

**Рекомендации по диагностике и лечению взрослых
больных гепатитом С**

Москва, 2017

МАСОИ

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ МИНЗДРАВА РОССИИ И АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Сопредседатели рабочей группы:

академик РАН, профессор *Ивашкин Владимир Трофимович*,
ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней;
академик РАН, профессор *Ющук Николай Дмитриевич*,
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии.

Ответственные исполнители:

профессор *Климова Елена Анатольевна*,
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии;
профессор *Маевская Марина Викторовна*,
ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней;

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии:

Знойко Ольга Олеговна, доктор медицинских наук, профессор;

Шестакова Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор;

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Кафедра пропедевтики внутренних болезней:

Павлов Чавдар Савович, доктор медицинских наук, профессор

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора

Чуланов Владимир Петрович, доктор медицинских наук, профессор

ИППО ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России,

Сюткин Владимир Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ
ГЕПАТИТОМ С

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ МИНЗДРАВА РОССИИ И АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВВЕДЕНИЕ

СКРИНИНГ НА ГЕПАТИТ С

ДИАГНОСТИКА ГЕПАТИТА С

ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТИТА С

.....

ПРИЛОЖЕНИЯ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Core protein	— сердцевинный протеин вируса гепатита С
СУР 450	— цитохром Р450
ЕМА	- Европейское агентство лекарственных средств
FDA	- Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США)
HbsAg	— поверхностный антиген вируса гепатита В
NS3	— неструктурный белок 3 ВГС
NS4	— неструктурный белок 4 ВГС
NS5	— неструктурный белок 5 ВГС
АЛТ	— аланинаминотрансфераза
Анти-ВГД	— антитела к вирусу гепатита D
Анти-ВГА	— антитела к вирусу гепатита А
Анти-ВГС	— антитела к вирусу гепатита С
Анти-ВГЕ	— антитела к вирусу гепатита Е
Анти-ВИЧ	- антитела к вирусу иммунодефицита человека
АРВТ	— антиретровирусная терапия
АСТ	— аспаратаминотрансфераза
АФП	— альфа-фетопроtein
АСН	- асунапревир
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время
БВО	— быстрый вирусологический ответ
ВГС	— вирус гепатита С
ВГВ	— вирус гепатита В
ВГД	— вирус гепатита D
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ГТП	— гамма-глутамилтранспептидаза
ГЦК	— гепатоцеллюлярная карцинома
ДАК	- даклатасвир
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДСВ	- дасабувир
ИЛ-28В	— интерлейкин 28В
ИМТ	— индекс массы тела
ИФА	— иммуноферментный анализ
ИФН	интерферон
ИФН-α	- интерферон альфа
ЛЕД	- ледипасвир
МВО	— медленный вирусологический ответ
МЕ	— международные единицы
МНО	— международное нормализованное отношение
MP NS5A	- мутации резистентности ВГС в NS5A регионе
НВР	- нарлапревир
НВР/р	- нарлапревир/ритонавир
ОГС	— острый гепатит С
ОБВ	- омбитавсвир
пБВО	— продленный быстрый вирусологический ответ
ПТВ	- паритапревир
ПТВ/р	- паритапревир/ритонавир
ПБП	— пункционная биопсия печени
ПВ	— протромбиновое время
ПВТ	— противовирусная терапия

ПИ	— протромбиновый индекс
ПППД	— препараты прямого противовирусного действия
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ПегИФН	- пегилированный интерферон
ПегИФН α 2a	— пегилированный интерферон альфа-2a
ПегИФН α 2b	— пегилированный интерферон альфа-2b
РВО	— ранний вирусологический ответ
РБВ	- рибавирин
РНК	— рибонуклеиновая кислота
СИМ	- симепревил
СОФ	- софосбувир
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
ТВ	— тромбиновое время
ТП	— трансплантация печени
ТТГ	— тиреотропный гормон
УВО	— устойчивый вирусологический ответ
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФХГ	- фиброзирующий холестатический гепатит
ХГС	— хронический гепатит С
ЦепЭГ-ИФН α 2b	— цепэгинтерферон альфа-2b
ЦП	— цирроз печени
ЩФ	— щелочная фосфатаза
ЭГДС	— эзофагогастроуденоскопия
ЭКГ	— электрокардиограмма
♠	— обозначение торговых наименований препаратов
⊗	— обозначение не зарегистрированных в РФ препаратов

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 20 лет назад и является одним из наиболее частых этиологических агентов, вызывающих хронических заболеваний печени.

В настоящее время абсолютно очевидны серьезные проблемы, связанные с данной инфекцией: высокая частота формирования хронических форм, длительное бессимптомное течение, манифестация заболевания на поздних стадиях (цирроз печени, ЦП), четкая ассоциация с развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Ассамблея ВОЗ в 2016 г определила глобальную стратегию по борьбе с вирусными гепатитами, предполагающую элиминацию этих инфекций к 2030 г. Важнейшими целями этой программы, принятой 194 странами мира, являются сокращение числа новых случаев заражения вирусными гепатитами на 90% и числа случаев смерти от него на 65% по сравнению с уровнем 2016 г. (127).

В результате проведения комплекса многоплановых профилактических мероприятий, в том числе в рамках национального приоритетного проекта в сфере здравоохранения, в Российской Федерации заболеваемость острым гепатитом С (ОГС) снижается, о чем свидетельствуют следующие данные: в 2016 г. в России заболеваемость ОГС составила 1,47 на 100 тыс. населения, в то время как в 2000 г. этот показатель составлял 22,2 на 100 тыс. населения. Заболеваемость хроническим гепатитом С (ХГС), напротив, увеличивается: 39,26 на 100 тыс. населения (в абсолютных числах — 58 123 человека) в 2016 г. против 32,0 на 100 тыс. населения в

2005 г. В общей структуре хронических вирусных гепатитов доля ХГС составляет около 80%. По данным официальной статистики, в ряде регионов число беременных с наличием в крови антител к вирусу гепатита С (анти-ВГС) выросло в 3–5 раз по сравнению с 2000–2001 гг. Обращает на себя внимание, что среди регистрируемых больных с ХГС в Российской Федерации половину составляли лица младше 40 лет (29,32,33).

Известно, что вирус гепатита С (ВГС) имеет 7 генотипов и большое число подтипов. В Российской Федерации распространены по убывающей частоте генотипы 1, 3, 2 (36). Среди подтипов чаще встречается 1b (52,8%), чем 1a (2,1%), что аналогично европейской популяции, а также 3a (36,3%), генотип 2 - в 8,1%. ХГС, вызванный вирусом генотипа 2, длительное время ассоциировался с высокой частотой вирусологического ответа на стандартную терапию пегилированным интерфероном (ПегИФН) и рибавирином (РБВ). Однако, по мере накопления клинического опыта стало ясно, что существует значительная категория пациентов, заболевание которых вызвано вирусом генотипа 2, у которых стандартный курс противовирусной терапии (ПегИФН и рибавирин в течение 24 недель) оказывался не эффективным. Секвенирование генома вируса гепатита С показало, что на территории нашей страны циркулирует рекомбинантный вариант ВГС (RF2k/1b), геном которого содержит часть генов, присущих генотипу 2 вируса и часть генов, которые входят в состав субтипа 1b вируса. Рутинное генотипирование позволяет выявить нуклеотидные последовательности, характерные для генотипа что является причиной выбора ошибочной тактики ведения пациента. Лишь дополнительные исследования, полное секвенирование генома позволяет обнаружить участок, свидетельствующий о наличии рекомбинации. В настоящий момент доля рекомбинантного варианта среди всех случаев ХГС, которые относят к инфицированию генотипом ВГС, на территории РФ составляет от 40% до 67% (7). Таким образом, стандартными методами диагностики, используемыми до настоящего времени, рекомбинантный вариант всегда определяется как ВГС генотипа 2 и только выполнение углубленного обследования или применение современных тест-систем, учитывающих возможность наличия рекомбинации, позволяет определить, каким вариантом инфицирован пациент, и, как следствие, выбрать для него оптимальную схему ПВТ, поскольку данный рекомбинантный вариант характеризуется устойчивостью к стандартному курсу ПВТ с использованием ПЕГ ИФН и РИБ (22% достижения УВО по сравнению с 87-97% эффективностью для больных, инфицированных генотипом 2) и лечению комбинацией софосбувира и рибавирина. Генотипы 4–6 практически не встречаются в популяции на территории Российской Федерации.

Выявлена значительная частота коинфекции ВГС и вирусом гепатита В (ВГВ). Маркеры вируса гепатита В (ВГВ) обнаруживаются у пациентов с ХГС в 22% случаев, что определяет важность вакцинации больных ХГС без коинфекции ВГВ против вирусного гепатита В.

Установлена низкая частота перинатальной передачи ВГС от матерей с ХГС детям (3,5%), в то время как у женщин с сочетанием ХГС и ВИЧ-инфекции перинатальная передача ВГС составляет 14–16% (8, 9, 12, 30, 32, 34, 37).

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 ОГС и ХГС, алгоритмы обследования пациентов и этиотропного лечения этих заболеваний. 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.

Благодаря научным достижениям за последние 30 лет удалось значительно расширить представления о распространении вирусного гепатита С, об основных этапах развития этого заболевания и его исходах, об особенностях взаимодействия макроорганизма и вируса, о его строении и жизненном цикле, что в свою очередь позволило разработать эффективные методы скрининга и диагностики хронического гепатита С, определить основные терапевтические стратегии и значительно улучшить прогноз этого заболевания. На сессии Всемирной ассамблеи ВОЗ в 2016 г. была включена целевая задача по обеспечению лечения 80% больных к 2030 году (127). В настоящее время в мире продолжается интенсивная разработка новых групп лекарственных препаратов, позволяющих значительно повысить эффективность ПВТ вирусного гепатита С и перевести это заболевание в разряд излечиваемых. Необходимость публикации третьей редакции Рекомендаций по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С обусловлена прежде всего регистрацией в России новых противовирусных средств для лечения вирусного гепатита С: комбинированного препарата, содержащего дасабувир; омбитасвир, паритапревир/ритонавир (Викейра Пак, 3Д), нарлапревира (Арланса), асунопревира, даклатасвира (Даклинза) и софосбувира (Совалди), используемых в комплексной терапии вирусного гепатита С в составе различных схем. Наличие большого числа возможных терапевтических опций требует детального освещения их преимуществ и недостатков при выборе практикующим врачом оптимальной тактики ведения пациента с ОГС и ХГС в зависимости от генотипа вируса, наличия или отсутствия ЦП и его компенсации, показаний к трансплантации печени или после неё, у пациентов особых групп и др.

Рекомендации сопровождаются пояснениями об уровне доказательности отдельных положений согласно правилам, которые были использованы в аналогичном документе Европейской ассоциации по изучению печени (58, 59). (табл. 1).

Острый гепатит С (В17.1) - вирусный гепатит с контактным механизмом передачи возбудителя — ВГС, характеризующийся высокой частотой формирования хронических форм болезни (50–80%) и возможностью последующего развития у части больных ЦП и ГЦК.

Таблица 1. Уровни доказательности приводимых научных утверждений (57,58)

Уровень доказательности	Пояснения	Обозначения
Высокий	Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение	A
Средний	Дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения	B
Низкий	Дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении	C
Рекомендации	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
-------------	---	---

Большинство пациентов с ОГС не демонстрируют каких-либо симптомов заболевания, у некоторых 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 4 недель от начала клинической манифестации заболевания, генотип интерлейкина 28В (ИЛ 28В) СС. Однако ни один из этих параметров не может лечь в основу предсказания характера течения заболевания у каждого конкретного пациента.

Хронический гепатит С (В18.2) — хроническое заболевание печени, продолжающееся более 6 месяцев, в основе которого лежат инфицирование и поражение печени ВГС и манифестирующее морфологически некротическими, воспалительными и фибротическими изменениями печеночной ткани различной степени тяжести.

Диапазон исходов инфекции, вызванной ВГС, широк и колеблется от минимального до тяжелого поражения печени, включая развитие ЦП и ГЦК. Через 20–30 лет после инфицирования ВГС вероятность развития ЦП колеблется от 4 до 45%. Прогрессирование фиброза печени имеет нелинейный 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 (неевропейская), злоупотребление алкоголем, ожирение, нарушение обмена железа, метаболический синдром и др.

СКРИНИНГ НА ГЕПАТИТ С (31, 33, 36, 59)

Глобальная стратегия по борьбе с вирусными гепатитами, принятая ВОЗ в 2016 г., предполагает, что к 2030 г. должны быть выявлены 90% инфицированных. В настоящее время количество таких пациентов, по мнению экспертов, составляет едва ли половину от всех инфицированных (127).

Поскольку гепатит С в большинстве случаев протекает без выраженных симптомов, для его выявления среди условно здорового населения необходимо применения скрининговых программ. Стратегия скрининга зависит от особенностей эпидемиологии данной инфекции в конкретном регионе. В Российской Федерации контингенты, подлежащие обязательному обследованию на гепатит С, определены санитарными правилами СП 3.1.3112-13 «Профилактика гепатита С». Как правило, с целью скрининга достаточно проведения обследования на наличие антител к ВГС (анти-ВГС), однако в ряде случаев при скрининге необходимо одновременное обследование на наличие антител и РНК ВГС. Это касается ситуаций, при которых важно выявить заболевание на раннем сроке, еще до появления антител (доноры крови и органов), или, когда антитела могут не выявляться вовсе (лица с иммунодефицитом). Перечень контингентов, подлежащих обязательному обследованию на anti-HCV и одновременному обследованию на анти-ВГС и РНК ВГС, приведен ниже. Методы, используемые с целью скрининга, описаны в разделе «Диагностика гепатита С».

Кому рекомендуется скрининговое обследование на гепатит С (A1)

- Беременным (в I и III триместрах беременности).
- Реципиентам крови и ее компонентов, органов и тканей (при подозрении на инфицирование ВГС и в течение 6 мес. после переливания компонентов крови).
- Персоналу медицинских организаций (при приеме на работу и далее 1 раз в год, дополнительно — по показаниям).
- Пациентам центров и отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно-сосудистой и легочной хирургии, гематологии (при поступлении и при необходимости по клиническим и эпидемиологическим показаниям).
- Пациентам перед поступлением на плановые хирургические вмешательства, перед проведением химиотерапии (не ранее 30 дней до поступления или начала терапии).
- Больным хроническими заболеваниями, в том числе с поражением печени (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования, дополнительно — по показаниям).
- Пациентам 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).
- Опекаемым и персоналу учреждений с круглосуточным пребыванием детей или взрослых (при поступлении и далее не реже 1 раза в год, дополнительно — по показаниям).
 - Контактным лицам в очагах ОГС и ХГС (не реже 1 раза в год; через 6 мес. после разобщения или выздоровления (смерти) больного ХГС).
- Лицам, относящимся к группам риска по заражению ВГС (при выявлении факторов риска):
 - потребителям инъекционных наркотиков и их половым партнерам;
 - лицам, оказывающим услуги сексуального характера, и их половым партнерам;
 - мужчинам, практикующим секс с мужчинами;
 - лицам с большим количеством случайных половых партнеров.
- Лицам, находящимся в местах лишения свободы (при поступлении в учреждение, дополнительно — по показаниям).

Кому показано обязательное обследование на анти-ВГС и РНК ВГС (A1)

- Донорам крови (ее компонентов), органов и тканей, спермы (при каждой донации или каждом взятии донорского материала).
- Детям в возрасте до 12 мес., рожденным от инфицированных ВГС матерей, в возрасте 2 и 6. мес (при отсутствии РНК ВГС в возрасте 2 и 12 мес.);
- Больным с иммунодефицитом (больные онкологическими заболеваниями, пациенты на гемодиализе, пациенты на лечении иммунодепрессантами и др.)
- Больным с заболеванием печени неясной этиологии (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования).
- Пациентам отделений гемодиализа, гематологии и трансплантации, пребывающие в медицинской организации более 1 месяца (через 30 дней после поступления и далее ежемесячно)
- Контактным в очагах ОГС и ХГС.

ДИАГНОСТИКА ГЕПАТИТА С

С целью диагностики гепатита С и мониторингования пациентов, страдающих гепатитом С, используются иммунохимические (для выявления антигенов вируса и

антител к ним) и молекулярно-биологические (для выявления вирусной РНК, измерения ее количества – вирусной нагрузки, определения генетических характеристик вируса и пациента) лабораторные методы. Современные иммунохимические методы, к которым относят иммуноферментный анализ (ИФА), иммунохемилюминисцентный анализ, иммуноблоттинг и др., широко распространены в клинической лабораторной диагностике и имеют высокую степень автоматизации. Главным диагностическим маркером ВГС являются анти-ВГС класса IgG. 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. Выявление анти-ВГС класса IgM в качестве маркера острой инфекции неинформативно, поскольку антитела данного класса могут отсутствовать при острой форме заболевания и обнаруживаться при хроническом гепатите С (31).

Основным молекулярно-биологическим методом, используемым в современной диагностике, является полимеразная цепная реакция (ПЦР), в том числе ПЦР с гибридизационно-флюоресцентной детекцией в режиме реального времени. Для определения генетических характеристик вируса и пациента часто используются другие, дополнительные методы, например, секвенирование – определение генетической последовательности.

Для выявления РНК ВГС используют качественные методы. Они могут значительно отличаться по аналитической чувствительности (10-300 МЕ/мл). Диагностические тесты с относительно невысокой чувствительностью (50-300 МЕ/мл) могут быть использованы для подтверждения диагноза после первичного выявления анти-ВГС, так как вирусная нагрузка у пациентов не получавших лечение как правило достаточно высокая. Тесты с высокой чувствительностью (10-25 МЕ/мл), которые также называют ультрачувствительными, целесообразно использовать для оценки эффективности лечения.

Определение генотипа ВГС или генотипирование является одним из важнейших диагностических тестов и должно выполняться всем пациентам до начала ПВТ с целью подбора противовирусных препаратов, планирования продолжительности ПВТ, прогнозирования ее эффективности, в отдельных случаях — для расчета дозы противовирусных препаратов. Очень важно для генотипа 1 ВГС определять субтип вируса (1a или 1b), так как это также имеет значение для выбора оптимальной тактики лечения. Учитывая, что ВГС может быть представлен рекомбинантным вариантом, для генотипирования должны использоваться надежные тест-системы, определяющие генотип как минимум по двум участкам генома вируса (например, Core и NS5b). Наиболее частым рекомбинантным вариантом ВГС, циркулирующим в РФ, является 2k/1b (у которого область генома Core относится к генотипу 2k, а область неструктурных белков (NS) – к генотипу 1b). Данный вариант вируса в 2002 г. был идентифицирован как первый межгенотипный рекомбинантный вариант ВГС RF2k/1b, успешно распространяющийся в популяции, доля которого в РФ достигает 40 - 67% среди пациентов, у которых по данным стандартного генотипирования выявляется генотип 2 ВГС (7). Кроме того, рекомбинантный вариант ВГС RF2k/1b большинством зарегистрированных в РФ тест-систем определяется как генотип 2, что может привести к выбору неоптимальной схемы ПВТ и неудаче лечения. Исследования последних лет показали, что у больных ХГС, инфицированных рекомбинантными вариантами ВГС, эффективность двойной терапии ПегИФН и РИБ очень низкая (УВО 22-25%), в отличие от частоты достижения УВО у больных ХГС, инфицированных генотипом 2 ВГС, составляющей 80-90%, даже при выполнении укороченного курса лечения 12-16 недель. Поскольку эффективность лечения не только двойной терапией, но и применение схемы софосбувир (СОФ) + РИБ в случае инфицирования RF2k/1b ВГС не превышает 12% - 25

% (41, 79, 125), то у таких пациентов патогенетически обоснованной является безинтерфероновая терапия препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) с пангенотипной активностью.

Определение генотипа пациента по совокупности аллельных вариантов однонуклеотидных полиморфизмов rs12979860 и rs8099917 в гене ИЛ-28В целесообразно проводить, если планируется ПВТ, в состав которой входят препараты интерферона альфа (ИФН-α) (двойная и тройная с использованием ингибиторов протеазы). По результатам проведенных исследований, для пациентов с генотипом 1 ВГС данный тест служит надежным предиктором достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО).

В некоторых случаях перед назначением ПВТ на основе ПППД проводят исследование на мутации лекарственной устойчивости ВГС – выявление нуклеотидных замен в области генома ВГС, кодирующей неструктурные белки NS3, NS5a и NS5b – основные мишени противовирусных препаратов – которые приводят к аминокислотным заменам в соответствующих белках и, как результат, устойчивости вируса к лечению. Для выявления мутаций лекарственной устойчивости используются методы секвенирования – определения нуклеотидной последовательности фрагмента генома. Наиболее распространен в клинической практике метод секвенирования по Сэнгеру (прямое или популяционное секвенирование). Он позволяет выявлять вариант вируса с мутацией, если его доля в общей популяции составляет более 15%. Менее распространены методы секвенирования нового или следующего поколения (next generation sequencing – NGS) – методы массового параллельного секвенирования, которые иногда называют глубоким секвенированием. Они позволяют выявлять мутантный вариант вируса, даже если он представлен единичными копиями в популяции. Однако клинически значимыми являются мутации, доля которых в популяции выше 15%, поэтому в практике рекомендуется использовать методы выявления мутаций устойчивости на основе прямого секвенирования или массового параллельного секвенирования с порогом 15%.

Определение полиморфизма гена интерлейкина-28В

В ряде исследований доказана высокая значимость определения полиморфизма гена ИЛ-28В в качестве предиктора достижения УВО при использовании схем ПВТ, в состав которых входит ИФН-α (двойной терапии ПегИФН и РБВ, тройной терапии с включением ингибиторов протеазы первой волны у пациентов с генотипом 1 ВГС). Ген ИЛ-28В, кодирующий интерферон лямбда 3-го типа, расположен на хромосоме 19. 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 ОГС в сравнении с теми, у которых инфекция приобрела хроническое течение. Среди пациентов с ХГС с генотипом 1 европеоидной расы, леченных ПегИФН и РБВ и имеющих генотипы СС, СТ и ТТ, УВ 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 ИЛО-28В полезен в отборе пациентов для назначения двойной схемы ПВТ с включением ПегИФН и РБВ или тройной схемы с включением одного из ингибиторов протеазы.

Генотип СС (полиморфизм rs12979860) распространен в России среди больных ХГС

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 получены аналогичные данные о влиянии полиморфизма гена ИЛ-28В у пациентов с ХГС, инфицированных генотипом 1 ВГС, на результаты лечения ИФН- α и РБВ. Это дает основание рассматривать в случае необходимости (ограниченный экономический ресурс и показания для незамедлительного начала терапии) возможность проведения лечения стандартным ИФН- α и РБВ пациентов молодого возраста с генотипом 1 ВГС при условии выявления генотипа СС (полиморфизм rs12979860) гена ИЛ-28В человека, низкой вирусной нагрузки, отсутствии сопутствующих заболеваний/состояний, определяющих снижение эффективности ПВТ (например, ожирение, инсулинорезистентность, стеатоз, фиброз печени 3-й или 4-й 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 как золотой стандарт диагностики хронических гепатитов требует строгого выполнения ее правил 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 проведение 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. мм³, то манипуляцию можно выполнить рутинным способом (чрескожная слепая биопсия печени).
- Если количество тромбоцитов меньше 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 3 с по сравнению 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 получить у пациента информированное согласие, в котором доступно описаны 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 удается получить ткань или ее количество недостаточно для морфологического исследования), особенно у больных с выраженным фиброзом ткани или ЦП, возможно одномоментное проведение повторного забора, что не сопровождается увеличением риска осложнений.
- Активное наблюдение пациентов в течение 8 ч и первой ночи после манипуляции должно проводиться в условиях медицинского учреждения согласно правилам его внутреннего распорядка.

Оценка результатов ПБП (табл. 4 и 5) проводится с применением полуколичественных шкал описания степени некротовоспалительных изменений и стадии фиброза в ткани печени -Knodell, Ishak, METAVIR и др. (14, 58, 59, 60).

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 (14, 27, 28, 46, 128). 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 относят:

- неинвазивность;
- воспроизводимость;
- больший 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 кг/м²) и выраженного стеатоза печени;
- высокой биохимической активности (АЛТ/АСТ выше верхнего лимита нормы в 3 раза и более).

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.

Рекомендованные пороговые значения для выявления выраженного фиброза и цирроза печени составляют: фиброз >F3= 9,5 кПа; фиброз F4= 12,5 кПа (59).

Эластометрия селезенки и печени у пациентов с циррозом печени в исходе ВГС

Эластометрию селезенки и печени можно использовать для оценки наличия портальной гипертензии у пациентов с ЦП в исходе ХГС. Диагностическая значимость положительного результата для выявления ВРВП составляет:

- 86% для плотности печени, при пороговом значении 26 кПа
- 84% для плотности селезенки, при пороговом значении 50 кПа

Отношение правдоподобия (LR- :0,22) отрицательного результата не позволяет исключить наличие варикозно расширенных вен пищевода у пациентов с плотностью печени < 26 кПа и плотностью селезенки < 50 кПа (98).

ФиброТест (компонент диагностической панели Фибро-АктиТест и ФиброМакс) включает 5 не коррелирующих между собой биохимических показателей: α -2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, 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 с 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 анализа крови: альфа-2-макроглобулин, ГГТП, мочевины, ПИ (в процентах), тромбоциты, которые позволяют оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. ФиброМетр позволяет дифференцировать умеренный фиброз (F1–F2) от выраженного фиброза (F3) и от ЦП (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 ее компонентов; половые контакты (значительно реже, чем при гепатите В);

- клинической картины (длительность преджелтушного периода составляет 1–2 нед.), 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, встречаются существенно реже, возможны кратковременное возникновение субфебрилитета; умеренное увеличение размеров печени, имеющей эластическую консистенцию, чувствительную при пальпации, реже увеличение селезенки;
- лабораторных данных: повышение уровня активности АЛТ и АСТ больше 10 норм, повышение уровня общего билирубина при желтушном варианте течения болезни, обнаружения серологических маркеров ОГС (наличия впервые выявленных маркеров гепатита С — анти-ВГС, РНК ВГС). Особую диагностическую ценность для установления диагноза ОГС имеет обнаружение анти- ВГС в динамике болезни (через 4–6 нед.) при отрицательном результате исследования этого маркера в ранние сроки болезни, а также исключение гепатита иной природы. Наличие РНК ВГС в фазе «серологического окна» (в период отсутствия анти-ВГС) — важный критерий диагноза среди комплекса диагностических признаков ОГС.

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

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

Лабораторный показатель	Кратность обследования в течение острого периода	Комментарии
Билирубин общий связанный свободный АЛТ АСТ Общий анализ крови Общий анализ мочи ПИ/МНО ГТП Щелочная фосфатаза (ЩФ)	1 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 (антитела к вирусу гепатита Д класса иммуноглобулинов М)	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 (антитела к вирусу гепатита А класса иммуноглобулинов М)	1	Критерий диагноза острого гепатита А
Анти-ВГЕ IgM (антитела к вирусу гепатита Е класса иммуноглобулинов М)		В случае отсутствия маркеров вирусных гепатитов А, В, С у больного острым гепатитом
Анти-ВИЧ (антитела к вирусу иммунодефицита человека)	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 вирусемии) методами. Специфичность используемых тестов достигает 98-99%. Большинство доступных сегодня диагностических тест-систем позволяют определять ВГС в количестве более 50 МЕ/мл.
- Определение генотипа и субтипа ВГС — общепринятая практика, поскольку от результата этого исследования зависят выбор противовирусных препаратов и продолжительность терапии.

Если у пациента в сыворотке крови определяется РНК ВГС на протяжении более 6 мес., то можно говорить о ХГС. В том случае, если у пациента зарегистрирован положительный тест на анти-ВГС, но РНК ВГС обнаружить не удается, оснований для диагноза ХГС недостаточно.

Кроме того, нужно помнить о необходимости дифференциального диагноза ХГС и ОГС, который в 80% случаев протекает в безжелтушной форме. РНК ВГС может определяться в крови уже через 2 нед от момента заражения, еще до появления анти-ВГС; последние могут не отмечаться в течение первых 8–12 нед. Дифференциальный диагноз ОГС и ХГС обязательно должен включать анализ клинических, биохимических и эпидемиологических данных, например, симптомы интоксикации и появление желтухи, высокая активность 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 обнаруживаться в крови в различных сочетаниях, и это требует дополнительной оценки клинических данных (табл. 3).

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, при этом риск прогрессирования заболевания печени, как правило, низкий. Вместе с тем показано, что приблизительно у 25% пациентов с ХГС и нормальной активностью сывороточных аминотрансфераз при проведении биопсии печени определяются признаки фиброза. Если у больного ХГС регистрируется постоянно повышенная активность АЛТ и АСТ, то риск прогрессирования заболевания и развития его осложнений (в первую очередь ЦП) существенно выше (58, 59).

Таблица 3. Сочетания маркеров ВГС в различных клинических ситуациях

Клиническая ситуация	Анти-ВГС	РНК ВГС
ОГС при указаниях на известный риск инфицирования в недавнем времени. ХГС (если РНК ВГС персистирует в сыворотке крови более 6 мес.)	+	+

ОГС в период клиренса РНК ВГС. Ложнопозитивные или ложнонегативные результаты исследования. Разрешение ОГС. <i>Для подтверждения разрешения ОГС показано повторное исследование РНК ВГС через 6 мес. в течение 2 лет.</i> Пациенты с ОГС либо ХГС в анамнезе, которым была проведена успешная ПВТ	+	–
Ранняя стадия ОГС (до синтеза анти-ВГС). ХГС у пациентов с иммуносупрессией. Ложноположительный результат на РНК ВГС (встречается редко). <i>Во всех случаях рекомендуется повторное исследование анти-ВГС и РНК ВГС через 4–6 мес.)</i>	–	+
Отсутствие у пациента инфекции вирусом гепатита С	–	–

Морфологическая диагностика ХГС [14, 33, 58, 59]

Данные, полученные при ПБП, позволяют определить стадию заболевания (степень выраженности фиброза), что имеет решающее значение в выборе лечебной тактики: врачебное решение о проведении ПВТ 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 как золотой стандарт 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) (табл. 4, 5).

Таблица 4. Морфологическая диагностика степени некротовоспалительной 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 выполнения (см. выше).

Показания к проведению пункционной биопсии печени при хроническом гепатите С:

- определение стадии заболевания и прогноза при отсутствии ПВТ вне зависимости от генотипа ВГС;
- решение вопроса о назначении ПВТ, преимущественно — пациентам с генотипом 1 ВГС;
- невозможность выполнения инвазивных исследований;
- выполнение ПБП не обязательно (решение принимает врач на индивидуальной основе) в следующих случаях:
 - больным с генотипами 2 и 3 ВГС, так как 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

Глобальная стратегия по борьбе с вирусными гепатитами, принятая ВОЗ в 2016 г., предполагает, что 80% больных в мире к 2030 г. должны быть обеспечены противовирусной терапией (127).

Лечение острого гепатита С.

При ОГС показанием для проведения противовирусной терапии является подтвержденная вирусемия.

Своевременно начатое лечение может сопровождаться развитием УВО более чем у 90% больных ОГС (В2). Подобная закономерность отмечается при назначении «коротких», пегилированных ИФН, а также ПППД (33, 53, 58, 59). На основании накопленных к настоящему времени данных, рекомендации по специфическому лечению больных ОГС, вне зависимости от генотипа ВГС, можно свести к следующему

- Больным ОГС целесообразно назначать противовирусную монотерапию препаратами интерферонового ряда (В1).
- Противовирусная терапия может быть отложена на 8–12 нед. от дебюта заболевания (отсрочка лечения допустима в связи с возможностью спонтанного выздоровления), но если выздоровления не наступило, начинать терапию необходимо не позднее 12-й недели.
- Монотерапия стандартными ИФН обладает высокой эффективностью (В1), однако предпочтение может быть отдано ПегИФН, учитывая меньшую кратность их введения (В1).
- Оптимальная длительность курса лечения составляет 24 нед.; при лечении ПегИФН α 2а доза составляет 180 мкг 1 раз в неделю, ПегИФН α 2b — 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю, ЦеПЭГ-ИФН α 2b — 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю, препараты вводятся подкожно. При назначении стандартных интерферонов применяют следующие схемы: а) по 5 млн МЕ ежедневно в течение 4 нед., затем по 5 млн МЕ через день в течение 20 нед.; б) по 3 млн МЕ через день в течение 24 нед.
- Добавление РБВ к ИФН при лечении ОГС не рекомендуется, так как использование комбинированной противовирусной терапии не улучшает результатов лечения
- Комбинация софосбувира и даклатасвира в течение 8 недель для всех генотипов ВГС. Курса лечения может быть удлинён до 12 недель для пациентов с ОГС и ВИЧ-инфекции и / или исходного уровня РНК ВГС > 1 млн МЕ / мл. УВО следует оценивать через 12 и 24 недели после лечения, так как сообщалось о возможности поздних рецидивов болезни.
- В случае отсутствия эффекта от проводимой ПВТ должна назначаться повторная терапия в соответствии со стандартом лечения ХГС и учетом результатов проведенной ранее терапии.

Базисная терапия ОГС включает:

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

Лечение хронического гепатита С

Цель терапии — улучшение качества и продолжительности жизни пациентов с

ХГС (профилактика осложнений ассоциированных с ВГС заболеваний печени и внепеченочных заболеваний, включая воспалительно-некротическое поражение, фиброз, ЦП, декомпенсацию ЦП, ГЦК, манифестацию тяжелых внепеченочных проявлений и смерть), что может быть достигнуто только при эрадикации вируса, в клинической практике соответствующей устойчивому вирусологическому ответу (УВО). УВО означает отсутствие РНК ВГС в крови через 12 (УВО12) или 24 (УВО24) недели после окончания лечения при оценке с помощью чувствительных молекулярно-биологических методов с нижним пределом определения <15 МЕ/мл. Долгосрочные наблюдательные исследования показывают, что УВО соответствует излечению от ВГС-инфекции более чем в 99% случаев.

Критерии отбора пациентов для противовирусного лечения (31, 33, 58, 59, 117).

Решение о назначении ПВТ пациенту с ХГС должно быть индивидуализировано и основано на степени поражения печени (стадии заболевания), анализе вероятности успеха и потенциальных рисков 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 и субтип генотипа 1 ВГС, так как они определяют выбор схемы терапии и ее продолжительность. Особого внимания требует стадия заболевания, поскольку жизненный прогноз и вероятность ответа на ПВТ у пациента с ЦП существенно отличаются от таковых у пациентов без ЦП. На начальном этапе стадия фиброза печени может быть оценена не инвазивными методами, биопсия печени применяется в случаях недостоверности результатов неинвазивных исследований и вероятности наличия дополнительных причины поражения печени (A1). В связи с тем, что заболевание печени может прогрессировать у больных с постоянно нормальной активностью АЛТ, оценка тяжести поражения печени должна проводиться без учета этого показателя.

Генотипирование ИЛ-28В используется только при планировании лечения ХГС, вызванного генотипом 1, с использованием ПегИФНа и рибавирина как наиболее доступной схемы терапии в условиях ограниченных экономических ресурсов.

Поскольку доступность тестирования мутаций резистентности ВГС очень ограничена и вероятность достижения УВО при применении современных ПППД чрезвычайно высока, строгой необходимости в этом исследовании до начала ПВТ у пациентов без опыта лечения нет. Исключение составляет категория больных с генотипом 1a ВГС, которым планируется терапия СИМ в сочетании с ПегИФНа и РИБ: при выявлении у них замены Q80K NS3 белка вируса данная схема не показана, поскольку вероятность достижения УВО при наличии этой мутации составляет лишь 58% (для сравнения: у пациентов без замены УВО 85%).

В случае если тестирование мутаций резистентности все же доступно практикующему врачу, при планировании ПВТ, в составе которой будет ингибитор NS5A, целесообразно исследование региона, кодирующего белок NS5A. В таблице 6. указаны клинически значимые замены, обнаружение которых может повлиять на выбор тактики ведения пациента.

Таблица 6. Аминокислотные замены в белке NS5a, связанные с развитием лекарственной устойчивости*

Позиция аминокислоты в NS5a белке	Генотип 1a	Генотип 1b	Генотип 3
28	M28 T /A/G/S/V	L28 T /M	M28 T
30	Q30 E / H / R /D/G/K/L/T	R30G/H/P/Q	A30 K /S
31	L31 M / V /F/I	L31 M / V /F/I	L31 M / V /I
32	P32 L / S	P32F/L/S/ Δ	-
58	H58 D /L/R	P58 D /S	-
93	Y93 C / H / N /F/L/R/S/T/W	Y93 H /C/N/S	Y93 H

*наиболее значимые замены обведены в рамку, Δ - делеция

В настоящее время установить индивидуальный для пациента риск развития прогрессирующего заболевания печени невозможно, поэтому все пациенты с компенсированным и декомпенсированным хроническим поражением печени, этиологически связанным с ВГС, ранее получавшие или не получавшие терапию, вне зависимости от исходной биохимической активности (уровень АЛТ, АСТ), готовые получать ее и не имеющие противопоказаний, должны рассматриваться как кандидаты на лечение. 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, незамедлительное начало ПВТ показано пациентам с выраженным фиброзом (METAVIR F3) или ЦП (METAVIR F4), в том числе и с декомпенсированным, пациентам, находящимся в предтрансплантационном периоде или после трансплантации печени, пациентам с клинически значимыми внепеченочными проявлениями, пациентам, коинфицированным ВИЧ или ВГВ, пациентам с изнуряющей слабостью вне зависимости от стадии фиброза печени, лицам из групп риска передачи ВГС, включая лиц, употребляющих инъекционные наркотики, мужчин имеющих секс с мужчинами и практикующих сексуальное поведение высокого риска, женщин детородного возраста, желающих забеременеть, пациентам, нуждающимся в гемодиализе, заключенным. Пациентам с умеренным фиброзом (METAVIR F2) проведение ПВТ очень желательно. При менее выраженной степени фиброза (METAVIR F0- F1) решение о начале лечения принимается индивидуализировано и может быть отсрочено по согласованию с пациентом.

После достижения УВО на фоне проведения схем лечения, содержащих ИФН, возможно прекращение прогрессии фиброза печени и даже его регрессии, если до

лечения регистрировалась доцирротическая стадия (METAVIR <F3). У пациентов с ЦП элиминация ВГС снижает скорость развития декомпенсации и может уменьшить, хотя и не исключает, вероятность возникновения ГЦК, особенно на фоне применения безинтерфероновых схем лечения. У этих пациентов скрининг ГЦК должен быть продолжен после элиминации ВГС (A1).

Лечение не рекомендовано пациентам с прогностически низкой продолжительностью жизни из-за сопутствующих заболеваний непеченочной этиологии.

Исследования, которые необходимо выполнить пациентам до начала противовирусной терапии

Помимо вирусологических тестов (определение уровня РНК ВГС, генотипа и субтипа 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. 7).

Таблица 7. 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: <ul style="list-style-type: none">• анти-ВГС;• РНК ВГС (количественный тест) — исходный уровень;• генотип / субтип ВГС;• HBsAg (поверхностный антиген вируса гепатита В); анти HBc• 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 ИЛ-28В, в случае если планируются интерферон-содержащие схемы лечения

**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 дефицита альфа 1 -антитрипсина);

Общий анализ мочи

Кал на скрытую кровь

Оценка стадии заболевания печени (выраженность фиброза)

ПБП 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) при планировании интерферон-содержащих схем ПВТ

АФП (альфа-фетопротейн)

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) — при планировании интерферон-содержащих схем ПВТ см. приложение 2

Использование ИФН-α в составе ПВТ ХГС явилось важнейшей вехой в развитии лечебных схем этого заболевания. В течение почти 15 лет стандартом терапии ХГС являлось использование ПегИФН и РБВ, однако эффективность применения этих препаратов составляла в среднем 50% (при первом генотипе - 40%, при не первом - до 80%), при этом при ЦП эффективность была еще ниже, курс лечения составлял 48 недель для пациентов, инфицированных генотипом 1, а нежелательные явления часто затрудняли лечение. Дальнейшая оптимизация терапии привела к созданию новых подходов к лечению ХГС. В 2011 г. эффективность ПВТ наиболее сложной для лечения больных с генотипом 1 удалось существенно повысить за счёт включения в стандартную схему (ПегИФН и РБВ) боцепревира и телапревира - ПППД, относящихся к первому поколению ингибиторов протеазы NS3/4A. В 2014 г. в России зарегистрирован **симепреви́р (Совриад[®])**, активный в отношении генотипов 1 и 4 ВГС

ингибитор протеазы NS3/4A второй волны (17), который, входя в состав тройной терапии, сохраняя высокую, по сравнению с двойной терапией, эффективность, имеет фармакокинетические преимущества и обладает лучшим профилем безопасности, чем теллапревир и боцепревир. В 2015 – 2016 гг в России зарегистрировано еще несколько ПППД (18-22): комбинированный препарат **дасабувир; омбитасвир, паритапревир\ритонавир (Викейра/Пак[®]), даклатасвир (Даклинза[®]), асунапревир (Сунвепра[®]), софосбувир (Совалди[®]) и нарлапревир (Арланса[®])**. ПППД с различными механизмами действия, позволяющими подавлять репликацию вируса на разных этапах жизненного цикла - омбитасвир (ингибитор комплекса NS5A), паритапревир (ингибитор протеазы NS3/4A), бустированный ритонавиром, и дасабувир (ненуклеозидным ингибитором РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса, кодируемой геном NS5B) - зарегистрированы в России в виде их комбинации (Викейра Пак, «3D»), которая эффективна в отношении генотипа 1 ВГС. Ритонавир выступает как фармакокинетический усилитель, который увеличивает пиковую концентрацию паритапревир в плазме крови и концентрацию паритапревир, измеряемую непосредственно перед приемом его очередной дозы, и увеличивает общую экспозицию препарата. Даклатасвир (ДАК) – пангенотипический ингибитор NS5A, софосбувир (СОФ) – пангенотипический нуклеотидный аналог, ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы (NS5B) ВГС. Асунапревир (АСН) является ингибитором комплекса сериновой протеазы белков NS3/4A ВГС. Комбинация ДАК и АСН применяется для лечения ХГС 1b генотипа. Нарлапревир (НБР) – первый отечественный ингибитор NS3 сериновой протеазы ВГС первого поколения (второй волны) для лечения ХГС, вызванного вирусом генотипа 1. Нарлапревир бустирован ритонавиром, что дает возможность уменьшить кратность приема нарлапревир и обеспечить его более стабильную концентрацию в крови.

Симепревир, софосбувир и нарлапревир могут использоваться в комбинации с ПегИФН и РБВ (тройная терапия), даклатасвир и асунапревир – в составе двойной и квадратапии, при этом частота УВО составляет от 60 до 90% зависимости от используемой схемы лечения, генотипа и субтипа ВГС, опыта предыдущего лечения наличия или отсутствия исходных мутаций в геноме вируса, определяющих резистентность к используемому ПППД, и тяжести поражения печени.

Препараты, зарегистрированные в России для лечения вирусного гепатита С (табл.8)

Таблица 8. Препараты, одобренные для лечения ВГС в РФ

Название препарата	Лекарственная форма	Дозирование Способ применения
Интерфероны		
ИФН α 2a	Раствор для п/к и в/м инъекций, содержащий	Подкожно или внутримышечно, 3 раза в нед., по 3 млн МЕ (доза и режим введения могут быть изменены в зависимости от показаний)
ИФН α 2b	Раствор для п/к и в/м инъекций, содержащий 0,5 или 1 мл интерферона альфа-2b в ампулах, флаконах (1, 3, 5, 10, 15 млн МЕ) или шприцах (3, 5,	Подкожно или внутримышечно, 3 раза в нед., по 3 млн МЕ (доза и режим введения могут быть изменены в зависимости от показаний)

	10, 15 млн МЕ);	
ПегИФН α 2a	Раствор для п/к инъекций, содержащий 180, 135 мкг ПегИФН- α 2a, шприц-тюбик	Подкожно 180 мкг (доза может быть снижена) 1 раз в неделю
ПегИФН α 2b	Лиофилизат д/пригот. р-ра для п/к введения, содержащий 50, 80, 100, 120 или 150 мкг ПегИФН- α 2b; в шприц-ручках	Подкожно 1.0 - 1.5 мкг\кг (доза может быть снижена) 1 раз в неделю
ЦеПЭГ-ИФН α 2b	Раствор для подкожного введения, 200 мкг/мл. По 0,4, 0,5, 0,6, 0,8 или 1,0 мл в трехкомпонентных стерильных шприцах из бесцветного нейтрального стекла	Подкожная инъекция 1.5 мкг\кг (доза может быть снижена) один раз в неделю
Ингибиторы протеазы NS3/4A		
Симепревив	Капсулы, содержащие 150 мг симепревира	Внутрь, по 1 капсуле в день
Нарлапревив	Таблетки, содержащие 100 мг нарлапревира	Внутрь, по 2 таблетки (200 мг) 1 раз в день, во время еды в составе комбинированной терапии (с ритонавиром, ПегИФН α и РБВ)
Асунапревив	Капсулы, содержащие 100 мг асунапревира	Внутрь, по 1 капсуле 2 раза в день вне зависимости от приема пищи
Ингибиторы NS5A комплекса		
Даклатасвир	Таблетки, содержащие 30 или 60 мг даклатасвира	Внутрь, по 1 таблетке 60 мг (стандартная дозировка) в день независимо от приема пищи
Ингибиторы полимеразы		
Софосбувир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира	Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в день (утром)
Комбинированный препарат		
Дасабувир; Омбитасвир+ +паритапревив+ +ритонавир	Таблетка, содержащая 250 мг дасабувира - нуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B; Таблетка, содержащая 12.5 мг омбитасвира, 75 мг паритапревира и 50 мг ритонавира. Омбитасвир-ингибитор NS5A; Паритапревив - ингибитор протеазы ВГС NS3/4A;	В составе комбинированной терапии: дасабувир - внутрь, по 1 таблетке 2 раза в день (утром и вечером), 2 таблетки, 1 раз в день (утром), внутри, с пищей, - омбитасвир/паритапревив/ ритонавир (12,5мг/75мг/50 мг в 1 таблетке)
Рибавирин		
Рибавирин	Капсулы, содержащие 200 мг рибавирина	Внутрь, по 2 капсулы утром и 3 вечером при массе тела <75кг или по 3 капсулы утром и 3 вечером при массе тела \geq 75кг
Ритонавир		
Ритонавир	Таблетки, капсулы содержащие	Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в день

(фармакокинетический бустер, не обладает противовирусной активностью в отношении ВГС)	100 мг ритонавира	(утром), с пищей, в составе комбинированной терапии (с нарлапревиром, ПегИФНа и РБВ)
---	-------------------	--

При ХГС для каждого генотипа и субтипа генотипа 1 возможно применение различных терапевтических схем, как содержащих ИФН, так и безинтерфероновых (табл.9, 10, 11).

Табл. 9. Схемы противовирусной терапии хронического гепатита С

Схемы противовирусной терапии вирусного гепатита С	
Интерферон-содержащие:	Безинтерфероновые
Стандартный ИФНа +рибавирин (при отсутствии возможности использования других схем лечения и наличии благоприятных предикторов ответа)	Паритапревир/ритонавир+ +омбитасвир + дасабувир (генотип 1)
ПегИФНа + рибавирин (при генотипе не 1; при генотипе 1– при отсутствии возможности использования других схем лечения и наличии благоприятных предикторов ответа)	Софосбувир + симепревир +/- рибавирин (генотип 1)
ПегИФНа + рибавирин+ +симепревир (генотипы 1,4)	Даклатасвир+асунапревир (генотип 1b)
ПегИФНа + рибавирин + +нарлапревир (генотип 1)	Даклатасвир+софосбувир+/- +/-рибавирин (все генотипы)
ПегИФН-а + рибавирин + +софосбувир (все генотипы)	
ПегИФНа + рибавирин+ +даклатасвир +асунапревир (генотип 1)	

Выбор схемы ПВТ должен быть основан на взвешенном анализе предполагаемой эффективности, безопасности режима терапии и экономической целесообразности применения той или иной схемы лечения.

В настоящее время внедрение новых стратегий лечения ХГС (безинтерфероновых схем с использованием различных сочетаний ПППД) затруднено в связи со слишком высокой стоимостью этих препаратов. По данным ВОЗ, в странах с низким или средним уровнем доходов, 80% инфицированных вирусами гепатитов и нуждающихся в терапии людей по-прежнему не получают лечения из-за трудностей в доступе к лекарствам. Поэтому, несмотря на возможные нежелательные явления,

нередко возникающие при применении схем лечения, содержащих пегилированный интерферон, они по-прежнему остаются актуальными - как наиболее экономичные и доступные терапевтические схемы.

Интерферонсодержащие варианты терапии представлены двойной (ИФН α /ПегИФН α и РБВ), тройной и quadro-схемами (ПегИФН α , рибавирин и один или два ПППД). Данные режимы такой ПВТ хорошо изучены, эффективны и, несмотря на нежелательные явления, которые в некоторых случаях затрудняют лечение, по-прежнему сохраняют свою актуальность благодаря их экономичности и большей доступности для пациентов. Следует также учитывать, что результаты многочисленных исследований, демонстрируют регрессию фиброза и снижение риска развития ГЦК у пациентов, получавших ИФН α , в то время как на фоне препаратов с ПППД данные о риске рецидивов ГЦК противоречивы и требуют дальнейшего уточнения. В России, в соответствии с действующими рекомендациями по лечению вирусного гепатита С у взрослых интерферонсодержащие схемы терапии включают, помимо других, и ЦеПЭГ-ИФН α 2b - Альгерон (33, 129, 130).

Предикторы благоприятного ответа на противовирусное лечение ХГС с использованием стандартных интерферонсодержащих схем

- Генотип вируса не 1, а в случае инфекции ВГС генотипа 1 — субтип не 1a.
- Вариант полиморфизма гена ИЛ-28 (генотип СС 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 аминотрансфераз.
- Отсутствие выраженного фиброза или ЦП по данным морфологического исследования печени.

Противопоказания для интерферонсодержащих схем противовирусной терапии гепатита С

К противопоказаниям для назначения ИФН- α /ПегИФН- α 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 сердечно-сосудистой 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.

Варианты лечения пациентов ХГС, вызванного генотипом 1 ВГС .

Генотип 1. ИФН-содержащая схема №1

Двойная терапия хронического гепатита С ПегИФНа и РБВ (может быть рекомендована при наличии благоприятных предикторов ответа на интерферонсодержащую терапию и отсутствии возможности использования других схем лечения)

В настоящее время ПегИФНа_{2a}, ПегИФНа_{2b} или ЦеПЭГ-ИФНа_{2b} в сочетании с рибавирином могут использоваться у пациентов с генотипом 1 ВГС. Инъекции пегилированного интерферона проводятся 1 раз в неделю подкожно, рибавирин назначается ежедневно внутрь.

Схема дозирования пегилированного интерферона: ПегИФНа_{2a} — 180 мкг/нед, ПегИФНа_{2b} и ЦеПЭГ-ИФНа_{2b} — из расчета 1,5 мкг/кг в неделю.

Схема дозирования РБВ: у пациентов с генотипами 1, 4–6 РБВ назначается в дозе 15 мг на 1 кг массы тела в сутки при наличии факторов, снижающих прогнозируемую эффективность терапии (например, инсулинорезистентность, тяжелый фиброз и т.п.). Возможен также иной расчет суточной дозы РБВ для 1-го генотипа, исходя из массы тела пациента (при использовании ПегИФНа_{2b} и ЦеПЭГ-ИФНа_{2b}): ≤65 кг — 800 мг; >65–85 кг — 1000 мг; >85–105 кг — 1200 мг; >105 кг — 1400 мг. При использовании ПегИФНа_{2a}: <75 кг — 1000 м; ≥75 кг — 1200 мг.

Длительность курса лечения определяется согласно вирусологическому ответу (56) и может составлять 24-72 недели для генотипа 1 (табл.7).

Целесообразность использования этих схем терапии была подтверждена регистрационными клиническими исследованиями эффективности и безопасности ПегИФНа_{2a} и ПегИФНа_{2b} в сочетании с РБВ при лечении больных ХГС (AI), в которых УВО был зарегистрирован у 42% больных с генотипом 1 и у 80% больных с генотипом 2 и 3 (100). Возможные нежелательные явления данной схемы ПВТ должны тщательно мониторироваться для своевременного их выявления и коррекции проводимого лечения (33, 56, 57, 58).

Двойная ПВТ может проводиться также с использованием ЦеПЭГ-ИФНа_{2b} (AII). Согласно данным регистрационного исследования по оценке эффективности и безопасности ЦеПЭГ-ИФНа_{2b} в сравнении с ПегИФНа_{2b} в рамках комбинированной терапии хронического гепатита С УВО у пациентов с генотипом 1 HCV, получавших ЦеПЭГ-ИФНа_{2b} и РБВ, составила 67,9% (25, 129, 130). Статистически значимых различий в эффективности ЦеПЭГ-ИФНа_{2b} и препарата сравнения ПегИФНа_{2b} не получено. Зарегистрированные нежелательные явления были характерны для всех вводимых парентерально ПегИФНа и РБВ. Частота и тяжесть НЯ при использовании ЦеПЭГ-ИФНа_{2b} были аналогичны таковым при применении препарата сравнения ПегИФНа_{2b}.

Эффективность комбинации ЦеПЭГ-ИФНа_{2b} и РБВ при лечении пациентов с ХГС, ранее не получавших ПВТ, изучалась в пострегистрационном исследовании IV фазы (CVI). В настоящее время проанализированы данные 36 пациентов, средний возраст 40±8 лет. В анализируемой когорте у абсолютного большинства больных (80,6%) фиброз отсутствовал или был слабо выражен (стадии фиброза F0-F2). Продвинутые стадии фиброза были диагностированы у 16,7% пациентов (F3 11,1%, F4 5,6%). Среди данной когорты пациентов с генотипом 1 УВО достигли 88,9%. В целом частота и тяжесть зарегистрированных нежелательных явлений соответствовали ранее опубликованным данным клинических исследований (10).

¹ Здесь и далее: фармакотерапевтические характеристики указанных в «Рекомендациях...» лекарственных средств — см. инструкцию производителя.

Генотип 1.

ИФН-содержащая схема №2.

Тройная терапия хронического гепатита С ПегИФНа, рибавирином и симепревиrom

Пациентов с ХГС, вызванным генотипом 1 ВГС, с компенсированным заболеванием печени (включая ЦП), ранее не получавших лечение или у которых предшествующее лечение на основе ИФН с РБВ или без него было неэффективным, можно лечить комбинацией ПегИФНа, вводимого 1 раз в неделю, РБВ, применяемого ежедневно в соответствии с массой тела пациента (1000 или 1200 мг у пациентов с массой тела <75кг или ≥75кг, соответственно) и СИМ 150 мг в сутки (A1)

Рекомендуемая продолжительность лечения СИМ в комбинации с ПегИФНа и РБВ составляет 12 недель (17).

У ранее не получавших терапию пациентов и пациентов с рецидивом в анамнезе, включая пациентов с ЦП, после завершения 12-недельного лечения СИМ в комбинации с ПегИФНа и РБВ, терапия ПегИФНа и РБВ должна быть продолжена в течение 12 нед (общая продолжительность терапии — 24 нед).

У пациентов с неэффективностью предшествующей терапии (частичный ответ), в том числе пациентов с ЦП, после завершения 12-недельной терапии СИМ в комбинации с ПегИФНа и РБВ, терапия ПегИФНа и РБВ должна быть продолжена в течение 36 нед (общая продолжительность терапии — 48 нед).

СИМ в комбинации с ПегИФНа и РБВ наиболее эффективен у пациентов с субтипом 1b ВГС без опыта терапии или с рецидивом после двойной терапии (ПегИФНа и РБВ). Данная комбинация препаратов не рекомендуется для пациентов с субтипом 1a ВГС и мутацией Q80K (A1).

Эффективность тройной схемы выше в сравнении со стандартной двойной терапией ПегИФНа и РБВ, при этом добавление СИМ к двойной терапии не увеличивает количества нежелательных явлений и позволяет в 2 раза сократить длительность терапии с 48 до 24 недель (A1).

Доза ПегИФНа и РБВ рассчитывается аналогично тому, как это делается в процессе лечения ХГС двойной схемой:

- ПегИФНа_{2a} — 180 мкг 1 раз в неделю подкожно;
- ПегИФНа_{2b} — 1,5 мкг на 1 кг массы тела больного 1 раз в неделю подкожно;

РБВ назначают в дозе 15 мг на 1 кг массы тела больного ежедневно внутрь в 2 приема.

СИМ назначают в дозе 150 мг 1 раз в сутки (каждые 24 ч) с пищей (тип пищи не влияет на эффективность и безопасность терапии).

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

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

У пациентов, принимающих СИМ, могут появиться небольшая или умеренная сыпь, фоточувствительность; пациентам необходимо принимать средства защиты от солнца и сократить время пребывания на солнце. Также может возникнуть гипербилирубинемия за счет непрямой фракции билирубина, при этом выраженность гипербилирубинемии меньше у пациентов, не принимающих РБВ.

Использование тройной терапии ПегИФН и РИБ в сочетании с СИМ позволило

увеличить частоту достижения УВО у больных ХГС с генотипом 1 без опыта терапии или с рецидивом после двойной терапии, до 87-90% при длительности курса лечения 24 недели.

Во время лечения необходимо контролировать уровень РНК ВГС. Лечение рекомендуется остановить, если уровень РНК ВГС ≥ 25 МЕ/мл на 4, 12 или 24-й неделе лечения. Добавление СИМ к двойной терапии ПегИФН и РБВ позволяет у большей части пациентов значительно подавить вирусную нагрузку уже к 4-й неделе терапии (56), что легло в основу «правила отмены», согласно которому авиремия на 4-ой неделе лечения – предиктор эффективности терапии. Если на 4-й неделе достигнут быстрый вирусологический ответ, то с большой вероятностью у пациента будет также достигнут и УВО. Частота достижения УВО при уровне РНК ВГС в крови менее 25 МЕ/мл на 4-й неделе терапии в отличие от пациентов с выявляемой РНК ВГС на этом сроке была выше (93% и 69%, соответственно) у пациентов, завершивших 24 недели лечения. Ведение пациентов на тройной терапии с СИМ согласно «правилу отмены» позволяет достигнуть УВО у большинства больных, закончивших курс терапии, независимо от стадии фиброза печени.

Эффективность комбинации данных препаратов оценивалась в III фазе клинических исследований QUEST-1 и QUEST-2 в группе пациентов, не получавших ранее лечения, PROMISE (пациенты с рецидивом после двойной терапии ПЕГ ИФН+РБВ) (67, 68, 72, 85, 102).

При объединенном анализе исследований QUEST-1 и QUEST-2 выявлено, что УВО₂₄ был достигнут у 90% прежде не леченых пациентов, инфицированных генотипом 1b ВГС, в исследовании PROMISE – у 87% пациентов генотипом 1b ВГС и с рецидивом после двойной терапии. Частота достижения не зависела от стадии фиброза печени у наивных пациентов, инфицированных генотипами 1a и 1b ВГС (88% при F2, 81% - при F3, 71% - при F4 по шкале METAVIR), и у пациентов с рецидивом после двойной терапии (88% при F2, 87% - F3, 85% - F4 по шкале METAVIR). У 70% пациентов (101/145), ранее частично ответивших на лечение двойной терапией ПегИФН и РБВ, был достигнут УВО₂₄ после применения тройной терапии с СИМ; в том случае, если ответа на двойную терапию в прошлом не было, УВО₂₄ наблюдался у 44% (102/234) пациентов. При анализе исследований QUEST-1 и QUEST-2 было выявлено, что частота УВО составила 64% (9/14) при исходном выявлении мутации Q80K и 82% (56/68) при исходном отсутствии мутации.

В проведенных международных исследованиях СИМ применялся в составе тройной терапии с использованием ПегИФН- α 2a и ПегИФН- α 2b. В России проводилось наблюдательное исследование, целью которого была оценка эффективности и безопасности применения комбинированной терапии ХГС препаратами ЦеПЭГ-ИФН α 2b, РБВ и СИМ (BVI) у пациентов, инфицированных генотипом 1 ВГС в реальной клинической практике. Проведен анализ результатов лечения 37 пациентов. Большинство пациентов (76%) ранее не получали ПВТ. У 78% ранее леченных пациентов имел место рецидив после предшествующей ПВТ ИФН-содержащей схемой. По данным эластометрии у большинства пациентов фиброз отсутствовал или был слабо выражен. ЦП (стадия F4 по METAVIR) был диагностирован у двух пациентов. Частота УВО составила 94,6%. Зарегистрированные нежелательные реакции были ожидаемыми, характерными для применения ИФН и РБВ, в большинстве случаев умеренно выраженными. Случаев досрочного прекращения курса терапии по причине развития нежелательных реакций не зарегистрировано. Наиболее частыми нежелательными явлениями были гриппоподобный синдром и лихорадка. (11). В другом наблюдении реальной клинической практики 22 пациента получали ПВТ с включением ЦеПЭГ-ИФН альфа-2b, РБВ и СИМ. Преобладали пациенты, ранее не получавшие ПВТ (68,2%). Вариант C/C полиморфизма гена ИЛ 28В был обнаружен у 4 из 22 пациентов. У 64% пациентов был диагностирован выраженный

фиброз/ЦП (F3-F4 по METAVIR). УВО достигли 71,4% больных. Зафиксированные нежелательные явления были ожидаемы и характерны для применявшихся режимов терапии, носили временный и обратимый характер и не приводили к преждевременной отмене терапии или коррекции доз применяемых препаратов. (4).

Генотип 1. ИФН-содержащая схема №3.

Тройная терапия хронического гепатита С ПегИФНа, рибавирином и нарлапревиром

Пациентов с ХГС, вызванным генотипом 1 ВГС, с компенсированным поражением печени, как ранее не получавших противовирусную терапию, так и тех, у которых предшествующее двухкомпонентное лечение ПегИФНа₂ и РБВ было неэффективным, можно лечить комбинацией ПегИФНа₂, вводимого 1 раз в неделю, РБВ, применяемого ежедневно в соответствии с массой тела пациента (1000 или 1200 мг у пациентов с массой тела <75кг или ≥75кг, соответственно), нарлапревиром (200 мг 1 раз в сутки) и ритонавиром (100 мг 1 раз в сутки) (20).

Эффективность тройной схемы выше в сравнении со стандартной двойной терапией

Нарлапревир - ингибитор NS3/4a-сериновой протеазы ВГС. НРВ применяется только в комбинации с препаратами ПегИФН и РБВ и только у пациентов с генотипом 1 ВГС без цирроза печени, как ранее нелеченных, так и имевших неудачный опыт при лечении двойной схемой (ПегИФН и РБВ). ПегИФНа, РБВ и НРВ/ритонавир применяются в течение 12 недель, затем лечение продолжается с использованием ПегИФНа и РБВ в течение ещё 12 недель. Общая продолжительность лечения составляет 24 недели.

Доза ПегИФН и РБВ рассчитывается аналогично тому, как это делается в процессе лечения ХГС двойной схемой:

- ПегИФНа_{2a} — 180 мкг 1 раз в неделю подкожно;
- ПегИФНа_{2b} — 1,5 мкг на 1 кг массы тела больного 1 раз в неделю подкожно;

РБВ назначают в дозе в зависимости от массы тела (1000 мг в сутки, если масса тела < 75кг или 1200 мг в сутки, если ≥ 75 кг), ежедневно, внутрь, в 2 приема.

НРВ с ритонавиром следует принимать во время еды в одно и то же время. (ритонавир не обладает противовирусным действием, но при одновременном приеме с НРВ увеличивает его концентрацию в крови, что позволяет использовать НРВ один раз в сутки). Снижение дозы НРВ и/или ритонавира во время терапии не допускается. В случае отмены терапии НРВ по причине развития нежелательных реакций или неадекватного вирусологического ответа возобновление терапии НРВ не допускается.

Отмена терапии. Комбинированное лечение рекомендуется полностью прекратить в следующих случаях:

- при развитии вирусологического прорыва (увеличение уровня РНК ВГС на $\geq 1 \lg_{10}$ выше минимального уровня, достигнутого в процессе терапии или определяемый уровень РНК ВГС во время лечения после первоначального падения ниже предела обнаружения);

- при сывороточном уровне РНК ВГС >100 МЕ/мл через 12 недель лечения, свидетельствующем о недостаточной эффективности лечения и малой вероятности достижения стойкого вирусологического ответа;

- при развитии декомпенсированного заболевания печени (ЦП класса В или С по классификации Чайлд-Пью).

Противопоказаниями для назначения данной схемы лечения являются: повышенная чувствительность к НРВ; тяжелая нейтропения (уровень нейтрофилов <500 клеток/мкл); печеночная недостаточность; предшествующее лечение хронического гепатита С ингибиторами протеазы вируса гепатита С; беременность или период кормления грудью; возраст до 18 лет; соответствующие противопоказания к

применению ритонавира, ПегИФ-α и РБВ, т.к. НРВ следует применять только в комбинации с этими препаратами (20, 51,115, 122, 124).

Эффективность и безопасность комбинированной терапии ПегИФН, РБВ и НРВ \ритонавиром подтверждены результатами рандомизированного, плацебо-контролируемого, с двойным слепым контролем исследования 3 фазы PIONEER у 420 больных ХГС без ЦП, инфицированных генотипом 1 ВГС (первичных и ранее леченных ПегИФН-α и РБВ). (1, 3, 43)

УВО24 в группе пациентов, получавших тройную терапию, включающую НРВ\ритонавир, был зарегистрирован у 89% (163/183) прежде не леченных и у 69,7% (69/99) ранее безуспешно леченных двойной схемой больных; в контрольной группе пациентов, получавших стандартную терапию ПегИФН-α и РБВ, показатели составили 59,6% (53/89) у прежде не леченных и 24,5% (12/49) у ранее леченных больных. При этом у пациентов с рецидивом после двойной терапии ПегИФН-α и РБВ тройная терапия с НРВ\ритонавиром позволила добиться УВО24 в 86,5% (32/37) случаев.

При наличии у прежде не леченных пациентов стадии фиброза F0-F1 и вирусной нагрузки <2 000 000 МЕ/мл) частота достижения УВО24 составила 92,2%, в группе пациентов с вирусной нагрузкой > 2 000 000 МЕ/мл и показателями фиброза F0-F1 - 93,8%. Среди пациентов с исходной вирусной нагрузкой > 2 000 000 МЕ/мл и стадиями фиброза F2-F3 частота достижения УВО24 составила 63,6%.

В группе пациентов, получавших НРВ\ритонавир, у 7 пациентов, включенных в исследование, были зарегистрированы серьезные нежелательные явления, которые были расценены как не связанные с приемом исследуемых препаратов и не были причиной прекращения их приема. В целом, добавление НРВ\ритонавира к двойной терапии ПегИФН-α и РБВ не приводило к ухудшению профиля безопасности по сравнению с группой больных, получавших терапию ПегИФН-α и РБВ.

Комбинированная терапия с НРВ продемонстрировала высокую эффективность, как у ранее не получавших ПВТ, так и при неудаче предыдущего курса лечения больных ХГС 1 генотипа без ЦП. Отмечено, что пациенты, ранее не получавшие ПВТ с незначительно выраженным фиброзом в ткани печени, чаще достигают УВО, вне зависимости от показателей исходной вирусной нагрузки (1, 3, 43).

Генотип 1. ИФН-содержащая схема №4.

Тройная терапия хронического гепатита С ПегИФНа, рибавирином и софосбувиром

Пациентов, инфицированных генотипом 1 ВГС, можно лечить комбинацией ПегИФНа, вводимого 1 раз в неделю, РБВ применяемого ежедневно в соответствии с массой тела пациента (1000 или 1200 мг у пациентов с массой тела <75кг или ≥75кг, соответственно) и СОФ в дозе 400 мг 1 раз в сутки ежедневно (A1)

При генотипе 1 используется схема: ПегИФНа, РБВ и СОФ в течение 12 недель(19).

Софосбувир – пангенотипический нуклеотидный аналог, ингибитор NS5В РНК-зависимой полимеразы ВГС, в составе различных схем может применяться для лечения ХГС, вызванного генотипами 1, 2, 3.

- ПегИФНа2а — 180 мкг 1 раз в неделю подкожно;
- ПегИФНа2b — 1,5 мкг на 1 кг массы тела больного 1 раз в неделю подкожно;

РБВ применяют в соответствии с массой тела (1000 или 1200 мг в сутки у пациента с массой тела < 75 или ≥ 75 кг соответственно), ежедневно, внутрь, в 2 приема.

СОФ принимают ежедневно по 400 мг внутрь, не разжёвывая, 1 раз в сутки во время еды. Если у пациента возникла рвота в течение 2 часов после приема СОФ, следует принять ещё одну дозу препарата, если рвота возникла спустя 2 часа после приёма, нет необходимости в приёме дополнительной дозы препарата.

Снижение дозы СОФ не рекомендуется. При полной отмене одного из препаратов при комбинированном приеме, следует отменить и прием СОФ.

Если опоздание в приёме СОФ составило менее 18 часов, пациенту необходимо как можно скорее принять пропущенную дозу, а затем продолжить обычный прием препарата. Если опоздание в приёме препарата составило более 18 часов, пациенту следует подождать, а приём препарата осуществить уже в обычное время.

Общие данные о побочных действиях во время приема СОФ в комбинации с РБВ и/или ПегИФН-а, соответствуют картине лечения этими препаратами, не ухудшая и не увеличивая побочные действия

Приблизительно 80% СОФ выводится через почки, 15% - через кишечник. СОФ, согласно действующей инструкции к препарату, противопоказан при тяжелой или терминальной почечной недостаточности (при клиренсе креатинина (КК) < 30 мл/мин), когда необходимо проведение гемодиализа. Вместе с тем, по мнению экспертов, эти категории больных могут получать терапию СОФ при тщательном наблюдении в специализированных центрах.

Комбинация ПегИФН α , РБВ и СОФ была оценена в III фазе исследования NEUTRINO у пациентов, ранее не получавших лечения. Средняя частота УВО составляла 89% (259/291), 92% (207/225) для субтипа 1a ВГС, и 82% (54/66) – для субтипа 1b ВГС. У пациентов с ЦП частота достижения УВО была ниже по сравнению с пациентами без ЦП (80% против 92%, соответственно). У пациентов, не достигших эффекта после данного режима терапии, не происходило селекции вариантов ВГС, резистентных к СОФ (93,107).

Результаты двух больших исследований реальной клинической практики (55, 86), проведенных в США, включавшие 164 пациента (55% не получали ранее лечения, 45% - ранее получали лечение), показали, что общая частота достижения УВО4 при применении тройной терапии, включающей ПегИФН α и РИБ и СОФ (исследование HCV TARGET 2.0) составила 85% (140/164). УВО4 был достигнут у 90% (114/127) пациентов без ЦП и у 70% (26/37) пациентов с ЦП. В исследовании реальной клинической практики TRIO, которое включало 58% пациентов, не получавших ранее лечения, и 42% пациентов, получавших ранее лечение, УВО12 после той же схемы тройной терапии был достигнут у 81% (112/138) пациентов, не получавших ранее лечение и без ЦП, у 81% (25/31) пациентов с ЦП и не получавших ранее лечение, у 77% пациентов, получавших ранее лечение и без ЦП, и у 62% пациентов с ЦП, получивших ранее лечение.

Генотип 1. ИФН-содержащая схема №5.

Квадратерапия хронического гепатита С ПегИФН α , рибавирином, даклатасвиром и асунапревиром

Пациентов, инфицированных генотипом 1 ВГС, можно лечить в течение 24 недель комбинацией ПегИФН α , вводимого 1 раз в неделю, РБВ применяемого ежедневно в соответствии с массой тела пациента (1000 или 1200 мг у пациентов с массой тела <75кг или \geq 75кг, соответственно), ДАК в дозе 60 мг в сутки 1 раз в сутки и АСН в дозе 100 мг 2 раз в сутки ежедневно (AII).

Данная схема терапии может назначаться как пациентам без ЦП или с компенсированным ЦП, ранее не получавшим лечение ХГС, так и пациентам с предшествующей неэффективностью терапии(21,22).

Даклатасвир – пангенотипический ингибитор NS5A, асунапревир - ингибитор протеазы NS3/4A вируса гепатита С.

ДАК применяются внутрь, 60 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи, в сочетании с другими лекарственными средствами комбинированной схемы.

Изменение дозы ДАК у пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Отсутствует необходимость изменения дозы препарата у пациентов с нарушенной функцией печени.

АСН применяются внутрь, в составе комбинированной терапии. Рекомендованная доза 100 мг 2 раза в сутки независимо от приема пищи.

ДАК и АСН не должны применяться в виде монотерапии.

В исследовании Jensen D и др. (87) показано, что УВО12 на фоне квадратерапии хронического гепатита С с включением ДАК и АСН составил 92.9% у пациентов с генотипом 1 (87% у пациентов с генотипом 1a и 99% у пациентов с генотипом 1b) и 97.7% - у пациентов с генотипом 4. Уровень УВО12 был высоким вне зависимости от наличия обычно неблагоприятных для ответа на ПегИФН/РБВ факторов, таких как: возраст, пол, генотип по IL28B, исходно высокого уровня РНК ВГС, наличия или отсутствия цирроза и типа предшествующей неудачи на ПегИФН α и РБВ для обеих групп (генотип 1 и генотип 4) пациентов. Уровень УВО12 у пациентов с 1 генотипом с ЦП исходно (90,4%; 66/73) был сравним с ответом у пациентов без ЦП (93,6%; 263/281). Частота нежелательных реакций у пациентов, получавших квадратерапию, не отличалась от таковой у пациентов, получавших двойную терапию ПегИФН и РБВ (87).

Генотип 1. Безинтерфероновая схема №1.

Терапия хронического гепатита С с использованием комбинированного препарата, содержащего омбитасвир, паритапревир/ритонавир и дасабувир.

Пациентам с генотипом 1 ВГС может назначаться терапия комбинированным препаратом, содержащим 75 мг ОБВ, 12,5 мг ПТВ и 50 мг ритонавира в одной таблетке (принимают по 2 таблетки в день однократно вместе с пищей), и ДСВ (250 мг) (принимается по 1 таблетке 2 раза в день) (A1)

При генотипе 1b ВГС ОБВ, ПТВ/р и ДСВ (сокращенно - «3D», от англ. 3DAA) используются без рибавирина (независимо от того, есть или нет цирроз печени) в течение 12 недель (18).

Перед началом терапии комбинированным препаратом, содержащим ОБВ, ПТВ/р и ДСВ, необходимо исключить декомпенсацию функции печени на основании лабораторных и клинических признаков.

Пациентам, с генотипом 1a ВГС, без цирроза печени, следует назначать сочетание этих препаратов в течение 12 недель с РБВ (1000 или 1200 мг у пациентов с массой тела <75кг или \geq 75кг, соответственно в сутки). Пациентам, с генотипом 1a ВГС, с циррозом ЦП, следует назначать сочетание этих препаратов в течение 24 недель с РБВ (1000 или 1200 мг у пациентов с массой тела <75кг или \geq 75кг, соответственно в сутки).

Рекомендации по применению препарата основаны на результатах семи клинических исследований III фазы. В исследовании SAPPHIRE-I пациенты, не получавшие ранее лечения, без ЦП, принимали препарат вместе с РБВ в течение 12 недель. УВО12 был достигнут у 95% (307/322) пациентов с генотипом 1a и у 98% (148/151) пациентов с генотипом 1b, соответственно (63). В исследовании PEARL-IV пациенты, не получавшие ранее лечения, без ЦП, с генотипом 1a ВГС, продемонстрировали частоту достижения УВО12, равную 90% (185/205) и 97% (97/100) без РБВ и с РБВ, соответственно. В исследовании PEARL-III пациенты, не получавшие ранее лечения, без ЦП, с генотипом 1b ВГС, после терапии продемонстрировали частоту достижения УВО12, составившую 99% (207/209) и 99% (209/210) без РБВ и с РБВ, соответственно (65).

Согласно результатам исследования SAPPHIRE-II, пациенты, получавшие ранее лечение, не страдающие ЦП (не достигшие ранее клинического эффекта от лечения ПегИФН α и РБВ), принимали данные препараты в сочетании с РБВ в течение 12 недель, частота УВО12 составила 96% (166/173) у пациентов с генотипом 1a и у 97% (119/123) пациентов с генотипом 1b. В целом частота УВО12 регистрировалась у 95% (82/86) пациентов, с рецидивом заболевания в прошлом, у 100% (65/65) пациентов, ранее

частично отвечавших на лечение, и у 95% (139/146) пациентов, ранее не отвечавших на лечение. По результатам исследования PEARL-II после приема 3D у пациентов с генотипом 1b ВГС, УВО12 был достигнут в 100% (91/91) случаев без РБВ и в 97% (85/88) случаев с применением РБВ.

По результатам исследования TURQUOISE-II у пациентов с компенсированным ЦП, независимо от того, получали ли они лечение прежде или нет, частота достижения УВО наблюдалась в 92% (191/208) после 12-ти недель лечения и в 96% (165/172) после 24-х недель лечения ОБВ, ПТВ/р и ДСВ вместе с РБВ. УВО12 достигли 92% (239/261) пациентов с генотипом 1a ВГС и 99% (118/119) пациентов с генотипом 1b ВГС. После TURQUOISE II было проведено дополнительное исследование эффективности и безопасности данного препарата у пациентов с ЦП с попыткой исключения РБВ из схемы лечения пациентов с ЦП, инфицированных вирусом субтипа 1b, для повышения безопасности терапии. Это исследование получило название TURQUOISE III (88) и включило 60 пациентов. В результате 12-недельного курса все пациенты (100%) достигли УВО12, безопасность при этом ожидаемо возросла. Результаты исследования легли в основу изменения инструкции по применению препарата, в соответствии с которыми у пациентов с циррозом печени и субтипом 1b ВГС комбинация применяется в течение 12 недель без РБВ.

Высокая эффективность и безопасность безинтерфероновой терапии комбинированным препаратом, содержащим ОБВ, ПТВ/р и ДСВ, показанная в клинических исследованиях, была подтверждена результатами реальной клинической практики. В 2016 г. опубликованы результаты практического применения этого препарата у более чем 5500 пациентов в различных странах мира, включая США, Канаду, Германию, Испанию, Францию, Италию, Польшу, Венгрию, Израиль и др.

Так, по данным немецких авторов (82) средняя эффективность ОБВ, ПТВ/р, ДСВ ±РБВ у пациентов с генотипом 1b ВГС без ЦП составила 97% (246/254), а у той же категории с ЦП – 96% (93/97). В итальянской работе, посвященной результатам лечения пациентов по программе раннего доступа (44), эффективность ОБВ, ПТВ/р, ДСВ ±РБВ составила 98% (41/42), в польском исследовании AMBER (66), включившем 209 пациентов, из которых 57% исходно имели ЦП, включая 7% с оценкой Child-Pugh B, была показана эффективность в 99% (207/209) по данным УВО12. Такая же частота УВО (99%) была показана в израильской когорте из 416 пациентов, более половины из которых имели ЦП на момент начала лечения, при этом эффективность в группе с ЦП (n=253) и без ЦП (n=163) не отличалась, составляя упомянутые 99% (131). Интересен опыт Венгрии (83), который включал лечение схемой ОБВ, ПТВ/р, ДСВ пациентов, ранее не ответивших на тройную терапию с ингибиторами протеазы. Эффективность режима у этой категории составила 98% (60/61). Аналогичный опыт перелечивания опубликован и специалистами других стран (США, Германия, Польша), разброс значений УВО в этих анализах составил 94-100%. (82, 66, 105). Если суммировать доступные на данный момент результаты применения комбинированного препарата ОБВ, ПТВ/р, ДСВ в реальной практике, средняя эффективность схемы у различных категорий пациентов с генотипом 1, включая пациентов с ЦП, составляет 97% (n 5856), что соответствует результатам клинических исследований, показавших ту же среднюю эффективность – 97% на выборке более 2 500 пациентов.

Генотип 1. Безинтерфероновая схема №2.

Терапия хронического гепатита С даклатасвиром в комбинации с асунапревиром

Пациентам с генотипом 1b ВГС может назначаться терапия ДАК в комбинации с АСН – как пациентам с компенсированным поражением печени (включая ЦП), не получавшим ранее лечение так и после неудачи двойной терапии ПегФН/РБВ (А1).

Курс лечения составляет 24 недели.

Даклатасвир – первый зарегистрированный в мире пангенотипический ингибитор NS5A, асунапревир -ингибитор протеазы NS3/4A ВГС.

ДАК применяется внутрь, 60 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи, в сочетании с другими лекарственными средствами комбинированной схемы.

Изменение дозы ДАК у пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Отсутствует необходимость изменения дозы препарата у пациентов с нарушенной функцией печени.

АСН применяется внутрь, в составе комбинированной терапии. Рекомендованная доза 100 мг 2 раза в сутки независимо от приема пищи. Прием у пациентов с декомпенсированным циррозом печени противопоказан.

ДАК и АСН не должны применяться в виде монотерапии.

Данная схема не предполагает добавления РБВ ни в каких группах больных ХГС.

Фармакокинетика препаратов ДАК и АСН позволяет применять данную комбинацию у пациентов с ХГС вне зависимости от степени нарушения функции почек (у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ<30 мл/мин), не получающих гемодиализ, рекомендуется уменьшить кратность приема АСН до 100 мг один раз в день; для пациентов, находящихся на гемодиализе, доза не меняется).

По данным международного исследования III фазы HALLMARK DUAL эффективность терапии комбинации ДАК и АСН (в том числе у пациентов с ЦП) в группе ранее нелеченых пациентов составляла 91%, у пациентов, не ответивших на терапию ПегИФН и РБВ - 82%, в группе пациентов, имевших исходно противопоказания или непереносимость ИФН - 83%. Эффективность и переносимость терапии достоверно не отличалась в группах пациентов с наличием и отсутствием ЦП. При отсутствии исходно мутаций резистентности ВГС в регионе NS5A в позициях L31 и Y93 эффективность терапии достигала 97%, 92,4%, 91,4% соответственно в упомянутых группах (89, 103, 104).

Данные реальной клинической практики, в целом, подтверждают результаты, полученные в клинических исследованиях. Так в наблюдении H.Sezaki et al. (Япония) 604 пациента с 1b генотипом ВГС, получали терапию ДАК и АСН в течение 24 недель. Среди пациентов, условно отвечающих критериям клинических исследований (возраст ≤ 75 лет, отсутствие ГЦК, уровень гемоглобина ≥ 8.5г/дл, тромбоциты ≥ 50 x10³/мл, альбумин ≥ 3,5 г/дл, РНК ВГС ≥ 5 log ME/мл, отсутствие терапии ПППД ранее), УВО4 и УВО8 достигли 91 % и 89% пациентов, в группе пациентов, не отвечающих выше описанным критериям - 85% и 81% соответственно. Среди пациентов исходно не имевших мутаций резистентности ВГС в регионах NS3 и NS5A генома ВГС (MP NS3 и NS5A), 97% достигли УВО4 (118).

В исследовании Toyoda H. и соавт. оценивались безопасность и эффективность терапии комбинацией ДАК и АСН у пациентов ХГС, инфицированных генотипом 1 (123). 1 группу составили 28 пациентов, получающих гемодиализ, группу сравнения - 56 пациентов без нарушения функции почек, сопоставимых по полу, возрасту и степени выраженности фиброза. Исчезновение РНК вируса гепатита С из сыворотки крови произошло значительно раньше у пациентов, получающих гемодиализ, чем у пациентов без нарушения функции почек. У пациентов, получающих гемодиализ, частота УВО12 составила 100%, у пациентов без нарушения функции почек - 94,6%. Умеренное повышение уровня АЛТ (известное НЯ при приеме этих препаратов) наблюдалось с одинаковой частотой в обеих группах пациентов.

G. Suda и соавт. (120) оценивали эффективность и безопасность ДАК и АСН у 21 пациента с ХГС, инфицированных генотипом 1b, находящихся на гемодиализе, у четверых из которых исходно имел место компенсированный ЦП, у троих исходно определялись MP NS5A. У 20 из 21 пациента (96%) был достигнут УВО12. Следует отметить, что все пациенты, исходно имевшие ЦП или MP NS5A, достигли УВО12. В общей сложности 20 пациентов (95,5%) завершили 24-недельную терапию. У одного пациента лечение было прекращено на 12-й неделе из-за повышения уровня АЛТ, однако

и он достиг УВО12.

В исследовании Kondo с соавт. (90) приняли участие 226 пациентов с нарушением функции почек различной степени, получавшие терапию комбинацией даклатасвир/асунапревир в течение 24 недель. Из них у 136 пациентов были доступны данные для оценки УВО8. Исходно МР NS5A Y93H определялись у 7 пациентов. Показатель скорости клубочковой фильтрации (СКФ) был <50 у 22 пациентов, <30 - у 7 пациентов и <10 - у пяти. УВО8 составлял 84.6 % (115/136) пациентов. Следует отметить, что среди пациентов с исходно тяжелой степенью нарушения почечной функции УВО8 достигли 100% (22 пациента с СКФ <50, 7 - с СКФ <30 и 5 из 5 пациентов с СКФ <10, у которых был начат гемодиализ. У пациентов с почечной патологией при лечении комбинацией ДАК и АСН не наблюдалось нежелательных явлений, связанных с дисфункцией печени.

В России также проводилась программа раннего индивидуального доступа по лечению пациентов с ХГС по жизненным показаниям. Данные об эффективности ДАК и АСН у пациентов с ХГС и компенсированным ЦП, ожидаемая продолжительность жизни которых составляла менее 12 месяцев, получены при анализе результатов терапии 76 больных, получавших лечение в рамках указанной выше программы (84). У всех, кроме одного пациента, был ЦП класса А по Чайльд-Пью, курс лечения составил 24 недели. Два пациента имели в анамнезе трансплантацию легких. УВО12 зарегистрирован у 92% пациентов. Неэффективное лечение было связано с вирусологическим прорывом у 5 больных. Не было ни одного серьезного нежелательного явления, связанного с проводимым лечением, как и досрочного прерывания лечения. Таким образом, в условиях реальной клинической практики была подтверждена высокая эффективность и безопасность лечения ДАК и АСН больных ХГС с ЦП, имеющих тяжелый жизненный прогноз в связи с тяжелой сопутствующей патологией и/или при неудаче предыдущего курса ПВТ.

Генотип 1. Безинтерфероновая схема №3.

Терапия хронического гепатита С даклатасвиром в комбинации с софосбувиром

Пациентам с генотипом 1 ВГС может назначаться терапия, включающая сочетание препаратов СОФ (400 мг) и ДАК (60 мг), которые нужно принимать 1 раз в день (21).

Длительность лечения ДАК и СОФ и необходимость добавления РБВ определяется выраженностью фиброза и степенью компенсации заболевания печени. Так, пациенты без ЦП должны получать 12 недель лечения ДАК и СОФ без добавления РБВ. Пациентам с циррозом печени классов А и В по Чайлд-Пью рекомендуется лечение комбинацией ДАК, СОФ и РБВ в течение 12 недель. Терапия ДАК и СОФ без РБВ может рассматриваться для лечения больных с ЦП класса А. Пациенты с ЦП класса С по Чайлд-Пью должны получать 24 недельный курс ДАК, СОФ и РБВ. Если прием рибавирина невозможен у пациентов с циррозом класса С по Чайлд-Пью, возможно назначение комбинации даклатасвира и софосбувира в течение 24 недель без рибавирина (21).

По данным исследования A1444-040 (121) эффективность терапии комбинацией ДАК, СОФ ± РБВ у пациентов с 1 генотипом ВГС (субтипы 1a и 1b), ранее нелеченых без ЦП составила 100% (12 или 24 нед терапии). В группе пациентов, ранее не ответивших на тройную терапию с телупревиром или боцепревиром, УВО24 достигли 100% пациентов.

В исследовании ALLY-1 (113) при терапии комбинацией ДАК, СОФ и РБВ в течение 12 недель пациенты с ЦП (класса А, В и С по Чайлд-Пью) достигали УВО в 100% случаев, при генотипе 1b, 76% - при генотипе 1a.

В Европейской программе раннего доступа терапию ДАК и СОФ±РИБ в течение 24 (12) нед получали пациенты с ХГС, инфицированные различными генотипами ВГС в возрасте ≥18 лет, с высоким риском печеночной декомпенсации или смерти в течение ближайших 12 мес и отсутствием других опций терапии (применение РБВ и длительность

терапии определялись лечащим врачом). В целом, 91% пациентов (419/460) достигли УВО12. Вне зависимости от того, применялся рибавирин или нет, при 1 генотипе УВО12 наблюдался у 98% пациентов. (126).

В рамках программы раннего доступа, проводимой в Великобритании (74) 467 пациентов с ХГС 12 недель получали терапию ДАК и СОФ±РБВ либо ЛЕД и СОФ±РБВ (из них 409 пациентов (89,6%) с декомпенсированным ЦП и 192 (41,1%) - с генотипом 3). В целом, при лечении ДАК, СОФ и РБВ 77% пациентов достигли УВО12, 73% - при терапии ДАК и СОФ. При назначении комбинации ДАК, СОФ и РБВ в течении 12 недель пациентам с декомпенсированным циррозом и 1 генотипом, УВО составил 88% (111).

Генотип 1. Безинтерфероновая схема №4.

Терапия хронического гепатита С симепревиrom в комбинации с софосбуvirom

Пациентам, инфицированным генотипом 1 ВГС, можно назначать терапию, включающую сочетание СОФ (400 мг) и СИМ (150 мг), которые нужно принимать 1 раз в день ежедневно в течение 12 нед (A1).

Пациенты с ЦП могут получать 24 недели терапии препаратом СИМ в комбинации с СОФ или 12 недель терапии препаратом СИМ в комбинации с СОФ и РБВ (1000 или 1200 мг/сут у пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно). У пациентов с предполагаемым низким риском прогрессии заболевания возможно назначение СИМ в комбинации с СОФ в течение 12 недель без РБВ (17).

Эти рекомендации основаны на результатах клинических исследований COSMOS (IIb фаза), OPTIMIST-1 и OPTIMIST-2. Высокая эффективность комбинации СИМ и СОФ у больных ХГС, инфицированных генотипом 1 ВГС, была также проверена и подтверждена в реальной клинической практике.

В исследовании COSMOS IIb фазы комбинация СИМ с СОФ у пациентов, инфицированных генотипом 1 ВГС без опыта лечения или с неудачной предшествующей терапией, была эффективна независимо от субтипа ВГС или исходного наличия мутации Q80K: генотип 1b - 100% (18/18), генотип 1a с мутацией Q80K - 96% (38/40), генотип 1a без мутации Q80K - 95% (25/26). В целом, у пациентов, инфицированных генотипом 1b ВГС, ранее не отвечавших на лечение ПЕГ ИФН-α и РБВ, имеющих показатели от F0 до F2 по шкале METAVIR, проходивших лечение с РБВ или без него в течение 12 или 24 недель, частота УВО12 была отмечена у 100% при всех вариантах терапии. Во второй группе пациентов с генотипом 1b, не получавших ранее лечения или ранее не ответивших на лечение, с показателями F3-F4 по шкале METAVIR, проходивших лечение с РБВ или без него в течение 12 или 24 недель, частота УВО12 была также отмечена у 100% (95).

В клинических исследованиях III фазы OPTIMIST-1 (пациенты без ЦП) и РБВ. У пациентов без ЦП был достигнут УВО12 - 95-97% независимо от опыта предыдущего лечения (92), у пациентов с ЦП и исходным уровнем альбумина более 40 г/л УВО12 - 94%, а с плотностью печеночной ткани менее 20 кПа по данным эластометрии - 100% (96).

Результаты клинических исследований не показали преимуществ добавления РБВ к СИМ и СОФ у пациентов с ЦП. Данные реальной клинической практики также подтвердили, что высокая эффективность СИМ в сочетании с СОФ не зависит от наличия или отсутствия РБВ в схеме ПВТ. Так, в наблюдательном исследовании HCV TARGET 2.0 анализировали эффект терапии у больных ХГС без ЦП. УВО был достигнут у 93% пациентов, леченных СИМ и СОФ без РБВ и у 94% пациентов, к лечению которых добавляли РБВ. Среди пациентов с ЦП и генотипом 1b частота достижения УВО также не зависела от наличия или отсутствия РБВ в схеме лечения и составила 88% и 87% соответственно (зарегистрированный УВО несколько ниже, чем в исследовании COSMOS, что связано, по-видимому, с большим количеством пожилых пациентов (до 83

лет) и пациентов с ЦП, более трети из которых имели эпизоды декомпенсации ЦП в анамнезе. Аналогичная закономерность прослеживалась и в многоцентровом исследовании STiLy (75), в котором наблюдалось 345 пациентов: добавление РБВ к СИМ и СОФ не увеличивает частоту достижения УВО (терапия была эффективна у 98% пациентов, которых лечили комбинацией СИМ и СОФ без добавления РБВ и у 95% - с добавлением РБВ).

В соответствии с данными клинических исследований, в которых выполнялся субанализ эффективности терапии в зависимости от клинико-лабораторных данных пациентов, больным ХГС с ЦП показано лечение СИМ и СОФ без добавления РБВ в случае исходного количества альбумина > 40 г/л и плотности ткани печени менее 20 кПа.

Варианты лечения пациентов ХГС, вызванного генотипом 2. Генотип 2.

При выборе терапевтической схемы ПВТ для пациентов ХГС, вызванного генотипом 2, необходимо учитывать широкое распространение рекомбинантного варианта ВГС в России, в связи с чем предпочтение должно отдаваться использованию пангенотипических противовирусных препаратов.

ИФН-содержащая схема №1.

Двойная терапия хронического гепатита С с использованием ПегИФНа и рибавирина

Пациентов, инфицированных генотипом 2 ВГС, можно лечить комбинацией ПегИФНа, вводимого 1 раз в неделю и РБВ, применяемого ежедневно внутрь в два приема.

Схема дозирования ПегИФНа: ПегИФНа_{2а} — 180 мкг/нед, ПегИФНа_{2b} и ЦеПЭГ-ИФНа_{2b} — из расчета 1,5 мкг/кг в неделю.

РБВ назначается в дозе 15 мг на 1 кг массы тела в сутки при наличии факторов, снижающих прогнозируемую эффективность терапии (например, инсулинорезистентность, тяжелый фиброз и т.п.) или в фиксированной дозе 800 мг/сут. (при отсутствии неблагоприятных факторов, а также при ИМТ <25 кг/м²) (А1).

Продолжительность курса лечения составляет 24 недели. Лечение может проводиться в соответствии с вирусологическим ответом, регистрируемым в процессе лечения, согласно которому длительность курса терапии может быть изменена (33, 56, 57, 58).

Данные рекомендации основаны на результатах регистрационных исследований эффективности и безопасности ПегИФНа_{2а} и ПегИФНа_{2b} в сочетании с РБВ при лечении больных ХГС, в которых УВО был зарегистрирован у 80% больных с генотипом 2 и 3 (99). Возможные нежелательные явления данной схемы ПВТ должны тщательно мониторироваться для своевременного их выявления и коррекции проводимого лечения (33, 56, 57, 58).

Двойная ПВТ может проводиться также с использованием ЦеПЭГ-ИФНа_{2b} (АII). Согласно данным регистрационного исследования по оценке эффективности и безопасности ЦеПЭГ-ИФНа_{2b} в сравнении с ПегИФНа_{2b} в рамках комбинированной с РБВ терапии ХГС, частота УВО у пациентов с генотипами 2 и 3 ВГС, получавших ЦеПЭГ-ИФНа_{2b} и РБВ, составила 83% по сравнению с 81,8% среди пациентов с генотипами 2 и 3, получавших препарат сравнения ПегИФНа_{2b} (26, 129, 130). Зарегистрированные нежелательные явления были характерны для всех ПегИФНа_{2b} и РБВ. Частота и тяжесть НЯ при использовании ЦеПЭГ-ИФНа_{2b} были аналогичны таковым при применении препарата сравнения ПегИФНа_{2b}. Наиболее часто на фоне лечения отмечался гриппоподобный синдром, лихорадка, слабость. Как и при применении других ПегИФНа₂

в комбинации с РБВ, при лечении ЦеПЭГ-ИФНа α 2b у ряда пациентов были зафиксированы анемия, нейтропения, тромбоцитопения, в большинстве случаев лабораторные отклонения были умеренно выраженными. Каких-либо непредвиденных и не характерных для ПегИФНа реакций при применении ЦеПЭГ-ИФНа α 2b не наблюдалось.

В пострегистрационном наблюдении эффективность и безопасность комбинации ЦеПЭГ-ИФН альфа 2b и РБВ у пациентов с ХГС оценивалась у пациентов, не имеющие прежде опыта ПВТ (СVI). В настоящее время проанализированы данные о 36 больных ХГС, из них у 5 пациентов заболевание было вызвано генотипом 2. Все больные с генотипом 2 ВГС достигли УВО (100%). В целом частота и тяжесть зарегистрированных НЯ соответствовали ранее опубликованным данным клинических исследований (10).

В другом наблюдении реальной клинической практики при применении двойной схемы ПВТ с использованием ЦеПегИФНа α 2b и РБВ у пациентов с генотипом 2 ВГС (16 пациентов), ранее не получавших ПВТ, у 91,6% из которых был обнаружен слабо или умеренно выраженный фиброз (F0-F2), частота УВО составила 93,7% (26).

ИФН-содержащая схема №2.

Терапия хронического гепатита С ПегИФНа, рибавирином и софосбувиром.

Пациентов с ЦП и/или получавших лечение ранее, инфицированных генотипом 2 ВГС, можно лечить комбинацией ПегИФНа, вводимого 1 раз в неделю, РБВ (1000 или 1200 мг у пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно в сутки) и СОФ (400 мг) в течение 12 недель.

В ходе исследования BOSON сравнивалась эффективность 16-и и 24-недельного курса терапии по схеме СОФ/РБВ с 12-недельным курсом по схеме СОФ/РБВ+ ПегИФНа среди пациентов с ХГС, вызванным генотипами 2 или 3. Значительная доля участников исследования относилась к группе пациентов с неблагоприятным лечебным прогнозом: половина участников не отреагировала на предшествующее лечение, у трети отмечались признаки ЦП. УВО12 среди пациентов с генотипом 2 был зарегистрирован у 87% и 100% лиц, получающих 16- и 24-недельный курс РБВ и СОФ соответственно, и 94% - у лиц, получающих СОФ, ПегИФНа и РБВ в течение 12 недель (73).

В исследовании PROTON у прежде не леченных пациентов с генотипом 1, 2 и 3 без ЦП для лечения использовали СОФ, ПегИФНа α 2в и РБВ; УВО12 был зарегистрирован в 92% случаев (93).

Безинтерфероновая схема №1.

Терапия хронического гепатита С даклатасвиром в комбинации с софосбувиром

Пациентов, инфицированных генотипом 2 ВГС, как ранее нелеченых, так и имевших неудачный опыт при лечении двойной схемой (ПегИФНа и РБВ), без ЦП можно лечить комбинацией ДАК (60 мг) и СОФ (400 мг) без РБВ в течение 12 недель, а при наличии ЦП применяется ДАК, СОФ и РБВ в течение 12 недель (В1).

Оценка эффективности и безопасности комбинации ДАК и СОФ проводилась в исследовании A1444-040 (121). Комбинация ДАК + СОФ \pm РБВ применялась у больных ХГС с F0-F3, ранее не получавших лечения, в течение 24 недель. Частота УВО12 в группе пациентов, получавших ДАК и СОФ без РБВ составила 100%, частота УВО12 в группе пациентов, получавших схему лечения ДАК и СОФ с РБВ, составила 98%. В исследовании ALLY-1 эту схему получали пациенты с тяжелым ЦП (1 пациент с компенсированным ЦП и 4 с декомпенсированным ЦП) или после пересадки печени (113). Пять пациентов с генотипом 2 с ЦП получали терапию ДАК, СОФ и РБВ в течение 12 недель. Частота УВО 12 в данной когорте составила 80% (4 пациента из 5 достигли УВО). Во всех исследованиях терапия комбинацией ДАК и СОФ показала хороший профиль безопасности во всех выше описанных группах пациентов.

Эффективность и безопасность комбинации ДАК и СОФ без РБВ была оценена у 19 пациентов с ХГС 2 генотипа, которым РБВ не мог быть назначен, но они нуждались в

неотложном лечении. Все пациенты имели ЦП класса А и В по Чайлд-Пью или выраженный фиброз. Пациенты с выраженным фиброзом получали 12 недель лечения, а с циррозом 24 недели лечения. Все пациенты, получившие терапию, достигли УВО12 вне зависимости от длительности лечения. В целом лечение переносилось хорошо, не было зарегистрировано случаев прерывания лечения по причине нежелательных явлений (99).

Варианты лечения пациентов ХГС, вызванного генотипом 3.

Генотип 3.

ИФН-содержащая схема №1.

Двойная терапия хронического гепатита С с использованием ПегИФНа и рибавирина

Пациентов, инфицированных генотипом 3 ВГС, можно лечить комбинацией ПегИФНа, вводимого 1 раз в неделю и РБВ, применяемого ежедневно внутрь в два приема.

Схема дозирования ПегИФНа: ПегИФНа2а — 180 мкг/нед, ПегИФНа2b и ЦеПЭГ-ИФНа2b — из расчета 1,5 мкг/кг в неделю.

РБВ назначается в дозе 15 мг на 1 кг массы тела в сутки при наличии факторов, снижающих прогнозируемую эффективность терапии (например, инсулинорезистентность, тяжелый фиброз и т.п.) или в фиксированной дозе 800 мг/сут. (при отсутствии неблагоприятных факторов, а также при ИМТ <25 кг/м²) (А1).

Продолжительность курса лечения составляет 24 недели. Лечение может проводиться в соответствии с вирусологическим ответом, регистрируемым в процессе лечения, согласно которому длительность курса терапии может быть изменена (таблица 10, 33, 56, 57, 58).

Данные рекомендации основаны на результатах регистрационных клинических исследований эффективности и безопасности ПегИФНа2а и ПегИФНа2b в сочетании с РБВ при лечении больных ХГС, в которых УВО был зарегистрирован у 80% больных с генотипом 2 и 3 (100). Возможные нежелательные явления данной схемы ПВТ должны тщательно мониторироваться для своевременного их выявления и коррекции проводимого лечения (33, 56, 57, 58).

Двойная ПВТ может проводиться также с использованием ЦеПЭГ-ИФНа2b и РБВ (АП). Согласно данным регистрационного исследования по оценке эффективности и безопасности ЦеПЭГ-ИФНа2b в сравнении с ПегИФНа2b в рамках комбинированной терапии хронического гепатита С (25) частота УВО у пациентов с генотипами 2 и 3 ВГС, получавших ЦеПЭГ-ИФНа2b и РБВ, составила 83% по сравнению с 81,8% среди пациентов с генотипами 2 и 3, получавших препарат сравнения ПегИФНа2b (25, 129, 130).

Зарегистрированные нежелательные явления были характерны для всех ПегИФНа2b и РБВ. Частота и тяжесть НЯ при использовании ЦеПЭГ-ИФНа2b были аналогичны таковым при применении препарата сравнения ПегИФНа2b. Наиболее часто на фоне лечения отмечался гриппоподобный синдром, лихорадка, слабость. Как и при применении других ПегИФНа2 в комбинации с РБВ, при лечении ЦеПЭГ-ИФНа2b у ряда пациентов были зафиксированы анемия, нейтропения, тромбоцитопения, в большинстве случаев лабораторные отклонения были умеренно выраженными. Каких-либо непредвиденных и не характерных для ПегИФНа реакций при применении ЦеПЭГ-ИФНа2b не наблюдалось.

Данные об эффективности и безопасности комбинации ЦеПЭГ-ИФНа2b и рибавирина у пациентов с ХГС получены в рамках пострегистрационного исследования ЦеПЭГ-ИФНа2b (36 больных) не имевших опыта ПВТ, у большинства из которых (80,6%) уровень фиброза соответствовал F0 - F2 METAVIR. Среди 20 пациентов, заболевание

которых было вызвано генотипом 3, частота УВО составила 89,5% (10).

В наблюдении реальной клинической практики при назначении ЦеПЭГ-ИФН α 2b и РБВ пациентам с генотипом 3 HCV, ранее не получавшим ПВТ, со слабо или умеренно выраженным фиброзом, частота УВО составила 94,7%. (26).

Другой опыт применения двойной схемы ПВТ (ЦеПег-ИФН α 2b и РБВ) в реальной клинической практике проанализирован у 199 пациентов с генотипами 2 и 3 ВГС. В общей сложности в данной группе больных УВО достигли 86% пациентов. Среди больных со слабым или умеренно выраженным фиброзом частота УВО составила 91%. Отмечен благоприятный профиль безопасности лечения (4).

ИФН-содержащая схема №2.

Терапия хронического гепатита С ПЕГ ИФН α , рибавирином и софосбувиром.

Пациентов с ЦП и/или получавших лечение ранее, инфицированных генотипом 3 ВГС, можно лечить комбинацией ПегИФН α , вводимого 1 раз в неделю, РБВ (1000 или 1200 мг у пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно в сутки) и СОФ (400 мг) в течение 12 недель (В1).

Эта комбинация подходит для лечения пациентов, не достигших УВО после лечения СОФ и РБВ (В1)

УВО при лечении данной комбинацией препаратов было достигнуто у 9 из 10 пациентов, инфицированных генотипом 3, ранее не получавших лечения и без ЦП, при этом один пациент не прошёл последующего наблюдения (93). Среди получавших прежде терапию 24-х пациентов, инфицированных генотипом 3, УВО был зарегистрирован у 20 (83%), включая 10 из 12 пациентов с ЦП (94).

Высокая эффективность комбинации ПегИФН α , РБВ и СОФ (89%) при лечении ХГС, вызванного генотипами 1, 4-6 ВГС, учитывая пангенотипическое действие СОФ, указывает на то, что данная комбинация препаратов без опасения может применяться при лечении ХГС, вызванного генотипом 3.

В ходе исследования BOSON сравнивалась эффективность 16-и и 24-недельного курса терапии по схеме СОФ/РБВ с 12-недельным курсом по схеме СОФ/РБВ+ ПегИФН α среди пациентов с ХГС, вызванным генотипами 2 или 3. Значительная доля участников исследования относилась к группе пациентов с неблагоприятным лечебным прогнозом: половина участников не отреагировала на предшествующее лечение, у трети отмечались признаки ЦП. Среди пациентов с генотипом 3 УВО12 был зарегистрирован у 71% и 84% лиц, получающих 16- и 24-недельный курс РБВ и СОФ соответственно, и 93% - у лиц, получающих СОФ, ПегИФН и РБВ в течение 24 недель. Наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями были усталость, головная боль, бессонница и тошнота. Только 1% пациентов прервал лечение из-за нежелательных явлений (73).

Безинтерфероновая схема №1.

Терапия хронического гепатита С даклатасвиром в комбинации с софосбувиром

Пациентов, инфицированных генотипом 3 ВГС, можно лечить комбинацией ДАК (60 мг) и СОФ (400 мг), которые нужно принимать 1 раз в день ежедневно в течение 12 недель (21).

Пациенты без ЦП должны получать лечение ДАК и СОФ без добавления РБВ в течение 12 недель.

Пациентам с ЦП классов А и В по Чайлд-Пью рекомендуется лечение комбинацией ДАК, СОФ и РБВ в течение 12 недель. Для лечения больных с ЦП класса А может рассматриваться комбинация ДАК и СОФ без РБВ. Возможно продление терапии до 24 недель с применением РБВ или без него. Пациенты с ЦП класса С по Чайлд-Пью должны получать 24 недельный курс ДАК, СОФ и РБВ. Если прием РБВ невозможен у пациентов с циррозом класса С по Чайлд-Пью, назначается комбинация ДАК и СОФ в течении 24

недель без РБВ (21).

В исследовании ALLY-3 (108) терапия ДАК и СОФ в течение 12 недель была эффективна у 94-97% пациентов с генотипом 3 и стадией фиброза печени F0-F3. В исследовании ALLY-3+ при наличии исходно выраженного фиброза (F3) или ЦП (F4) у пациентов с генотипом 3 УВО12 достигли 88% и 92% пациентов при терапии ДАК и СОФ+РБВ в течение 12 и 16 недель соответственно (97).

Начиная с 2015 года, стали доступны данные по применению комбинации ДАК и СОФ в реальной клинической практике. Nezode С. в 2015 г представил результаты лечения комбинацией ДАК и СОФ в рамках Французской многоцентровой программы раннего доступа (81). Среди 395 пациентов с генотипом 3, УВО12 достигли 100% пациентов, получавших комбинацию ДАК и СОФ±РБВ в течение 12 недель; среди пациентов с циррозом печени - 82% и 100% при терапии 12 недель без и с РБВ соответственно, 91% и 92% при терапии 24 недель без и с РБВ соответственно. В той же программе, среди пациентов с декомпенсированным ЦП (класс В и С по Чайль-Пью), терапия комбинацией ДАК и СОФ±РБВ в течение 24 недель привела к достижению УВО12 у 70-80% пациентов с генотипом 3.

В Европейской программе раннего доступа терапию комбинацию ДАК и СОФ ± РБВ в течение 24(12) недель получали пациенты с ХГС, инфицированные различными генотипами в возрасте ≥18 лет, с высоким риском печеночной декомпенсации или смерти в течение ближайших 12 мес и с отсутствием других опций терапии (применение РБВ и длительность терапии определялись лечащим врачом). В целом 91% пациентов (419/460) достигли УВО12 (126).

В рамках программы раннего доступа, проводимой в Великобритании (74), 467 пациентов с ХГС получали терапию ДАК и СОФ±РБВ либо ЛЕД и СОФ±РБВ (из них 409 пациентов (89,6%) с декомпенсированным ЦП и 192 (41,1%) - с генотипом 3). В целом при терапии ДАК, СОФ и РБВ 77% пациентов достигли УВО12, 73% - при лечении ДАК и СОФ и РБВ в течении 12 недель.

В России при лечении ДАК и СОФ 11 пациентов, инфицированных генотипом 2 и 3, с ЦП, тяжелой сопутствующей патологией или после трансплантации органов, имеющих высокий риск смерти в течение ближайших 12 месяцев, была показана высокая частота УВО при хорошей переносимости: у 90% больных был достигнут УВО12, только у 1 пациента был зарегистрирован рецидив. Во время лечения наблюдались такие нежелательные явления, как головная боль и усталость. Серьезных нежелательных явлений, а также прекращения курса лечения зарегистрировано не было (84).

Комбинация СОФ и РБВ для лечения больных с генотипом 2 и 3 признана как субоптимальная и не рекомендована для использования при лечении ХГС (59).

Лечение пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

Основная цель ПВТ пациентов с декомпенсированным ЦП (Чайлд-Пью В или С), не состоящих в листе ожидания трансплантации печени, - улучшение функции органа и выживаемости. В нескольких исследованиях было показано, что частота УВО аналогична у пациентов с ЦП классов В и С по Чайлд-Пью, клиренс ВГС оказывает выраженное положительное влияние на функцию печени, значительно улучшает показатели билирубина, альбумина и МНО. В результате этого у трети – половины пациентов отмечается положительная динамика по шкалам MELD и Чайлд-Пью. Похожие результаты получены в исследованиях реальной клинической практики. Однако данные по долговременному динамическому наблюдению за такими пациентами отсутствуют.

В настоящее время для лечения больных с декомпенсированным циррозом печени в РФ доступна только комбинация даклатасвира и софосбувира.

В связи с ограниченным количеством данных по безопасности лечения пациентов с декомпенсированным ЦП необходимо их тщательное мониторинговое наблюдение (В2) [59].

- Пациенты с декомпенсированным ЦП (Чайлд-Пью В или С), не состоящие в листе ожидания трансплантации печени и не имеющие сопутствующих заболеваний, которые самостоятельно протекают с плохим жизненным прогнозом, должны незамедлительно получать противовирусное лечение (А1).

- Ингибиторы протеазы не должны применяться у пациентов с ЦП класса В по Чайлд-Пью и противопоказаны пациентам с декомпенсированным ЦП класса С по Чайлд-Пью (А1).

- Пациенты с декомпенсированным ЦП, не состоящие в листе ожидания трансплантации печени, должны получать терапию комбинацию ДАК и СОФ, вместе с РБВ. Прием РБВ может начинаться с дозы в 600 мг ежедневно с ее последующим повышением в зависимости от переносимости (А1). При генотипах 1, 4, 5 или 6 лечение проводится ДАК и СОФ в течение 12 недель в сочетании с РБВ (А1). При генотипе 2 лечение проводится ДАК и СОФ в течение 12 недель в сочетании с РБВ (А1). При генотипе 3 лечение проводится ДАК и СОФ в течение 24 недель в сочетании с РБВ (А1). При ЦП класса С по Чайлд-Пью курс лечения комбинацией ДАК, СОФ + РБВ при любом генотипе составляет 24 недели.

Пациенты с декомпенсированным ЦП, не входящие в лист ожидания на трансплантацию печени, с противопоказаниями к применению РБВ или его плохой переносимостью должны получать лечение комбинацией ДАК и СОФ (все генотипы) в течение 24 недель без РБВ (В2).

Таблица 10. Рекомендации по лечению пациентов с хроническим гепатитом С, без цирроза печени, включая пациентов, не получавших ранее лечения, и пациентов, не достигших клинического эффекта от лечения ПегИФНа и РБВ (33, 59).

Терапевтическая схема	Генотип ВГС								
	1a		1b		2	3		4	
	Не леченные прежде	Неудача Предыдущей терапии	Не леченные прежде	Неудача Предыдущей терапии	Обе группы	Не леченные прежде	Неудача Предыдущей терапии	Не леченные прежде	Неудача предыдущей терапии
ПегИФН\ РБВ	48 недель	-	48 недель	-	24 недели	24 недели	-	48 недель	-
ПегИФН\ РБВ\НРВ\р	12 недель ПегИФН\ РБВ \НАРЛ, далее еще 12 недель ПегИФН\ РБВ, всего 24 недели у ранее не леченных и при рецидиве				-	-	-	-	-
ПегИФН\ РБВ\СИМ	12 недель ПегИФН\ РБВ \СИМ, далее еще 12 недель ПегИФН\ РБВ, всего 24 нед	12 недель ПегИФН\ РБВ \СИМ, далее еще 12 недель ПегИФН\ РБВ, всего 24 нед при рецидиве; 12 недель ПегИФН\ РБВ\СИМ, далее еще 36 недель ПегИФН\РИБ , всего 48 нед при частичном или отсутствии ответа в прошлом	12 недель ПегИФН\ РБВ \СИМ, далее еще 12 недель ПегИФН\ РБВ, всего 24 нед	12 недель ПегИФН\ РБВ \СИМ, далее еще 12 недель ПегИФН\ РБВ всего 24 недели в случае рецидива; 12 недель ПегИФН\ РБВ\СИМ, далее еще 36 недель ПегИФН\Р ИБ, всего 48 нед при частичном ответе или отсутствии ответа в прошлом	-	-	-	12 недель ПегИФН\ РБВ \СИМ, далее еще 12 недель ПегИФН\ РБВ, всего 24 нед -	12 недель ПегИФН\ РБВ \СИМ, далее еще 12 недель ПегИФН\ РБВ всего 24 недели в случае рецидива; 12 недель ПегИФН\ РБВ\СИМ, далее еще 36 недель ПегИФН\РИБ , всего 48 нед при частичном ответе или отсутствии ответа в прошлом -
	Не рекомендовано при наличии исходной мутации Q80K			-					
ПегИФН\ РБВ\СОФ	12 недель				12 недель	12 недель		12 недель	
ПегИФН\ РБВ \ДАК\ АСН	24 недели				-	-	-	24 недели*	
ДАК\АСН	-	-	24 недели		-	-	-	-	-
ОБВ\ПТВ/р\ДСВ, «ЗД»	12 недель с РБВ		8-12 недель без РБВ	12 недель без РБВ	-	-	-	-	-
СИМ\СОФ	12 недель без РБВ				-	-	-	12 недель без РБВ	
ДАК\СОФ	12 недель без РБВ	12 недель без РБВ**	12 недель без РБВ		12 недель без РБВ	12 недель без РБВ	12 недель без РБВ***	12 недель без РБВ****	

- не применяется
- * рекомендации по применению комбинации ПегИФН\ РБВ \ДАК\ АСН для генотипа 4 не зарегистрированы в РФ;
- ** согласно Европейским рекомендациям 2016 г, при генотипе 1a у пациентов с неудачей предыдущей терапии возможна комбинация ДАК и СОФ с РБВ в течении 12 недель или курс лечения может составлять 24 недели с использованием комбинации ДАК и СОФ без РБВ;
- *** согласно Европейским рекомендациям 2016 г., при генотипе 3 у пациентов с неудачей предыдущей терапии применяется комбинация ДАК и СОФ с РБВ в течении 12 недель или курс лечения ДАК и СОФ без РБВ может составлять 24 недели;
- **** согласно Европейским рекомендациям 2016 г, при генотипе 4 у пациентов с неудачей предыдущей терапии возможна комбинация ДАК и СОФ с РБВ в течении 12 недель или курс лечения ДАК и СОФ без РБВ может составлять 24 недели;

Таблица 11. Рекомендации по лечению пациентов с хроническим гепатитом С и компенсированным циррозом печени (класс А по Child-Pugh), включая пациентов, не получавших ранее лечения, и пациентов, не достигших клинического эффекта от лечения ПЕГ ИФН α и рибавирином (РБВ) (33, 59).

Терапевтическая схема	Генотип ВГС									
	1a		1в		2		3		4	
	Не леченные прежде	Неудача предыдущей терапии	Не леченные прежде	Неудача предыдущей терапии	Не леченные прежде	Неудача предыдущей терапии	Не леченные прежде	Неудача предыдущей терапии	Не леченные прежде	Неудача предыдущей терапии
ПегИФН\РБВ	ПегИФН\РБВ 48 нед	-	ПегИФН\РБВ 48 нед	-	ПегИФН\РБВ 24 недели	-	ПегИФН\РБВ 24 недели	-	ПегИФН\РБВ 48 нед	-
ПегИФН\РБВ \СИМ	12 недель ПегИФН\РБВ \СИМ далее еще 12 недель ПегИФН \РБВ , всего 24 недели	12 недель ПегИФН\РБВ \СИМ, далее еще 12 недель ПегИФН\РБВ у больных с рецидивом, всего 24 недели; 12 недель ПегИФН\РБВ \СИМ, далее еще 36 недель ПегИФН\РБВ в при частичном ответе или его отсутствии , всего 48 недель.	12 недель ПегИФН\РБВ \СИМ, далее еще 12 недель ПегИФН\РБВ, всего 24 недели;	12 недель ПегИФН\РБВ \СИМ, далее еще 12 недель ПегИФН\РБВ у больных с рецидивом, всего 24 недели; 12 недель ПегИФН\РБВ \СИМ, далее еще 36 недель ПегИФН\РБВ при частичном ответе или его отсутствии, всего 48 недель.	-	-	-	-	12 недель ПегИФН\РБВ \СИМ, далее еще 12 недель ПегИФН\РБВ, всего 24 недели;	12 недель ПегИФН\РБВ \СИМ, далее еще 12 недель ПегИФН\РБВ у больных с рецидивом, всего 24 недели; 12 недель ПегИФН\РБВ \СИМ., далее еще 36 недель ПегИФН\РБВ при частичном ответе или его отсутствии, всего 48 недель.
	Не рекомендовано при наличии исходной мутации Q80K		-							
ПегИФН\РБВ \СОФ	12 недель				12 недель		12 недель		12 недель	
ПегИФН\РБВ \ДАК\АСН	24 недели				-	-	-	-	24 недели*	
ДАК\АСН	-	-	24 недели без РБВ		-	-	-	-	-	-
ОБВ\ПТВ/р / ДСВ «ЗД»	24 недели с РБВ		12 недель без РБВ		-	-	-	-	-	-
СИМ\СОФ	12 недель с РБВ или 24 недели без РБВ 12 недель без РБВ у пациентов с предполагаемым низким риском прогрессии заболевания				-	-	-	-	12 недель с РБВ или 24 недели без РБВ; 12 недель без РБВ у пациентов с предполагаемым низким риском прогрессии заболевания	
ДАК\СОФ	12 недель с РБВ	12 недель с РБВ**	12 недель с РБВ	12 недель с РБВ	12 недель с РБВ***		12 недель с РБВ***		12 недель с РБВ***** , возможно продление терапии до 24 недель, с РБВ или без.	12 недель с РБВ***** возможно продление терапии до 24 недель, с РБВ или без.

Комбинация ДАК и СОФ без РБВ может рассматриваться для пациентов с ЦП класса А по Чайлд-Пью.

- не применяется

* рекомендации по применению комбинации ПегИФН\РБВ \ДАК\АСН для генотипа 4 не зарегистрированы в РФ;

- ** согласно Европейским рекомендациям 2016 г. при генотипе 1a у пациентов с неудачей предыдущей курс лечения ДАК и СОФ без РБВ может быть продлен до 24 недель;
- *** согласно Европейским рекомендациям 2016 г. при генотипе 2 возможно использование ДАК и СОФ 12 недель без РБВ
- **** согласно Европейским рекомендациям 2016 г. при генотипе 3 для пациентов без опыта лечения и с предшествующей неудачей лечения комбинация ДАК и СОФ применяется с РБВ в течение 24 недель
- ***** согласно Европейским рекомендациям 2016 г. при генотипе 4 у пациентов без опыта лечения применяется комбинация ДАК и СОФ без РБВ в течении 12 недель; у пациентов с неудачей предыдущей терапии курс лечения комбинацией ДАК и СОФ без РБВ может быть продлен до 24 недель

Перед проведением ПВТ с использованием ПППД больные ХГС должны быть тестированы на маркеры ВГВ (HBsAg, анти-HBcIgG, анти-HBs).

При ко-инфекции ВГС\ВГВ должны быть исследованы маркеры репликации – РНК ВГС, ДНК ВГВ и РНК ВГД. Активность хронического гепатита чаще бывает обусловлена репликацией вируса гепатита С; в этом случае проводится противовирусная терапия по тем же правилам, как и при моноинфекции ВГС.

При коинфекции ВГС и ВГВ на фоне лечения ХГС с использованием препаратов с прямым противовирусным действием возможна реактивация вирусного гепатита В (40, 42, 51). В процессе терапии ХГС и после ее окончания необходим мониторинг биохимических показателей (уровня активности АЛТ и АСТ, билирубина) и при необходимости - ДНК ВГВ для выявления признаков реактивации ВГВ-инфекции и назначения специфической терапии аналогами нуклеоти(зи)дов.

Противовирусная терапия возвратного гепатита С трансплантата печени

Противовирусную терапию (ПВТ) возвратного гепатита С следует проводить всем реципиентам печени, у которых подтверждена репликация ВГС (A1). Целью противовирусной терапии является достижение УВО, который ассоциируется с замедлением прогрессирования фиброза и улучшением выживаемости трансплантата (45, 47). Для лечения возвратного гепатита С трансплантата печени рекомендовано использование безинтерфероновых режимом ПВТ:

Схема №1

При компенсированном и декомпенсированном циррозе трансплантата, фиброзирующем холестатическом гепатите (ФХГ), независимо от генота ВГС, назначается даклатасвир (60 мг/сутки), софосбувир (400 мг/сутки) в сочетании с рибавирином в течение 12 недель (A1).

Суточная доза РБВ распределяется на два приема, препарат рекомендуется принимать во время еды. Больным, независимо от генотипом ВГС, рекомендовано начинать терапию с 600 мг РБВ в сутки с постепенным увеличением дозы при переносимости (59) (B1). Применение РБВ противопоказано при выраженной анемии (Hb<100 г/л), нарушении функции почек (СКФ<50 мл/час). У больных с анемией и почечной недостаточностью умеренной выраженности, а также у больных с декомпенсированным циррозом трансплантата печени допустимо назначение меньших доз, или постепенное увеличение дозы РБВ (B1) (59).

При неприемлемости назначения РБВ проводится лечение ДАК (60 мг/сутки) и СОФ (400 мг/сутки) в течение 24 недель (B1).

Данный режим ПВТ совместим с приемом такролимуса, циклоsporина, эверолимуса, микофеноловой кислоты, глюкокортикостероидов и не требует коррекции дозы этих препаратов (54)

Применение СОФ противопоказано при значительном нарушении функции почек (СКФ<30 мл/минуту) (19).

Эти рекомендации основаны на результатах исследования ALLY-1, в котором больные возвратным ХГС получали терапию СОФ, ДАК и РБВ в течение 12 недель. Частота УВО составила 95% (39/41) в подгруппе больных с 1 генотипом и 91% (10/11) – с генотипом 3 ВГС (113).

Схема №2

При начальном или умеренном фиброзе трансплантата (F0-F2 METAVIR), вызванном генотипом 1 ВГС, применяется комбинация ОБВ и ПТВ/р, однократно в сутки

в сочетании с ДСВ, принимаемым два раза в сутки с РБВ, дозированным по массе тела в течение 24 недель (В1) (47)

Эта рекомендация основана на результатах исследования CORAL-1, в котором УВО был получен у 33 (97%) из 34 реципиентов печени, получавших указанную выше фиксированную комбинацию с РБВ в течение 24 недель (91)

При назначении этого режима терапии суточную дозу циклоспорина снижают в 5 раз, суточную дозу такролимуса в 57 раз, начиная с приема препарата 0,5 мг в неделю.

Лечение следует проводить под тщательным контролем концентраций циклоспорина и такролимуса. Данный режим ПВТ не совместим с приемом эверолимуса (59). При декомпенсированном циррозе трансплантата применение этого режима противопоказано (В3), при ФХГ – не изучено.

Схема №3

При компенсированной болезни трансплантата, вплоть до цирроза (класс А), вызванной 1 и 4 генотипами ВГС, рекомендовано использование СИМ (150 мг/сутки), СОФ (400 мг/сутки) с или без РБВ, дозированного по массе тела, в течение 12 недель (В1) (78).

Данный режим совместим с применением такролимуса, микофеноловой кислоты, глюкокортикостероидов; не требуется коррекции доз. Не совместим с приемом циклоспорина, на фоне которого наблюдается увеличение концентрации СИМ и возрастает риск развития токсических реакций (110).

При декомпенсированном циррозе трансплантата применение этого режима противопоказано (В3).

Данная рекомендация основана на результатах исследования GALAXY, в которое были включены 46 больных без ЦП, получавшие комбинацию СОФ и СИМ в течение 12/24 недель с или без РБВ (109). Частота УВО составила 100% в подгруппе больных, получавших СОФ и СИМ в течение 12 недель; 81,8% - в подгруппе больных, получавших софосбувир и СИМ без РБВ, и 91,7% - с Р в течение 24 недель. По данным ретроспективного многоцентрового анализа эффективность комбинации СИМ и СОФ у 77 реципиентов печени составила 92% (114).

Частота УВО у реципиентов печени с компенсированной болезнью трансплантата, получивших запланированный курс ПВТ, составляет более 90% (48, 49, 113).

Не рекомендованы для применения после трансплантации следующие режимы терапии: стандартный или пегилированный интерферон с рибавирином и любым из препаратов прямого действия (телапревиром, боцепревиром, СИМ, СОФ); монотерапия препаратами ИФН, РБВ и любым из ПППД (А3) (78).

Основным осложнением современных режимов ПВТ является анемия, связанная с применением рибавирина. Помимо уменьшения дозы рибавирина для коррекции анемии применяют эритропоэтин. Дозы эритропоэтина должны составлять 30.000 – 40.000 Ед в неделю (В2).

Наблюдение за пациентами в процессе противовирусного лечения (А1)

Наблюдение за пациентами в процессе ПВТ включает в себя три аспекта: 1) оценку эффективности проводимой терапии; 2) оценку безопасности лечения (контроль развития нежелательных явлений), 3) мониторинг межлекарственного взаимодействия препаратов.

Оценка эффективности противовирусной терапии

Мониторинг эффективности лечения основывается на повторном определении уровня РНК ВГС. Следует использовать точный, чувствительный количественный метод с широким динамическим диапазоном определения уровня РНК ВГС. При определении РНК ВГС для

каждого пациента в различные моменты времени следует использовать тот же метод, желательно ту же лабораторию, для получения сопоставимых результатов. Чтобы оценить эффективность лечения, определение уровня РНК ВГС следует проводить в конкретно установленные моменты времени. Для некоторых режимов терапии полученные результаты уровня РНК ВГС могут повлиять на продолжительность лечения, необходимость его прекращения (тщетность дальнейшего лечения) или сокращения длительности лечения (терапия, модифицируемая в зависимости от вирусологического ответа). Во всех случаях мониторинг уровня РНК ВГС указывает, успешно ли лечение (оценка УВО в конце лечения и после завершения лечения).

При включении в схему терапии ИФН для оценки эффективности и используется определение РНК ВГС перед началом лечения, после 4-й, 12-й, 24-й, 48-й недели терапии, а также через 24 нед после ее окончания (табл.14). Для характеристики ответа может быть использована следующая терминология.

Быстрый вирусологический ответ (БВО)¹ — 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.

Медленный вирусологический ответ (МВО) — снижение уровня РНК ВГС в крови на $2\log_{10}$ (в 100 раз) ниже исходного уровня после 12-й недели терапии, но отрицательный тест на РНК ВГС через 24 нед лечения, что сохраняется до окончания терапии.

Отсутствие ответа на лечение — после 12-й недели терапии уровень РНК ВГС снизился менее чем на $2\log_{10}$ МЕ/мл (менее чем в 100 раз) от исходного уровня.

Частичный ответ — уровень РНК ВГС снизился более чем на $2\log_{10}$ 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 НСV РНК на момент окончания лечения).

Устойчивый вирусологический ответ (УВО12, УВО24) — неопределяемый уровень РНК ВГС в крови через 12 или 24 нед после окончания терапии

Стандартная длительность двойной терапии определяется генотипом: для генотипа 1 и 4 она составляет 48 нед, для генотипов 2 и 3 — 24 нед. Однако согласно современным рекомендациям по ведению и лечению пациентов с ХГС с использованием принципов «терапии согласно вирусологическому ответу» («Response Guided Therapy», 56, 57), длительность стандартного лечения может быть изменена (табл. 12 и 13).

Таблица 12. Длительность противовирусного лечения при генотипах 1 и 4 в соответствии с принципом «терапия согласно вирусологическому ответу» у пациентов без опыта предшествующего лечения (33, 56,57)

Генотипы 1, 4	
Быстрый вирусологический ответ	24 недель (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 недель
Отсутствие ответа/ частичный ответ	Прекращение терапии

Таблица 13. Длительность противовирусного лечения при генотипах 2 и 3 в соответствии с принципом «терапия согласно вирусологическому ответу»

Генотипы 2, 3	
Быстрый вирусологический ответ	12–16 недель (при исходно низкой вирусной нагрузке, при отсутствии негативных прогностических факторов)
	24 недель (при исходно высокой вирусной нагрузке)
Ранний вирусологический ответ	48 недель
Медленный вирусологический ответ	72 недель
Отсутствие ответа/ частичный ответ	Прекращение терапии

Стандартный ИФНа в сочетании с рибавирином в лечении хронического гепатита С

В России, в условиях ограниченного экономического ресурса, на основании полученного в реальной клинической практике опыта (5,6,15), может применяться комбинированная терапия ХГС стандартным ИФНа (3 млн МЕ 3 раза в неделю в/м или п/к) в сочетании с РБВ (из расчета по массе тела, как указано выше при описании режима лечения с включением ПегИФНа - 15 мг на 1 кг массы тела пациента), несмотря на то, что эффективность такой схемы лечения ниже, чем при применении ПегИФНа в сочетании с РБВ. Длительность лечения, оценка эффективности аналогична таковым при применении ПегИФНа. Этот вид ПВТ может применяться, следуя принципу «терапия согласно вирусологическому ответу» (аналогично ПВТ с использованием ПегИФНа и РБВ), 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 с использованием ПегИФНа и РБВ), 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 ИФНа/РБВ аналогичны таковым для ПегИФНа/РБВ.

При лечении ХГС безинтерфероновыми схемами, РНК ВГС следует определять до начала лечения, на 2-й неделе (оценка приверженности лечению), на 4-й, 12-й или 24 неделях (в конце лечения для пациентов, получавших лечение 12 или 24 недели, соответственно) и на 12-й или 24 неделе после окончания лечения (А2).

Мониторинг нежелательных явлений при проведении противовирусной терапии

Нежелательные явления, регистрируемые при лечении интерферонсодержащими схемами

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

При использовании ИФН-содержащих схем терапии для контроля нежелательных явлений необходимо соблюдать график посещения врача пациентом: через 2 нед от начала лечения, через 4 нед от начала лечения, далее — 1 раз в 4 нед до окончания лечения и через 24 нед после завершения лечения. В случае необходимости пациент может посещать врача чаще, что решается на индивидуальной основе.

При каждом посещении врача обязательны расспрос и осмотр пациента для контроля развития нежелательных явлений (гриппоподобный синдром, кожные элементы — сыпь, гиперемия в местах инъекций интерферона и т.д.). При каждом плановом посещении врача пациент должен заполнять шкалу Бека с целью контроля возможности развития депрессии.

Исследование клинического анализа крови с подсчетом абсолютного числа нейтрофилов, определением уровня гемоглобина, количества эритроцитов и тромбоцитов необходимо выполнять через 2 нед от начала лечения, 4 нед от начала лечения, далее — 1 раз в 4 нед 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 мес.

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

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.

ПегИФНа могут индуцировать развитие аутоиммунных заболеваний (аутоиммунный тиреоидит) или ухудшать течение имевшихся до назначения ПВТ аутоиммунных расстройств. Необходимо различать пациентов, у которых ХГС протекает с чертами аутоиммунного гепатита (показано противовирусное лечение) и пациентов с первичным аутоиммунным гепатитом, на фоне которого развился ХГС. В последнем случае при наличии у пациента двух сочетанных заболеваний — аутоиммунного гепатита и ХГС, показана иммуносупрессивная терапия.

Рибавирин

Наиболее частый побочный эффект РБВ — гемолитическая анемия. Модификация дозы РБВ требуется для 9–15% пациентов. Эритроцитарные факторы роста (эритропоэтин) несколько улучшают самочувствие больных и уменьшают необходимость в снижении дозы РБВ, 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, а также привести к смерти. В настоящее время применение факторов роста на фоне комбинированной противовирусной терапии ХГС не может быть рекомендовано к широкому практическому использованию. Предпочтительным методом коррекции цитопений остается модификация дозы соответствующих препаратов.

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

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 ПегИФНа 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 (см. приложение 2) на каждом визите:

- выявление депрессии средней тяжести (16–19 баллов) должно сопровождаться снижением дозы ПегИФНа;

- при отсутствии улучшения в течение 4 нед необходимо дальнейшее снижение дозы ПегИФНа, как это описано выше; при улучшении показателей (уменьшение выраженности депрессии) следует увеличить дозу ИФН (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 ПегИФНа рекомендуется снижать ступенчато:

ПегИФНа2а: 180 мкг/нед — 135 мкг/нед — 90 мкг/нед;

ПегИФНа2b: 1,5 мг/кг в неделю — 1,0 мг/кг в неделю — 0,5 мг/кг в неделю;

ЦеПЭГ-ИФНа2b: 1,5 мг/кг в неделю — 1,0 мг/кг в неделю — 0,5 мг/кг в неделю.

Отмена ПегИФНа 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 ПегИФНа.

Уменьшение дозы РБВ (на 200 мг) необходимо при снижении уровня гемоглобина менее 100 г/л. Прекратить прием РБВ 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.

Нежелательные явления, регистрируемые при лечении противовирусными препаратами прямого действия

Новые схемы лечения с ПППД обычно хорошо переносятся пациентами. Случаи появления выраженных побочных эффектов, приведших к прекращению лечению безинтерфероновыми схемами, отмечались редко. Данных о нежелательных явлениях ПВТ при лечении ПППД у пациентов с декомпенсированным циррозом или пациентов с трансплантированной печенью недостаточно. Во время лечения необходимо мониторировать эффективность и токсичность сопутствующей лекарственной терапии, принимаемой по поводу коморбидных заболеваний, а также потенциальные межлекарственные взаимодействия препаратов.

Симепревир. У пациентов, принимающих СИМ, может появиться небольшая или умеренная сыпь, фоточувствительность; пациентам необходимо принимать средства защиты от солнца и сократить время пребывания на солнце. Также может возникнуть гипербилирубинемия за счет непрямой фракции билирубина, но выраженность гипербилирубинемии меньше у пациентов, не принимающих рибавирин.

В исследовании COSMOS (95) были зарегистрированы наиболее распространенные побочные реакции после 12 недель лечения СИМ в сочетании с СОФ без РБВ – усталость (25%), головная боль (21%), тошнота (21%), бессонница (14%), зуд (11%). Сыпь и фоточувствительность наблюдалась у 11% и 7% пациентов, соответственно. В течении 24-х недель лечения СИМ в сочетании с СОФ у пациентов были отмечены такие побочные эффекты, как головокружение (16%) и диарея (16%).

Безопасность и эффективность СИМ еще не изучены у инфицированных ВГС пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или с конечной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин), и у пациентов с почечной недостаточностью находящихся на гемодиализе.

Даклатасвир. К наиболее распространенным побочным эффектам от лечения ДАК в сочетании с СОФ и РБВ или без него, или в сочетании с ПегИФНа и РБВ относятся усталость, головная боль, тошнота.

Омбитасвир, паритапревир, усиленный ритонавиром, и дасабувир. По результатам клинических исследований наиболее распространенными побочными эффектами у пациентов, принимавших данную комбинацию препаратов, были зуд, усталость, тошнота, слабость и бессонница. Наиболее распространенные побочные эффекты относятся к применению рибавирина, но зуд относится к эффектам лечения данными тремя ПППД. Тяжелые побочные эффекты наблюдались менее, чем в 2,5% случаев. Частота прекращения лечения во время исследования из-за побочных реакций составила 1-2%. Снижение уровня гемоглобина было обусловлено гемолизом, вызванным рибавирином, и в основном прекращалось через 4 недели после завершения терапии. Снижение уровня гемоглобина может потребовать уменьшения дозы РБВ. Бессимптомное повышение активности АЛТ в сыворотке крови обычно происходит в течение первых 4-х недель лечения, и нормализуется без какого-либо вмешательства, и при продолжении лечения ПППД, ни в одном случае это не было отмечено одновременно с повышением уровня билирубина. У пациентов, принимавших РБВ, транзиторное повышение непрямого билирубина в сыворотке и развитие ассоциированного с ним гемолиза, наблюдалось вследствие ингибирования транспортера билирубина OATP1B1 и OATP1B3 паритрапревиром. У пациентов с ЦП чаще отмечалось повышение количества общего билирубина.

Мониторинг межлекарственных взаимодействий при проведении противовирусной терапии препаратами прямого действия

Вследствие фармакокинетических и фармакодинамических особенностей циркуляции в организме человека препаратов с ПППД на ВГС противопоказано их одновременное назначение с приемом целого ряда лекарственных средств, особенно тех, клиренс которых зависит от цитохрома P450. Особенности межлекарственного взаимодействия должны быть обязательно учтены при одновременном применении пациентом лекарственных препаратов различных фармакологических групп, они отражены в соответствующих инструкции к препаратам (17-22). В том случае, если это возможно, необходимо на время лечения ХГС отменить другие лекарственные препараты или выбрать препарат другой фармакологической группы с меньшим потенциалом взаимодействия. Дополнительную информацию о межлекарственных взаимодействиях можно получить на специализированном сайте <http://www.hep-druginteractions.org/>

Табл. 14. Наблюдение за пациентами ХГС в процессе противовирусного лечения

Мониторинг эффективности лечения	РНК ВГС - ПЦР-диагностика в режиме реального времени	с нижним пределом обнаружения < 15 МЕ\мл
	ИФН-содержащие схемы	Безинтерфероновые схемы
	До начала терапии Через 4, 12, 24\48 недель лечения 12, 24 недели после окончания лечения	До начала терапии Между 2 и 4 недель лечения (оценка приверженности лечению) В конце лечения (через 8, 12, 16 или 24 недели для пациентов, леченых 8, 12, 16 или 24 недели) Через 12 и 24 недели после окончания лечения (УВО12 и УВО24)
Мониторинг безопасности и побочных эффектов терапии	ПерИФН	Гриппоподобные симптомы, выраженная усталость, депрессия, раздражительность, нарушение сна, одышка, изменение уровня ТТГ, нейтропения, анемия, тромбоцитопения и лимфопения
	Рибавирин	Снижение уровня гемоглобина, кашель тератогенный эффекты
	Симепревир	сыпь, фоточувствительность гипербилирубинемия
	Нарлапревир	Астения, снижение уровня гемоглобина
	Омбитасвир, паритапревир\ритонавир, дасабувир,	Зуд, усталость, тошнота, астения и бессонница, сыворотки повышение уровня АЛТ, билирубина (чаще при циррозе)
	Софосбувир	Усталость, головная боль, тошнота, бессонница, зуд, фоточувствительность
	Даклатасвир	Усталость, головная боль, тошнота
Мониторинг межлекарственного взаимодействия препаратов	Инструкция по применению противовирусного препарата http://www.hep-druginteractions.org/	

Наблюдение за пациентами, завершившими курс противовирусной терапии (A1)

Пациенты, достигшие УВО после курса противовирусной терапии, без цирроза печени должны быть повторно обследованы через 48 нед 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 отрицательный, 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. При отсутствии РНК ВГС при динамическом лабораторном обследовании в течение 2 лет с периодичностью не реже одного раза в 6 месяцев, пациенты считаются реконвалесцентами и подлежат снятию с диспансерного наблюдения (25). Пациенты с ЦП даже в случае достижения УВО в результате противовирусного лечения должны оставаться под наблюдением врача, поскольку сохраняется риск формирования ГЦК (скрининг ГЦК необходимо проводить 1 раз в 6 мес с проведением УЗИ печени и определением уровня АФП; методом ЭГДС необходимо контролировать состояние вен пищевода каждые 1–2 года).

Наблюдение за пациентами с неудачным опытом ПВТ (не достигшие УВО)

Пациенты, не достигшие УВО после проведенной ПВТ, должны находиться под наблюдением для регулярного исследования уровня фиброза каждые 1-2 года, при выраженном фиброзе (METAVIR F3) и ЦП необходимо ультразвуковое исследование органов брюшной полости каждые 6 месяцев.

Пациенты, не ответившие на предыдущий курс ПВТ ПегИФН α и РБВ, а также пациенты с рецидивом или вирусологическим прорывом, являются кандидатами для проведения ПВТ с включениемПППД; у них также могут быть использованы безинтерфероновые схемы лечения

Перелечивание пациентов, не ответившие на предыдущий курс ПВТ с использованиемПППД, как правило, требует удлинения курса лечения и добавления к терапии РБВ. Они могут перелечены также другими режимами с использованием препаратов, имеющих высокий барьер резистентности (СОФ) в сочетании с препаратами других групп, не имеющих перекрестной резистентности с уже использованными препаратами (табл.15).

Табл. 15. Схемы противовирусной терапии ХГС для повторного лечения пациентов с учетом предыдущей терапии и генотипа вируса гепатита С (59).

Схема, не приведшая к достижению УВО	Генотип ВГС	Паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир	Софосбувир+ симепревир	Софосбувир+ даклатасвир	Софосбувир+ даклатасвир+ симепревир	Софосбувир+ паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир
ПегИФН-альфа, РБВ и либо теллапревир, либо боцепревир, либо симепревир	1			12 недель с РБВ		
Монотерапия софосбувиром, софосбувир в комбинации с РБВ или софосбувир в комбинации с ПегИФН-альфа и РБВ	1	12 недель с РБВ (F0-F2) или 24 недели с РБВ (F3-F4)	12 недель с РБВ (F0-F2) или 24 недели с РБВ (F3-F4)	12 недель с РБВ (F0-F2) или 24 недели с РБВ (F3-F4)		
	2	12 недель с РБВ (F0-F2) или 24 недели с РБВ (F3-F4)		12 недель с РБВ (F0-F2) или 24 недели с РБВ (F3-F4)		
	3	12 недель с РБВ (F0-F2) или 24 недели с РБВ (F3-F4)		12 недель с РБВ (F0-F2) или 24 недели с РБВ (F3-F4)		
	4		12 недель с РБВ (F0-F2) или 24 недели с РБВ (F3-F4)	12 недель с РБВ (F0-F2) или 24 недели с РБВ (F3-F4)		
Софосбувир и симепревир	1,4			12 недель с РБВ (F0-F2) или 24 недели с РБВ (F3-F4)		
Софосбувир и даклатасвир	1		12 недель с РБВ (F0-F2) или 24 недели с РБВ (F3-F4)		12 недель с РБВ (F0-F2) или 24 недели с РБВ (F3-F4)	
	2,3					
	4		12 недель с РБВ			

			(F0-F2) или 24 недели с РБВ (F3-F4)			
Паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир	1		12 недель с РБВ (F0-F2) или 24 недели с РБВ (F3-F4)	12 недель с РБВ (F0-F2) или 24 недели с РБВ (F3-F4)		
Схемы, в состав которых входит ингибиторы NS5A (омбитасвир, даклатасвир)	1a				24 недели с РБВ	24 недели с РБВ
	1в				12 недель с РБВ (F0-F2) или 24 недели с РБВ (F3-F4)	12 недель с РБВ (F0-F2) или 24 недели с РБВ(F3-F4)

Появление новых возможностей лечения требует выработки определенной фармакоэкономически оправданной стратегии, позволяющей в условиях ограниченных ресурсов добиться рекомендуемых ВОЗ показателей снижения заболеваемости и смертности от гепатита С в РФ. В России, учитывая социальную значимость гепатита С и фактические затраты государственной системы здравоохранения на терапию отдаленных последствий заболевания, расширить доступ к лечению для больных ХГС можно путём создания новых подходов к выбору оптимальной схемы лечения. Учитывая широкую распространенность субтипа 1в ВГС на территории РФ, а также наибольший выбор терапевтических стратегий в отношении этого генотипа, была разработана новая медицинская технология определения фармакоэкономически оправданной тактики лечения больных ХГС, инфицированных генотипом 1в ВГС, с учетом «портрета пациента» - фармакоэкономический калькулятор (42). Медицинская технология определения фармакоэкономически оправданной тактики лечения больных ХГС, инфицированных генотипом 1 ВГС, с учетом «портрета пациента» (фармакоэкономический калькулятор) может стать одним из важных инструментов реализации программы по снижению бремени гепатита С в РФ. Параметры эффективности вариантов противовирусной терапии, заложенные в работу фармакоэкономического калькулятора, получены на основании данных проведенных международных клинических исследований и с учетом профиля пациента, в основе которого лежат стадия поражения печени (стадия фиброза по шкале METAVIR) и опыт предыдущего лечения (без опыта лечения или с неудачной предшествующей двойной терапией).

Фармакоэкономический калькулятор представляет собой сочетание кратких рекомендаций по подходам к терапии ХГС новыми терапевтическими схемами в сочетании с компьютерной программой, которая позволит выполнить следующие действия:

- расчет стоимости достижения УВО при конкретной схеме терапии;
- расчет стоимости лечения группы пациентов с различными характеристиками болезни (стадия фиброза, ответ на предшествующую терапию);
- расчет доли пациентов с неудачей излечения в результате применения конкретной схемы терапии;

Технология позволяет быстро оценить до начала лечения не только предварительную клиническую эффективность определенной схемы терапии у конкретного пациента или группы пациентов с определенными характеристиками, но и ее стоимость, а также стоимость достижения УВО в данный конкретный момент времени, что, несомненно, будет полезно для здравоохранения и врачей. Фармакоэкономический калькулятор размещен на сайте <http://iia-rf.ru/calculator/>.

Перспективы новых методов лечения.

В ближайшее время в России предполагается регистрация новых ПППД (они уже прошли регистрацию регуляторными органами США и Европы - FDA и EMA):

комбинированный препарат с фиксированной дозой СОФ (400 мг) и ледипасвира (90 мг) – **HARVONI**[®] +/- РБВ используется для лечения пациентов с ХГС 1, 4-6 генотипами, без ЦП или с ЦП (в том числе декомпенсированным, вызванным 1 генотипом), после трансплантации печени при генотипе 1 и 4, как ранее не получавших ПВТ, так и имеющих опыт неудачи предыдущей терапии ПегИФНа и РБВ. Препарат назначается по одной таблетке один раз в день вне зависимости от приёма пищи в течении 12 недель без РБВ (у некоторых категорий пациентов курс лечения может составлять 8 или 24 недели);

комбинированный препарат с фиксированной дозой элбасвира (50 мг) и grazoprevira (100 мг) - **ZEPATIER**[®] используется для лечения пациентов с ХГС, без ЦП или с компенсированным ЦП (класс А) с генотипом 1 и 4, ранее не получавших ПВТ или имеющих опыт неудачи предыдущей терапии ПегИФНа и РБВ или ПППД. Препарат назначается по одной таблетке один раз в день вне зависимости от приёма пищи в течении 12 недель без РБВ (у некоторых категорий пациентов курс лечения может составлять 8 или 16 недель, в том числе с РБВ). Кроме того, комбинация элбасвира и grazoprevira в сочетании с СОФ может использоваться для лечения пациентов с ХГС с генотипом 3, как ранее не получавших ПВТ, так и имеющих опыт неудачи предыдущей терапии ПегИФНа и РБВ;

комбинированный препарат с фиксированной дозой СОФ (400 мг) и велпатасвира (400 мг) – **EPCLUSA**[®] применяется для лечения ХГС, вызванного любым генотипом ВГС. Препарат назначается по 1 таблетке в день, при ХГС без ЦП и при компенсированном ЦП (класс А по Чайлд-Пью) продолжительность терапии составляет 12 недель, без использования РБВ. При декомпенсированном ЦП (класс В и С) рекомендовано увеличение продолжительности курса лечения до 24 недель в комбинации с РБВ.

ПРИЛОЖЕНИЯ

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 (с)	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 2 нед, 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)

<p>1. Грусть</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Мне не грустно. 2. Мне грустно большую часть времени. 3. Мне все время грустно. 4. Я чувствую себя настолько грустным или несчастным, что я не могу этого вынести 	<p>2. Пессимизм</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Мое будущее не приводит меня в уныние. 2. Я смотрю на свое будущее с большим унынием, чем раньше. 3. Я не предполагаю, что обстоятельства сложатся благоприятно для меня. 4. Я чувствую, что у меня нет надежд на будущее, что все идет только к худшему
<p>3. Неудачи в прошлом</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Я не чувствую себя неудачником. 2. У меня было больше неудач в жизни, чем следовало бы. 3. Когда я обращаюсь к прошлому, я вижу множество неудач. 4. Как личность я вижу себя полнейшим неудачником 	<p>4. Утрата чувства удовольствия</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Все, что я люблю, доставляет мне такое же удовольствие, как всегда. 2. То, что я люблю, не доставляет мне такого удовольствия, как было раньше. 3. Я получаю очень мало удовольствия от того, что я раньше так любил . 4. Мне не доставляет никакого удовольствия то, что я раньше так любил
<p>5. Чувство вины</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Я не чувствую за собой никакой особенной вины. 2. Я чувствую за собой вину по поводу многого, что я сделал или должен был бы сделать. 3. Большую часть времени я чувствую за собой вину. 4. Я все время чувствую себя виноватым 	<p>6. Чувство наказания</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Я не чувствую, что я терплю наказание. 2. Я чувствую, что меня может постичь наказание. 3. Я жду наказания. 4. Я чувствую, что я терплю наказание
<p>7. Неприязнь к себе</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Мое отношение к себе не изменилось. 2. Я потерял веру в себя. 3. Я разочаровался в себе. 4. Я испытываю неприязнь к себе 	<p>8. Самокритика</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Я не критикую себя и не обвиняю больше, чем обычно. 2. Я отношусь более критически к себе, чем раньше. 3. Я виню себя за все свои ошибки. 4. Я виню себя во всем плохом, что случается
<p>9. Мысли о самоубийстве или желание покончить с собой</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. У меня вообще нет мыслей о самоубийстве. 2. У меня возникают мысли о самоубийстве, но я не буду этого делать. 3. Я хотел бы покончить с собой. 4. Я бы покончил с собой, если бы представился случай 	<p>10. Плаксивость</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Я плачу не больше, чем раньше. 2. Я плачу больше, чем раньше. 3. Я плачу из-за всяких мелочей. 4. Я хотел бы поплакать, но не могу
<p>11. Возбудимость</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Я не более раздражителен или взвинчен, чем обычно. 2. Я чувствую, что я более раздражителен или взвинчен, чем обычно. 3. Я настолько раздражителен или возбужден, что мне трудно сохранять хладнокровие. 4. Я настолько раздражителен или возбужден, что мне нужно все время двигаться или что-то делать 	<p>12. Потеря интереса</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Я не потерял интереса к людям или к занятиям. 2. Люди или занятия интересуют меня меньше, чем раньше. 3. Я почти потерял интерес к людям или к занятиям. 4. Мне трудно заинтересоваться чем бы то ни было

<p>13. Нерешительность</p> <p>1. Я принимаю решения примерно так же хорошо, как всегда.</p> <p>2. Мне труднее принимать решения, чем обычно.</p> <p>3. Мне гораздо труднее принимать решения, чем было раньше.</p> <p>4. Любое решение я принимаю с трудом</p>	<p>14. Бесполезность</p> <p>1. Я не ощущаю себя бесполезным.</p> <p>2. Я не считаю себя таким же нужным и полезным, как было раньше.</p> <p>3. В сравнении с другими я чувствую себя более бесполезным.</p> <p>4. Я чувствую себя совершенно бесполезным</p>
<p>15. Утрата способности к активной деятельности</p> <p>1. Я настолько же энергичен, как и раньше.</p> <p>2. Я не настолько энергичен, каким я был раньше.</p> <p>3. У меня не хватает сил, чтобы сделать многое.</p> <p>4. У меня не хватает сил, чтобы сделать что бы то ни было</p>	<p>16. Изменения в характере сна</p> <p>0. Я не испытывал никаких изменений в характере сна.</p> <p>1а. Я сплю несколько больше, чем обычно.</p> <p>1б. Я сплю несколько меньше, чем обычно.</p> <p>2а. Я сплю значительно больше, чем обычно.</p> <p>2б. Я сплю значительно меньше, чем обычно.</p> <p>3а. Я сплю почти весь день.</p> <p>3б. Я просыпаюсь на час или два раньше и больше не могу уснуть</p>
<p>17. Раздражительность</p> <p>1. Я не более раздражителен, чем обычно.</p> <p>2. Я более раздражителен, чем обычно.</p> <p>3. Я немного более раздражителен, чем обычно.</p> <p>4. Я постоянно раздражен</p>	<p>18. Изменения аппетита</p> <p>0. У меня не было никаких изменений аппетита.</p> <p>1а. У меня аппетит несколько меньше, чем обычно.</p> <p>1б. У меня аппетит несколько больше, чем обычно.</p> <p>2а. У меня аппетит намного меньше, чем обычно.</p> <p>2б. У меня аппетит намного больше, чем обычно.</p> <p>3а. У меня вообще нет аппетита.</p> <p>3б. Мне все время страшно хочется есть</p>
<p>19. Снижение способности сосредоточиваться</p> <p>1. Я могу сосредоточиться так же, как и всегда.</p> <p>2. Я могу сосредоточиться, но не так хорошо.</p> <p>3. Мне трудно надолго сконцентрироваться на чем-либо.</p> <p>4. Я обнаружил, что не могу ни на чем сосредоточиться</p>	<p>20. Усталость или утомляемость</p> <p>1. Я устаю или утомляюсь не больше, чем обычно.</p> <p>2. Я устаю или утомляюсь больше, чем обычно.</p> <p>3. Я слишком устал или утомлен, чтобы делать так много, как раньше.</p> <p>4. Я слишком устал или утомлен, чтобы делать большую часть того, что я делал раньше</p>

Список литературы.

1. Абдурахманов Д.Т. и др. Эффективность нового отечественного ингибитора протеазы нарлапревира у первичных и ранее леченных больных хроническим гепатитом С 1 генотипа без ЦП (исследование 3 фазы, PIONEER). Тезисы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания", г. Сочи, 2016, стр.3-5.
2. Бакулин И.Г., Абдурахманов Д.Т. и др. ЦП HCV-этиологии: современные возможности безинтерфероновой терапии. Фарматека, 2016; 2: 7-11.
3. Бакулин И.Г. и др. Предварительные результаты исследования 3 фазы нового отечественного ингибитора протеазы нарлапревира у первичных и ранее леченных больных хроническим гепатитом С 1 генотипа (исследование PIONEER) // Сборник тезисов 42-ой научной сессии ЦНИИГ «Принципы доказательной медицины в клиническую практику», 02-03.03.2016, стр.21.
4. Блохина Н.П., Нурмухаметова Е.А. и др. Эффективность и безопасность применения цепэгинтерферона альфа 2b в составе двойной (цепэгинтерферон альфа 2b и рибавирин) и тройной (симепревив, цепэгинтерферон альфа 2b и рибавирин) схемы противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С. Опыт реальной клинической практики. Журнал инфектологии. 2016; 8 (2): 48-55.
5. Богомоллов 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.
6. Богомоллов П.О., Буеверов А.О. и др. Эффективность лечения больных хроническим гепатитом С с генотипом 1 вируса стандартным интерфероном альфа // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. — 2011. — № 6. — С. 17–22.
7. Дементьева Н.Е., Калинина О.В. и др. Циркулирующая рекомбинантная форма вируса гепатита С r12k/1b: проблемы диагностики и терапии. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, 2016 г., ТОМ 8, № 1 стр. 42.
8. 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.
9. Ершова О.Н., Шахгильдян И.В. Естественные пути передачи вируса гепатита С — современный взгляд на проблему // Детские инфекции. — 2006. — № 1. С. 16–18.
10. Знойко О.О., Климова Е.А. и др. Оценка эффективности и безопасности применения цепэгинтерферона альфа-2b в комбинации с рибавирином у пациентов с хроническим гепатитом С в рамках пострегистрационного исследования IV фазы. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2016; 4: 112-118.
11. Знойко О.О. и др. Клинический опыт применения схемы тройной терапии, включающей цепэгинтерферон альфа-2b, симепревив и рибавирин, у пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2016;(2):100-109.
12. Зуева Л.П., Рахманова А.Г. и др. Эпидемиологическая оценка распространенности вирусных гепатитов В и С у персонала и пациентов в стационарах С.-Петербурга // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2012. № 2. — С. 41–45.
13. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. и др. Современные схемы лечения хронического гепатита С // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2012. — Т. 22, № 1. — С. 36–44.
14. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.168 с.
15. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. и др. Результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования ОРИОН: оценка эффективности отечественных препаратов Альтевир и Фосфоглив в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2012.
16. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. и др. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии. Москва, «МЕДпресс-информ», 2016, 163 с.
17. Инструкция к медицинскому применению препарата симепревив http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=17e9ef63-ea93-4c5a-8cc3-0e83bead0b61&t=
18. Инструкция к медицинскому применению препарата дасабувир; омбитасвир+паритапревир+ритонавир,. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6c1d682d-e3be-426a-906d-685921f037af&t=
19. Инструкция к медицинскому применению препарата софосбувир http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=354729ed-4d65-4c32-9af1-4799a7104d2c&t=
20. Инструкция к медицинскому применению препарата нарлапревив http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f60ec227-9db2-4c73-9b6a-fd1694cf11d6&t=
21. Инструкция к медицинскому применению препарата Даклатасвир http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=de1dd06c-e526-4e30-b8d8-794c2ade02f9&t=
22. Инструкция к медицинскому применению препарата асунапревив http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a907895c-278f-4851-ba75-e5259ba75359&t=
23. Лапшин А.В., Маевская М.В. и др. Влияние генетических полиморфизмов гена IL-28В на эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С стандартным интерфероном // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2012.
24. Львов Д.К., Шахгильдян И.В. и др. Гепатит С (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика) / В кн.: «Медицинская вирусология», руководство для врачей. — М.: Медицинское информационное агентство, 2008. — С. 483–490.
25. Маевская М.В., Знойко О.О. и др. Лечение больных хроническим гепатитом С препаратом цепэгинтерферон альфа-2b в сочетании с рибавирином (итоговые результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования) // РЖГГК. — 2014. — № 2. — С. 53–64.
26. Павлов А.И., Кириллов С.М. и др. Эффективность и безопасность применения цепэгинтерферона альфа-2b в составе двойной схемы (цепэгинтерферон альфа 2b и рибавирин) противовирусной терапии у пациентов с

- хроническим гепатитом С, генотипами 2 и 3. опыт реальной клинической практики. Журнал инфектологии. 2016; 8 (3): 92-99.
27. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В. и др. Современные возможности эластометрии, фибро- и актитеста в диагностике фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — № 4, т. XVIII. — 2008. — С. 43–52.
 28. Павлов Ч.С., Коновалова О.Н. и др. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре // Клин. мед. —Т. 87. — № 11. — 2009. — С. 40–44.
 29. Пименов Н.Н., Чуланов В.П. и др. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2012. — № 3. — С. 4–9.
 30. Пименов Н.Н., Вдовин А.В. и др. Актуальность и перспективы внедрения в России единого федерального регистра больных вирусными гепатитами В и С //Терапевтический архив. — 2013. — № 11. — С. 4–9.
 31. Профилактика вирусного гепатита С. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3112–13. Зарегистрировано в Минюсте России 19.03.2014 № 31646.
 32. Рахманова А.Г., Яковлев А.А. Хронические вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция. — Изд-во «ВВМ». — 2011. — С. 164.
 33. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С. Под редакцией В.Т.Ивашкина, Н.Д.Ющука. Москва, Издательская группа ГЭОТАР-Медиа, 2015, 302 с.
 34. Слепцова С.С., Рахманова А.Г. и др. Вирусные гепатиты как основные факторы формирования цирроза и первичного рака печени в Республике Саха (Якутия) // ВИЧ-инфекции и иммуносупрессии. — 2012. — № 2. — С. 109–116.
 35. Хазанов А.И., Плюснин С.В., и др. Использование российских противовирусных препаратов в лечении хронического гепатита С //Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2005. — Т. XV, № 1. — С. 32.
 36. Чуланов В.П., Пименов Н.Н. и др. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра. Терапевтический архив. 2015; N11: 5-10.
 37. Шахильдян И.В., Ершова О.Н. и др. Активность перинатальной передачи вируса гепатита С. Степень влияния на ее интенсивность отдельных факторов. Материалы XVI конгресса педиатров России с международным участием. — М., 2012. — С. 851–853.
 38. Шахильдян И.В., Ершова О.Н. и др. Современная характеристика острого и хронического гепатита С в России. Материалы международного симпозиума. — Брест, 2011. — С. 184–186.
 39. Шахильдян И.В., Михайлов М.И. и др. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). — М.: ГОУ ВЦНМУ МЗ РФ, 2003. — 380 с.
 40. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение. Москва, Издательская группа ГЭОТАР-Медиа, 2015, 143 с.
 41. Ющук Н.Д., Знойко О.О. и др. Эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С, инфицированных вирусами гепатита С рекомбинантных вариантов. Терапевтический архив. 2016. -N 6.- С.101-105.
 42. Ющук Н.Д., Знойко О.О. и др. Методические рекомендации «Медицинская технология определения фармакоэкономически оправданной тактики лечения больных ХГС, инфицированных генотипом 1 ВГС, с учетом «портрета пациента»: фармакоэкономический калькулятор". ГЭОТАР-Медиа, 2017 г. <http://iia-rf.ru/calculator/>
 43. Abdurakhmanov D.T. et al. Final results from a phase III study of the Nalraprevir, a novel Russian protease inhibitor in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 chronic hepatitis C(the PIONEER trial) Hepatol Int (2017) 11 (Suppl 1):S305–306.
 44. Aghemo A., Cologni G., Maggiolo F. et al. Safety and efficacy of directly acting antivirals in 2432 HCV patients with advanced fibrosis: an interim Analysis of the Lombardia regional network for viral Hepatitis. EASL 2016; LBP500.
 45. Belli L.S., Volpes R., Graziadei I., et al., Antiviral therapy and fibrosis progression in patients with mild-moderate hepatitis C recurrence after liver transplantation. A randomized controlled study. Dig Liver Dis, 2012. 44(7): p. 603-609.
 46. Boursier J., de Ledinghen V., Zarski J.P. et al. Comparison of eight diagnostic algorithms for liver fibrosis in hepatitis C: new algorithms are more precise and entirely noninvasive// Hepatology. 2012. — Vol. 55, N 1. — P. 58–67.
 47. Carrion J.A., Navasa M., Garcia-Retortillo M., et al., Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. Gastroenterology, 2007. 132(5): p. 1746-1756.
 48. Charlton M., Gane E., Manns M.P., et al., Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. Gastroenterology, 2015. 148(1): p. 108-117.
 49. Coilly A., Fougerou-Leurent C., De Ledinghen V., et al., Multicentre experience using daclatasvir and sofosbuvir to treat hepatitis C recurrence after liver transplantation - The CO23 ANRS CUPILT study. J Hepatol, 2016.
 50. Collins et al. Hepatitis B Virus Reactivation During Successful Treatment of Hepatitis C Virus With Sofosbuvir and Simeprevir Clinical Infectious Diseases 2015;61(8):1304–6.
 51. De Bruijne, J et al. Antiviral activity of nalraprevir combined with ritonavir and pegylated interferon in chronic hepatitis C patients. Hepatology. 52, (5), 1590-9 (2010).doi: 10.1002/hep.23899.
 52. De Monte A,Courjon J,Anty R, Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. J Clin Virol. 2016 May;78:27-30. doi: 10.1016/j.jcv.2016.02.026. Epub 2016 Mar 3.
 53. Deterding, Katja et al. Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection (HepNet Acute HCV IV): an open-label, single-arm, phase 2 study. The Lancet Infectious Diseases, 2017, Volume 17, No. 2, p215–222.
 54. Dick T.B., Lindberg L.S., Ramirez D.D., et al., A clinician's guide to drug-drug interactions with direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C viral infection. Hepatology, 2016. 63(2): p. 634-643.

55. Dieterich D., Bacon B. R., Flamm S. L., et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. *Hepatology*. 2014; 60: 220A.28
56. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection *Journal of Hepatology*, 2011, Volume 55, Issue 2, August 2011, Pages 245–264/ <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.02.023>
57. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis 2014. April 2014: <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf>.
58. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015 Jul; 63(1): 199-236.
59. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2016 Sep 12. pii: S0168-8278(16)30489-5. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.001.
60. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis *Journal of Hepatology* 2015 vol. 63, 237–46)
61. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about the risk of hepatitis B reactivating in some patients treated with direct-acting antivirals for hepatitis C
62. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about the risk of hepatitis B reactivating in some patients treated with direct-acting antivirals for hepatitis C
63. Feld J., Kowdley K. V., Coakley E. et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1594–603
64. Feld J.J., Shah H. MScCH HPTE, in Practice *Hepatology* 1–8 Management of Hepatitis C Infection; http://www.clinicaloptions.com/inPractice/Hepatology/Hepatology/ch8_Mgmt_of_Hep_C_Infection.aspx
65. Ferenci P., Bernstein D., Lalezari J., et al. ABT-450/ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1983–92
66. Flisiak R., Jaroszewicz J., Janczewska E. et al. Predictors of fast response to ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in real life AMBER study in genotype 1 and 4 HCV infected patients as a rationale for shortening of treatment. *J Hepatol*. 2016; 64(2): S815; SAT-252 & SAT-253
67. Forns X. et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in European patients who relapsed after previous interferon-based therapy: the PROMISE trial. EASL 2014; Oral presentation O13. *Journal of hepatology*. 60(1): S6–S7
68. Forns X. et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology*. 2014; 146(7): 1669-79.
69. Fried M., Forns X., Reau N. et al. TURQUOISE-II: Regimens of ABT-450/r/Ombitasvir and Dasabuvir With Ribavirin Achieve High SVR12 Rates in HCV Genotype 1-infected Patients With Cirrhosis, Regardless of Baseline Characteristics. AASLD 65th Annual Meeting, Abstracts 2014:81
70. Fried M.W., Shiffman M., Sterling R.K. et al. A multicenter, randomized trial of daily high-dose interferon-alfa 2b for the treatment of chronic hepatitis c: pretreatment stratification by viral burden and genotype // *Am. J. Gastroenterol.* - 2000.-V.95P.3225-3229.
71. Fried MW, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology* 2013;58:1918–29
72. Foster G. et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naïve European patients in the QUEST-1 and QUEST-2 Phase III trials. EASL 2014; Poster P1127. *Journal of hepatology*. 60(1): S456.
73. Foster GR, Pianko S, Brown A, et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology*. 2015 Nov;149(6):1462-70. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.043. Epub 2015 Aug 4.
74. Foster G. et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1224-31
75. Gaeta G.B. et al. Effectiveness of simeprevir treatment for hepatitis C in real practice: preliminary results from the STIly Italian observational study. *Journal of Hepatology*. 2016; 64: S631–S832; S
76. Ghany M., Nelson D., Strader D. et al. An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology*. 2011. — Vol. 54, N 4. — P. 1433–1444.
77. Guedj J., Daharl H., Pohl R. et al. Understanding silibinin's modes of action against HCV using viral kinetic modeling // *J. of Hepatol*. Vol. 56, Issue 5. — P. 1019–1024.
78. HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Available from: <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>
79. Hedskog C, Doehle B, Chodavarapu K. et al. Characterization of hepatitis C virus intergenotypic recombinant strains and associated virological response to sofosbuvir/ribavirin. *Hepatology*. 2015 Feb;61(2):471-80. doi: 10.1002/hep.27361).
80. HEP Drug Interaction. University of Liverpool. <http://www.hep-druginteractions.org/>
81. Hezode C. et al. Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin in genotype 3 patients from a large French multicenter compassionate use program. AASLD 2015, Abstract 206
82. Hinrichsen H., Wedemeyer H., Christensen S. et al. Real-world safety and effectiveness of ombitasvir/ paritaprevir/r with dasabuvir and/or ribavirin in the German hepatitis C registry. *J Hepatol*. 2016; 64(2): S159; GS07
83. Hunyady B., Abonyi M., Gervain J. et al. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirin (3D + RBV) treatment of hepatitis c (HCV) genotype 1 (Gt1) infected patients (pts) after failure to previous first generation protease-inhibitor (pi) therapy interim analysis. *J Hepatol*. 2016; 64(2): S750; SAT-120

84. Ivashkin V, Maevskaya M., Abdurakhmanov D et al. Daclatasvir-based treatment for patient with HCV-related end-stage liver disease and comorbidities. Interim results of Russian Multicentral Compassionate Use Program Poster № PP1693, APASL 2017.
85. Jacobson et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014; 384(9941): 403-13.
86. Jensen D.M., O'Leary J.G., Pockros P.J., et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: realworld experience in a diverse, longitudinal observational cohort. *Hepatology*. 2014; 60: 219A,
87. Jensen D, Sherman KE, Hézode C, et al. Daclatasvir and asunaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin in HCV genotype 1 and 4 non-responders. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):30-7. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.018. Epub 2015 Feb 19).
88. Jordan J, Feld, Christophe Moreno, Roger Trinh et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol*. 2016 Feb;64(2):301-7
89. Kao J-H. et al. Efficacy and Safety of Daclatasvir in Combination With Asunaprevir in Cirrhotic and Non-Cirrhotic Patients With HCV Genotype 1b: Results of the HALLMARK-DUAL Study. *EASL 2014*; Poster 1300.
90. Kondo c. et al. Efficacy of daclatasvir/asunaprevir for chronic hepatitis C patients with renal insufficiency; APASL 2016; Oral Presentation O-046
91. Kwo P.Y., Mantry P.S., Coakley E., et al., An Interferon-free Antiviral Regimen for HCV after Liver Transplantation. *N Engl J Med*, 2014. 371(25): p. 2375-2382.
92. Kwo P. et al. Simeprevir Plus Sofosbuvir (12 and 8 Weeks) in HCV Genotype 1-Infected Patients Without Cirrhosis: OPTIMIST-1, a Phase 3, Randomized Study. *Hepatology*. 2016
93. Lawitz E., Lalezari J., Hassanein T., et al. (2013c) Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013: 401–408
94. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, et al. Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment-experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study. *Hepatology* 2013;58:1380A
95. Lawitz et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014; 384(9956): 1756-65
96. Lawitz E. et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A Phase 3 study (OPTIMIST-2). *Hepatology*. 2015
97. Leroy V et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology*. 2016 May;63(5):1430-41
98. Liusina E.O., Pavlov C.S., Ivashkin V.T.: Liver and spleen stiffness measurement for predicting varices bleeding and prognosis in Russian patients with HCV and alcohol related cirrhosis. *Journal of hepatology* 2015 suppl № 2 vol.62; S863
99. Mangia A, Arleo A, Copetti M, Miscio M, Piazzolla V, Santoro R, Squillante MM The combination of daclatasvir and sofosbuvir for curing genotype 2 patients who cannot tolerate ribavirin. *Liver Int*. 2016 Jul;36(7):971-6. doi: 10.1111/liv.13069.
100. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958–65.
101. Manns M.P., Wedemeyer H., Singer A. et al. The European SNMC Study Group Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks // *J. Viral. Hepat.* — 2012. — Vol. 19, N 18. 537–546. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01579.x. Epub 2012 Feb 24.
102. Manns et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014; 384(9941): 414-26.
103. Manns et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet*. 2014; 384: 1597–606.
104. McPhee F. et al. High Sustained Virologic Response to Daclatasvir Plus Asunaprevir in Elderly and Cirrhotic Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1b Without Baseline NS5A Polymorphisms. *Adv Ther*. 2015; 32: 637–649
105. McCombs J., McGinnis J., Fox S. et al. Analysis of the real-world effectiveness of direct acting antiviral treatments for hepatitis C in a large population. *J Hepatol*. 2016; 64(2): S217–218; LBP510
106. Mitchell O. and Gurakar A., Management of Hepatitis C Post-liver Transplantation: a Comprehensive Review. *Journal of clinical and translational hepatology*, 2015. 3(2): p. 140-148.
107. Mishra P, Florian j, Qj K, Zeng W, Naeger LK, Donaldson E, et al. FDA perspective on sofosbuvir therapy for patients with chronic hepatitis C, virus genotype 1 infection who did not respond to treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology*, 2014;147:1196-1200..
108. Nelson et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*. 2015 Apr;61(4):1127-35
109. O'leary Jg B.K., Burton J, Et Al. , Efficacy and safety of simeprevir and sofosbuvir with and without ribavirin for 12 weeks in subjects with recurrent genotype 1 hepatitis C post-orthotopic liver transplant: The GALAXY study. *J Hepatology* 2016. 64(Suppl. 2): p. S540.
110. Ouwerkerk-Mahadevan S., Snoeys J., Peeters M., et al., Drug-Drug Interactions with the NS3/4A Protease Inhibitor Simeprevir. *Clinical pharmacokinetics*, 2016. 55(2): p. 197-208
111. Pol S., Bourliere M., Lucier S., et al. Safety and efficacy of the combination daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients from the French observational cohort ANRS CO22 HEPATHER. Abstract L03 presented at 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Vienna, Austria, April 22–26, 2015

112. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/rombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370:1973-1982.
113. Poordad et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology*, 2016 May;63(5):1493-505
114. Pungpapong S., Aql B., Leise M., et al., Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant. *Hepatology*, 2015. 61(6): p. 1880-1886.
115. Reesink, H.W. et al. Safety and antiviral activity of SCH 900518 administered as monotherapy and in combination with peginterferon alfa-2b to naive and treatment-experienced HCV-1 infected patients. *J. Hepatol.* 50, S35-S36 (2009).
116. Robaeys G, Bielen R, Azar DG et al. Global genotype distribution of hepatitis C viral infection among people who inject drugs. *J Hepatol.* 2016 Dec;65(6):1094-1103. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.042. Epub 2016 Aug 9.
117. Sarrazin C., Hezode Ch., Zeuzem S., et al. Antiviral strategies in hepatitis C virus infection // *J. Hepatol.* — 2012. — P. S88–S100.
118. Sezaki H. et al. Evaluation of the efficacy and safety to dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir in Japanese real-life settings. *AASLD 2015; Abs.* 1191
119. Sherman K.E. et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 365. — P. 1014–1024. Erratum in: — P. 1551.
120. Suda G. et al. Efficacy and safety of daclatasvir and asunaprevir combination therapy in chronic hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2016 Jul;51(7):733-40.
121. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014;370(3):211-21
122. Tong, X. et al. Preclinical Characterization of the Antiviral Activity of SCH 900518 (Narlaprevir), a Novel Mechanism-Based Inhibitor of Hepatitis C Virus NS3 Protease. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010, 54, 2365-2370.
123. Toyoda H. et al. Safety and efficacy of dual direct-acting antiviral therapy (daclatasvir and asunaprevir) for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients on hemodialysis. *J Gastroenterol.* 2016 Jul;51(7):741-7
124. Vierling, J. et al. Once daily Narlaprevir (NVR; SCH 900518) and Ritonavir (RTV) in combination with peginterferon alfa-2b/ribavirin (PR) for 12 weeks plus 12 weeks PR in treatment-naïve patients with HCV genotype 1 (G1): SVR results from NEXT-1, a phase 2 study. *Hepatology* 2011, 54, 1439A.
125. Waldenström J, Färkkilä M, Rembeck K, Norkrans G, Langeland N, Mørch K, Pedersen C, Rauning Buh M, Nieminen U, Nuutinen H, Alsiö Å, Holmström L, Jungnelius R, Lund K, Rubensson A, Torell E, Westin J, Lagging M. Short interferon and ribavirin treatment for HCV genotype 2 or 3 infection: NORDynamIC trial and real-life experience. *Scand J Gastroenterol.*, 2016, Mar;51(3):337-43. doi: 10.3109/00365521.2015.1087588.
126. Wetzel T.M. et al. Daclatasvir Plus Sofosbuvir With or Without Ribavirin for Treatment of Chronic HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease: Results of a European Compassionate Use Programme. *EASL 2016; Poster SAT 275.*
127. World Health Assembly (Sixty-ninth, May 2016) <http://www.who.int/mediacentre/events/2016/wha69/en/>
128. Zarski J.P., Sturm N., Guechot J. et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: the ANRS HCEP-23 study. *J. Hepatol.* — 2012. — Vol. 56, N 1. — P. 55–62.
129. Znoyko O., Maevskaya M., Klimova E., et al. Early virologic response (EVR) in treatment-naïve mono-infected chronic hepatitis C (CHC) patients treated with cepeginterferon-alfa-2b (cepeg-ifna-2b) plus ribavirin. *Journal of Hepatology* Vol. 58 Supplement 1, Pages S348-S349.
130. Znoyko O., Mayevskaya M.V., Klimova E., et al. Rapid and early virologic response to cepeginterferon-alfa-2b in combination with ribavirine in treatment-naïve patients with chronic HCV *Hepatology* October 2012 Volume 56, №4 (suppl), p. 586A.
131. Zuckerman E., Ashkenasi E., Kovalev Y. et al. The real-world Israeli experience of treating chronic hepatitis C, genotype 1 patients with advanced fibrosis with paritaprevir/ritonavir/ombitasvir, dasabuvir with or without ribavirin: a large multi-center study. *M. et al. Daclatasvir Plus Sofosbuvir With or Without Ribavirin for Treatment of Chronic HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease: Results of a European Compassionate Use Programme. EASL 2016; Poster SAT 275.*
132. <http://www.hep-druginteractions.org/>