

**РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ
ГЕПАТИТОМ С**

2014 год

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ МИНЗДРАВА РОССИИ И АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Сопредседатели рабочей группы:

академик РАН, профессор *Ивашкин Владимир Трофимович*,
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра
пропедевтики внутренних болезней;

академик РАН, профессор *Ющук Николай Дмитриевич*,
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-
стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава
России, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии;

Ответственные исполнители:

профессор *Климова Елена Анатольевна*,
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-
стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава
России, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии;

профессор *Маевская Марина Викторовна*,
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра
пропедевтики внутренних болезней;

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

Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии:

Знойко Ольга Олеговна, доктор медицинских наук, доцент;

Максимов Семен Леонидович, доктор медицинских наук, доцент;

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Маев Игорь Вениаминович, член-корреспондент РАН, доктор
медицинских наук, профессор;

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

Кафедра пропедевтики внутренних болезней:

Павлов Чавдар Савович, доктор медицинских наук, профессор;

ГУЗ г. Москвы Инфекционная клиническая больница №1 ДЗ г. Москвы

Малышев Николай Александрович, доктор медицинских наук,
профессор;

Блохина Наталья Петровна, доктор медицинских наук, профессор;

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
Никитин Игорь Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор;

ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» РАН
Михайлов Михаил Иванович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор;

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»
Кожевникова Галина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор;

Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА
Лобзин Юрий Владимирович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор;

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России
Рахманова Аза Гасановна, доктор медицинских наук, профессор;

ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская Академия имени С. М. Кирова»
Жданов Константин Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор;

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии » Роспотребнадзора
Чуланов Владимир Петрович, доктор медицинских наук;

ФГБУ «Научно-исследовательский институт вирусологии им. Д. И. Ивановского» Минздрава России
Шахгильдян Иосиф Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН;

ГБУЗ МО МОНИКИ им.М.Ф.Владимирского
Богомоллов Павел Владимирович, кандидат медицинских наук

ФГБУ Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России
Мойсюк Ян Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор;

ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского»
Чжао Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор;
Андрейцева Ольга Ивановна, кандидат медицинских наук;

ОГЛАВЛЕНИЕ

СОКРАЩЕНИЯ	6
ВВЕДЕНИЕ	8
СКРИНИНГ НА ГЕПАТИТ С	11
ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИИ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С	12
ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С	28
ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ВГС	60
ЛЕЧЕНИЕ ОСОБЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ И ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	63
ПРИЛОЖЕНИЯ	73
ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА	86

СОКРАЩЕНИЯ

Core protein	Сердцевинный протеин вируса гепатита С
CYP 450	Цитохром Р450
HbsAg	Поверхностный антиген вируса гепатита В
NS3	Неструктурный белок 3 ВГС
NS4	Неструктурный белок 4 ВГС
NS5	Неструктурный белок 5 ВГС
АЛТ	Аланиновая аминотрансфераза
Анти-ВГД	Антитела к вирусу гепатита Д
Анти-ВГА	Антитела к вирусу гепатита А
Анти-ВГС	Антитела к вирусу гепатита С
Анти-ВГЕ	Антитела к вирусу гепатита Е
АРВТ	Антиретровирусная терапия
АСТ	Аспарагиновая аминотрансфераза
АФП	Альфа-фетопротеин
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
БВО	Быстрый вирусологический ответ
ВГС	Вирус гепатита С
ВГВ	Вирус гепатита В
ВГД	Вирус гепатита Д
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ГГТП	Гамма-глутамилтранспептидаза
ГЦК	Гепатоцеллюлярная карцинома
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ28В	Интерлейкин 28В
ИМТ	Индекс массы тела
ИФА	Иммуноферментный анализ

МВО	Медленный вирусологический ответ
МЕ	Международные единицы
МНО	Международное нормализованное отношение
ОГС	Острый гепатит С
пБВО	Продленный быстрый вирусологический ответ
ПБП	Пункционная биопсия печени
ПВ	Протромбиновое время
ПВТ	Противовирусная терапия
ПИ	Протромбиновый индекс
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
ПЕГ-ИФН α 2a	Пегилированный интерферон альфа2a
ПЕГ-ИФН α 2b	Пегилированный интерферон альфа2b
РВО	Ранний вирусологический ответ
РНК	Рибонуклеиновая кислота
ТВ	Тромбиновое время
ТП	Трансплантация печени
ТТГ	Тиреотропный гормон
УВО	Устойчивый вирусологический ответ
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ХГС	Хронический гепатит С
ЦеПЕГ-ИФН α 2b	Цепегинтерферон альфа2b
ЦП	Цирроз печени
ЩФ	Щелочная фосфатаза
ЭГДС	Эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	Электрокардиограмма

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. В настоящее время абсолютно очевидны серьезные проблемы, которые связаны с данной инфекцией: высокая частота формирования хронических форм, длительное бессимптомное течение, манифестация заболевания на поздних стадиях (цирроз печени), четкая ассоциация с развитием гепатоцеллюлярной карциномы.

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 снижается, о чем свидетельствуют следующие данные: в 2013 году в России заболеваемость острым гепатитом С составила 1,47 на 100 тыс. населения, а в 2000 году – 22,2 на 100 тыс. населения. Всего в 2013 г. зарегистрировано 2097 больных острым гепатитом С (ОГС), протекавшим преимущественно в желтушной форме. Заболеваемость хроническим гепатитом С (ХГС) напротив увеличивается, в 2013 году этот показатель составил 39,26 на 100 тыс. населения (в абсолютных числах - это 58 123 человека), а в 2005 г. этот показатель составлял 32,0 на 100 тыс. населения. В общей структуре хронических вирусных гепатитов доля ХГС составила в 2013 г. 79%. Кроме того, заслуживает внимания, что по данным официальной статистики в ряде регионов число лиц с наличием в крови антител к вирусу гепатита С (анти-ВГС) среди беременных женщин выросло в 3-5 раз по сравнению с 2000-2001 гг. Обращает на себя внимание, что среди регистрируемого в последние годы в Российской Федерации ХГС половину составляли лица младше 40 лет [20, 28-30].

Известно, что вирус гепатита С имеет 6 генотипов и большое число подтипов. В Российской Федерации распространены по убывающей частоте

генотипы 1, 3, 2. Среди подтипов чаще встречается 1в, чем 1а, что аналогично европейской популяции, а также - 3а. Генотипы 4-6 практически не встречаются в популяции Российской Федерации.

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 против ВГВ больных ХГС.

Установлена низкая частота перинатальной передачи ВГС от матерей с ХГС родившимся у них детям (3,5%), в то время как у женщин с сочетанием ХГС с ВИЧ-инфекцией перинатальная передача ВГС составила 14-16% [5-7, 22, 23, 25-27, 32]

Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С разработаны экспертной группой по вопросам вирусных гепатитов в соответствии с поручением Министра здравоохранения Российской Федерации от 6 августа 2012 г. № 68 и служат руководством для практических врачей, осуществляющих ведение и лечение таких пациентов на разных стадиях заболевания. Рекомендации включают в себя разделы, посвященные скринингу и диагностике острого и хронического гепатита С, алгоритмы обследования пациентов и этиотропного лечения острого и хронического гепатита С. Подробно рассмотрены показания и противопоказания к терапии, противовирусное лечение с применением двойной и тройной схемы терапии, нежелательные явления лекарственной терапии и методы их коррекции, реакции взаимодействия между лекарственными средствами, лечение отдельных групп пациентов и др.

В настоящее время в мире продолжается интенсивная разработка новых групп лекарственных препаратов, позволяющих значительно повысить эффективность противовирусной терапии вирусного гепатита С и перевести это заболевание в разряд излечиваемых. Необходимость публикации второй редакция Рекомендаций по диагностике и лечению взрослых больных

гепатитом С обусловлена прежде всего регистрацией в России новых противовирусных средств для лечения вирусного гепатита С: первого отечественного пегилированного интерферона - цеpegинтерферона альфа2b (Альгерона) и ингибитора протеазы второй волны - симепревира (Совриада), используемых в комплексной терапии вирусного гепатита С. Кроме того, наблюдается значительный интерес врачей различных специальностей (прежде всего инфекционистов и гастроэнтерологов) к освещаемым в настоящих Рекомендациях вопросам, позволяющим практикующему врачу выработать оптимальную тактику ведения пациента с острым или хроническим гепатитом С, приобрести необходимые знания и применить их на практике при назначении сложных и длительных схем лечения, требующих тщательного наблюдения за пациентом как в период лечения, так и после него.

Рекомендации сопровождаются пояснениями об уровне доказательности отдельных положений согласно правилам, которые были использованы в аналогичном документе Европейской ассоциации по изучению печени (34-35) - таблица 1.

Таблица 1. Уровни доказательности приводимых научных утверждений [34-35]

Уровень доказательности	Пояснения	Обозначения
Высокий	Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение	А
Средний	Дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения	В
Низкий	Дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении	С
Рекомендации	Пояснения	
Высокой силы	Основаны на проведении высококачественных исследований	1

Слабой силы	Основаны на исследованиях, отражающих различные мнения. Соответственно, рекомендации выглядят как менее четкие и определенные	2
-------------	---	---

Вирус гепатита С – одна из наиболее частых причин хронических заболеваний печени.

Острый гепатит С (В17.1) [30-33, 34] - вирусный гепатит с парентеральным механизмом передачи возбудителя – вируса гепатита С, характеризующийся высокой частотой формирования хронических форм болезни (50-80%) и возможностью последующего развития у части больных цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Большинство пациентов с ОГС не демонстрируют каких-либо симптомов заболевания, у части из них наступает спонтанная элиминация вируса, с которой ассоциируются следующие факторы: женский пол, молодой возраст, течение заболевания с клинической симптоматикой, клиренс РНК ВГС в течение четырех недель от начала клинической манифестации заболевания, генотип CC rs12979860. Однако ни один из этих параметров не может лечь в основу предсказания характера течения заболевания у конкретного пациента.

Хронический гепатит С (В18.2) – хроническое заболевание печени, продолжающаяся более 6 месяцев, в основе которого лежит инфицирование и поражение печени вирусом гепатита С и манифестирующее морфологически некротическими, воспалительными и фибротическими изменениями печеночной ткани различной степени тяжести.

Диапазон исходов ВГС-инфекции широк и колеблется от минимального до тяжелого поражения печени, включая развитие цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Через 20-30 лет после инфицирования ВГС 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 происходит чрезвычайно медленно.

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.

СКРИНИНГ НА ГЕПАТИТ С [20, 31, 34-35]

Кому рекомендуется скрининговое обследование на гепатит С (А-I)

- Беременные женщины (в I и III триместрах беременности).
- Респициенты крови и ее компонентов, органов и тканей (при подозрении на инфицирование ВГС и в течение 6 месяцев после переливания компонентов крови).
- Персонал медицинских организаций (при приеме на работу и далее 1 раз в год, дополнительно - по показаниям).
- Пациенты центров и отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно-сосудистой и легочной хирургии, гематологии (при поступлении и при необходимости по клиническим и эпидемиологическим показаниям).
- Пациенты перед поступлением на плановые хирургические вмешательства, перед проведением химиотерапии (не ранее 30 дней до поступления или начала терапии).
- Больные с хроническими заболеваниями, в том числе с поражением печени (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования, дополнительно - по показаниям).
- Пациенты наркологических и кожно-венерологических диспансеров, кабинетов, стационаров, исключая больных дерматомикозами и чесоткой (при постановке на учет и далее не реже 1 раза в год, дополнительно - по показаниям).

- Опекаемые и персонал учреждений с круглосуточным пребыванием детей или взрослых (при поступлении и далее не реже 1 раза в год, дополнительно - по показаниям).
- Контактные лица в очагах острого и хронического гепатита С (не реже 1 раза в год; через 6 месяцев после разобщения или выздоровления (смерти) больного ХГС).
- 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.
- Лица, находящиеся в местах лишения свободы (при поступлении в учреждение, дополнительно - по показаниям).
- Доноры крови (ее компонентов), органов и тканей, спермы (при каждой донации или каждом взятии донорского материала).
- Дети в возрасте до 12 месяцев, рожденные от инфицированных ВГС матерей (в возрасте 2, 6 (при отсутствии РНК ВГС в возрасте 2 месяца и 12 месяцев);
- Больные с иммунодефицитом (больные онкологическими заболеваниями, пациенты на гемодиализе, пациенты на лечении иммунодепрессантами и др.)
- Больные, имеющие заболевание печени неясной этиологии (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования).

ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИИ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

С целью диагностики гепатита С и мониторингования пациентов с гепатитом С используются следующие лабораторные методики (А-1):

- серологические – определение специфических анти-ВГС класса IgG или суммарных IgG и IgM иммунохимическими методами: иммуноферментный анализ (ИФА), иммунохемилюминесценция, иммуноблоттинг и т.д. 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.

- 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 т.ч., ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени, которая используется для проведения качественных и количественных тестов

- генотипирование ВГС – должно выполняться всем пациентам до начала противовирусной терапии (ПВТ) в целях планирования ее продолжительности, эффективности, в отдельных случаях - расчета дозы противовирусных препаратов.

- определение генотипа пациента по совокупности аллельных вариантов однонуклеотидных полиморфизмов rs12979860 и rs8099917 в гене интерлейкина 28В (ИЛ 28В), 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 противовирусной терапии с использованием ингибиторов протеазы первой волны.

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

В тех случаях, когда у пациентов в сыворотке крови определяются анти-ВГС (В-1) и/или им планируется противовирусное лечение необходимо исследование РНК ВГС высокочувствительным методом - (рекомендованная

диагностическая чувствительность качественного исследования - 25 МЕ/мл и выше) (А-1). Пациентам с заболеванием печени неуточненной этиологии даже при отрицательном результате исследования анти-ВГС рекомендуется определение РНК ВГС; также этот тест целесообразно выполнять пациентам с приобретенным иммунодефицитом либо получающим иммуносупрессивную терапию: лимфопролиферативные опухоли (лейкозы и лимфомы), пациенты, получающие лучевую или химиотерапию по поводу онкологических заболеваний, системная терапия глюкокортикостероидами при аллергических или аутоиммунных заболеваниях, программный гемодиализ и др.).

Определение полиморфизма гена интерлейкина 28В

В последние годы доказана эффективность исследования полиморфизма гена ИЛ-28В как предиктора достижения УВО как при использовании двойной терапии пегилированным интерфероном/рибавирином, так и при проведении тройной терапии с включением ингибиторов протеазы первой волны у пациентов с генотипом 1 ВГС. Ген ИЛ28В, кодирующий интерферон лямбда 3 типа, расположен на 19 хромосоме. Высоким предсказательным значением в отношении достижения УВО обладает однонуклеотидный полиморфизм аллелей С (цитозин) или Т (тимин) в позиции rs12979860. Генотип СС приблизительно в 2 раза чаще встречается у пациентов со спонтанным клиренсом ВГС при остром гепатите С в сравнении с теми, у которых инфекция приобрела хроническое течение. Среди пациентов ХГС с генотипом 1 европеоидной расы, леченных пегилированным интерфероном/рибавирином и имеющих генотипы СС, СТ и ТТ устойчивый вирусологический ответ достигается в 69%, 33% и 27% соответственно. Предсказательное значение определения полиморфизма гена ИЛ-28В относительно достижения УВО на этапе планирования ПВТ выше предсказательной силы уровня вирусной нагрузки, стадии фиброза, возраста и пола пациента. Это служит основанием для включения данного теста в план обследования пациентов перед назначением ПВТ при генотипе 1 ВГС.

Кроме того, результат анализа в гене ИЛ-28В полезен в отборе пациентов для назначения двойной схемы ПВТ с включением пегилированного интерферона/рибавирина или тройной схемы с включением одного из ингибиторов протеазы.

Генотип СС (полиморфизм rs12979860) распространен в России среди больных хроническим гепатитом С достаточно широко и встречается, согласно данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, у 39-82% пациентов в различных регионах страны.

В России в одном исследовании [12] получены аналогичные данные о влиянии полиморфизма гена ИЛ-28В у пациентов с ХГС, инфицированных генотипом 1 ВГС на результаты лечения стандартным интерфероном/рибавирином. Это дает основание рассматривать в случае необходимости (ограниченный экономический ресурс и показания для незамедлительного начала терапии) возможность проведения лечения стандартным интерфероном/рибавирином пациентов молодого возраста с генотипом 1 ВГС при условии выявления генотипа СС (полиморфизм rs12979860) гена ИЛ28В человека, низкой вирусной нагрузки, отсутствии сопутствующих заболеваний/состояний определяющих снижение эффективности противовирусной терапии (ожирение, инсулинорезистентность, стеатоз, фиброз печени 3 или 4 стадии) (С-2).

Пункционная биопсия печени

Пункционная биопсия печени (ПБП) - широкодоступный и безопасный метод оценки морфологических изменений печени у пациентов ХГС. ПБП позволяет оценить локализацию и распространенность фибротического процесса и некровоспалительных изменений. Результаты ПБП легко интерпретируются и поддаются полуколичественной оценке. ПБП проводится в динамике с целью оценки прогрессирования поражения печени при ХГС. ПБП – единственный доступный метод, позволяющий оценить вклад сопутствующих заболеваний (стеатогепатит, гемохроматоз,

аутоиммунный гепатит и т.д.) в патологический процесс и их влияние на течение и эффективность лечения ХГС. Необходимо помнить, что ПБП имеет ряд ограничений: в частности имеет значение опыт врача, проводящего пункцию, и морфолога, оценивающего морфологические изменения; малый объем образцов ткани печени; инвазивность и дискомфорт для пациентов; риск развития осложнений.

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

Проведение ПБП требует соблюдения следующих правил:

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

- Всем пациентам перед выполнением биопсии печени должно быть выполнено УЗИ брюшной полости. Данное исследование позволяет выявить анатомический вариант строения печени и наличие очаговых образований в ее паренхиме, что может потребовать проведения биопсии под визуальным контролем.

- В течение недели перед проведением пункции необходимо определить количество тромбоцитов и протромбиновое время (ПВ), либо протромбиновый индекс (ПИ)

- Если количество тромбоцитов 90 тыс. мм^3 , то манипуляцию можно выполнить рутинным способом (чрескожная слепая биопсия печени).

- Если количество тромбоцитов менее указанной цифры, то решение о выполнении биопсии печени принимается на индивидуальной основе, после взвешивания пользы и риска от планируемой манипуляции.

- Если ПВ удлинено менее чем на 3сек. в сравнении с контрольным значением (предоставляется лабораторией, в которой выполняется исследование образца крови), ПИ не менее 70%, тромбиновое время (ТВ) и

активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) не превышают 1,5 нормы, биопсию можно проводить чрескожным доступом. Во всех других случаях решение о выполнении биопсии печени принимается на индивидуальной основе, взвешивания пользы и риска от планируемой манипуляции. В случае необходимости проведения биопсии печени у пациента с гипокоагуляцией или низким количеством тромбоцитов необходима заместительная терапия.

- Перед биопсией необходимо подписать у пациента информированное согласие, в котором доступно описана методика манипуляции и возможные осложнения.

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

- Выбор иглы для биопсии целесообразно осуществлять с учетом личного опыта оператора. В повседневной практике удобны в применении иглы Менгини и иглы типа Tru-cut.

- Врачи, личный опыт которых не превышает 20 манипуляций, выполняют биопсию в присутствии и под контролем более опытного доктора в условиях специализированного гепатологического центра.

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

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

Оценка результатов ПБП проводится с применением полуколичественных шкал описания степени некрвоспалительных изменений и стадии фиброза в ткани печени (Knodell, Ishak, METAVIR и т.д.- см. таблицы 3 и 4) [19, 34-35].

Неинвазивная диагностика фиброза печени

На основании результатов исследований проведенных за рубежом и в России доказана диагностическая точность эластометрии (эластографии) и лабораторных тестов крови – ФиброТест и ФиброМетр V – в неинвазивной оценке стадий фиброза печени [9, 17-19, 33-35, 44]. Комбинация эластометрии и лабораторных тестов повышает точность оценки стадии фиброза.

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

К преимуществам метода относятся:

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

Интерпретация результатов эластометрии затруднена в случаях:

- Избыточного веса ($ИМТ > 35 \text{ кг/м}^2$) и выраженного стеатоза печени
- Высокой биохимической активности (АЛТ/АСТ выше верхнего лимита нормы в 3 и более раз)

Критерии успешного результата исследования:

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

ФиброТест (компонент диагностической панели Фибро-АктиТест и ФиброМакс) включает 5 не коррелирующих между собой биохимических показателей: α -2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин A1, гамма-глутамилтранспептидазу (ГГТП) и общий билирубин, которые позволяют оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. ФиброТест позволяет дифференцировать фиброз (F1-F3) от цирроза печени (F4) у пациентов ХГС.

Интерпретация результатов ФиброТеста затруднена в случаях:

- Острого гепатита любой этиологии
- Внепеченочного холестаза (рак поджелудочной железы, холедохолитиаз).
- Острого гемолиза
- Доброкачественной гипербилирубинемии
- Острого воспалительного заболевания
- После трансплантации печени

ФиброМетр (компонент диагностической панели ФиброМетр V) включает 5 показателей биохимического и клинического анализов крови: альфа-2-макроглобулин, ГГТП, мочевины, ПИ (%), тромбоциты, которые позволяют 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 в случаях:

- Детского возраста (до 18 лет)
- Острого гепатита любой этиологии
- В период лечения заболевания печени (допускается только для динамического наблюдения)
- Почечной недостаточности
- Беременности

Установление диагноза острого гепатита С

Острый гепатит С диагностируют на основании:

- длительности инфекции (менее 6 мес.);
- данных эпидемиологического анамнеза о событиях, произошедших в сроки, соответствующие инкубационному периоду (наличие парентеральных манипуляций медицинского и немедицинского характера, сопровождающихся нарушением целостности кожного покрова и слизистых оболочек, включая внутривенное введение психоактивных препаратов), переливание крови или её компонентов; половые контакты (значительно реже, чем при гепатите В);
- клинической картины (длительность преджелтушного периода составляет 1-2 недели), однако в 80% случаев при ОГС желтуха не развивается; заболевание характеризуется постепенным началом болезни, может сопровождаться астеновегетативным синдромом, слабостью, быстрой утомляемостью, диспепсическими расстройствами в виде снижения аппетита, дискомфорта в правом подреберье, тошноты и рвоты; артралгия и экзантема, в отличие от острого гепатита В, встречается существенно реже, возможно кратковременное возникновение субфебрилитета; умеренное увеличение размеров печени, имеющей эластическую консистенцию, чувствительную при пальпации, реже – увеличение селезенки;
- лабораторных данных: повышение уровня АЛТ и АСТ больше 10 норм, повышение уровня общего билирубина при желтушном варианте течения болезни, обнаружения серологических маркеров острой ВГС-инфекции (наличия впервые выявленных маркеров гепатита С - анти-ВГС, РНК ВГС). Особенную диагностическую ценность для установления диагноза ОГС имеет обнаружение анти-ВГС в динамике болезни (через 4-6 недель) при отрицательном результате исследования этого маркёра в ранние сроки болезни, а также исключение гепатита иной природы. Наличие РНК ВГС в фазе «серологического окна» (в период отсутствия анти-ВГС) является

важным критерием диагноза среди комплекса диагностических признаков ОГС.

Подозрение на острый вирусный гепатит требует дифференциального диагноза, основные лабораторные показатели, которые необходимо исследовать, указаны в таблице 2.

Таблица 2. Перечень основных лабораторных тестов для верификации диагноза при подозрении на острый вирусный гепатит

Лабораторный показатель	Кратность обследования в течение острого периода болезни	Комментарии
Билирубин общий связанный свободный АЛТ АСТ Общий анализ крови Общий анализ мочи ПИ\МНО ГГТП Щелочная фосфатаза	Один раз в 10 дней	При тяжелом течении заболевания - по мере необходимости
Общий белок и белковые фракции		В случае дифференциальной диагностики с аутоиммунным гепатитом
Глюкоза крови Амилаза крови	1	
HBsAg	1	
РНК ВГС	1	Критерий диагноза ОГС в фазе «серологического окна»
Анти-ВГД- IgM (класса иммуноглобулинов М) Анти-ВГД-суммар	1	При наличии у больного в крови HBsAg
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 диагноза ОГА
Анти-ВГЕ IgM		В случае отсутствия маркеров вирусных гепатитов А, В, С у больного острым гепатитом
Анти-ВИЧ	1	

Установление диагноза хронического гепатита С

- Определение анти-ВГС (скрининговый тест) в крови
- РНК ВГС определяется в сыворотке крови и плазме качественным (определяется ее наличие) и количественным (измеряется уровень виремии) методами. Специфичность используемых тестов достигает 98-99%. Большинство доступных сегодня диагностических тест-систем позволяют определять ВГС в количестве более 50 МЕ/мл. Нужно помнить, что мониторинг вирусологического ответа на фоне лечения тройной схемой с включением симепревира, требует использования нижнего порога чувствительности тест-системы в 25 МЕ/мл и ниже. Во время противовирусной терапии желательно проводить анализы в одной и той же лаборатории.
- Определение генотипа ВГС – общепринятая практика, поскольку от результата этого исследования зависит выбор противовирусных препаратов и продолжительность терапии.

Если у пациента в сыворотке крови определяется РНК ВГС на протяжении более 6 месяцев, 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 дифференциального диагноза ХГС с ОГС, который в 80% случаев протекает в безжелтушной форме. РНК ВГС может определяться в крови уже через 2 недели от момента заражения, еще до появления анти-ВГС; последние могут не выявляться в течение первых 8-12 недель. Дифференциальный диагноз ОГС и ХГС обязательно должен включать анализ клинических, биохимических и эпидемиологических данных, например, симптомы интоксикации и появление желтухи, высокий уровень АЛТ и АСТ, 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 (таблица 3).

Таблица 3. Сочетания маркеров вируса гепатита С в различных клинических ситуациях

Клиническая ситуация	Анти-ВГС	РНК ВГС
<p>Острый гепатит С при указаниях на известный риск инфицирования в недавнем времени</p> <p>Хронический гепатит С (если РНК ВГС персистирует в сыворотке крови более 6 месяцев)</p>	+	+
<p>Острый гепатит С в период клиренса РНК ВГС</p> <p>Ложно позитивные или ложно негативные результаты исследования</p> <p>Разрешение острого гепатита С</p> <p><i>Для подтверждения разрешения острого гепатита С показано повторное исследование РНК ВГС через 6 месяцев в течение 2 лет</i></p> <p>Пациенты с ОГС либо ХГС в анамнезе, которым была проведена успешная противовирусная терапия</p>	+	—
<p>Ранняя стадия острого гепатита С (до синтеза анти-ВГС)</p> <p>Хроническая ВГС-инфекция у пациентов с иммуносупрессией</p> <p>Ложно положительный результат на РНК ВГС (встречается редко)</p> <p><i>Во всех случаях рекомендуется повторное исследование анти-ВГС и РНК ВГС через 4-6 месяцев!!!</i></p>	—	+
Отсутствие у пациента инфекции вирусом гепатита С	—	—

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

Нередко ХГС протекает с нормальными значениями АЛТ и АСТ в сыворотке крови, риск прогрессирования заболевания печени у таких лиц представляется низким. Вместе с тем показано, что приблизительно у 25% пациентов ХГС и нормальным уровнем сывороточных аминотрансфераз при проведении биопсии печени определяются признаки фиброза. Если у больного ХГС регистрируется постоянно повышенный уровень АЛТ и АСТ, то риск прогрессирования заболевания и развития его осложнений (в первую очередь – цирроза печени) существенно выше [32, 34 - 36].

Морфологическая диагностика ХГС [9,19, 31, 34 - 36]

Данные, полученные при пункционной биопсии печени, позволяют определить стадию заболевания (степень выраженности фиброза), что имеет решающее значение в выборе лечебной тактики: врачебное решение о проведении противовирусной терапии или динамическое наблюдение 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 проведения в специализированных учреждениях и квалифицированного персонала для интерпретации результатов (см. выше)

Для интерпретации результатов ПБП используются полуколичественные шкалы определения активности патологического процесса в печени и фиброза (Knodell, Ishak, METAVIR - см. таблицы 4 и 5).

**Таблица 4. Морфологическая диагностика степени
некровоспалительной активности гепатита**

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

**Таблица 5. Морфологическая диагностика стадии заболевания печени
(выраженности фиброза)**

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

Для определения стадии заболевания печени чаще применяется шкала METAVIR.

В последние годы предприняты и внедрены в клиническую практику неинвазивные методы оценки фиброза, прежде всего эластометрия. Информативность этих методов зависит от соблюдения правил их выполнения (см. выше).

Показания к проведению пункционной биопсии печени при хроническом гепатите С:

- определение стадии заболевания и прогноза в отсутствие ПВТ вне зависимости от генотипа ВГС
- с целью решения вопроса о назначении ПВТ, преимущественно - пациентам с генотипом 1 ВГС.
- Выполнение ПБП не обязательно (решение принимает врач на индивидуальной основе) в следующих случаях:
- больным с генотипами 2 и 3 ВГС, т.к. при ПВТ более чем в 70-80% случаев можно достичь элиминации ВГС;
- у больных с генотипом 1 при выраженной стойкой мотивации к лечению.

ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

Лечение острого гепатита С

Показанием для проведения противовирусной терапии является ОГС с подтверждением виремии.

Своевременно начатое лечение может сопровождаться развитием УВО более чем у 90% больных ОГС (В2). Подобная закономерность отмечается как при назначении «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 (В-1).
- Противовирусная терапия может быть отложена на 8-12 недель от дебюта заболевания (отсрочка лечения допустима в связи возможностью спонтанного выздоровления), но если выздоровления не наступило, начинать терапию необходимо не позднее 12 недели.
- Монотерапия стандартными интерферонами обладает высокой эффективностью (В-1), однако предпочтение может быть отдано пегилированным интерферонам, учитывая меньшую кратность их введения (В-1).
- Оптимальная длительность курса лечения составляет 24 недели; при лечении ПЕГ-ИФН α 2a (Пегасис) доза составляет 180 мкг 1 раз в неделю, ПЕГ-ИФН α 2b (ПегИнtron) – 1,5 мкг\кг 1 раз в неделю, ЦеПЕГ-ИФН α 2b (Альгерон) – 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 недель, затем по 5 млн МЕ через день в течение 20 недель; б) по 3 млн МЕ через день в течение 24 недель.
- Добавление рибавирина к интерферонам при лечении ОГС не рекомендуется, так как использование комбинированной противовирусной терапии не улучшает результатов лечения.
- В случае отсутствия эффекта от проводимой ПВТ, должна назначаться повторная терапия в соответствии со стандартом лечения ХГС.

Базисная терапия острого гепатита С включает:

- Охранительный режим (избегать перегрузок, больше отдыхать)
- Соблюдение диеты, щадящей по кулинарной обработке и исключая раздражающие вещества
- Обильное питье до 2–3 литров в сутки
- Ежедневное опорожнение кишечника

- Охрану печени от дополнительных нагрузок, включая медикаментозные средства, к назначению которых нет абсолютных показаний

Лечение хронического гепатита С

Критерии отбора пациентов для противовирусного лечения [31, 34-36, 42]

Решение о назначении пациенту с ХГС противовирусной терапии должно быть индивидуализировано и основано на степени поражения печени (стадии заболевания), анализе вероятности успеха и потенциальных рисках развития нежелательных явлений ПВТ, наличия сопутствующих заболеваний и 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, а также субтип 1-го генотипа ВГС в случае включения в схему противовирусной терапии симепревира). Особого внимания требует стадия заболевания, поскольку жизненный прогноз и вероятность ответа на ПВТ у пациента с циррозом существенно отличаются от таковых у пациентов без ЦП. В связи с тем, что заболевание печени может прогрессировать у больных с постоянно нормальным уровнем АЛТ, оценка тяжести поражения печени должна проводиться без учета этого показателя.

В настоящее время установить индивидуальный для пациента риск развития прогрессирующего заболевания печени невозможно, поэтому все пациенты с хроническим заболеванием печени (при компенсированной ее функции), этиологически связанным с ВГС, ранее не получавшие лечения, вне зависимости от исходной биохимической активности (уровень АЛТ, АСТ), должны рассматриваться, как кандидаты для проведения ПВТ (А2). Современные рекомендации определяют лишь сроки начала ПВТ в зависимости от степени морфологических изменений в ткани печени (стадии

фиброза): а именно: можно или нельзя в настоящий момент времени отложить назначение ПВТ.

Так, пациентам с выраженным фиброзом (METAVIR F3-F4) показано незамедлительное начало ПВТ, пациентам с умеренным фиброзом (METAVIR F2) начало лечения очень желательно (B2). При менее выраженной степени фиброза, показания к ПВТ определяются индивидуально.

Цель терапии - улучшение качества и продолжительности жизни пациентов с хроническим гепатитом С (профилактика прогрессирования заболевания в цирроз и ГЦК), что может быть достигнуто только при эрадикации вируса, что в клинической практике соответствует устойчивому вирусологическому ответу. УВО означает отсутствие РНК ВГС в крови через 24 недели после окончания терапии.

После достижения устойчивого клиренса РНК ВГС прогрессия фиброза печени прекращается, что исключает развитие цирроза. Фиброз на доцирротической стадии (METAVIR \leq F3) может регрессировать. Риск развития ГЦК устраняется у пациентов без цирроза; снижается, но не исчезает полностью у пациентов с ЦП.

Предикторы благоприятного ответа на противовирусное лечение ХГС:

- Генотип вируса не -1, а в случае инфекции ВГС 1-го генотипа – субтип не 1-а
- Вариант полиморфизма гена ИЛ-28 (генотип CC rs12979860) для больных с генотипом 1 ВГС
- Вирусная нагрузка менее 400,000 МЕ/мл
- Женский пол
- Возраст моложе 40 лет
- Европейская раса
- Вес менее 75 кг
- Отсутствие резистентности к инсулину

- Повышенная активность aminотрансфераз
- Отсутствие выраженного фиброза или цирроза по данным морфологического исследования печени.

Исследования, которые необходимо выполнить пациентам до начала противовирусной терапии

Помимо вирусологических тестов (определение уровня РНК ВГС, генотипа ВГС), определения стадии заболевания печени (выполнение биопсии печени 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 проводимой терапии (табл. 6).

Таблица 6. План обследования пациента перед началом противовирусной терапии

История заболевания (для пациентов с опытом ПВТ - тщательный анализ ответа на нее)
Наследственность и вредные привычки (прием алкоголя в анамнезе)
Физикальное исследование
Молекулярные и иммунохимические тесты: анти-ВГС РНК ВГС (количественный тест) – исходный уровень Генотип/ субтип ВГС HBsAg (поверхностный антиген вируса гепатита В) анти-ВГД (антитела к вирусу гепатита Д) – исследуется в тех случаях, когда определяется HBsAg) анти-ВИЧ (антитела к вирусу иммунодефицита человека) Генетические исследования пациента при инфицировании генотипом 1 ВГС анализ варианта полиморфизма гена ИЛ-28
Клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы (абсолютное количество нейтрофилов) и тромбоцитов

Биохимические показатели сыворотки крови
Na+
K+
АЛТ
АСТ
ГГТП
ЩФ
Общий билирубин и его фракции
Глюкоза
Креатинин
Альбумин (оценка функции печени)
ПИ или ПВ или МНО - оценка функции печени
Гамма-глобулины (скрининг аутоиммунного гепатита)
IgG (иммуноглобулины класса G) - скрининг аутоиммунного гепатита
Альфа-глобулины (скрининг альфа1-антитрипсина)
Процент насыщения трансферрина железом и ферритин (скрининг синдрома перегрузки железом)
Церулоплазмин (скрининг болезни Вильсона)
Общий анализ мочи
Кал на скрытую кровь
Оценка стадии заболевания печени (выраженность фиброза)
Пункционная биопсия печени или неинвазивная диагностика фиброза
Рентгенологическое исследование легких
ЭКГ
УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (исключить очаговые образования печени, признаки портальной гипертензии, сопутствующую патологию)
Осмотр офтальмологом (в том числе - исследование глазного дна) с учетом возможных побочных действий противовирусных препаратов
АФП (альфа-фетопроtein)
ТТГ (тиреотропный гормон)
ЭГДС (по показаниям, особое значение исследование имеет у пациентов с циррозом печени с целью выявления и/или определения состояния вен пищевода и /или желудка)
Заполнение шкалы Бека (скрининговый тест для выявления депрессии) – см. приложение 2

Противопоказания к противовирусной терапии гепатита С

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 Чайлд-Пью > 7), беременность, отсутствие возможности у партнеров придерживаться контрацепции в период ПВТ и последующего наблюдения в течение 24 недель; 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 < 13 г/дл для мужчин и < 12 г/л для женщин, количество нейтрофилов $< 1500/\text{мм}^3$, количество тромбоцитов $< 90\,000/\text{мм}^3$), уровень сывороточного креатинина > 1.5 мг/дл; клинически значимые заболевания сердечнососудистой системы, нелеченные заболевания щитовидной железы. Пациенты с ЦП и количеством баллов < 7 по классификации Чайлд-Пью должны проходить лечение в медицинских учреждениях, имеющих опыт ведения таких пациентов, а его безопасность и эффективность особенно тщательно мониторироваться.

Двойная терапия хронического гепатита С

Стандартные схемы противовирусной терапии*

В настоящее время ПЕГ-ИФНа2а (Пегасис), ПЕГ-ИФНа2b (ПегИнtron) или ЦеПЕГ-ИФНа2b (Альгерон) в сочетании с рибавирином рассматриваются в качестве терапии первой линии только у пациентов с 2-6 генотипами ВГС. Для пациентов с 1 генотипом ВГС золотым стандартом ПВТ является тройная терапия, включающая пегилированный интерферон, рибавирин и ингибитор протеазы ВГС, принципы которой рассмотрены ниже.

Инъекции пегилированного интерферона проводятся один раз в неделю подкожно, в то время как рибавирин назначается ежедневно внутрь.

*Здесь и далее: фармакотерапевтические характеристики указанных в «Рекомендациях...» лекарственных средств - см. инструкцию производителя

Схема дозирования пегилированного интерферона: ПЕГ-ИФН α 2а - 180 мкг/нед, ПЕГ-ИФ α 2b и ЦеПЕГ-ИФН α 2b - из расчета 1,5 мкг/кг/нед.

Схема дозирования рибавирин: у пациентов с генотипами 1, 4-6 (генотипы 4 – 6 практически не встречаются в РФ), а также у пациентов с генотипами 2-3 рибавирин назначается в дозе 15 мг/кг массы тела/сутки при наличии факторов, снижающих прогнозируемую эффективность терапии (например, инсулинорезистентность, тяжелый фиброз и т.п.).

У пациентов с генотипами 2 – 3 в отсутствие факторов, снижающих прогнозируемую эффективность терапии, а также с ИМТ <25 кг/м² рибавирин может быть назначен в фиксированной дозе 800 мг/сутки.

Возможен также расчёт суточной дозы рибавирин, исходя из массы тела пациента (при использовании ПЕГ-ИФН α 2b и ЦеПЕГ-ИФН α 2b): ≤ 65 кг - 800 мг, > 65 -85 кг - 1000 мг, > 85 -105 кг -1200 мг, >105 кг - 1400 мг.

Оценка эффективности противовирусной терапии

Для оценки эффективности и, возможно, последующей модификации ПВТ используется определение РНК ВГС после 4, 12, 24 недели терапии, а также через 24 недели после ее 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 окончания лечения.

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

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

Медленный вирусологический ответ (МВО) – снижение уровня РНК ВГС в крови на 2 log₁₀ (в 100 раз) ниже исходного уровня после 12-й недели терапии, но отрицательный тест на РНК ВГС через 24 недели лечения, что сохраняется до окончания терапии.

Отсутствие ответа на лечение - после 12-й недели терапии уровень РНК ВГС снизился менее чем на 2 Log₁₀ МЕ/мл (менее, чем в 100 раз) от исходного уровня.

Частичный ответ - уровень РНК ВГС снизился более чем на 2 log₁₀ МЕ/мл от исходного уровня после 12-й недели терапии, 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 противовирусной терапии.

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

Устойчивый вирусологический ответ (УВО 24) – неопределяемый уровень РНК ВГС в крови через 24 недели после окончания терапии. В настоящее время в целом ряде клинических исследований используется УВО 12 – устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после окончания терапии, поскольку постулируется, что все пациенты, достигшие УВО12, достигнут и УВО24.

Стандартная длительность терапии определяется генотипом: для генотипа 1 и 4 она составляет 48 недель, для генотипов 2 и 3 - 24 недели. Однако, согласно современным рекомендациям по ведению и лечению пациентов с ХГС с использованием принципов «терапии согласно вирусологическому ответу» (Response Guided Therapy), длительность стандартного лечения может быть изменена - см. таблицы 7 и 8.

Таблица 7. Длительность противовирусного лечения при генотипах 1 и 4 в соответствии с принципом «терапия согласно вирусологическому ответу» у пациентов без опыта предшествующего лечения

1, 4 генотип	
Быстрый вирусологический Ответ	24 недели (при исходно низкой вирусной нагрузке, отсутствии неблагоприятных факторов прогноза УВО)
	48 недель (при исходно высокой вирусной нагрузке и наличии факторов, снижающих прогнозируемую эффективность лечения)
Ранний вирусологический ответ	48 недель
Медленный вирусологический Ответ	72 недели
Отсутствие ответа / Частичный ответ	Прекращение терапии

Таблица 8. Длительность противовирусного лечения при генотипах 2 и 3 в соответствии с принципом «терапия согласно вирусологическому ответу»

Генотип 2, 3	
Быстрый вирусологический ответ	12 - 16 недель (при исходно низкой вирусной нагрузке, в отсутствие негативных прогностических факторов)
	24 недели (при исходно высокой вирусной нагрузке)
Ранний вирусологический ответ	48 недель
Медленный вирусологический ответ	72 недели
Отсутствие ответа / Частичный ответ	Прекращение терапии

Наблюдение за пациентами в процессе противовирусного лечения (А-1)

Наблюдение за пациентами в процессе ПВТ включает в себя два аспекта: 1) оценка эффективности проводимой терапии, 2) оценка безопасности лечения (контроль развития нежелательных явлений).

Вирусологический ответ отражает эффективность проводимой терапии (см. выше): РНК ВГС необходимо исследовать через 4 недели от начала лечения (БВО); через 12 недель от начала лечения (РВО), через 24 недели от начала лечения (МВО); на момент окончания терапии и через 24 недели после завершения ПВТ (УВО).

Параллельно с РНК ВГС в те же временные точки пациенту исследуется АЛТ с целью определения биохимического ответа.

Для контроля над нежелательными явлениями необходимо соблюдать график посещения врача пациентом: через 2 недели от начала лечения, через 4 недели от начала лечения, далее - 1 раз в 4 недели до окончания лечения и через 24 недели после завершения лечения. В случае необходимости пациент может посещать врача чаще, что решается на индивидуальной основе.

При каждом посещении врача необходим расспрос и осмотр пациента с целью контроля над развитием нежелательных явлений (гриппоподобный синдром, кожные элементы – сыть, гиперемия в местах инъекций интерферона и т.д.) При каждом плановом посещении врача пациент должен заполнять шкалу Бека с целью контроля над возможностью развития депрессии.

Исследование клинического анализа крови с подсчетом абсолютного числа нейтрофилов, определением уровня гемоглобина, количества эритроцитов и тромбоцитов необходимо выполнять через 2 недели от начала лечения, 4 недели от начала лечения, далее – 1 раз в 4 недели до окончания ПВТ, Это связано с тем, что наиболее частыми гематологическими побочными действиями проводимого лечения являются нейтропения, анемия и тромбоцитопения.

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

В период ПВТ и последующих 24 недель наблюдения пациенты должны соблюдать контрацепцию двумя методами, один из которых барьерный, в связи с возможными тератогенными свойствами рибавирина.

Коррекция дозы/прекращение лечения при использовании двойной схемы противовирусной терапии хронического гепатита С

В настоящее время четко определены показания для изменения дозы препаратов и прекращения лечения вследствие ожидаемых побочных действий (нежелательных явлений).

Снижение дозы пегилированного интерферона необходимо при развитии следующих побочных эффектов:

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

Депрессия оценивается по шкале Бека (приложение 2) на каждом визите:

- выявление депрессии средней тяжести (16 - 19 баллов) должно сопровождаться снижением дозы пегилированного интерферона.
- при отсутствии улучшения в течение 4 недель необходимо дальнейшее снижение дозы пегилированного интерферона, как это описано выше; при улучшении показателей (уменьшение выраженности депрессии) следует увеличить дозу интерферона (действия в обратном порядке)
- при депрессии тяжелой степени (≥ 20 баллов по шкале Бека) и/или высказывании суицидальных мыслей и/или при попытке суицида – полная отмена противовирусной терапии

Дозу пегилированного интерферона рекомендуется снижать ступенчато:

ПЕГ-ИФН α 2а: 180 мкг/нед - 135 мкг/нед - 90 мкг/нед;

ПЕГ-ИФН α 2b: 1,5 мг/кг/нед – 1,0 мг/кг/нед – 0,5 мг/кг/нед;

ЦеПЕГ-ИФН α 2b: 1,5 мг/кг/нед – 1,0 мг/кг/нед – 0,5 мг/кг/нед;

Отмена пегилированного интерферона необходима при:

- снижении абсолютного числа нейтрофилов ниже $500/\text{мм}^3$
- снижении уровня тромбоцитов менее $25\,000/\text{мм}^3$

В последующем в случае увеличения числа нейтрофилов и тромбоцитов лечение может быть возобновлено с применением более низкой дозы пегилированного интерферона.

Уменьшение дозы рибавирина (на 200 мг) необходимо при снижении уровня гемоглобина менее 100 г/л. Прекратить прием рибавирина следует при снижении уровня гемоглобина до 85 г/л и менее.

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

Стандартный интерферон альфа в сочетании с рибавирином в лечении хронического гепатита С

В России применяется также комбинированная терапия ХГС стандартным интерфероном альфа (3 млн МЕ 3 раза в неделю в\м или п\к) в сочетании с рибавирином (из расчета по массе тела, как указано выше при описании режима лечения с включением пегилированного интерферона альфа – 15 мг/кг массы тела пациента). Длительность лечения, оценка эффективности аналогична таковым при применении пегилированного интерферона. Однако необходимо учитывать, что эффективность такой схемы лечения ниже, чем при применении пегилированного интерферона альфа в сочетании с рибавирином. Тем не менее, в условиях ограниченного экономического ресурса, на основании полученного в России опыта [1,2,10,14,15] этот вид ПВТ может применяться, следуя принципу «терапия согласно вирусологическому ответу» (аналогично ПВТ пегилированным интерфероном альфа/рибавирином) для особой группы пациентов - генотип 2 и 3 (не 1), молодой возраст (менее 40 лет), отсутствие выраженного фиброза/цирроза печени, отсутствие сопутствующих заболеваний и факторов

неблагоприятного прогноза в достижении УВО (аналогично ПВТ пегилированным интерфероном альфа/рибавирином), при условии достижения БВО и РВО (В2). При соблюдении описанных выше условий частота УВО составляет 84 – 94%. Правила наблюдения за пациентами в процессе ПВТ стандартным интерфероном альфа/рибавирином аналогичны таковым для пегилированного интерферона альфа/рибавирина.

Побочные эффекты (нежелательные явления) лечения

Общая частота побочных эффектов, вследствие которых лечение должно быть прекращено, составляет 10-14%.

Пегилированный и стандартный интерферон

Наиболее распространены гриппоподобные симптомы (слабость, головная боль, температура) и психиатрические нарушения (депрессия, раздражительность, бессонница), которые отмечаются у 22-31% пациентов. Среди лабораторных изменений наиболее часто 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 психиатрической симптоматики 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 пациентов с первичным аутоиммунным гепатитом, на фоне которого развился гепатит С. В последнем случае при наличии у пациента двух сочетанных заболеваний— аутоиммунного гепатита и хронического гепатита С показана иммуносупрессивная терапия.

Рибавирин

Наиболее частым побочным эффектом рибавирина является гемолитическая анемия. Модификация дозы рибавирина требуется 9-15% пациентов. Эритроцитарные факторы роста (эритропоэтин) несколько улучшают самочувствие больных и уменьшают необходимость в снижении дозы рибавирина, но их благоприятное влияние на частоту достижения УВО доказано не было, а безопасность окончательно не установлена. Их применение, хотя и редко, может сопровождаться такими побочными эффектами, как тромбоз, красноклеточная аплазия, прогрессирование ряда онкологических заболеваний и смерть. На сегодняшний день применение факторов роста 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 месяцев после его завершения необходимо избегать наступления беременности; мужчинам, чьи партнерши беременны, лечение рибавирином также не проводится.

Наблюдение за пациентами, завершившими курс противовирусной терапии (А-1)

Пациенты, достигшие УВО после курса противовирусной терапии, без цирроза печени должны быть повторно обследованы через 48 недель после окончания терапии, а затем еще раз через год с определением у них уровня АЛТ и РНК ВГС в крови. Если уровень АЛТ остается в пределах нормальных значений, а тест на РНК ВГС отрицателен, то можно считать, что пациент вылечен от гепатита С. Поскольку даже после завершения ПВТ у пациентов

может развиваться гипотиреоз, уровень ТТГ и свободного тироксина пациентам необходимо исследовать через год после завершения ПВТ. Пациенты с ЦП даже в случае достижения УВО в результате противовирусного лечения должны оставаться под наблюдением врача: методом ЭГДС необходимо контролировать состояние вен пищевода каждые 1 – 2 года, скрининг ГЦК необходимо проводить 1 раз в 6 месяцев с проведением УЗИ печени и определением уровня АФП.

Пациенты, с неудачным опытом ПВТ пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином (не достигшие УВО)

Генотип 1: учитывая невысокий процент достижения УВО (10-15%) у пациентов, 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 пегилированным интерфероном/рибавирином (А2). Эти пациенты – кандидаты для проведения тройной противовирусной терапии с включением прямых противовирусных препаратов (см. ниже).

При неотложных показаниях и/или при наличии данных о недостаточно адекватном предыдущем курсе терапии, в отсутствие прямых противовирусных препаратов, возможно рассмотрение вопроса о проведении повторного курса ПВТ двойной схемой.

Все генотипы кроме 1-го: при наличии показаний, в отсутствие противопоказаний возможно проведение повторного курса ПВТ ПЕГ-ИФН альфа в сочетании с рибавирином.

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 и пациентам с ЦП (А2).

Тройная терапия хронического гепатита С с включением ингибиторов протеазы [34-38, 42-43, 45]

В настоящее время накоплен существенный опыт (в том числе и российский) применения ингибиторов протеазы ВГС первой волны (боцепревир и телапревир) и ингибитора протеазы второй волны – препарата симепревир. Ингибиторы протеазы (телапревир, боцепревир, симепревир) применяются только в комбинации с препаратами пегилированного интерферона и рибавирином и только у пациентов с генотипом 1 ВГС, как ранее нелеченых, так и имевших неудачный опыт терапии двойной схемой (пегилированным интерфероном/рибавирином). Эффективность тройной схемы выше в сравнении со стандартной двойной терапией пегилированным интерфероном/рибавирином.

Лечение проводится по принципу «терапия согласно вирусологическому ответу».

При включении в схему лечения ХГС телапревира частота УВО составляет 74 – 79% для ранее нелеченых пациентов, 84-88% - для пациентов с предшествующим рецидивом, 56-61% - для пациентов с предшествующим частичным ответом и 29-33% - при отсутствии какого-либо ответа в процессе предшествующего лечения [39-40, 44-45].

При включении в схему лечения ХГС боцепревира частота УВО составляет у нелеченых пациентов 63 - 66%, у пациентов с предшествующим рецидивом 69-75%, для пациентов с предшествующим частичным ответом 40-52% и 38% - при отсутствии какого-либо ответа в процессе предшествующего лечения [34,35,36].

При включении в схему лечения ХГС симепревира частота УВО составляет 80,4% для нелеченых пациентов, 79,2 - 85% - для пациентов с предшествующим рецидивом, 75% - для пациентов с предшествующим частичным ответом и 51% - при отсутствии какого-либо ответа в процессе предшествующего лечения.

Лечение пациентов ХГС с генотипом 1, ранее не получавших ПВТ, тройной схемой с включением теллапревира

Теллапревир назначается в дозе 750 мг три раза в день, каждые 7 – 9 часов вместе с едой или по 1125 мг дважды в день каждые 10 – 12 часов вместе с едой; пища должна содержать достаточное количество жиров (20г) вместе с пегилированным интерфероном альфа 2а или альфа 2в и рибавирином в течение 12 недель. Далее в течение еще 12 – 36 недель пациентам назначается только пегилированный интерферон и рибавирин (А-1).

Доза пегилированного интерферона и рибавирина рассчитывается аналогично тому, как это делается в процессе лечения ХГС двойной схемой:

- ПЕГ-ИФН α 2а – 180 мкг 1 раз в неделю подкожно;
- ПЕГ-ИФН α 2b – 1.5 мкг/кг массы тела больного один раз в неделю подкожно;
- ЦеПЕГ-ИФН α 2b – 1.5 мкг/кг массы тела больного один раз в неделю подкожно.

Рибавирин назначают в дозе 15 мг/кг массы тела больного ежедневно внутрь в 2 приема.

Длительность ПВТ с включением теллапревира может составлять 24 недели в тех случаях, когда у пациента нет цирроза печени, а уровень РНК ВГС не определяется на 4-й и 12-неделях (т.е. достигается продленный вирусологический ответ). Важно еще раз отметить, что оптимальная чувствительность тест-системы для определения РНК ВГС – 10 МЕ/мл.

Для пациентов с циррозом печени длительность ПВТ с включением теллапревира составляет 48 недель: 12 недель пациент должен получать три препарата: теллапревир, пегилированный интерферон альфа 2а или альфа 2b, рибавирин в указанных выше дозах, далее еще в течение 36 недель – только пегилированный интерферон и рибавирин (В-2).

Лечение прекращается, если в процессе лечения тройной схемой с включением телопревира уровень РНК ВГС составляет >1000 МЕ/мл после 4 или 12 недель. В этом случае отменяются все противовирусные препараты (телопревир, пегилированный интерферон и рибавирин).

Пациентам, которым назначен 48-недельный курс лечения, следует прекратить терапию пегилированным интерфероном и рибавирином, если на 24-й или 36-й неделях лечения у них была обнаружена РНК ВГС. Продолжение терапии в этих условиях сопровождается крайне низкой вероятностью достижения УВО и способствует селекции резистентных штаммов вируса гепатита С (В-2).

Лечение пациентов ХГС с генотипом 1, ранее не получавших ПВТ, тройной схемой с включением боцепревира

Боцепревир назначается в дозе 800 мг три раза в день (каждые 7 – 9 часов вместе с едой) вместе с пегилированным интерфероном альфа и рибавирином в течение 24 – 44 недель. Этому лечению предшествует 4-х недельный вводный период, в течение которого пациенты получают только пегилированный интерферон и рибавирин (А-1). Доза пегилированного интерферона и рибавирина рассчитывается аналогично тому, как это указано выше.

Для пациентов без цирроза печени тройная терапия с включением боцепревира начинается с 4-х недельного вводного периода применения пегилированного интерферона и рибавирина. Затем к терапии добавляется боцепревир.

Если через 8 недель терапии РНК ВГС не определяется, длительность курса лечения может быть сокращена и составляет 28 недель, включая вводный период.

Если через 8 недель лечения РНК ВГС определяется, тройная терапия продолжается до 28 недель (согласно дизайну исследования SPRINT2), затем

боцепревир отменяется и до 48 недель продолжается терапия пегинтерфероном и рибавирином (В-2).

Для пациентов с циррозом печени курс лечения тройной схемой с включением боцепревира составляет 48 недель, включая 4 недели вводного периода терапии пегинтерфероном и рибавирином (В-2).

Прекращение лечения тройной схемой с включением боцепревира необходимо в том случае, если уровень РНК ВГС составляет ≥ 100 МЕ/мл на 12-й неделе лечения либо определяется в любой концентрации на 24-й неделе лечения. Следует отметить, что прекращение лечения тройной схемой подразумевает отмену всех трех препаратов: боцепревира, пегилированного интерферона и рибавирина (В-2).

Лечение пациентов ХГС с генотипом 1 тройной схемой с включением ингибитора протеазы второй волны симепревира

Симепревир назначают в дозе 150 мг 1 раз в сутки (каждые 24 часа) с пищей (тип пищи не влияет на эффективность и безопасность терапии). Рекомендуемая продолжительность лечения симепревиrom в комбинации с пегилированным интерфероном альфа и рибавирином составляет 12 недель.

У ранее не получавших терапию пациентов и пациентов с рецидивом в анамнезе, включая пациентов с циррозом печени, после завершения 12-недельного лечения симепревиrom в комбинации с пегилированным интерфероном альфа и рибавирином, терапия пегилированным интерфероном альфа и рибавирином должна быть продолжена в течение 12 недель (общая продолжительность терапии – 24 недели).

У пациентов с неэффективностью предшествующей терапии (включая отсутствие ответа или частичный ответ), в том числе пациентов с циррозом печени, после завершения 12-недельной терапии симепревиrom в комбинации с пегилированным интерфероном альфа и рибавирином, терапия пегилированным интерфероном альфа и рибавирином должна быть

продолжена в течение 36 недель (общая продолжительность терапии – 48 недель).

Прекращение лечения необходимо в случае если:

- на 4 неделе терапии уровень РНК ВГС составляет ≥ 25 МЕ/мл (отменить симепревир, пегилированный интерферон и рибавирин)
- на 12 неделе лечения определяется выявляемый уровень РНК ВГС (отменить симепревир, пегилированный интерферон и рибавирин (терапия симепревиrom завершается на 12 неделе)
- на 24 неделе терапии определяется выявляемый уровень РНК ВГС (отменить пегилированный интерферон и рибавирин).
- В случае отмены пегилированного интерферона или рибавирина по какой-либо причине терапию симепревиrom также необходимо прекратить.

С целью предотвращения неэффективности терапии не допускается снижать дозу или приостанавливать терапию симепревиrom. В случае отмены терапии симепревиrom по причине возникновения нежелательных реакций или неадекватного вирусологического ответа возобновление терапии данным препаратом не допускается.

Пропуск дозы. Если опоздание в приеме симепревира составило менее 12 часов, то пропущенную дозу следует как можно быстрее принять вместе с пищей, и возобновить обычный режим дозирования. Если опоздание в приеме симепревира составило более 12 часов, то пропущенную дозу принимать не следует; следующая доза принимается в обычное время.

Принципы применения тройной схемы ПВТ с применением ингибиторов протеазы первой волны у ранее не леченных пациентов с ХГС обобщены в таблице 9.

Таблица 9. Рекомендации по применению ингибиторов протеазы ВГС первой волны у пациентов с ХГС, генотипом 1, ранее не получавших противовирусную терапию [40, с изменениями]

Характеристика лечебной схемы	Телапревир	Боцепревир	Симепревир
4-х недельный вводный период лечения пегинтерфероном и рибавирином	Не предусмотрен	Предусмотрен	Не предусмотрен
Тройная терапия	Все пациенты получают теллапревир, пегилированный интерферон, рибавирин в течение первых 12 недель лечения, затем переходят на терапию пегилированным интерфероном/рибавирином	Все пациенты начинают ПВТ с 4-х недельного вводного периода лечения пегилированным интерфероном/рибавирином; затем им назначается боцепревир в комбинации с пегилированным интерфероном/рибавирином. <i>При БВО (см. табл. 7), возможно проведение терапии пегинтерфероном и рибавирином без присоединения боцепревира</i>	Все пациенты получают симепревир в комбинации с пегилированным интерфероном альфа и рибавирином в течение 12 недель, затем переходят на терапию пегилированным интерфероном и рибавирином.
Принцип «терапия, согласно вирусологическому ответу»	Предусмотрена	Предусмотрена	Не 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 (продленный быстрый вирусологический ответ).	РНК ВГС не определяется в крови с 8-й по 24-ю неделю лечения. <i>Для пациентов с циррозом печени, получающих тройную схему с боцепревиrom, а также тех, у кого уровень РНК ВГС в</i>	

		<i>течение вводного периода снизился менее чем на 1 log целесообразно проведение фиксированного 48-недельного периода лечения, включая 4-х недельный вводный период терапии пегинтерфероном и рибавирином</i>	
Правила, по которым определяется продолжительность терапии	<p>Если достигнут продленный быстрый вирусологический ответ то курс лечения может быть сокращен до 24 недель: 12 недель пациент получает теллапревир/пегилированный интерферон/рибавирин, далее еще 12 недель только пегилированный интерферон/рибавирин</p> <p>Если продленный быстрый вирусологический ответ отсутствует (выявление РНК ВГС после 4-й и/или 12-й недель лечения, но в концентрации <1000 МЕ/мл), то в течение первых 12 недель пациент получает все три препарата, далее лечение продолжается пегилированным интерфероном/рибавирином еще в течение 36 недель (всего 48 недель).</p>	<p>Если РНК ВГС не определяется в крови с 8-й по 24-ю неделю лечения, продолжить тройную терапию до 28 недель. Общая длительность курса лечения – 28 недель, включая 4 недели вводного периода.</p> <p>Если РНК ВГС определяется в крови после 8-й недели и 24-й недели лечения, но в концентрации <100 МЕ/мл, то лечение тройной терапией проводится до 28 недель и затем продолжается пегинтерфероном/рибавирином до 48 недель</p>	
Правила прекращения терапии	<p>1. Уровень РНК ВГС > 1000 МЕ/мл после 4-й или 12-й недель: прекратить лечение (все 3 препарата)</p> <p>2. РНК ВГС определяется после 24-й или 36-й недели: прекратить</p>	<p>1. Уровень РНК ВГС \geq 100 МЕ/мл на 12-неделе: прекратить лечение (все 3 препарата)</p> <p>2. РНК ВГС определяется после 24-й недели:</p>	<p>1. уровень РНК ВГС 25 МЕ/мл на 4 неделе: прекратить лечение (все 3 препарата)</p> <p>2. РНК ВГС определяется на 12 неделе:</p>

	лечение	прекратить лечение	прекратить лечение (все 3 препарата) 3. РНК ВГС определяется на 24 неделе: прекратить лечение пегилированным интерфероном и рибавирином
--	---------	--------------------	---

Лечение пациентов с ХГС, генотипом 1, имеющих опыт неудачи противовирусной терапии интерфероном или пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином (без достижения УВО)

Тройная схема с включением боцепревира, телапревира и симепревира в дополнение к пегилированному интерферону и рибавирину может быть 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 (определения различных типов вирусологического ответа см выше) (А-1).

Повторное лечение тройной схемой с включением симепревира или телапревира в дополнение к пегилированному интерферону и рибавирину может быть успешно проведено у пациентов с полным отсутствием ответа на ранее проведенную терапию интерфероном или пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином (В-2).

Принцип “терапия согласно вирусологическому ответу” может быть применен при назначении тройной схемы с включением или телапревира (для пациентов с рецидивом), или боцепревира (для пациентов с рецидивом или частичным ответом на ранее назначавшуюся двойную терапию), но не для пациентов с полным отсутствием ответа.

Отмена всех препаратов в тройной схеме с боцепревиром для пациентов с опытом ранее проведенной ПВТ без достижения УВО выполняется в том случае, если уровень РНК ВГС составляет ≥ 100 МЕ/мл через 12 недель лечения (сопряжено с селекцией резистентных штаммов вируса) или определяется через 24 недели лечения (В-1).

Отмена всех препаратов в тройной схеме с телапревиром для пациентов с опытом ранее проведенной ПВТ без достижения УВО осуществляется в том случае, если уровень РНК ВГС составляет > 1000 МЕ/мл на 4-й или 12-й неделе лечения (сопряжено с селекцией резистентных штаммов вируса) (В-1). Лечение тройной схемой с другим ингибитором протеазы не проводится.

Симепревир может применяться у пациентов с неэффективностью предшествующей терапии (включая отсутствие ответа или частичный ответ), включая в том числе и пациентов с циррозом печени. У таких пациентов, после завершения 12-недельной терапии симепревиром в комбинации с ПЕГинтерфероном альфа и рибавирином, терапия ПЕГинтерфероном альфа и рибавирином должна быть продолжена в течение 36 недель (общая продолжительность терапии – 48 недель).

Правила ведения пациентов ранее не ответивших на интерферон или пегилированный интерферон в сочетании с рибавирином на фоне лечения тройной схемой с включением телапревира, боцепревира и симепревира обобщены в таблице 10.

Таблица 10. Правила ведения пациентов с ХГС с генотипом 1, на фоне лечения тройной схемой с включением теллапревира, боцепревира или симепревира, ранее не ответивших на лечение интерфероном или пегилированным интерфероном и рибавирином [40, с изменениями]

Характеристика лечебной схемы	Теллапревир	Боцепревир	Симепревир
4-х недельный вводный период лечения пегинтерфероном и рибавирином	Не требуется	Требуется	Не требуется
Тройная терапия	Все пациенты в течение первых 12 недель получают теллапревир+пегилированный интерферон и рибавирин, далее – только пегилированный интерферон и рибавирин	Всем пациентам назначается 4-х недельный вводный период лечения пегилированным интерфероном и рибавирином с последующим присоединением боцепревира.	Все пациенты в течение 12 недель получают симепревир в комбинации с пегилированным интерфероном альфа и рибавирином, далее продолжается лечение пегилированным интерфероном альфа и рибавирином в течение 36 недель
Правило «терапия согласно вирусологическому ответу»	Применяется только у пациентов с рецидивом на ранее проведенную двойную ПВТ	Применяется у пациентов без цирроза, продемонстрировавших снижение вирусной нагрузки $>1 \log_{10}$ через 4 недели вводного периода <i>Для пациентов с ЦП, а также тех, кто ранее не ответил на лечение (уровень РНК ВГС снизился $< 1 \log_{10}$ после вводного периода) правило “терапия согласно вирусологическому ответу” не применяется. В этих случаях лечение</i>	Не применяется

		<i>проводится в течение 48 недель, включая 4 недели вводного периода пегилированным интерфероном и рибавирином</i>	
Критерии укорочения длительности ПВТ	РНК ВГС не определяется на 4 – 12 неделе	РНК ВГС не определяется на 8 – 24 неделе	
Правила укорочения курса ПВТ	<p>Если пБВО достигнут после 12 недель тройной терапии, то лечение пегилированным интерфероном и рибавирином продолжается до 24 недели (только для пациентов с рецидивом заболевания)</p> <p>Если пБВО не достигнут, то лечение пегилированным интерфероном и рибавирином продолжается до 48 недель.</p> <p>Пациенты с частичным ответом или полным отсутствием ответа на ранее проведенную двойную терапию должны получать пегилированный интерферон и рибавирин до 48 недель вне зависимости от вирусологического ответа на фоне тройной терапии</p>	<p>Если РНК ВГС не определяется на 8 и 24 неделе, то тройная терапия заканчивается через 36 недель (только для пациентов с рецидивом или частичным вирусологическим ответом на ранее проведенное лечение двойной схемой)</p> <p>Если РНК ВГС определяется через 8 недель лечения, тройная терапия продолжается до 36 недель, далее боцепревир отменяется, продолжается терапия пегилированным интерфероном и рибавирином до 48-й недели</p> <p>Пациенты с полным отсутствием ответа на ранее проведенную двойную терапию должны получать тройную терапию в течение 48 недель, включая 4-х недельный</p>	

		вводный период.	
Правила прекращения лечения	<p>1. РНК ВГС > 1000 МЕ/мл на 4 или 12 неделе; прекращается прием всех трех препаратов.</p> <p>2. РНК ВГС определяется на 24 или 36 неделе; прекращается прием всех препаратов.</p>	<p>1. РНК ВГС \geq 100 МЕ/мл на 12-й неделе; прекращается прием всех трех препаратов</p> <p>2. РНК ВГС определяется на 24 неделе; прекращается прием всех трех препаратов.</p>	<p>1. уровень РНК ВГС 25 МЕ/мл на 4 неделе, прекращается прием всех трех препаратов</p> <p>2. РНК ВГС определяется на 12 неделе прекращается прием всех трех препаратов</p> <p>3. РНК ВГС определяется на 24 неделе: прекратить лечение пегилированным интерфероном и рибавирином</p>

Побочные действия тройной терапии

- Анемия, развивающаяся у пациентов на фоне назначения тройной терапии (более выражена при назначении боцепревира), корректируется снижением дозы рибавирина (правила снижения дозы рибавирина см выше)
- Аноректальные симптомы у пациентов на фоне лечения телапревиром корректируются применением топических кортикостероидов, антигистаминных препаратов и лидокаина
- Сыпь и зуд могут наблюдаться на фоне тройной терапии (чаще при приеме телапревира и симепревира). Выраженность симптомов должна оцениваться по площади распространения, при необходимости следует обратиться за консультациями к дерматологу (табл. 11, приложение 3).
- На фоне лечения ингибиторами протеаз также могут наблюдаться такие нежелательные явления как нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (запор), одышка, реакции фотосенсибилизации, повышение уровня билирубина. Как правило, данные нежелательные явления имеют легкую либо среднюю степень тяжести и не требуют прекращения лечения.

Таблица 11. Классификация кожных нежелательных явлений в зависимости от степени тяжести и рекомендации по ведению больных

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

Лекарственное взаимодействие

Телапревир относится к препаратам-субстратам и ингибиторам цитохрома P450 (CYP)3A4 а также трансмембранного переносчика Р-гликопротеина (Р-gp).

Боцепревир может проявлять себя как субстрат цитохрома P450 3A4/5, Р-gp и альдо-кеторедуктазы 1C2/1C3, а также как индуктор цитохрома P4503A4/5.

Вследствие особенностей фармакодинамики ингибиторов протеазы, назначение телапревира (также как и боцепревира) противопоказано одновременно с приемом целого ряда лекарственных препаратов, особенно тех, клиренс которых зависит от цитохрома P450 3A (для телапревира) или цитохрома P450 3A4/5 (для боцепревира) (приложение 4) [11].

Основным изоферментом, участвующим в метаболизме симепревира, является CYP3A, в связи с чем возможно развитие опосредованных изоферментом CYP3A клинически значимых эффектов других лекарственных препаратов на фармакокинетику симепревира, приводя к значительному повышению или снижению уровня симепревира в плазме, приводя в последнем случае к утрате его эффективности. Таким образом, не рекомендуется совместное применение симепревира с веществами, являющимися мощными ингибиторами или индукторами активности изофермента CYP3A.

Совместное применение симепревира с препаратами, являющимися субстратами транспортных белков OATP1B1 и Р-гликопротеина может приводить к повышению концентрации таких препаратов в плазме.

В приложении 5 приведена информация по известным и теоретически предполагаемым взаимодействиям между симепревиrom и другими лекарственными препаратами.

Тактика ведения пациентов с отсутствием или с начальными стадиями фиброза при ХГС, вызванным генотипом 1

Пациенты с отсутствием или с начальными стадиями фиброза (F0-F2 METAVIR) без опыта лечения при отсутствии противопоказаний являются кандидатами для противовирусной терапии. Терапия у этой группы пациентов может быть отсрочена, при принятии решения о проведении лечения следует учитывать факторы, усиливающие процессы фиброзирования, сопутствующие заболевания (инсулинорезистентность, сахарный диабет, атеросклероз, метаболический синдром, ожирение, дислипотеинемии, стеатоз и др.), данные исследования ИЛ28В, мотивацию пациента к проведению терапии, планируемое рождение детей. Лечение можно начинать с двойной схемы противовирусной терапии (пегилированный интерферон + рибавирин) в течение 4-х недель. При достижении быстрого вирусологического ответа двойную терапию следует продолжить до достижения устойчивого вирусологического ответа. При отсутствии быстрого вирусологического ответа следует перейти на тройную терапию с включением в схему лечения ингибитора протеазы, хотя в некоторых исследованиях (16) было показано, что половина пациентов, не достигших БВО, в итоге проведенной противовирусной терапии сформировали УВО (В-1).

Пациенты с отсутствием или с начальными стадиями фиброза (F0-F2 METAVIR) и неудачей терапии в анамнезе (назначение пегилированных и непегилированных интерферонов в комбинации с рибавирином или без рибавирина не привело к достижению устойчивого вирусологического ответа, но завершилось рецидивом, частичным ответом или отсутствием ответа на проводимую терапию) являются кандидатами для тройной терапии с включением в схему лечения ингибиторов протеазы при отсутствии противопоказаний к их использованию.

Тактика ведения пациентов с выраженным фиброзом и циррозом печени при ХГС, вызванным генотипом 1

Пациенты с выраженным фиброзом (F3 METAVIR) и компенсированным ЦП при отсутствии противопоказаний рассматриваются в качестве кандидатов для незамедлительного начала противовирусной терапии тройной схемой, что в случае достижения УВО сопровождается достоверным уменьшением риска развития декомпенсации функции печени и ГЦК, повышением вероятности обратного развития фиброза (А-1) Частота достижения УВО у больных с выраженным фиброзом и циррозом печени несколько меньше в сравнении с частотой УВО 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 пациентов с циррозом печени проводится 1 раз в 6 месяцев с определением уровня АФП и проведением УЗИ печени даже в тех случаях, когда ПВТ проведена успешно и УВО достигнут (В-1).

ПВТ на основе применения пегилированного интерферона противопоказана пациентам с циррозом печени и количеством баллов по Чайлд-Пью более 7 в связи с риском развития декомпенсации функции печени.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ВГС[4, 30, 33-34]

Всем больным ВИЧ-инфекцией ежегодно рекомендуется проводить обследование на анти-ВГС. Исследование на РНК ВГС необходимо проводить не только пациентам с выявленными анти-ВГС, но также тем, у кого в отсутствие анти-ВГС определяется повышенный уровень АЛТ. При впервые выявленной ВГС-инфекции рекомендуется провести определение стадии фиброза печени (пункционную биопсию печени или эластометрию или лабораторные тесты крови).

В настоящее время проведение пункционной биопсии печени не обязательно у больных с большой вероятностью достижения УВО (пациенты с генотипом ВГС 2, 3; с 1-м генотипом ВГС и генотипом CCrsl2979860; пациенты с генотипом 1, не ответившие на предыдущую двойную схему терапии (РНК ВГС вновь выявлена через 24 недели после прекращения терапии), которые имеют возможность получать тройную терапию.

Время назначения терапии ХГС больным ВИЧ-инфекцией зависит от числа CD4⁺ лимфоцитов. При количестве CD4⁺ лимфоцитов более 500 клеток/мкл рекомендуют начинать терапию только ХГС. При снижении числа CD4⁺ лимфоцитов менее 500 клеток/мкл рекомендуют начать АРВТ (антиретровирусную терапию) 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, не следует 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 вируса гепатита С, особенно у пациентов с низкой вероятностью ответа на существующие в настоящее время режимы терапии, в первую

очередь, с 1-м генотипом ВГС. Таким пациентам следует регулярно наблюдаться для динамического контроля выраженности фиброза.

Стандартом терапии ХГС (генотипы 2, 3 и 4; генотип 1 у пациентов с низким уровнем виремии), генотипом СС гена ИЛ 28В, отсутствием инсулинорезистентности и количеством CD4+ лимфоцитов более 500 клеток/мкл у больных с ВИЧ-инфекцией является использование ПЕГ-ИФН-альфа2а в дозе 180 мкг и ПЕГ-ИФН-альфа2b в дозе 1.5 мкг/кг/веса пациента подкожно раз в неделю и рибавирина в зависимости от массы тела больного (при весе больного 75 кг и меньше - 1000 мг/сутки; при весе более 75 кг – 1200 мг/сутки) внутрь ежедневно в два приёма. Оптимальная схема терапии представлена в приложении 4.

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

В случае определения стадии фиброза 0-1 решение о начале терапии ХГС принимается индивидуально: оно может быть отложено, либо рассмотрена терапия ПЕГ-ИФН/Рибавирин с ингибитором протеазы ВГС (если это доступно) или терапия ПЕГ-ИФН/Рибавирин у пациентов с низким уровнем виремии, генотипом СС гена ИЛ 28В, отсутствием инсулинорезистентности и количеством CD4+ лимфоцитов более 500 клеток/мкл.

В случае определения стадии фиброза 2-4 рекомендуют терапию ХГС ПЕГ-ИФН/Рибавирин с ингибитором протеазы ВГС.

Препаратом выбора для тройной схемы терапии является симепревир (если это доступно) вследствие преимущественных режима дозирования и профиля безопасности. Коррекции дозы симепревира в данной группе пациентов не требуется. Подбор АРВТ-препаратов осуществляется на основании данных, суммированных в таблицах «лекарственное взаимодействие». Схема тройной терапии с использованием симепревира у

пациентов, ко-инфицированных ВГС 1-го генотипа и ВИЧ-1 не отличается от таковой у пациентов с моноинфекцией ВГС 1-го генотипа.

Телапревир (если это доступно) в дозе 750 мг три раза в день добавляют к основной двойной схеме терапии ХГС на 12 недель лечения. Если через 4 недели лечения РНК ВГС определяется в количестве менее 1000 МЕ/мл – терапию продолжают далее до 12 недель. При обнаружении РНК ВГС более 1000 МЕ/мл – отменяют всю терапию данному пациенту. Если через 12 недель терапии РНК ВГС выявляется в количестве менее 1000 МЕ/мл – продолжают двойную терапию ХГС до 24 недель. При отрицательных результатах обследования РНК ВГС **спустя 24 недели терапии** продолжают ещё 24 недели – всего 48 недель лечения. Если через 24 недели терапии ХГС продолжает выявляться РНК ВГС – лечение рекомендуют прервать.

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

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

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

Использование в терапии ХГС у больных ВИЧ-инфекцией препаратов с прямым противовирусным действием (телопревир и боцепревир)

ассоциировано с более высоким риском развития нежелательных явлений лечения, особенно более частым развитием анемии, сыпи, анального зуда и извращения вкуса. Это требует более частого контроля уровня гемоглобина в течение первых недель терапии. Снижение дозы рибавирина является в данном случае эффективной мерой, не влияющей на частоту достижения УВО.

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

Рекомендуется определить количество РНК ВГС при установлении диагноза и спустя 4 недели. Одной из возможных схем лечения является назначение пегилированного интерферона в сочетании с рибавирином. Лечение начинают, если уровень РНК ВГС не снизился более $2 \log_{10}$ спустя 4 недели от момента выявления РНК ВГС и/или продолжает выявляться через 12 недель наблюдения. Длительность курса зависит от достижения БВО: при достижении БВО длительность курса терапии составляет 24 недели, при отсутствии БВО – длительность лечения составляет 48 недель. Однако, при отсутствии снижения уровня РНК ВГС более $2 \log_{10}$ к 12 неделе лечения – терапию отменяют.

Результатов рандомизированных исследований о длительности курса и роли рибавирина в терапии острого гепатита С недостаточно, также как и данных об использовании препаратов с прямым противовирусным действием. Поэтому, использование ингибиторов протеазы в терапии острого гепатита С у пациентов с ВИЧ-инфекцией не рекомендуется.

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

1. У пациентов с нарушениями стандартной схемы терапии ХГС в прошлом (монотерапия, неадекватные дозы препаратов, укорочение длительности курса) рекомендуется проведение стандартной схемы терапии ПЕГ-ИФН и рибавирином.

2. У пациентов без достижения УВО (рецидив заболевания) тактика зависит от стадии фиброза. При незначительном фиброзе (стадия 0-1) возможно отсрочить повторный курс терапии и осуществлять динамический контроль выраженности фиброза. При прогрессировании фиброза либо назначают тройную терапию (в случае инфицирования генотипом 1 вируса гепатита С), либо повторный стандартный курс терапии с возможным увеличением его продолжительности (для генотипов 2, 3 и 4 вируса гепатита С).

3. У пациентов с постоянно выявляемой РНК ВГС на фоне терапии ХГС (отсутствие ответа на лечение) при слабовыраженном фиброзе (стадия 0-1) возможно отсрочить повторный курс терапии и осуществлять динамический контроль выраженности фиброза. При стадиях фиброза 3-4 (а также более ранних стадиях, но с быстрым прогрессированием болезни), инфицировании 1-м генотипом ВГС, рекомендуется проведение тройной терапии с использованием симепревира, либо телапревира или боцепревира.

ЛЕЧЕНИЕ ОСОБЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ И ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ [31, 34-36]

Употребление алкоголя

- Употребление больших доз алкоголя (50 г/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 препаратов.
- Необходима консультация нарколога или психиатра для оказания пациентам психологической, социальной и медицинской помощи и 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, обращая особое внимание на те факторы, которые усугубляют поражение печени.

Трансплантация печени при циррозе печени ВГС-этиологии

Пациенты с терминальной стадией ЦП в исходе вирусных гепатитов составляют до 45% в Листах ожидания трансплантации печени (ТП). В лист ожидания ТВ включают пациентов с классами В и С по шкале Чайлд-Пью, большую часть из них составляют больные с циррозом печени ВГС-этиологии, меньшую – пациенты с ЦП ВГВ или ВГВ/ВГД-этиологии.

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

Наличие репликации вируса гепатита С в крови пациента не является противопоказанием для трансплантации печени. Реинфекция трансплантата вирусом гепатита С после ТП развивается в 100% случаев (возвратная ВГС-инфекция). Фиброз в трансплантате на фоне медикаментозной иммуносупрессии развивается быстрее; у 30% пациентов через 5 лет

регистрируется цирроз печеночного трансплантата, что служит показанием для выполнения ретрансплантации печени. Факторами риска быстрого прогрессирования гепатита С в печеночном трансплантате с исходом в цирроз являются:

- Возраст донора старше 40 лет
- Цитомегаловирусная инфекция
- Проведение пульс-терапии большими дозами кортикостероидов при развитии реакции острого отторжения трансплантата
- Прием кортикостероидов
- Уровень вирусной нагрузки до операции $> 10^6$ МЕ\мл
- Длительное (>10 часов) время холодовой ишемии трансплантата

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

Профилактика и лечение возвратной инфекции вирусом гепатита С при трансплантации печени

Целью ПВТ в дотрансплантационном периоде является снижение вирусной нагрузки. Возможность проведения ПВТ пациентам до ТП определяется степенью компенсации функции печени и решается в индивидуальном порядке. Только 25% пациентов с циррозом печени ВГС-этиологии не имеют противопоказаний для ПВТ. В большинстве случаев у пациентов с ЦП класса В и С по шкале Чайлд-Пью от проведения ПВТ приходится отказываться ввиду наличия противопоказаний к ее проведению. Перед трансплантацией печени ПВТ стандартными дозами препаратов можно рекомендовать только при компенсации цирроза до уровня класса А по Чайлю-Пью. (предпочтительно при генотипе вируса гепатита С 2 и 3).

Иммуносупрессия, проводимая реципиенту после ТП, усиливает некро-воспалительные процессы в печени, индуцированные возвратной ВГС-инфекцией. При этом у 23% пациентов в течение 3-х 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 трансплантации печени могут стать кандидатами для раннего начала ПВТ (отсутствие цитопении). Комбинация пегилированного интерферона с рибавирином позволяет добиться УВО в 9-39% случаев, при этом лучшие результаты отмечены при 2 и 3 генотипах вируса гепатита С.

Многочисленные исследования свидетельствуют о большом количестве осложнений при раннем начале (1-2 мес. после операции) ПВТ, что в 50% случаев требует снижения доз интерферона и рибавирина. В связи с этим рекомендовать профилактическое назначение противовирусных препаратов после ТП в настоящее время не представляется возможным.

ПВТ ВГС-инфекции в трансплантате следует начинать с 3 месяцев после операции, когда снижаются и окончательно подбираются дозы иммуносупрессивных препаратов, стабилизируется состояние пациентов. Противовирусная терапия позволяет достичь УВО менее чем у 50% пациентов. Вместе с тем она оправдана для снижения интенсивности фиброза печени. Показаниями для проведения ПВТ после ТП служат: постоянное повышение уровня АЛТ, которое нельзя объяснить другими, кроме возвратной ВГС-инфекции, причинами или значимый фиброз печени по данным ПБП (METAVIR ≥ 2 или Ishak ≥ 3). Ввиду плохой переносимости 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 дозировками пегилированного интерферона на протяжении 24-48 недель. У 48% пациентов после ТП с легким течением гепатита С и 19%- с тяжелым течением удается достичь УВО при комбинированной терапии пегилированным интерфероном альфа- и рибавирином. 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. Эффективность тройной терапии у этой категории пациентов также выше.

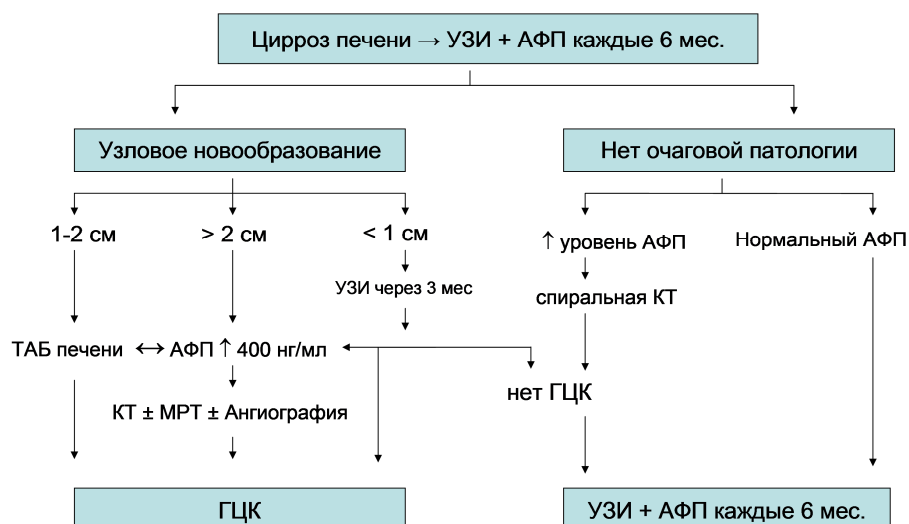
Гепатоцеллюлярная карцинома

Гепатоцеллюлярная карцинома во всем мире представляет собой 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 место среди всех злокачественных опухолей у человека. Считается, что заболеваемость ГЦК продолжит повышаться в ближайшие десятилетия, что связано с увеличением числа больных вирусным циррозом печени и увеличением продолжительности их жизни за счет широко внедренных и в достаточной степени эффективных методов патогенетической и симптоматической терапии.

Скрининг. Факторами риска развития ГЦК считаются наличие HBsAg и/или анти-ВГС, крупноузловой цирроз печени любой этиологии, мужской пол. Больным из группы риска необходимо проводить скрининговое обследование (рис. 1).

Рисунок 1 . Скрининг ГЦК. Врачебная тактика (по El-Serag 2007.)

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия, КТ - компьютерная томография, МРТ- магнитно-резонансная томография.



Лечение ГЦК

1. Хирургическое лечение (резекция печени) – у больных без цирроза может быть методом выбора: 5 летняя выживаемость по данным разных авторов составляет 30–50%. У больных ГЦК и циррозом необходим тщательный отбор кандидатов на резекцию, с учетом стадии болезни, факторов риска, функциональных резервов печени. Частота рецидивов ГЦК за 5 лет после резекции – около 70% .

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

3. Чрескожная деструкция опухоли (этанолом или радиочастотная) – 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 доксорубицин, митомин, цисплатин. Частичный ответ у 15–55% больных. У больных с декомпенсацией функции печени метод не пригоден в связи с высоким риском тяжелых осложнений.

5. Системная химиотерапия не увеличивает выживаемость, частично эффективны доксорубицин (около 10% больных отвечают на терапию) и цисплатин. В целом этот метод в клинической практике не рекомендуется.

6. Молекулярные методы. Сорафениб (нексавар) - новый мультитаргетный препарат, подавляющий клеточную пролиферацию и ангиогенез. Одобрен для лечения поздних стадий ГЦК, требуются дальнейшие изучения по использованию его в качестве адъювантной терапии после радикальных методов лечения.

Стратегия предотвращения. Уменьшить заболеваемость больных ГЦК и увеличить их 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. Обнадеживают результаты исследований, свидетельствующие об уменьшении вероятности возникновения ГЦК, связанной с ВГС в группах больных, получающих современные схемы противовирусной терапии.

Лечение хронического гепатита С у больных с микст-инфекцией ВГС/ВГВ[31, 34 -36]

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 сочетанной инфекцией.

Тактика лечения определяется спектром выявляемых маркеров ВГВ- и ВГС-инфекции при наличии хронического гепатита сочетанной этиологии. 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 вируса гепатита С), данная ситуация может потребовать назначения пациенту нуклеозидных аналогов. У больных с выявлением репликативной активности только ВГВ (ДНК ВГВ +, РНК ВГС -) рекомендуется выбор препаратов разрешенных для лечения гепатита В в зависимости от результатов обследования.

Адьювантная терапия ХГС

Препараты глицирризиновой кислоты (Фосфоглив). На сегодняшний день в крупном многоцентровом международном исследовании на пациентах европейской расы доказано, что препараты глицирризиновой кислоты имеют патогенетическое и клиническое обоснование для применения в качестве замедляющей прогрессирование заболевания терапии при ХГС у пациентов с отсутствием ответа на стандартную ПВТ или имеющих противопоказания к ее назначению [41].

Аналогичные результаты получены в процессе проведения отечественного открытого сравнительного рандомизированного исследования ОРИОН [12,18] по оценке эффективности отечественных препаратов Альтевир и Фосфоглив в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С.

Согласно полученным данным у пациентов с ХГС при невозможности проведения ПВТ или наличии противопоказаний к ПВТ может применяться фосфоглив в дозе 2,5 г внутривенно 5 раз в неделю в течение 8 недель, далее – перорально в форме таблеток фосфоглив форте по 1 таблетке 3 раза в день

в течение 40 недель. Возможны другие режимы введения препарата согласно инструкции, например, фосфоглив по 2 табл. 3 раза в день перорально не менее 6 месяцев 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 [39].

Адеметионин. На основании выполненного в России исследования (включено 80 пациентов) показано, что добавление перорального адеметионина (Гептрала®) в дозе 1200 мг в день к комплексной терапии ИФНа2b и рибавирином у больных ХГС приводило к достоверно более редкому развитию депрессии и ее более мягкому течению, чем в группе пациентов, получавших только интерферон альфа 2b и рибавирин [3] (В-2)

Приложение 1.

Классификация степени тяжести цирроза печени по Чайлд-Пью (Child- - Pugh)

Показатель	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 (сек.)	1 - 3	4 - 6	> 6.0
Общее количество баллов			Класс
5 - 6			A
7 - 9			B
10 - 15			C

Приложение 2. Шкала Бека оценки депрессивных проявлений (BDI-II)

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).

• **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 я не могу этого вынести

• **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

• **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, я вижу множество неудач

3 Как личность, я вижу себя полнейшим неудачником

• **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 я раньше так любил

3 Мне доставляет никакого удовольствия то, что я раньше так любил

5 Чувство вины

0 Я не чувствую за собой никакой особенной вины

1 Я чувствую за собой вину по поводу многого, что я сделал или должен был бы сделать

2 Большую часть времени я чувствую за собой вину

3 Я все время чувствую себя

6 Чувство наказания

0 Я не чувствую, что я терплю наказание

1 Я чувствую, что меня может постигнуть наказание

2 Я жду наказания

3 Я чувствую, что я 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

• Я не критикую себя и не обвиняю больше чем обычно

• Я отношусь более критически к себе, чем раньше

• Я виню себя за все свои ошибки

• 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

• 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

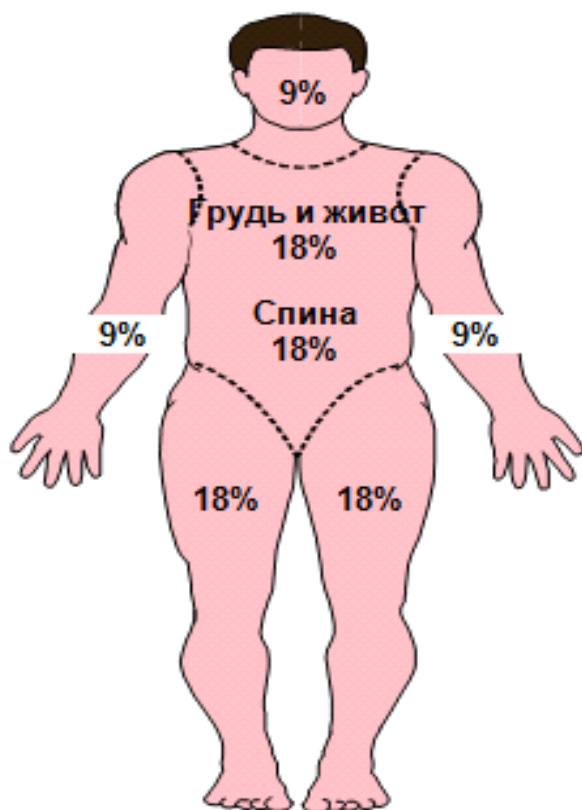
1 Я чувствую, что я более раздражителен или взвинчен чем обычно

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

Приложение 3. Оценка площади поверхности тела (ППТ) [13]



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

Приложение 4. Лекарственные препараты, несовместимые с телапревиром и боцепревиром [11]

Класс соединений	Препараты	Совместимость с телапревиром	Совместимость с боцепревиром
Антагонисты альфа-1 рецепторов	Alfuzosin (Алфузозин)	Противопоказано	Нет рекомендаций
Антиаритмические	Amiodarone (Амиодарон), Bepidil (Бепридил), Quinidine (Хинидин)	Противопоказано (несовместим с классами Ia/III, кроме IV лидокаина)	Bepidil 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	Pimozide	Противопоказано	Противопоказано
Бензодиазепины	Oral Midazolam (Мидазолам перорально), oral Triazolam (Триазолам перорально)	Противопоказано	Противопоказано
Стимуляторы моторики ЖКТ	<i>Cisapride (Цисаприд)</i>	Противопоказано	Нет рекомендаций
ЛС из спорыньи	Dihydroergotamine (Дигидроэрготамин), Ergonovine (Эргоновин), Ergotamine (Эрготамин), Methylergonovine (Метилэргоновин)	Противопоказано	Противопоказано
Вещества растительного происхождения	Hypericum perforatum (Зверобой)	Противопоказано	Нет рекомендаций
Средства для снижения уровня холестерина	Atorvastatin (Аторвастатин), Simvastatin	Противопоказано	Нет данных. Рекомендовано наблюдение

	(Симастатин), Lovastatin (Ловастатин)		(Atorvastatin, simvastatin)
Ингибиторы PDE5	Sildenafil (Силденафил), Tadalafil (Тадалафил)	Противопоказано	Нет рекомендаций
Ингибиторы тирозинкиназы	Не специфично	Нет рекомендаций	Противопоказано

Приложение 5. Рекомендации по одновременному назначению лекарственных препаратов с симепревиrom

Лекарственный препарат, применяемый совместно с симепревиrom	Взаимодействие
АНАЛЕПТИКИ	
Кофеин ¹	При совместном применении симепревиrom с кофеином коррекция дозы не требуется.
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
Дигоксин ¹	Совместное применение симепревиrom с дигоксином приводит к повышению концентрации дигоксина. При совместном применении с симепревиrom необходим мониторинг концентраций дигоксина, с учетом полученных значений изменения фармакокинетических параметров, при титрации дозы дигоксина с целью получения желаемого клинического эффекта.
Амиодарон Дизопирамид Флекаинид Лидокаин (системно) Мексилетин Пропафенон Хинидин	Совместное применение симепревиrom с данными антиаритмическими препаратами может приводить к умеренному повышению их концентраций. Необходимо соблюдать осторожность. В случае совместного применения данных препаратов с симепревиrom рекомендуется терапевтический лекарственный мониторинг (при наличии такой возможности).
АНТИКОАГУЛЯНТЫ	
Варфарин ¹	При совместном применении симепревиrom с варфарином коррекция дозы не требуется. Рекомендуется мониторинг международного нормализованного отношения (INR).
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
Карбамазепин Окскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин	При совместном применении симепревиrom с карбамазепином, окскарбазепином, фенобарбиталом или фенитоином возможно значительное снижение концентрации симепревиrom в плазме, что может привести к уменьшению терапевтического эффекта симепревиrom. Совместное применение симепревиrom с данными противосудорожными препаратами не рекомендуется.
АНТИДЕПРЕССАНТЫ	

Эсциталопрам ¹	Совместное применение симепревира с эсциталопрамом приводит к снижению концентрации симепревира в плазме. Это снижение не расценивается как клинически значимое. Коррекция дозы обоих препаратов при совместном применении симепревира и эсциталопрама не требуется.
АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
Астемизол Терфенадин	Астемизол и терфенадин потенциально способны вызывать аритмию. Совместное применение симепревира с астемизолом и терфенадином может приводить к слабому повышению концентрации данных антигистаминных препаратов. Совместное применение симепревира с астемизолом или терфенадином не рекомендуется.
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ	
Антибиотики	
Эритромицин ¹	Совместное применение симепревира с эритромицином приводит к значительному повышению концентраций как эритромицина, так и симепревира в плазме. Совместное применение симепревира с эритромицином не рекомендуется.
Кларитромицин Телитромицин	Совместное применение симепревира с кларитромицином или телитромицином может приводить к повышению концентрации симепревира в плазме. Совместное применение симепревира с кларитромицином или телитромицином не рекомендуется.
Противогрибковые препараты (для приема внутрь)	
Итраконазол Кетоконазол Позаконазол	Системное применение итраконазола, кетоконазола или позаконазола совместно с симепревиrom может приводить к значительному повышению концентрации симепревира в плазме. Совместное применение симепревира с итраконазолом, кетоконазолом или позаконазолом (при системной терапии) не рекомендуется.
Вориконазол	Совместное применение симепревира с вориконазолом может приводить к повышению концентраций симепревира в плазме. Совместное применение симепревира с вориконазолом не рекомендуется.
Флуконазол	При совместном применении симепревира с флуконазолом влияние на уровень симепревира в плазме не предполагается. В случае совместного применения симепревира с флуконазолом коррекции дозы не требуется.
Противотуберкулезные препараты	
Рифампицин/ Рифампин ^{1,2}	Совместное применение симепревира с рифампицином/рифампином приводит к значительному снижению концентрации симепревира в плазме, что может привести к утрате терапевтического эффекта симепревира. Совместное применение симепревира с рифампицином/рифампином не рекомендуется.
Рифабутин Рифапентин	Совместное применение симепревира с рифабутином или рифапентином может привести к значительному снижению концентраций симепревира в плазме, возможна утрата терапевтического эффекта симепревира. Совместное применение симепревира с рифабутином или рифапентином не рекомендуется.
ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
Декстрометорфан ¹	При совместном применении симепревира с декстрометорфаном коррекции дозы не требуется.
БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ	

Амлодипин Бепридил Дилтиазем Фелодипин Никардипин Нифедипин Нисолдипин Верапамил	При совместном применении симепревира с блокаторами кальциевых каналов возможно повышение концентрации блокаторов кальциевых каналов в плазме. В случае совместного применения симепревира с блокаторами кальциевых каналов рекомендуется соблюдать меры предосторожности, а также обеспечить клинический мониторинг пациентов.
КОРТИКОСТЕРОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
Дексаметазон (системное применение)	Терапия симепревира в сочетании с системным применением дексаметазона может привести к снижению концентраций симепревира в плазме, что может привести к утрате терапевтического эффекта симепревира. Совместное применение симепревира с дексаметазоном (системно) не рекомендуется.
Будесонид Флутиказон Метилпреднизолон Преднизон	При совместном применении симепревира с будесонидом, флутиказоном, метилпреднизолоном или преднизолоном коррекция дозы не требуется.
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ	
Антацидные препараты	
Алюминия или Магния гидроксид, Кальция карбонат и т.п.	В случае совместного применения симепревира с антацидными препаратами клинически значимое взаимодействие не предполагается. При совместном применении симепревира с антацидными препаратами коррекция дозы не требуется.
Антагонисты H₂гистаминовых рецепторов	
Циметидин, Низатидин, Ранитидин и т.п.	В случае совместного применения симепревира с антагонистами H ₂ гистаминовых рецепторов клинически значимое взаимодействие не предполагается. При совместном применении симепревира с антагонистами H ₂ гистаминовых рецепторов коррекция дозы не требуется.
Прокинетики	
Цизаприд	Цизаприд потенциально способен вызывать аритмию. При совместном применении симепревира с цизапридом возможно повышение концентрации цизаприда в плазме. Совместное применение симепревира с цизапридом не рекомендуется.
Ингибиторы протонного насоса	
Омепразол ¹	Совместное применение симепревира с омепразолом приводит к повышению концентрации омепразола в плазме. Тем не менее, клинически значимого повышения концентрации не ожидается. Коррекция дозы в случае применения симепревира с омепразолом не требуется.
Прочие ингибиторы протонного насоса, например, Декслансопразол, Эзомепразол, Лансопразол, Пантопразол, Рабепразол	При совместном применении симепревира с ингибиторами протонного насоса клинически значимого взаимодействия не ожидается. В случае совместного применения симепревира с ингибиторами протонного насоса коррекция дозы не требуется.
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С	

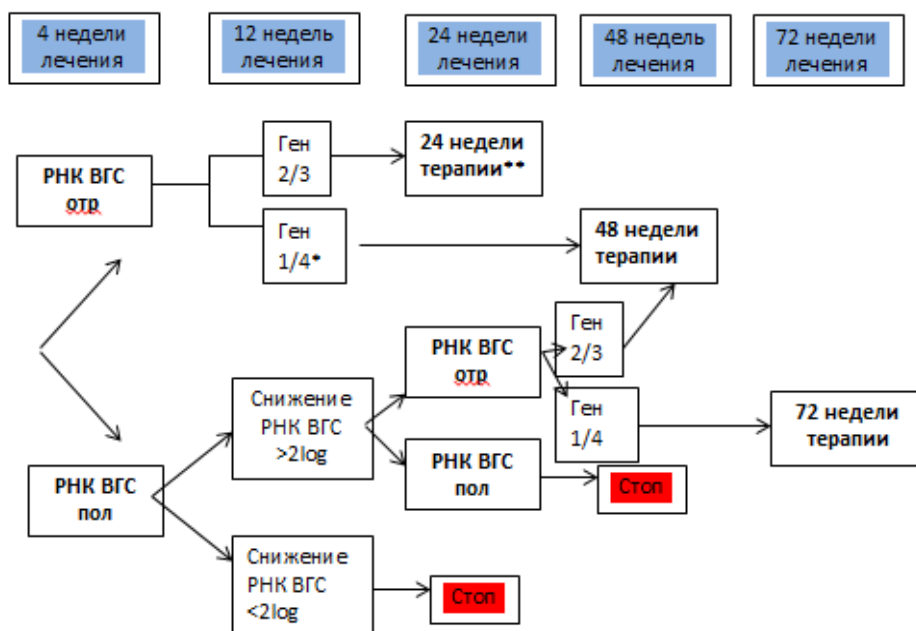
Противовирусные препараты	
Софосбувир ³	Совместное применение симепревира с софосбувиром приводило к повышению концентрации софосбувира в плазме без каких-либо изменений со стороны уровня его нуклеотидного метаболита GS331007 или симепревира. Повышение уровня софосбувира не является клинически значимым вследствие низкого и сохраняющегося на протяжении непродолжительного периода уровня этих веществ по отношению к общему уровню связанных с препаратом соединений.
РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
Расторопша пятнистая (<i>Silybum marianum</i>)	Совместное применение симепревира с препаратами расторопши пятнистой может привести к повышению концентрации симепревира в плазме. Совместное применение симепревира с расторопшей пятнистой не рекомендуется.
Зверобой (<i>Hypericum perforatum</i>)	Совместное применение симепревира препаратами, содержащими зверобой, может привести к значительному снижению концентрации симепревира в плазме. Это может привести к утрате терапевтического эффекта симепревира. Совместное применение симепревира с препаратами, содержащими зверобой, не рекомендуется.
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ	
Кобицистат	Совместное применение симепревира и кобицистата может привести к значительному повышению концентрации симепревира в плазме. Совместное применение симепревира с кобицистатом не рекомендуется.
Антиретровирусные препараты – антагонисты CCR5	
Маравирок	Совместное применение симепревира с маравироком предположительно не приведет к клинически значимому взаимодействию. В случае одновременного приема симепревира с маравироком коррекция дозы этих препаратов не требуется.
Антиретровирусные препараты – ингибиторы интегразы	
Ралтегравир ¹	При одновременном применении симепревира с ралтегравиром коррекция дозы обоих препаратов не требуется.
Антиретровирусные препараты – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	
Эфавиренз ¹	При совместном применении симепревира с эфавирензом наблюдалось значительное снижение концентрации симепревира в плазме, что может привести к утрате терапевтического эффекта симепревира. Одновременное применение симепревира и эфавиренза не рекомендуется.
Рилпивириин ¹	В случае одновременного применения симепревира с рилпивирином коррекция дозы обоих препаратов не требуется.
Прочие нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (делапирдин, этравириин, невирапин)	Совместное применение симепревира с делапирдином, этравирином или невирапином может привести к изменению концентрации симепревира в плазме. Одновременное применение симепревира с делапирдином, этравирином или невирапином не рекомендуется.

Антиретровирусные препараты – нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы	
Тенофовира дизопроксила фумарат ¹	В случае совместного применения симепревира с тенофовира дизопроксила фумаратом коррекция дозы обоих препаратов не требуется.
Прочие нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (абакавир, диданозин, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин, зидовудин)	При совместном применении симепревира с этими препаратами клинически значимое взаимодействие не ожидается, поскольку эти нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы и симепревир характеризуются различными путями элиминации. Коррекция дозы симепревира в случае совместного применения с данными препаратами не требуется.
Антиретровирусные препараты – ингибиторы протеазы	
Дарунавир/ритонавир ^{1,4}	Совместное применение симепревира с комбинацией дарунавир/ритонавир приводило к повышению концентрации симепревира в плазме. Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир с симепревиrom не рекомендуется.
Ритонавир ^{1,2}	При совместном применении симепревира с ритонавиром наблюдалось значимое повышение концентраций симепревира в плазме. Одновременное применение симепревира и ритонавира не рекомендуется.
Прочие ингибиторы протеазы ВИЧ с усилением ритонавиром или без него, например, Атазанавир, (Фос)ампренавир, Лопинавир, Индинавир, Нелфинавир, Саквинавир, Типранавир	Совместное применение симепревира и ингибиторов протеазы ВИЧ с усилением ритонавиром или без него может приводить к изменению концентраций симепревира в плазме. Совместное применение симепревира с любыми ингибиторами протеазы ВИЧ в комбинации с ритонавиром или без него не рекомендуется.
ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КоА-РЕДУКТАЗЫ	
Розувастатин ¹	При совместном применении симепревира с розувастатином наблюдалось повышение концентрации розувастатина в плазме. В случае одновременного применения с симепревиrom необходима осторожная титрация дозы розувастатина с использованием минимальной необходимой дозировки на фоне мониторинга безопасности.

Питавастатин Правастатин	Совместное применение симепревира с питавастатином или правастатином может привести к повышению концентраций питавастатина или правастатина в плазме. В случае одновременного применения с симепревиrom необходима осторожная титрация дозы питавастатина и правастатина с использованием минимальной необходимой дозировки на фоне мониторинга безопасности.
Аторвастатин ¹	Совместное применение симепревира с аторвастатином приводило к повышению концентрации аторвастатина в плазме. В случае одновременного применения с симепревиrom необходима осторожная титрация дозы аторвастатина с использованием минимальной необходимой дозировки на фоне мониторинга безопасности.
Симвастатин ¹	Совместное применение симепревира с симвастатином приводило к повышению концентрации симвастатина в плазме. В случае одновременного применения с симепревиrom необходима осторожная титрация дозы симвастатина с использованием минимальной необходимой дозировки на фоне мониторинга безопасности.
Ловастатин	Совместное применение симепревира с ловастатином приводило к повышению концентрации ловастатина в плазме. В случае одновременного применения с симепревиrom необходима осторожная титрация дозы ловастатина с использованием минимальной необходимой дозировки на фоне мониторинга безопасности.
Флувастатин	При совместном применении симепревира с флувастатином клинически значимое взаимодействие не предполагается. В случае одновременного применения симепревира с флувастатином коррекция дозы не требуется.
Гормональные контрацептивные препараты	
Этинилэстрадиол ¹ Норэтиндрон ¹	При совместном применении симепревира с контрацептивными препаратами на основе эстрогенов и/или прогестерона коррекция дозы не требуется. Вследствие значимых тератогенных и/или приводящих к гибели эмбрионов эффектов рибавирина на протяжении терапии данным препаратом необходимо использовать два эффективных метода контрацепции.
Иммунодепрессанты	
Циклоспорин ¹	При совместном применении симепревира с циклоспорином коррекция дозы не требуется. Рекомендуется мониторинг концентрации циклоспорина в крови.
Такролимус ¹	При совместном применении симепревира с такролимусом коррекция дозы не требуется. Рекомендуется мониторинг концентрации такролимуса в крови.
Сиролимус	При совместном применении симепревира с сиролимусом возможно легкое повышение или снижение концентраций сиролимуса в плазме. Рекомендуется мониторинг концентрации сиролимуса в крови.
Наркотические анальгетики	
Метадон ⁵	При совместном применении симепревира с метадоном коррекция дозы не требуется.
Бупренорфин Налоксон	При совместном применении симепревира с бупренорфином или налоксоном коррекция дозы не требуется.

Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5)	
Силденафил Тадалафил Варденафил	При совместном применении симепревира с ингибиторами фосфодиэстеразы типа 5 возможно легкое повышение концентрации ингибиторов ФДЭ-5. При совместном применении симепревира с силденафилом, варденафилом или тадалафилом (предназначенным для лечения эректильной дисфункции) коррекция дозы не требуется. Может потребоваться коррекция дозы ингибитора ФДЭ-5 в случае совместного применения симепревира с силденафилом или тадалафилом, назначенным на длительный срок для терапии легочной артериальной гипертензии. Следует рассмотреть возможность начала терапии ингибитором ФДЭ-5 с минимальной дозы, после чего повышать ее по потребности на фоне надлежащего клинического мониторинга.
Седативные препараты / анксиолитики	
Мидазолам ¹	При совместном применении симепревира с мидазоламом, принимаемым внутрь, наблюдалось повышение концентрации мидазолама в плазме. В случае внутривенного введения мидазолама влияние на концентрацию в плазме отсутствовало. В связи с узким терапевтическим диапазоном мидазолама, при его приеме внутрь совместно с симепревиrom, необходимо соблюдать осторожность.
Триазолам	При совместном применении симепревира с триазоламом, принимаемым внутрь, возможно слабое повышение концентрации триазолама. В связи с узким терапевтическим диапазоном триазолама, при его приеме внутрь совместно с симепревиrom, необходимо соблюдать осторожность.
Стимуляторы	
Метилфенидат	При совместном применении симепревира с метилфенидатом коррекция дозы не требуется.

Приложение 6. Алгоритм лечения хронического гепатита С у больных с ВИЧ-инфекции (не нуждающихся в тройной терапии). Рекомендации Европейского клинического общества по СПИДУ (EACS), версия 6.1, ноябрь 2012 г.



* Если нет показаний для назначения тройной терапии (низкая вирусная нагрузка до начала терапии, стадия фиброза 0 – 1, генотип СС ИЛ28В)

** Низкая вирусная нагрузка до начала терапии (не менее 600 000 МЕ/мл,) стадия фиброза 0 – 1

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

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.
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.
3. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Дубинина Н.В., Мациевич М.В., Ивашкин В.Т. Гептрал® (адеметионин) в комплексной противовирусной терапии хронического гепатита С (Предварительные результаты), клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. 2010 №2 С. 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
5. Дерябин П.Г., Шахгильдян И.В. «Гепатит С: фундаментальные и прикладные проблемы». В кн.: «Изучение эволюции вирусов в рамках проблемы безопасности и социально значимых инфекций».- М, 2011.- С.88-98.
6. Ершова О.Н., Шахгильдян И.В. «Естественные пути передачи вируса гепатита С – современный взгляд на проблему». Детские инфекции, 2006, № 1, стр. 16-18.
7. Зуева Л.П., Рахманова А.Г., Колосовская Е.Н., Калинина З.П., Петрова О.Е., Дмитриева М.И./ Эпидемиологическая оценка распространенности вирусных гепатитов В и С у персонала и пациентов в стационарах С-Петербурга// Эпидемиология и инфекционные болезни, 2012, No.2, С. - 41-45
8. Ивашкин В.Т. Маевская М.В., Морозова М.А., Люсина Е.О. Современные схемы лечения хронического гепатита С, Российский журнал

- гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, - 2012. - Т.22. - №1. - С.36-44.
9. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени//Монография -М.:ГЭОТАР-Медиа, 2011.-168с.
- 10.Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Богомолов П.О., Никитин И.Г., Буеверов А.О., Лапшин А.В. Результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования ОРИОН: оценка эффективности отечественных препаратов Альтевир и Фосфоглив в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С, Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, - 2012. – принято в печать
- 11.Игнатова Т.М. Телапревир в лечении больных хроническим гепатитом С: вопросы безопасности, Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, - 2012. - Т.22. - №4. - С.47-57.
- 12.Лапшин А.В., Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Богомолов П.О., Никитин И.Г., Знойко О. О. Влияние генетических полиморфизмов гена IL28B на эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С стандартным интерфероном-, Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, - 2012. –принято в печать
- 13.Львов Д.К., Шахгильдян И.В., Дерябин П.Г. «Гепатит С (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика)». В кн. «Медицинская вирусология», руководство для врачей. Москва, медицинское информационное агенство, 2008, стр.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), Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, - 2012. - Т.22. - №3. - С.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, Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, - 2011. - Т.21. - №4. - С.52-59.
16. М. В. Маевская, О. О. Знойко, Е. А. Климова, С. Л. Максимов, С. Н. Кижло, Н. А. Петроченкова, Ф. И. Нагимова, Ю. Н. Линькова. Лечение больных хроническим гепатитом С препаратом пегинтерферон альфа-2b в сочетании с рибавирином (Итоговые результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования). РЖГГК, 2014, №2, с. 53-64.
17. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти- теста в диагностике фиброза печени//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии № 4 , том XVIII , 2008, стр.43-52
18. 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//Клиническая медицина, Том 87, № 11, 2009г.: Стр.40-44
19. Павлов Ч.С., Котович М.М. Место биопсии и морфологического исследования ткани печени у детей и взрослых в практике клинициста//Клиническая медицина, Том 85, № 9, 2007г.: Стр.72-77
20. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В. и соавт. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора // Эпидемиология и инфекционные болезни – 2012. – №3. – С. 4–9.
21. Рахманова А.Г., Слепцова С.С., Жолобов В.Е. / Вакцинопрофилактика вирусного гепатита В //журнал рецензируемый ВАК <<Медико-биологические и социально- психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях>> 2012, No.3, С.56-61

- 22.Рахманова А.Г., Яковлев А.А. Хронические вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция Из-во <<ВВМ>> 2011-С. 164
- 23.Слепцова С.С., Рахманова А.Г., Бугаева Т.Т., Вирусные гепатиты, как основные факторы формирования цирроза и первичного рака печени в республике Саха-Якутия, журнал рецензируемый ВАК <<ВИЧ-инфекции и иммуносупрессии>> 2012, No.2, С.-109-116
- 24.Хазанов А.И., Плюснин С.В., Язенок Н.С. Использование российских противовирусных препаратов в лечении хронического гепатита С. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – т. XV. – №1. – С. 32.
- 25.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, стр.50-55.
- 26.Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени под редакцией А.Г. Рахмановой. Изд-во Спец Лит., 2006 С.-411
- 27.Шахгильдян И.В., Ершова О.Н., Кистенева Л.Б. и др. «Активность перинатальной передачи вируса гепатита С. Степень влияния на ее интенсивность отдельных факторов». Материалы XV1 Конгресса педиатров России с международным участием. Москва, 2012, стр. 851-853.
- 28.Шахгильдян И.В., Ершова О.Н., Михайлов М.И. и др. «Современная характеристика острого и хронического гепатита С в России». Материалы международного симпозиума. Брест, 2011, стр.184-186.
- 29.Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. «Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика)». Москва, ГОУ ВЦНМУ МЗ РФ, 2003. - 380 стр.
- 30.Ющук Н.Д., Максимов С.Л., Иванова Л.М., Климова Е.А., Знойко О.О., Кравченко А.В., Комбинированная терапия хронического гепатита С пегилированным интерфероном α -2a и рибавирином у больных с ВИЧ-инфекцией и больных с моноинфекцией HCV, Российский журнал

- гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, - 2009. - Т.19. - №1. - С.35-42
- 31.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.
 - 32.Яковлев А.А., Виноградова Е.Н., Рахманова А.Г., Хронические вирусные гепатиты СПб Из-во НИИХ СПб ГУ - 287 с.
 - 33.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 Jan;55(1):58-67
 - 34.EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection, Journal of Hepatology 2011 vol. 55, 245–264
 - 35.EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis 2014. April 2014: <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf>
 - 36.Ghany M, Nelson D, Strader D, Thomas D, Seeff L 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, Vol.54, No. 4, 2011, 1433-1444
 - 37.Guedj J, Daharl H, Pohl R, Ferenci P, Perelson A Understanding silibinin's modes of action against HCV using viral kinetic modelingJournal of HepatologyVolume 56, Issue 5 , Pages 1019-1024, May 2012
 - 38.INCIVO Summary of Product Characteristics
 - 39.Jacobson IM, McHutchinson J, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, et al. (2011) Telaprevir for previously untreated chronic Hepatitis C Virus Infection. N Engl J Med. 364;25, 2405-2416.
 - 40.Jordan J. Feld, MD, MPH, Hemant Shah, MD, MScCH HPTE, inPractice® Hepatology 1-8 Management of Hepatitis C Infection

41. Manns MP, Wedemeyer H, Singer A, Khomutjanskaja N, Dienes HP, Roskams T, Goldin R, Hehnke U, Inoue H; the European SNMC Study Group. Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks. *J Viral Hepat.* 2012 Aug;19(8):537-546. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01579.x. Epub 2012 Feb 24.
42. Sarrazin C, Christophe Hezode Ch, Zeuzem S, Jean-Michel Pawlotsky J-M. Antiviral strategies in hepatitis C virus infection *Journal of Hepatology* 2012, S88–S100
43. Sherman KE, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;365:1014–24. Erratum in: *N Engl J Med* 2011;365:1551.
44. 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 Jan;56(1):55-62.
45. Zeuzem S et al. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. *N Engl J Med* 2011;364:241728.