты зависят от размера опухоли и колеблются в пределах 50–80%.

4. *Химиоэмболизация* — применяется при неоперабельной ГЦК. Используется липиодол и доксорубин, митомицин, цисплатин. Частичный ответ — у 15–55% больных. У пациентов с декомпенсацией функции печени метод не пригоден в связи с высоким риском тяжелых осложнений.

5. *Системная химиотерапия* — при ГЦК не увеличивает выживаемость, частично эффективны доксорубин (около 10% больных отвечают на терапию) и цисплатин. В целом в клинической практике не рекомендуется.

6. *Молекулярные методы*. Сорафениб (нексавар) — новый мультитаргетный препарат, подавляющий клеточную пролиферацию и ангиогенез. Одобрен FDA для лечения поздних стадий ГЦК, требуется дальнейшее изучение по его использованию в качестве адъювантной терапии после радикальных методов лечения.

Уменьшить заболеваемость и увеличить выживаемость можно только применяя методы первичной профилактики (вакцинация против гепатита В) и проводя противовирусное лечение больных вирусными гепатитами В и С, а также используя активный скрининг в группах риска. Обнадёживают результаты исследований, свидетельствующие об уменьшении вероятности возникновения ГЦК, связанной с ВГС, в группах больных, получающих современные схемы противовирусной терапии.

Лечение больных хроническим гепатитом С с микст-инфекцией ВГС/ВГВ [30, 33, 34]

Стратегия и тактика лечения при микст-инфекции ВГС/ВГВ окончательно не разработана. Учитывая, что пегилированный интерферон эффективен и зарегистрирован для лечения как ХГС, так и ХГВ, он рассматривается в качестве препарата первой линии у больных с микст-инфекцией.

Тактика лечения определяется спектром выявляемых маркёров ВГВ- и ВГС-инфекции. У больных с преимущественной репликацией ВГС (РНК

ВГС+, ДНК ВГВ–) или доказанной репликацией и ВГС, и ВГВ (РНК ВГС+, ДНК ВГВ+) рекомендуется лечение по программе хронического гепатита С. В ряде случаев после стойкой элиминации вируса гепатита С и прекращения лечения у первой категории больных может наблюдаться реактивация ВГВ-инфекции (вследствие устранения ингибирующего действия ВГС), данная ситуация может потребовать назначения пациенту нуклеозидных аналогов. У больных с выявлением репликативной активности только ВГВ (ДНК ВГВ+, РНК ВГС–) рекомендуется применение препаратов, разрешенных для лечения ХГВ.

Адъювантная терапия больных ХГС

Препараты глицирризиновой кислоты (Фосфоглив). На сегодняшний день в крупном многоцентровом международном исследовании с участием больных ХГС европейской расы доказано, что препараты глицирризиновой кислоты имеют патогенетическое и клиническое обоснование для применения в качестве замедляющей прогрессирование заболевания терапии при отсутствии ответа на стандартную ПВТ или противопоказаниях к ее назначению [39].

Аналогичные результаты получены в процессе проведения отечественного открытого сравнительного рандомизированного исследования ОРИОН [10, 17] по оценке эффективности отечественных препаратов Альтевир и Фосфоглив в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С. Согласно полученным данным у пациентов с ХГС при невозможности или наличии противопоказаний к проведению ПВТ может применяться Фосфоглив в дозе 2,5 г внутривенно (5 раз в неделю в течение 8 нед), далее Фосфоглив форте перорально в форме таблеток (по 1 табл. 3 раза в день в течение 40 нед). Возможны другие режимы введения препарата согласно инструкции: например, Фосфоглив по 2 табл. 3 раза в день перорально не менее 6 мес или Фосфоглив форте по 1 табл. 3 раза в день перорально не менее 6 мес.

Силибинин (Легалон) при внутривенном введении в дозе 10–15 мг/кг массы тела в день может снижать вирусную кинетику и применяться в качестве адъювантного средства у пациентов с ХГС [35].

Адеметионин. В ходе выполненного в РФ исследования (включено 80 пациентов с ХГС) показано, что добавление перорального Адеметионина (Гептрала®) в дозе 1200 мг в день к комплексной терапии с применением ПЭГ-ИФН- α -2b и рибавирина приводило к достоверно более редкому появлению психической депрессии и ее более мягкому течению, чем в группе больных, получавших только ИФН- α -2b и рибавирин [3] (B2).

Приложения

Приложение 1

Классификация степени тяжести цирроза печени по Child–Turcotte–Pugh

Показатель/Клинический признак	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Небольшой	Умеренный/большой
Энцефалопатия	Нет	Небольшая/умеренная	Умеренная/выраженная
Уровень билирубина, мг/дл	<2,0	2–3	>3,0
Уровень альбумина, г/л	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Удлинение ПВ, с	1–3	4–6	>6,0
Общее количество баллов			Класс
5–6			А
7–9			В
10–15			С

Приложение 2

Шкала Бека оценки депрессивных проявлений (BDI-II)

1. Грусть
0 Мне не грустно
1 Мне грустно большую часть времени
2 Мне все время грустно
3 Я чувствую себя настолько грустным или несчастным, что не могу этого вынести
2. Пессимизм
0 Мое будущее не приводит меня в уныние
1 Я смотрю на свое будущее с большим унынием, чем раньше
2 Я не предполагаю, что обстоятельства сложатся благоприятно для меня
3 Я чувствую, что у меня нет надежд на будущее, что все идет только к худшему
3. Неудачи в прошлом
0 Я не чувствую себя неудачником
1 У меня было больше неудач в жизни, чем следовало бы
2 Когда я обращаюсь к прошлому, вижу множество неудач
3 Как личность, я вижу себя полнейшим неудачником
4. Утрата чувства удовольствия
0 Все, что я люблю, доставляет мне такое же удовольствие, как всегда
1 То, что я люблю, не доставляет мне такого удовольствия, как было раньше
2 Я получаю очень мало удовольствия от того, что раньше так любил
3 Мне не доставляет никакого удовольствия то, что раньше я так любил
5. Чувство вины
0 Я не чувствую за собой никакой особенной вины
1 Я чувствую за собой вину по поводу многого, что сделал или должен был бы сделать
2 Большую часть времени я чувствую за собой вину
3 Я все время чувствую себя виноватым
6. Чувство наказания
0 Я не чувствую, что терплю наказание
1 Я чувствую, что меня может постигнуть наказание
2 Я жду наказания
3 Я чувствую, что терплю наказание
7. Неприязнь к себе
0 Мое отношение к себе не изменилось
1 Я потерял веру в себя
2 Я разочаровался в себе
3 Я испытываю неприязнь к себе
8. Самокритика
0 Я не критикую себя и не обвиняю больше, чем обычно
1 Я отношусь более критически к себе, чем раньше
2 Я виню себя за все свои ошибки
3 Я виню себя во всем плохом, что случается

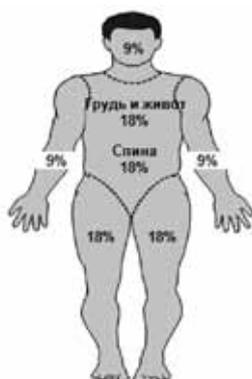
9. Мысли о самоубийстве или желание покончить с собой
- 0 У меня вообще нет мыслей о самоубийстве
 - 1 У меня возникают мысли о самоубийстве, но я не буду этого делать
 - 2 Я хотел бы покончить с собой
 - 3 Я бы покончил с собой, если бы представился случай
10. Плаксивость
- 0 Я плачу не больше, чем раньше
 - 1 Я плачу больше, чем раньше
 - 2 Я плачу из-за всяких мелочей
 - 3 Я хотел бы поплакать, но не могу
11. Возбудимость
- 0 Я не более раздражителен или взвинчен, чем обычно
 - 1 Я чувствую, что более раздражителен или взвинчен, чем обычно
 - 2 Я настолько раздражителен или возбужден, что мне трудно сохранять хладнокровие
 - 3 Я настолько раздражителен или возбужден, что мне нужно все время двигаться или что-то делать
12. Потеря интереса
- 0 Я не потерял интереса к людям или к занятиям
 - 1 Люди или занятия интересуют меня меньше, чем раньше
 - 2 Я почти потерял интерес к людям или к занятиям
 - 3 Мне трудно заинтересоваться чем бы то ни было
13. Нерешительность
- 0 Я принимаю решения примерно так же хорошо, как всегда
 - 1 Мне труднее принимать решения, чем обычно
 - 2 Мне гораздо труднее принимать решения, чем было раньше
 - 3 Любое решение я принимаю с трудом
14. Бесполезность
- 0 Я не ощущаю себя бесполезным
 - 1 Я не считаю себя таким же нужным и полезным, как было раньше
 - 2 В сравнении с другими я чувствую себя более бесполезным
 - 3 Я чувствую себя совершенно бесполезным
15. Утрата способности к активной деятельности
- 0 Я настолько же энергичен, как и раньше
 - 1 Я не настолько энергичен, каким был раньше
 - 2 У меня не хватает сил, чтобы сделать многое
 - 3 У меня не хватает сил, чтобы сделать что бы то ни было
16. Изменения в характере сна
- 0 Я не испытывал никаких изменений в характере сна
 - 1а Я сплю несколько больше, чем обычно
 - 1в Я сплю несколько меньше, чем обычно
 - 2а Я сплю значительно больше, чем обычно
 - 2в Я сплю значительно меньше, чем обычно
 - 3а Я сплю почти весь день
 - 3в Я просыпаюсь на час или два раньше и больше не могу уснуть
17. Раздражительность
- 0 Я не более раздражителен, чем обычно
 - 1 Я более раздражителен, чем обычно
 - 2 Я немного более раздражителен, чем обычно
 - 3 Я постоянно раздражен
18. Изменения аппетита
- 0 У меня не было никаких изменений аппетита
 - 1а У меня аппетит несколько меньше, чем обычно
 - 1в У меня аппетит несколько больше, чем обычно
 - 2а У меня аппетит намного меньше, чем обычно
 - 2в У меня аппетит намного больше, чем обычно
 - 3а У меня вообще нет аппетита
 - 3в Мне все время страшно хочется есть
19. Снижение способности сосредоточиваться
- 0 Я могу сосредоточиться, так же как всегда
 - 1 Я могу сосредоточиться, но не так хорошо
 - 2 Мне трудно надолго сконцентрироваться на чем-нибудь
 - 3 Я обнаружил, что не могу ни на чем сосредоточиться
20. Усталость или утомляемость
- 0 Я устаю или утомляюсь не больше, чем обычно

- 1 Я устаю или утомляюсь больше, чем обычно
 - 2 Я слишком устал или утомлен, чтобы делать так много, как раньше
 - 3 Я слишком устал или утомлен, чтобы делать большую часть того, что делал раньше
21. Потеря сексуального влечения
- 0 Я не заметил никаких недавних изменений в моем сексуальном влечении
 - 1 У меня меньше сексуального влечения, чем было
 - 2 Теперь мое сексуальное влечение значительно ниже
 - 3 Я полностью потерял сексуальное влечение

Инструкция: Этот вопросник состоит из 21 группы утверждений. Прочтите внимательно каждую группу, а затем выберите одно утверждение в каждой группе, наилучшим образом отражающее ваше самочувствие в течение последних двух недель, включая сегодняшний день. Обведите кружком номер рядом с выбранным вами утверждением. Если несколько утверждений в одной группе представляются вам одинаково подходящими, обведите утверждение с самым большим номером в этой группе. Проследите за тем, чтобы не выбрать больше одного утверждения для любой группы, включая группу 16 (Изменения характера сна) и группу 18 (Изменения аппетита).

Приложение 3

Оценка площади поверхности тела (ППТ) [11]

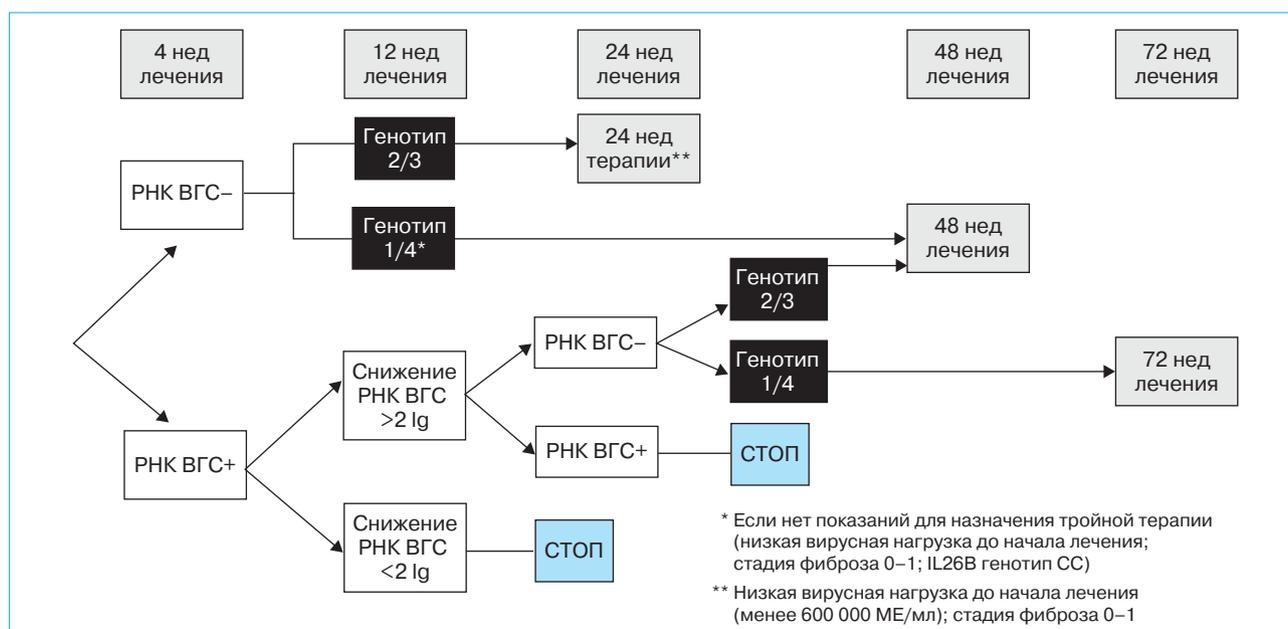


Тело взрослого человека	ППТ, %
Промежность	1
Рука	9
Голова (полностью)	9
Нога	18
Грудь	18
Спина	18

Приложение 4

Алгоритм лечения ХГС у больных ВИЧ-инфекцией, не нуждающихся в получении тройной терапии

Рекомендации Европейского клинического общества по СПИДу (EACS) версия 6.1, ноябрь 2012 г. [4]



Список литературы

1. Богомолов П.О., Буеверов А.О. Эффективность и безопасность комбинированной терапии отечественными противовирусными препаратами (интераль и рибавег) хронического гепатита С // Фарматека. – 2006. – № 5. – С. 28–32.
1. *Bogomolov P.O., Bueverov A.O.* Efficacy and safety of the combined treatment of chronic hepatitis C by Russian antiviral drugs (Interal and Ribapeg) // Farmateka. – 2006. – N 5. – P. 28–32.
2. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Дубинина Н.В. и др. Эффективность лечения больных хроническим гепатитом С с 1-м генотипом вируса стандартным интерфероном альфа // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2011. – № 6. – С. 17–22.
2. *Bogomolov P.O., Bueverov A.O., Dubinina N.V., et al.* Efficacy of 1-st virus genotype chronic hepatitis C treatment by standard interferon alpha // Klin. perspekt. gastroenterol. gepatol. – 2011. – N 6. – P. 17–22.
3. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Дубинина Н.В. и др. Гентрал® (адеметионин) в комплексной противовирусной терапии хронического гепатита С (Предварительные результаты) // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2010. – № 2. – С. 31–36.
3. *Bueverov A.O., Bogomolov P.O., Dubinina N.V., et al.* Heptral® (ademetionine) in complex antiviral therapy of chronic hepatitis C (pilot study) // Klin. perspekt. gastroenterol. gepatol. – 2010. – N 2. – P. 31–36.
4. Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией (Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ) http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/78148/HEP_C_rus.pdf
4. Hepatitis C and HIV-infection: management algorithm in patients with combined infection (WHO Clinical protocol for European region) http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/78148/HEP_C_rus.pdf
5. Дерябин П.Г., Шахгильдян И.В. Гепатит С: фундаментальные и прикладные проблемы // Изучение эволюции вирусов в рамках проблемы безопасности и социально значимых инфекций. – М., 2011. – С. 88–98.
5. *Deryabin P.G., Shakhgil'dyan I.V.* Hepatitis C: fundamental and practical issues // Study of virus evolution: safety and socially significant infections issues. – M., 2011. – P. 88–98.
6. Еришова О.Н., Шахгильдян И.В. Естественные пути передачи вируса гепатита С – современный взгляд на проблему // Детские инфекции. – 2006. – № 1. – С. 16–18.
6. *Yershova O.N., Shakhgil'dyan I.V.* Biological transmission of hepatitis C virus – state-of-the-art // Detskiye infektsii. – 2006. – N 1. – P. 16–18.
7. Зуева Л.П., Рахманова А.Г., Колосовская Е.Н. и др. Эпидемиологическая оценка распространенности вирусных гепатитов В и С у персонала и пациентов в стационарах С-Петербурга // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 2. – С. 41–45.
7. *Zuyeva L.P., Rakhmanova A.G., Kolosovskaya Ye.N., et al.* Epidemiologic evaluation of prevalence of viral hepatitis B and C at the staff and patients of St-Petersburg hospitals // Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. – 2012. – N 2. – P. 41–45.
8. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Морозова М.А., Люсина Е.О. Современные схемы лечения хронического гепатита С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – Т. 22, № 1. – С. 36–44.
8. *Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Morozova M.A., Lyusina Ye.O.* Modern modes of chronic hepatitis C treatment // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2012. – Vol. 22, N 1. – P. 36–44.
9. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени: Монография. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 168 с.
9. *Ivashkin V.T., Pavlov Ch.S.* Liver fibrosis: monograph. – M.: GEOTAR-Media, 2011. – 168 p.
10. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Богомолов П.О. и др. Результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования ОРИОН: оценка эффективности отечественных препаратов Альтевир и Фосфоглив в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – принято в печать.
10. *Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Bogomolov P.O., et al.* Results of the open comparative randomized ORION trial: efficacy of Russian drugs Altevir and Phosphogliv in the combined therapy of chronic hepatitis C // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2012. – in print.
11. Игнатова Т.М. Телпревир в лечении больных хроническим гепатитом С: вопросы безопасности // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – Т. 22, № 4. – С. 47–57.
11. *Ignatova T.M.* Telaprevir in treatment of chronic hepatitis C: safety issues // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2012. – Vol. 22, N 4. – P. 47–57.
12. Лапшин А.В., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. и др. Влияние генетических полиморфизмов гена IL28B на эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С стандартным интерфероном-α // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2013. – Т. 23, № 1. – С. 23–29.
12. *Lapshin A.V., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T., et al.* Effect of genetic polymorphisms of IL28B gene on efficacy of chronic hepatitis C antiviral treatment by standard interferon-α // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2013. – Vol. 23, N 1. – P. 23–29.
13. Львов Д.К., Шахгильдян И.В., Дерябин П.Г. Гепатит С (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика) // Медицинская вирусология: Руководство для врачей. – М.: Мед. информ. агентство, 2008. – С. 483–490.
13. *Lvov D.K., Shakhgil'dyan I.V., Deryabin P.G.* Hepatitis C (etiology, epidemiology, clinical presentation, diagnostics, treatment, prophylaxis) // Medical virology: Manual for physicians. – M.: Med. inform. agentstvo, 2008. – P. 483–490.
14. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А., Маевская Е.А. Заболевания печени (Обзор материалов Семнадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели, 10–12 октября 2011 г., Москва) // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – Т. 22, № 3. – С. 49–56.
14. *Maev I.V., Kazulin A.N., Kucheryavy Yu.A., Maevskaya Ye.A.* Liver disease (Review of proceedings of the Seventeenth Russian Gastroenterological Week, October, 10–12, 2011, Moscow) // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2012. – Vol. 22, N 3. – P. 49–56.
15. Маевская М.В. Предварительные результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования PHG-M3/P01-09 «ОРИОН» по применению препарата «Фосфоглив» в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2011. – Т. 21, № 4. – С. 52–59.
15. *Maevskaya M.V.* Preliminary data of open comparative randomized «ORION» trial PHG-M3/P01-09 on application of «Phosphogliv» in the combined therapy of chronic hepatitis C // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2011. – Vol. 21, N 4. – P. 52–59.
16. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2008. – Т. 18, № 4. – С. 43–52.
16. *Pavlov Ch.S., Glushenkov D.V., Ivashkin V.T.* Modern options of elastometry, fibro- and acti-test in diagnostics of liver fibrosis // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2008. – Vol. 18, N 4. – P. 43–52.
17. Павлов Ч.С., Коновалова О.Н., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре // Клин. мед. – 2009. – Т. 87, № 11. – С. 40–44.
17. *Pavlov Ch.S., Konovalova O.N., Glushenkov D.V., Ivashkin V.T.* Range of clinical application of non-invasive liver fibrosis evaluation: results of original studies in versatile hospital // Klin. med. – 2009. – Vol. 87, N 11. – P. 40–44.
18. Павлов Ч.С., Котович М.М. Место биопсии и морфологического исследования ткани печени у детей и взрослых в практике клинициста // Клин. мед. – 2007. – Т. 85, № 9. – С. 72–77.
18. *Pavlov Ch.S., Kotovich M.M.* The role of biopsy and

- morphological liver study in children and adults in clinical practice // *Klin. med.* – 2007. – Vol. 85, N 9. – P. 72–77.
19. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В. и др. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора // *Эпидемиол. и инфекцион. болезни.* – 2012. – № 3. – С. 4–9.
 19. Pimenov N.N., Chulanov V.P., Komarova S.V., et al. Hepatitis C in Russia: epidemiologic characteristic and way of improvement of diagnostics and monitoring // *Epidemiol. i infektsion. bolezni.* – 2012. – N 3. – P. 4–9.
 20. Рахманова А.Г., Слепцова С.С., Жолобов В.Е. Вакцинопрофилактика вирусного гепатита В // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* – 2012. – № 3. – С. 56–61.
 20. Rakhmanova A.G., Sleptsova S.S., Zholobov V.E. Vaccinal prophylaxis of viral hepatitis B // *Mediko-biologicheskiye i sotsialno-psihologicheskiye problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh.* – 2012. – N 3. – P. 56–61.
 21. Рахманова А.Г., Яковлев А.А. Хронические вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция // *ВВМ.* – 2011. – С. 164.
 21. Rakhmanova A.G., Yakovlev A.A. Chronic viral hepatitis and HIV-infection // *VVM.* – 2011. – P. 164.
 22. Слепцова С.С., Рахманова А.Г., Бузаева Т.Т. Вирусные гепатиты, как основные факторы формирования цирроза и первичного рака печени в республике Саха-Якутия // *ВИЧ-инфекции и иммуносупрессия.* – 2012. – № 2. – С. 109–116.
 22. Sleptsova S.S., Rakhmanova A.G., Bugayeva T.T. Viral hepatitis, as a major factors of cirrhosis and primary liver cancer in Sakha-Yakutia republic // *VICH-infektsii i immunosupressiya.* – 2012. – N 2. – P. 109–116.
 23. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Язенко Н.С. Использование российских противовирусных препаратов в лечении хронического гепатита С // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 2005. – Т. 15, № 1. – С. 32.
 23. Khazanov A.I., Plyusnin S.V., Yazenok N.S. Russian antiviral drugs in treatment of chronic hepatitis C // *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* – 2005. – Vol. 15, N 1. – P. 32.
 24. Хоронжевская И.С., Мартынюк Г.А., Шахгильдян И.В. и др. Современная эпидемиологическая и вирусологическая характеристика гепатита С в Северо-Западном регионе Украины // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* – 2011. – № 6. – С. 50–55.
 24. Khoronzhenskaya I.S., Martynyuk G.A., Shakhgil'dyan I.V., et al. Modern epidemiologic and virologic characteristic of hepatitis C in Northwest Ukraine region // *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika.* – 2011. – N 6. – P. 50–55.
 25. Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени / Под ред. А.Г. Рахмановой. – СПб: СпецЛит, 2006. – 411 с.
 25. Chronic viral hepatitis and liver cirrhosis / ed. A.G. Rakhmanova. – SPb: SpetsLit, 2006. – 411 p.
 26. Шахгильдян И.В., Еришова О.Н., Кистенева Л.Б. и др. Активность перинатальной передачи вируса гепатита С. Степень влияния на ее интенсивность отдельных факторов: Материалы XVI Конгресса педиатров России с международным участием. – М., 2012. – С. 851–853.
 26. Shakhgil'dyan I.V., Yershova O.N., Kisteneva L.B., et al. Perinatal hepatitis virus C transmission activity. Effect of certain factors on its intensity: Data of XVI Congress of pediatricians of Russia with international participation. – M., 2012. – P. 851–853.
 27. Шахгильдян И.В., Еришова О.Н., Михайлов М.И. и др. Современная характеристика острого и хронического гепатита С в России: Материалы международного симпозиума. – Брест, 2011. – С. 184–186.
 27. Shakhgil'dyan I.V., Yershova O.N., Mikhaylov M.I., et al. Modern features of acute and chronic hepatitis C in Russia: Data of international workshop. – Brest, 2011. – P. 184–186.
 28. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). – М.: ГОУ ВЦНМУ МЗ РФ, 2003. – 380 с.
 28. Shakhgil'dyan I.V., Mikhaylov M.I., Onishchenko G.G. Parenteral viral hepatitis (epidemiology, diagnostics, prophylaxis). – M.: State educational government-financed central scientific institution of higher professional education, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2003. – 380 p.
 29. Ющук Н.Д., Максимов С.Л., Иванова Л.М. и др. Комбинированная терапия хронического гепатита С пегилированным интерфероном α -2a и рибавирином у больных с ВИЧ-инфекцией и больных с моноинфекцией ВГС // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 2009. – Т. 19, № 1. – С. 35–42.
 29. Yushchuk N.D., Maksimov S.L., Ivanova L.M., et al. Combined treatment of chronic hepatitis C by pegylated interferon-2a and ribavirin in patients with HIV-infection and patients with HCV monoinfection // *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* – 2009. – Vol. 19, N 1. – P. 35–42.
 30. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 2010. – Т. 20, № 6. – С. 4–60.
 30. Yushchuk N.D., Klimova E.A., Znoyko O.O., et al. Protocol of diagnostics and treatment of viral hepatitis B and C // *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* – 2010. – Vol. 20, N 6. – P. 4–60.
 31. Яковлев А.А., Виноградова Е.Н., Рахманова А.Г. Хронические вирусные гепатиты. – СПб: НИИХ СПбГУ. – 2012. – 287 с.
 31. Yakovlev A.A., Vinogradova E.N., Rakhmanova A.G. Chronic viral hepatitis. – Spb: Saint Petersburg State University Scientific-Research Institute of chemistry. – 2012. – 287 p.
 32. Boursier J., de Ledinghen V., Zarski J.P. et al. Comparison of eight diagnostic algorithms for liver fibrosis in hepatitis C: new algorithms are more precise and entirely noninvasive // *Hepatology.* – 2012. – Vol. 55 (1). – P. 58–67.
 33. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 55. – P. 245–264.
 34. Ghany M., Nelson D., Strader D. et al. An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 54, N 4. – P. 1433–1444.
 35. Guedj J., Daharl H., Pohl R. et al. Understanding silibinin's modes of action against HCV using viral kinetic modeling // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 56 (5). – P. 1019–1024.
 36. INCIVO Summary of Product Characteristics
 37. Jacobson I.M., McHutchinson J., Dusheiko G. et al. Telaprevir for previously untreated chronic Hepatitis C Virus Infection // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364 (25). – P. 2405–2416.
 38. Jordan J. Feld, Hemant S. MScCH HPTE in Practice® Hepatology 1-8 Management of Hepatitis C Infection http://www.clinicaloptions.com/inPractice/Hepatology/Hepatology/ch8_Mgmt_of_Hep_C_Infection.aspx
 39. Manns M.P., Wedemeyer H., Singer A. et al. The European SNMC Study Group Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks // *J. Vir. Hepat.* – 2012. – Vol. 19 (8). – P. 537–546. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01579.x. Epub 2012 Feb 24.
 40. Sarrazin C., Christophe H.Ch., Zeuzem S. et al. Antiviral strategies in hepatitis C virus infection // *J. Hepatol.* – 2012. – P. 88–100.
 41. Sherman K.E. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 1014–1024.
 42. Zarski J.P., Sturm N., Guechot J. et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: the ANRS HCEP-23 study // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 56(1). – P. 55–62.
 43. Zeuzem S. et al. Telaprevir for retreatment of HCV Infection // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 241–268.