

18

Министерство здравоохранения Кыргызской Республики  
Кыргызская государственная медицинская академия имени  
И.К.Ахунбаева

Кыргызско-Российский Славянский Университет  
Кыргызский государственный медицинский институт  
переподготовки и повышения квалификации



КОПИЯ ВЕРНА  
Учёный секретарь  
Учёного совета КРСУ  
Абрамов Б.В.

**КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО  
ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И  
ПРОФИЛАКТИКЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С  
В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

Бишкек – 2014

- Создание мультидисциплинарной группы позволило включить в процесс разработки рекомендаций все заинтересованные стороны и рассмотреть проблему с разных точек зрения.
- Создание мультидисциплинарной группы позволило исключить личную заинтересованность разработчиков. Разработчики клинического руководства подписали Декларацию о конфликте интересов.
- В состав мультидисциплинарной группы, кроме руководителей проекта, вошли врачи различных специальностей, эксперты по созданию клинических протоколов, а также группа технической поддержки.

#### Руководители группы

<b>Ешходжаева А.С.</b>	Начальник Управления организации медицинской помощи Министерства здравоохранения Кыргызской Республики
<b>Кутманова А.З.</b>	Заведующая кафедрой инфекционных болезней КГМА, д.м.н., профессор

Руководители обеспечивали эффективную работу группы и координацию взаимодействия между членами авторского коллектива.

#### Ответственные исполнители

<b>Тобокалова С.Т.</b>	КГМИПиПК, зав. каф. инфекционных болезней, д.м.н., проф.
<b>Зурдинова А.А.</b>	КРСУ, зав. каф. базисной и клинической фармакологии, к.м.н., доцент
<b>Джолбунова З.К.</b>	КГМА, доцент кафедры детских инфекционных болезней, к.м.н.
<b>Суранбаева Г.С.</b>	НПО «Профилактическая медицина», старший научный сотрудник, д.м.н.

Ответственные исполнители осуществляли систематизированный поиск литературы, критическую оценку информации, обобщение данных и составление предварительного и основного текстов руководства.

#### Медицинские консультанты:

Инфекционные болезни	<b>Кадырова Р.М.</b> – КГМА, зав. каф. Детских инфекционных болезней, д.м.н., профессор
Внутренние болезни:	<b>Умарова С.И.</b> - КРСУ, доцент кафедры терапевтических дисциплин №1, к.м.н.
Клиническая фармакология:	<b>Зурдинов А.З.</b> - член-корр. НАН КР, д.м.н., профессор
Лабораторная диагностика	<b>Усманов Р.К.</b> - Республиканский центр по контролю вирусных гепатитов, руководитель, д.м.н., профессор <b>Кучук Т.Э.</b> - к.м.н., руководитель Республиканского научно-практического центра контроля качества лабораторной диагностики инфекционных болезней НПО «ПМ»
Средний медицинский персонал	<b>Дооткулова А.</b> – РКИБ, старшая медицинская сестра отделения №10
Пациенты	

## СОДЕРЖАНИЕ

Содержание	3
Список сокращений	4
Введение	5-6
Состав рабочей мультидисциплинарной группы	6-8
Стратегия поиска информации	8-12
Цели и задачи руководства	13
Целевая группа руководства	13
Определения терминов, используемых в данном руководстве	13-14
Шкала уровней доказательности и градации рекомендаций	15
Определение, этиология и характеристики возбудителя вирусного гепатита С	16-19
Диагностические критерии вирусного гепатита С	20-39
• Клинические критерии	20-21
• Лабораторная диагностика	21-33
• Инструментальная диагностика	33-39
Осложнения вирусного гепатита С	40
Дифференциальная диагностика вирусного гепатита С	40-41
Первичная и вторичная профилактика вирусного гепатита С	41-43
Лечение вирусного гепатита С	43-46
Мониторинг лечения	46-53
Лечение осложнений вирусного гепатита С	54
<b>Острый вирусный гепатит С</b>	
Определение и классификация острого вирусного гепатита С	55
Диагностические критерии острого вирусного гепатита С	55-57
Лечение острого вирусного гепатита С	57-58
<b>Хронический вирусный гепатит С</b>	
Определение и классификация хронического вирусного гепатита С	59
Диагностические критерии хронического вирусного гепатита С	59-62
Лечение хронического вирусного гепатита С	62-67
Факторы, влияющие на эффективность лечения	67-74
Мониторинг лечения	74-77
Список литературы	78-83
Приложение 1: Памятка для больного о питании	84-92
Приложение 2: Фармакологический справочник противовирусных средств	93-109
Приложение 3: Памятка для больного о гепатите С	110-117

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АСТ	- аспартатаминотрансфераза
анти-ВГС (anti-HCV)	- антитела к вирусу гепатита С
анти-HCV IgG	- антитела класса G к вирусному гепатиту С
анти-HCV core IgM	- антитела класса М к ядерным белкам вирусного гепатита С
анти-HCV core IgG	- антитела класса G к ядерным белкам вирусного гепатита С
анти-HCV NS	-антитела к неструктурным белкам вирусного гепатита С
БВО	-быстрый вирусологический ответ
ВААРТ	- антиретровирусная терапия
ВГС	- вирусный гепатит С
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ГЦК	- гепатоцеллюлярная карцинома
ИФА (ELISA-test)	- иммуноферментный анализ
ИНФ-а	- интерферон альфа
ЛДГ	- лактатдегидрогеназа
МВО	-медленный вирусологический ответ
ОПЭ	- острая печеночная энцефалопатия
ПЦР	- полимеразно-цепная реакция
РВО	-ранний вирусологический ответ
РНК-HCV	- РНК вируса гепатита С
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
УЗИ	- ультразвуковое исследование
УВО	-устойчивый вирусологический ответ
ФТП	- функциональные тесты печени
ЩФ	- щелочная фосфатаза

## ВВЕДЕНИЕ

### Обоснование приоритетности проблемы

Вирусный гепатит С (ВГС) в настоящее время представляет серьезнейшую медико-биологическую и социальную проблему для всего человечества. По последним оценочным данным, более 185 миллионов человек в мире инфицированы вирусом гепатита С (ВГС), из которых около 350 000 умирают каждый год. Примерно у трети хронически инфицированных людей, по прогнозам, развивается цирроз печени или гепатоцеллюлярная карцинома. Несмотря на высокую распространенность заболевания, большинство людей, инфицированных вирусом, не знают о своей инфекции. Но в то же время, для многих людей, у кого диагностировано заболевание, лечение остается недоступным. В настоящее время доступны несколько лекарственных препаратов для лечения ВГС, и процент излечения пациентов постоянно повышается с введением новых лекарств.

### Основные факты [1]:

- Наиболее распространенным путем передачи является инъекционное потребление наркотиков.
- Острый гепатит С в 55% - 85% случаев переходит в хроническую форму.
- В большинстве случаев инфекция протекает бессимптомно.
- С целью эрадикации вирусемии лечение обычно проводят пегилированным интерфероном и рибавирином. Тройная терапия гепатита С пегилированным интерфероном, рибавирином и ингибиторами протеазы должна предлагаться для пациентов с генотипом 1.
- Отдаленные осложнения включают цирроз печени или гепатоцеллюлярную карциному.

Примерно 185 миллионов человек (т.е. 2,35% населения Земли) хронически инфицированы HCV [2, 91], в среднем 350 000 ежегодно умирают от данной инфекции. При этом у 1/3 больных ХВГС развивается цирроз печени или гепатоцеллюлярная карцинома. Распространенность ВГС по Азиатско-Тихоокеанской части составляет 1,4% (2,4 млн человек), Центральной Азии – 3,8% (2,9 млн), Восточной Азии – 3,7% (более 50 млн), Южной Азии – 3,4% (более 50 млн), Юго-Восточной Азии – 2% (более 11 млн), Австралии – 2,7% (0,6 млн), Карибский бассейн – 2,1% (0,7 млн), Центральной Европе – 2,4% (2,9 млн), Восточной Европе – 2,9% (более 6,2 млн), Западной Европе – 2,4% (более 10 млн) [3, 4, 5, 6, 91].

Например, в Шотландии распространенность инфекции колеблется между группами населения, начиная от 50% среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) и менее 0,04% среди доноров крови [7]. У 80% инфицированных пациентов ВГС развивается хронический гепатит [8]. ВГС медленно прогрессирует в течение многих лет. У 5-15 % пациентов хронический гепатит может прогрессировать в цирроз печени в течение 20 лет [9]. У 4-9% пациентов с циррозом развивается печеночная недостаточность, и у 2-5% развивается гепатоцеллюлярная карцинома [10].

Определены семь генотипов HCV, обозначаемые от 1-го до 7-го, и большое число субтипов вируса [11]. Генотипы различаются между собой в 30% нуклеотидной последовательности, субтипы (обозначаемые строчными буквами) - в 20%. Генотип 1 является наиболее распространенным по всему миру, при этом в Европе преимущественно встречается субтип 1b, а в США - 1a. Генотип 3a широко распространен в Европе, среди ПИН чаще встречается генотип 4. В отдельных Средиземноморских регионах генотип 2 определяется с высокой частотой, генотипы 5 и 6 являются редкими в Европе [12]. Новый генотип 7, был обнаружен у пациентов из Канады и Бельгии с предполагаемым их инфицированием в Центральной Африке [13]. Идентификация генотипов и субтипов HCV представляет не только эпидемиологический интерес, но и определяет схему

противовирусной терапии, включая риск селекции лекарственно-устойчивых вариантов в процессе терапии.

До 1990-х годов основные пути инфицирования ВГС были связаны с гемотрансфузиями, инъекциями (с использованием “многоразового” инструментария) и внутривенным потреблением наркотиков. В целом, считается, что с этими путями заражения связаны около 70% случаев хронической инфекции в развитых странах. Однако, в настоящее время, скрининг препаратов крови на ВГС методами иммуноферментного анализа и тестирования на нуклеиновые кислоты позволил практически устранить случаи посттрансфузионного гепатита С. Так же, в развитых странах редкими являются случаи инфицирования ВГС при инвазивных медицинских процедурах. Распространение инфекции среди ПИН (чему способствует использование общих шприцев, неблагополучные жилищные условия, потребление кокаина, пребывание в заключении) в настоящее время считается основной причиной заболеваемости в развитых странах. Прочие инвазивные вмешательства, такие как нанесение татуировок или акупунктура небезопасным инструментарием, также могут приводить к инфицированию ВГС. Риск перинатального или гетеросексуального инфицирования является низким, в то же время гомосексуальная активность мужчин приобрела существенную роль в распространении инфекции в Западных странах [13]. С другой стороны, в странах с ограниченными ресурсами наблюдается совершенно иная ситуация, когда широкое применение небезопасного медицинского инструментария, по-прежнему, остается основной причиной распространения ВГС-инфекции.

В Кыргызской Республике по данным РМИЦ за 2009-2011 г. было официально зарегистрировано 120, 123 и 110 случаев соответственно [14].

Несмотря на высокую распространенность заболевания, большинство инфицированных людей не знают о своем инфицировании. Для многих кому выставлен диагноз, лечение остается недоступным. Лечение является успешным для большинства пролеченных пациентов, и успехи лечения среди пациентов в странах с низким и средним уровнем дохода аналогичны странам с высоким уровнем [91].

Гепатит С отличается от других хронических вирусных инфекций, особенно ВИЧ-инфекции, в том, что она может быть излечена. Несколько лекарственных средств для лечения ВГС и разработка новых препаратов улучшили показатели эффективности лечения. Новые соединения могут вылечить более 90% инфицированных лиц, а также эффективны против генотипов, которые ранее было трудно лечить. В настоящее время при лечении ВГС используют пегилированные интерфероны и стандартные интерфероны альфа, рибавирин, ингибиторы протеаз – боцепревир, телапревир и семипревир, и ингибиторы нуклеотидной полимеразы NS5B – софосбувир (данные препараты в Кыргызской Республике отсутствуют).

Всё вышесказанное подтверждает необходимость создания руководства, которое смогло бы улучшить качество медицинской помощи пациентам с вирусным гепатитом С. До начала работы по созданию клинического руководства по ВГС в Кыргызской Республике не существовало подобного руководства, которое бы учитывало не только лучший мировой опыт и научные достижения в области диагностики, лечения и профилактики вирусных гепатитов, но и особенности работы различных уровней здравоохранения республики.

### **СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО СОЗДАНИЮ РУКОВОДСТВА**

Для создания клинического руководства по диагностике, лечению и профилактике вирусных гепатитов на всех уровнях оказания медицинской помощи была создана мультидисциплинарная рабочая группа. Это было обусловлено следующими причинами:

- Вирусный гепатит С – вирусное заболевание с парентеральным механизмом заражения, протекающее с преобладанием безжелтушных форм гепатита и склонное к хронизации.

- Создание мультидисциплинарной группы позволило включить в процесс разработки рекомендаций все заинтересованные стороны и рассмотреть проблему с разных точек зрения.
- Создание мультидисциплинарной группы позволило исключить личную заинтересованность разработчиков. Разработчики клинического руководства подписали Декларацию о конфликте интересов.
- В состав мультидисциплинарной группы, кроме руководителей проекта, вошли врачи различных специальностей, эксперты по созданию клинических протоколов, а также группа технической поддержки.

### Руководители группы

<b>Ешходжаева А.С.</b>	Начальник Управления организации медицинской помощи Министерства здравоохранения Кыргызской Республики
<b>Кутманова А.З.</b>	Заведующая кафедрой инфекционных болезней КГМА, д.м.н., профессор

Руководители обеспечивали эффективную работу группы и координацию взаимодействия между членами авторского коллектива.

### Ответственные исполнители

Тобокалова С.Т.	КГМИПиПК, зав. каф. инфекционных болезней, д.м.н., проф.
Зурдинова А.А.	КРСУ, зав. каф. базисной и клинической фармакологии, к.м.н., доцент
Джолбунова З.К.	КГМА, доцент кафедры детских инфекционных болезней, к.м.н.
Суранбаева Г.С.	НПО «Профилактическая медицина», старший научный сотрудник, д.м.н.

Ответственные исполнители осуществляли систематизированный поиск литературы, критическую оценку информации, обобщение данных и составление предварительного и основного текстов руководства.

### Медицинские консультанты:

Инфекционные болезни	<b>Кадырова Р.М.</b> – КГМА, зав. каф. Детских инфекционных болезней, д.м.н., профессор
Внутренние болезни:	<b>Умарова С.И.</b> - КРСУ, доцент кафедры терапевтических дисциплин №1, к.м.н.
Клиническая фармакология:	<b>Зурдинов А.З.</b> - член-корр. НАН КР, д.м.н., профессор
Лабораторная диагностика	<b>Усманов Р.К.</b> - Республиканский центр по контролю вирусных гепатитов, руководитель, д.м.н., профессор <b>Кучук Т.Э.</b> - к.м.н., руководитель Республиканского научно-практического центра контроля качества лабораторной диагностики инфекционных болезней НПО «ПМ»
Средний медицинский персонал	<b>Дооткулова А.</b> – РКИБ, старшая медицинская сестра отделения №10
Пациенты	

В эту группу вошли представители специальностей, наиболее часто встречающиеся в повседневной практике с вирусными гепатитами. Они были приглашены из ведущих медицинских учреждений Кыргызской Республики. Приглашение медицинских консультантов в состав разработчиков позволило обсудить достоверность отдельных рекомендаций, для которых не было найдено доказательств, а также вопросы применимости руководства в лечебно-профилактических организациях всех уровней здравоохранения Кыргызской Республики.

Протоколы согласительных заседаний мультидисциплинарной рабочей группы по разработке клинического руководства велись на базе кафедры инфекционных болезней КГМА. Все члены группы подписали декларацию о конфликте интересов.

### **Процесс утверждения клинического руководства**

В марте 2014 г. клиническое руководство было апробировано на Конгрессе Ассоциации гастроэнтерологов и хирургов Кыргызской Республики. В процессе апробации клинического руководства были получены комментарии и замечания по форме изложения руководства, которые были учтены при его доработке.

#### **Рецензенты:**

<b>Шухов В.С.</b>	д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГОУ ВПО «Московского государственного медико-стоматологического университета Росздрава»
<b>Доскожаева С.Т.</b>	д.м.н., профессор, зав.кафедрой инфекционных болезней АГИУВ, г.Алматы, Республика Казахстан
<b>Тё В.Е.</b>	КГМА, доцент, к.м.н.
<b>Камбаралиева Б.</b>	Клинический фармаколог, эксперт по рациональному использованию лекарственных средств ВОЗ
<b>Брайен Дегнан</b>	Специалист семейной медицины Института технологий и языков в Кыргызстане

#### **Методологическая экспертная поддержка**

**Барыктабасова Б.К.** К.м.н., консультант МЗ КР по вопросам доказательной медицины и методологии разработки клинических руководств и протоколов

### **СТРАТЕГИЯ ПОИСКА ИНФОРМАЦИИ**

В связи с актуальностью проблемы на сегодняшний день в мире существует большое количество разнообразных клинических руководств, консенсусов, стандартов и пр., посвященных диагностике, лечению и профилактике вирусного гепатита С.

Нашей рабочей группой было принято решение о создании клинического руководства по диагностике, лечению и профилактике вирусного гепатита С путем адаптирования для всех уровней здравоохранения Кыргызской Республики уже существующих международных руководств высокого методологического качества, основанных на принципах доказательной медицины.

### **ОПИСАНИЕ ПРОЦЕССА ПОИСКА И ОЦЕНКИ СУЩЕСТВУЮЩИХ КЛИНИЧЕСКИХ РУКОВОДСТВ И ДРУГИХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ ПО ВИРУСНОМУ ГЕПАТИТУ С**



Поиск клинических руководств по вирусному гепатиту С осуществлялся в международных электронных базах данных в сети Интернет.

**Найденные электронные базы данных по клиническим руководствам и практическим рекомендациям**

Страна и название ресурса	Интернет-адрес
<i><b>Международная ассоциация</b></i>	
Guidelines International Network (G-I-N)	<a href="http://www.g-i-n.net">http://www.g-i-n.net</a>
Kidney Disease: Improving Global Outcomes	<a href="http://www.kdigo.org/publications.php">http://www.kdigo.org/publications.php</a>
<i><b>Соединенные Штаты Америки</b></i>	
US National Guideline Clearinghouse (NGC)	<a href="http://www.guideline.gov">http://www.guideline.gov</a>
American Medical Association	<a href="http://www.ama-assn.org">http://www.ama-assn.org</a>
Centers for Disease Control and Prevention	<a href="http://www.cdc.gov/std/treatment">http://www.cdc.gov/std/treatment</a>
American Association for the Study of Liver Disease	<a href="http://www.aasld.org/practiceguidelines">http://www.aasld.org/practiceguidelines</a>
US Preventive Services Task Force	<a href="http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspshepc.htm">http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspshepc.htm</a>
National Institutes of Health (US)	<a href="http://consensus.nih.gov/historical.htm">http://consensus.nih.gov/historical.htm</a>
American College of Obstetricians and Gynecologists	<a href="http://access.acog.org/eweb/DinamicPage.aspx">http://access.acog.org/eweb/DinamicPage.aspx</a>
American Gastroenterological Association Institute	<a href="http://www.gastro.org/practice/practice-resource-library/liver-biliary">http://www.gastro.org/practice/practice-resource-library/liver-biliary</a>
<i><b>Канада</b></i>	
Canadian Medical Association (CMA)	<a href="http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp">http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp</a>
Health Canada – Population and Public Health Branch (PPHB)	<a href="http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgsp/dpg_e.html">http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgsp/dpg_e.html</a>
<i><b>Великобритания</b></i>	
National Institute for Clinical Excellence (NICE)	<a href="http://www.nice.org.uk">http://www.nice.org.uk</a> <a href="http://guidance.nice.org.uk/TA200">http://guidance.nice.org.uk/TA200</a>
PRODIGY Clinical Guidance	<a href="http://www.cks.library.nhs.uk">http://www.cks.library.nhs.uk</a>
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	<a href="http://www.sign.ac.uk/guidelines/published">http://www.sign.ac.uk/guidelines/published</a>
eGuidelines	<a href="http://www.eguidelines.co.uk">http://www.eguidelines.co.uk</a>
National electronic Library for Health	<a href="http://www.nelh.nhs.uk/guidelinesfinder">http://www.nelh.nhs.uk/guidelinesfinder</a>
British Liver Trust	<a href="http://www.britishlivertrust.org.uk">www.britishlivertrust.org.uk</a>
British Association for Sexual Health and HIV	<a href="http://www.bash.org/guidelines">http://www.bash.org/guidelines</a>
British HIV Association	<a href="http://www.bhiva.org/Guidelines.aspx">http://www.bhiva.org/Guidelines.aspx</a>
<i><b>Германия</b></i>	
German Guideline Information Service (GERGIS)	<a href="http://www.leitlinien.de/english/english/view;">http://www.leitlinien.de/english/english/view;</a>
<i><b>Австралия</b></i>	

American National Health and Medical Research Council (NHMRC)	<a href="http://www.health.gov.au/hfs/nhmrc/publicat/cp-home.htm">http://www.health.gov.au/hfs/nhmrc/publicat/cp-home.htm</a>
<b>Новая Зеландия</b>	
New Zealand Guidelines Group (NZGG)	<a href="http://www.nzgg.org.nz/library.cfm">http://www.nzgg.org.nz/library.cfm</a>
<b>Европа</b>	
European Association for the Study of the Liver	<a href="http://www.easl.eu/clinical_practice_guideline">http://www.easl.eu/clinical_practice_guideline</a>
Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme	<a href="http://www.hta.ac.uk/project/htapubs.asp">http://www.hta.ac.uk/project/htapubs.asp</a>
<b>Россия</b>	
Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины (ОСДМ)	<a href="http://www.osdm.org">http://www.osdm.org</a>
Смоленский государственный институт по антибактериальной терапии	<a href="http://www.antibiotic.ru">www.antibiotic.ru</a>
<b>По лекарственным средствам</b>	
The Global Drug Database	<a href="http://www.globaldrugdatabase.com">www.globaldrugdatabase.com</a>
British National Formulary	<a href="http://www.bnf.org">www.bnf.org</a>

#### **Дополнительные источники и способы поиска клинических руководств и доказательств**

Поиск клинических руководств, а также результатов мета-анализов, систематических обзоров, РКИ и т.д. по диагностике, лечению и профилактике вирусного гепатита С проводился в Кохрейновской библиотеке, в базе медицинских данных «Медлайн» (*MEDLINE*), а также с использованием англоязычных (*Yahoo, AltaVista, Google, DoctorGuide*) и русскоязычных (*Yandex, Rambler*) поисковых операторов (search engines) с использованием ключевых слов.

#### **Ключевые поисковые слова**

В MEDLINE проведен поиск для гепатита С – с 2003 по 2013 годы. С применением MeSH вводили термин гепатит С “hepatitis C”. Использовали также следующие подзаголовки: осложнения (Complication), лекарственная терапия (drug therapy), диагностика (diagnosis), эпидемиология (epidemiology), этиология (etiology), смертность (mortality), профилактика и контроль (prevention and control), лечение (therapy), пути передачи (transmission), вирусология (virology). Поиск был лимитирован при всех случаях словом «человеческий (human)». Для лекарственной терапии, профилактики и контроля, лечения поиск был ограничен рандомизированными клиническими исследованиями (controlled clinical trials), клиническими исследованиями (clinical trials) или обзорами (reviews). При поиске также использовали комбинацию слов. При поиске лекарственных средств, применяемых для лечения вирусных гепатитов, вводили название препаратов и опирались на рандомизированные клинические исследования.

Критериями включения были:

- Доказательство из РКИ, и при недостатке исследований использовали другие окончательные научные методы.
- Рекомендации, основанные на РКИ или других научных доказательствах и согласно градации.
- Не вредные ожидания.

Предпочтение публикаций для финального чернового руководства основывались на вебсайте SIGN, CKS, NICE, BMJ, WHO и в течение 2003-2013 гг. по этим данным проводили обзор. По черновому варианту были получены комментарии специалистов. Обновление данного руководства предполагается через 3 года.

### Критерии включения/исключения публикаций

В связи с тем, что изначально рабочая группа провела четкие ограничения по вопросам, которые необходимо было включать в клиническое руководство, в качестве опорных клинических руководств нами выбраны только те, которые были выполнены с применением принципов доказательной медицины, с учетом градации рекомендаций и уровнями доказательств (А, В, С, D) и посвященные диагностике, лечению и профилактике вирусного гепатита С на всех уровнях здравоохранения.

Были установлены языковые ограничения, так как рабочая группа имела возможность изучать источники литературы только на английском и русском языках.

### Оценка найденных клинических рекомендаций и доказательств

В результате проведенного поиска было найдено 6 клинических руководств по диагностике, лечению и профилактике вирусных гепатитов, которые содержали необходимую информацию, соответствующую задаче рабочей группы (см. табл. Характеристика отобранных клинических руководств).

### Характеристика отобранных клинических руководств

	Название руководства	Качество	Новизна	Применимость	Варианты действий
1.	Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. – МЗ РФ, 2013. - №24-2/10/2-1380	+	+	+	Диагностика, лечение взрослых пациентов с гепатитом С
2.	Hepatitis C. – BMJ Monograph. - 2014	+	+	+	Определение, эпидемиология, этиология, диагностика, лечение, профилактика гепатита С
3.	Management of hepatitis C. – SIGN 133. – July, 2013	+	+	+	Ключевые рекомендации по гепатиту С
4.	Hepatitis C – Management, 2011 <a href="http://www.cks.library.uk">www.cks.library.uk</a>	+	-	+	Ведение пациентов с гепатитом С
5.	EASL ClinicalPractice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. - 2014	-	+	+	Ведение и лечение больных гепатитом С
6.	Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С. – Методические рекомендации. – Москва, 2010. ( <a href="http://www.gastro-j.ru">www.gastro-j.ru</a> )	-	-	+	Поиск обновленных руководств
7.	GUIDELINES FOR THE SCREENING, CARE AND TREATMENT OF	-	+	+	Скрининг и помощь при

	PERSONS WITH HEPATITIS C INFECTION. – WHO. – April, 2014				гепатите С
--	--	--	--	--	------------

### Декларация конфликта интересов

Перед началом работы в проекте по созданию данного клинического руководства, а также на рабочем совещании согласительной комиссии, проведённом 10 ноября 2012 г., все члены рабочей группы дали согласие сообщить в письменной форме о наличии финансовых взаимоотношений с фармацевтическими компаниями. Никто из членов авторского коллектива не имел коммерческой заинтересованности или другого конфликта интересов с фармацевтическими компаниями или другими организациями, производящими продукцию для диагностики, лечения и профилактики вирусных гепатитов.

### ШКАЛА УРОВНЕЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ И ГРАДАЦИИ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Все основные рекомендации в данном руководстве имеют свою градацию, которая обозначается латинской буквой от А до D (SIGN-50), данная система градаций была обсуждена и принята на круглом столе с участием МЗ КР, международных организаций и представителей профессиональных медицинских ассоциаций (ПМА), и согласно утвержденной Приказом МЗ КР №253 «Методологии разработки клинических руководств, основанных на доказательной медицине» (30.05.2008 г.) [15]. При этом каждой градации соответствует определённый уровень доказательности данных, и это значит, что рекомендации основывались на данных исследований, которые имеют различную степень достоверности. Чем выше градация рекомендации, тем выше достоверность исследований, на которой она основана. Ниже приведена шкала, которая описывает различные уровни градации рекомендаций, включённых в данное руководство.

<b>А</b>	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
<b>В</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или</li> <li>• Высококачественное (++) когортное или исследование случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или</li> <li>• РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.</li> </ul>
<b>С</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или</li> <li>• РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию</li> </ul>

<b>D</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Описания серии случаев ИЛИ</li><li>• Неконтролируемое исследование ИЛИ</li><li>• Мнение экспертов</li><li>• Рекомендации, основанные на клиническом опыте членов мультидисциплинарной группы</li></ul>
----------	--

## ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ РУКОВОДСТВА

**ЦЕЛЬ** - создание единых подходов к диагностике, лечению и профилактике вирусного гепатита С на всех уровнях здравоохранения, основанного на принципах доказательной медицины.

### Задачи руководства

- Разработать единые подходы к диагностике, лечению и профилактике вирусного гепатита С, основанные на принципах доказательной медицины.
- Оказать помощь врачам и медицинским работникам в проведении диагностики, выявления и лечения пациентов вирусным гепатитом С.
- Предоставить наиболее предпочтительные подходы к лечению, которые должны быть достаточно гибкими, и применяться с учетом индивидуальных особенностей и интересов пациентов.

## ЦЕЛЕВАЯ ГРУППА РУКОВОДСТВА

Клиническое руководство по диагностике, лечению и профилактике вирусного гепатита С рекомендуется использовать для оказания медицинской помощи пациентам вирусным гепатитом С.

Руководство разработано для медицинских специалистов всех специальностей.

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕРМИНОВ

**Аминотрансферазы, Трансаминазы (АЛТ, АСТ)** - ферменты класса трансфераз, катализируемые ими реакции осуществляют связь между белковым и углеводным обменом.

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

**Вирусный гепатит С** – инфекционное заболевание, вызываемое вирусом гепатита С парентеральным механизмом заражения, протекающее с преимущественным поражением печени, преобладанием безжелтушных форм и склонностью к хронизации.

**Вирусемия, Виремия** (наличие вируса) - состояние, при котором вирусы находятся в крови.

**Вирусная нагрузка** - показатель, определяемый при анализе крови методом ПЦР. Измеряется количеством копий в одном миллилитре крови или в Международных Единицах (МЕ).

**Вирусологический прорыв** – повторное появление РНК ВГС в крови после достижения вирусологического ответа в любое время в процессе противовирусной терапии.

**Гепатотропные вирусы** – разнородная группа вирусов, объединенных по способности поражать преимущественно печень, к ней относятся вирусы гепатита А, В, С, D, E.

**ИФА** – иммуноферментный анализ, определяют специфические антитела к возбудителям гепатитов.

**Интерфероны** - группа низкомолекулярных гликопротеидов, вырабатываемых клетками человека или животных в ответ на вирусную инфекцию или под действием различных индукторов (например, двухцепочечной РНК, инактивированных вирусов и др.) и обладающих противовирусным действием.

**Иммуноглобулины** - белки, обладающие активностью антител. Содержатся в плазме (сыворотке) крови. Синтезируются лимфатическими клетками и участвуют в создании иммунитета.

**Инкубационный период** - скрытый период от момента внедрения в организм возбудителя до появления первых признаков инфекционного заболевания. При ряде заболеваний больные заразны уже в конце инкубационного периода.

**Маркеры инфицирования** — (антигены, антитела и нуклеиновые кислоты вирусов), выявление которых позволяет установить этиологию вирусного гепатита и/или присутствие вируса, характеризовать течение инфекции, прогнозировать ее исход, оценить эффективность лечения, судить о предыдущей встрече с вирусом, вызывающим гепатит, и поствакцинальном иммунитете.

**Медленный вирусологический ответ (МВО)** – снижение уровня РНК ВГС в крови на 2 log<sub>10</sub> (в 100 раз) ниже исходного уровня после 12-й недели терапии, но отрицательный тест на РНК ВГС через 24 недели лечения, что сохраняется до окончания терапии.

**Мезенхимально-воспалительный синдром** – характеризуется гипергаммаглобулинемией, повышением показателей белково-осадочных проб, увеличением СОЭ, появлением в крови продуктов деградации соединительной ткани (С-реактивный белок, серомукоид и др.).

**Отсутствие ответа на лечение** - после 12-й недели терапии уровень РНК ВГС снизился менее чем на 2 Log<sub>10</sub> МЕ/мл (менее, чем в 100 раз) от исходного уровня.

**Парентеральный механизм** – основным фактором передачи инфекции является контаминированная кровь. Гемоконтактный механизм реализуется естественным и искусственным путями. К естественным путям заражения относят половой и вертикальный. Искусственные пути передачи: переливание крови и ее компонентов, при проведении лечебно-диагностических манипуляций с использованием недостаточно простерилизованных инструментов многоразового использования, загрязненных кровью, а также при пользовании общими бритвенными приборами, ножницами, зубными щетками, контаминированных кровью больного.

**Противовирусная терапия** – эрадикация вирусов гепатита с применением противовирусных средств.

**ПЦР** – полимеразно-цепная реакция, определяют генетический материал вирусов: РНК вируса гепатита С.

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

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

**Синдром цитолиза** – нарушение целостности гепатоцитов.

**Синдром холестаза** – нарушение экскреторной функции печени.

**Трансферазы** - класс ферментов, посредством которых в живых клетках осуществляются различные процессы - биосинтез белков, нуклеиновых кислот и др. Их уровень меняется при различных заболеваниях, определяется при биохимическом исследовании крови. Различают аланиновую (АЛТ) и аспарагиновую (АСТ) трансферазы.

**Устойчивый вирусологический ответ (УВО)** – неопределяемый уровень РНК ВГС в крови через 24 недели после окончания терапии.

**Фаза репликации** – активная продукция вируса в гепатоцитах.

**Фаза интеграции** – встраивание вируса с геном гепатоцита без активной репродукции возбудителя.

**Цирроз печени** - хроническое прогрессирующее заболевание с признаками функциональной недостаточности печени и портальной гипертензии, т. е. нарушения гемодинамики в системе портальной вены.

**Частичный ответ** - уровень РНК ВГС снизился более чем на 2 log<sub>10</sub> МЕ/мл от исходного уровня после 12-й недели терапии, но РНК ВГС определяется и на 12-й, и на 24-й неделе терапии.

## ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вирусный гепатит С (ВГС) – инфекционное заболевание, вызываемое вирусом гепатита С парентеральным механизмом передачи, протекающее с преимущественным поражением печени, характеризующийся высокой частотой формирования хронических форм болезни (50–80%) и возможностью последующего развития у части больных цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

### Пути передачи:

- В большинстве случаев ВГС имеет парентеральное распространение при совместном использовании игл/шприцов среди потребителей инъекционных наркотиков, нарушении правил переливании крови или продуктов крови, гемодиализе почек, внутривенных инъекциях или использовании бритвенных приборов совместно с лицом инфицированным вирусом гепатита С [16, 17, 18, 19, 20, 28, 29].
- Половой путь передачи встречается в низком проценте (приблизительно от 0.2-2% до 1-11%), но этот показатель увеличивается в случае ко-инфекции с ВИЧ [21, 22, 23]. Есть также доказательство увеличения частоты инфекции среди женщин вовлеченных в оказание коммерческих секс услуг, заключенных, алкоголиков и при нанесении татуировок [24].
- Вертикальный путь передачи (от матери ребенку) также наблюдается в низком проценте (<5%), но частота увеличивается до 40%, если женщина инфицирована ВИЧ и ВГС [25, 26, 27].
- В 50% случаев доноры с ВС-инфекцией не признаются о наличии факторов риска [28].

### Факторы риска развития ВГС

Сильные факторы	
Внутривенное вливание лекарственных средств	У лиц, употребляющих инъекционные наркотики имеется высокий риск инфицирования [16, 91]. Заболеваемость среди ПИН во всем мире составляет 67%. Около 16 млн человек из 148 стран используют инъекционные наркотики, а 10 млн из них инфицированы ВГС.
Переливание крови	Переливание крови до проверки доноров крови являлся ведущим фактором инфицирования ВГС[28, 91]. Риск инфицирования ВГС зависит от частоты медицинских процедур (например, количество инъекций/человек/год) и уровня практики инфекционного контроля. Частые инъекции и низкий уровень контроля может привести к высокой заболеваемости ВГС в общей популяции.
Злоупотребление алкоголем	Повышается риск прогрессирования в цирроз
ВИЧ	Меньшая вероятность очистки от вируса и более склонны к прогрессированию болезни печени (особенно, если низкий уровень CD4 клеток). Высокий риск заражения, если не использовать барьерные методы контрацепции.
Слабые	
Гемодиализ	Распространенность ВГС среди пациентов на диализе выше, чем в здоровой популяции. Гемодиализ повышает риск заражения ВГС [29]
Медицинские	Контакт с анти-ВГС-позитивными пациентами через чрезожные



работники	контакты риск заражения повышается на 1,8% [16]. Небезопасное использование инъекций и процедур, как гемодиализ и переливание непроверенной крови. Между 8 и 12 млн инъекций в год 50% проводятся небезопасно, особенно в странах слабо- и среднеразвитых. По данным отчета ВОЗ по безопасности крови (2011): в 39 странах рутинно не проверяется на ВГС переливаемая кровь.
Татуировки	Татуировки, выполненные нестерильным инструментарием, с нарушением санитарных норм могут приводить к инфицированию ВГС [24]. Каждый второй, сделавший тату имеет высокий риск инфицирования ВГС по сравнению с группой без тату (odds ratio = 2.24, 95% CI 2.01,2.50)
Несколько половых партнеров	Риск передачи низкий [18]. Однако 15% случаев встречается при сексуальном контакте [19]
Инфицированные матери (для плода)	Риск перинатального ВГС около 4-8% [25, 26, 27]. Передача ВГС от матери плоду повышается, если матери являются ко-инфицированными ВИЧ-инфекцией или имеют высокий уровень РНК HCV [28]. Риск инфицирования ВГС у матерей с ВИЧ составляет 17-25%.
Мужчины	По сравнению с женщинами имеют меньшую вероятность очистки от вируса и более вероятно прогрессирование в цирроз [23, 24]. Риск передачи половым путем встречается у ВИЧ-инфицированных гетеросексуальных пар. У ВИЧ-неинфицированных риск низкий или отсутствует.
Интраназальное использование наркотиков	Неинъекционное потребление наркотиков (например, кокаин) связано с высоким риском инфицирования ВГС в связи с небезопасным (рискованным) поведением [91].
Другие	Пересадка костного мозга, косметологические процедуры, обрезание, пирсинг, скарификация

### **Эпидемиология.**

Вирусный гепатит С представляется эндемичным для большей части мира. Глобальная распространенность составляет около 3%, однако, есть значительные географические и временные различия по заболеваемости и распространенности инфекции и генотипов [17]. В Европе заболеваемость варьирует от 0,5% до 2% [18]. В США 4,1 млн людей (1,6%) инфицированы ВГС, из которых 3,2 млн (1,3%) имеют хроническую инфекцию [17, 19].

Вирус гепатита С может передаваться при любой чрескожной экспозиции, чаще всего среди потребителей инъекционных наркотиков. Реже распространяется через половой путь, перинатально, или после случайного контакта с кровью. Кровь и продукты крови не проверенные на ВГС могут быть источником инфекции. Однако около 10% людей с ВГС-инфекцией имеют не распознанный фактор риска [20].

Истинная распространенность вирусного гепатита С (HCV), вероятно, будет выше, потому что те, у которых развиваются новые инфекции обычно бессимптомные. Ожидается существенное увеличение численности больных с заболеваниями печени, и таким образом увеличивается бремя болезни в течение следующих двух столетий. Численность больных циррозом, связанных ВГС возрастет выше 30,5% в 2020 году, а заболеваемость гепатокарциномой возрастет к 2021-2024 годам [20].

В Кыргызстане ситуация по ВГС, по всей вероятности, соответствует мировой статистике, т.к. отсутствует официальная статистика по заболеваемости.

## **Этиология и характеристика возбудителя ВГС**

Вирус гепатита С (HCV) принадлежит к семейству флавовирусов. Нуклеокапсид содержит РНК вируса гепатита С. Нуклеокапсид сверху покрыт липидной оболочкой с утопленными в ней оболочечными белками, кодированными РНК ВГС. Геном вируса представлен однонитевой линейной молекулой РНК положительной полярности, протяженностью около 9600 нуклеотидов. Организация генома ВГС подобна другим флавовирусам. В нем выделяют две зоны, кодирующие структурные и неструктурные (функциональные) белки. Гены, кодирующие структурные белки, расположены у 5' области генома вируса, а неструктурные у 3' области. Ген ВГС имеет одну открытую рамку считывания (ОРС), единый полипептид (приблизительно в 3000 аминокислот), который под действием вирусных и клеточных протеаз нарезается на структурные и неструктурные белки.

К структурным белкам относят белки, кодируемые Core, E1 и E2 зонами РНК ВГС. Выявлено три формы С-белка ВГС: полноразмерная (p21) с молекулярной массой - 21 kD, усеченная (p19) и форма (p16), обнаруженная в ядрышках инфицированных гепатоцитов.

После острой инфекции почти у всех пациентов вырабатываются активные антитела и клеточно-опосредованный иммунный ответ, который не удается очистить от инфекции, но может способствовать прогрессивному повреждению печени.

Стойкая вирусемия сопровождается различной степенью печеночного воспаления и фиброза с течением времени. Последние исследования показывают, что 50% или более гепатоцитов могут быть инфицированы ВГС [30]. Персистирующая инфекция, по-видимому, вызвана слабым ответом CD4 + и CD8 + Т-клеток во время острой инфекции, которые не могут контролировать вирусную репликацию. Острая ВГС-инфекция характеризуется ко-инфекцией несколькими вирусными подтипами, представляющими весьма разнообразную генетическую вариабельность внутри пациента [31].

При установленной хронической инфекции, ВГС может не быть цитопатическим. Повреждение печени вероятно результат местных управляемых иммунных реакций, которые являются главным образом неспецифическими. Признаками местного воспаления является фиброгенез, при котором ключевую роль играют печеночные stellate клетки. Циррозу печени способствуют внешние факторы, такие как хроническое употребление алкоголя и случайно вирусные инфекции [30].

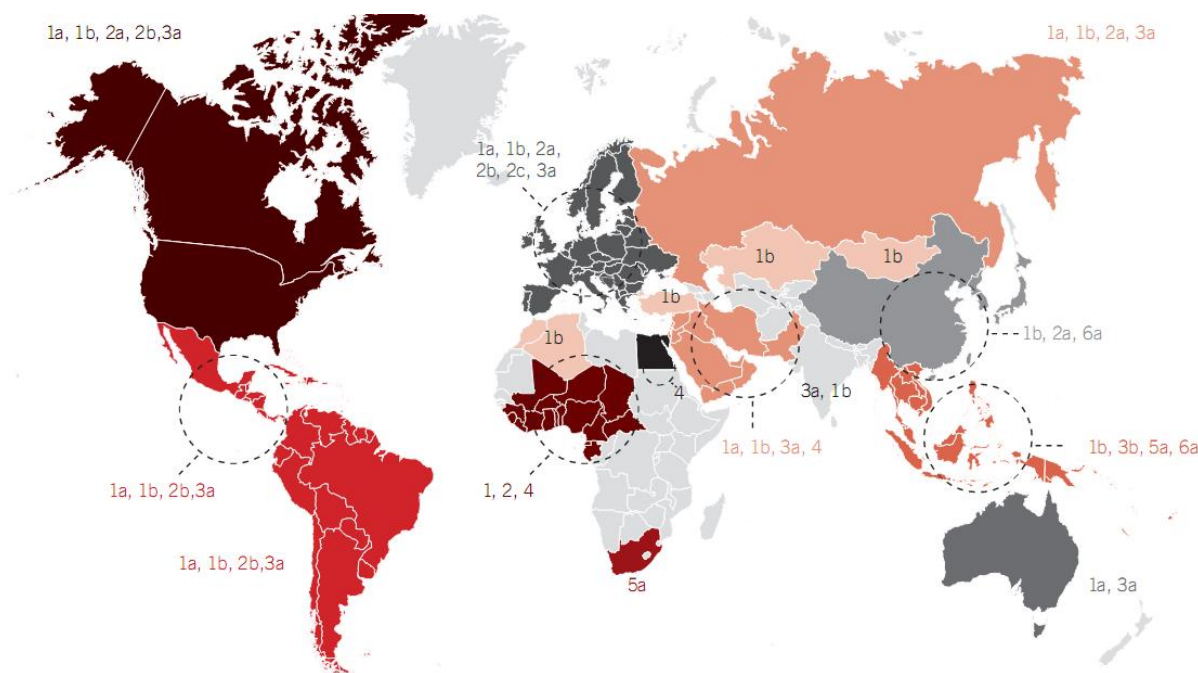
## **Классификация генотипов**

Имеется 7 генотипов и более 50 подтипов [1].

- В Японии, Северной Америке и Западной Европе встречаются генотипы 1, 2 и 3 [2].
- Генотип 4 чаще встречается на среднем востоке, в северной и центральной Африке [2].
- Генотипы 5 и 6 – в Южной Африке и северной Азии [2].

Генотипы различаются между собой в 30% нуклеотидной последовательности, субтипы (обозначаемые строчными буквами) - в 20%. Генотип 1 является наиболее распространенным по всему миру, при этом в Европе преимущественно встречается субтип 1b, а в США - 1a. Генотип 3a широко распространен в Европе, среди инъекционных наркоманов (ПИН) распространен генотип 4. В отдельных Средиземноморских регионах генотип 2 определяется с высокой частотой, генотипы 5 и 6 являются редкими в Европе [12]. Новый генотип 7, был обнаружен у пациентов из Канады и Бельгии с предполагаемым их инфицированием в Центральной Африке [13]. Идентификация генотипов и субтипов ВГС представляет не только эпидемиологический интерес, но и определяет схему противовирусной терапии, включая риск селекции лекарственно-устойчивых вариантов в процессе терапии.

## Глобальное распространение генотипов ВГС



В Кыргызской Республике встречаются генотипы 1, 2, 3.

### ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С (ВГС)

- I. Клинические критерии
- II. Лабораторные критерии
- III. Инструментальные критерии

#### I. КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ВГС

**Инкубационный период.** От 6-ти до 12 недель (в среднем 8,4 нед), редко может удлиниться до 20 недель. Серология ВГС является обычно положительной (90%) спустя три месяца после инфицирования, но могут проявиться позже девяти месяцев.

#### **Симптомы**

Необходимо отметить, что клинические симптомы *острого гепатита С* наблюдаются лишь у 20% больных и течение обычно бывает легким. Повышение трансаминаз отмечается только в отдельных случаях. Описана возможность фульминантного течения гепатита С, но оно встречается чрезвычайно редко, и, как правило, сопровождается коинфекцией ВГВ и ВГА. Легкое течение острого гепатита С и редкость фульминантных форм заболевания указывают на то, что главная проблема инфекции ВГС связана с ее хронизацией. Частота хронизации острой инфекции ВГС колеблется от 62% до 100%.

Жалобы больных *хроническим гепатитом С* в типичных случаях немногочисленны. Если жалобы есть, то обычно они оказываются неспецифичными, часто преходящими и слабо выраженными. Ведущим симптомом является общая утомляемость. Иногда также отмечаются боли в области правого подреберья, тошнота, рвота и кожный зуд. При клиническом обследовании обнаруживаются гепато- и спленомегалия. Очень редко выявляется желтуха.

## Симптомы ВГС при различной длительности патологического процесса

Острый гепатит С, возможные симптомы	Хронический гепатит С	Поздняя стадия гепатита С с циррозом
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Утомляемость (от легкой степени до выраженной);</li> <li>• потеря аппетита (анорексия);</li> <li>• диарея;</li> <li>• боль в мышцах или суставах;</li> <li>• вздутие живота;</li> <li>• боль в животе;</li> <li>• чувство жара;</li> <li>• иногда желтуха;</li> <li>• головные боли;</li> <li>• тошнота, рвота;</li> <li>• расстройство пищеварения.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Утомляемость (от легкой степени до выраженной);</li> <li>• потеря аппетита (анорексия);</li> <li>• боль в мышцах или суставах;</li> <li>• головные боли;</li> <li>• тошнота;</li> <li>• боль в животе;</li> <li>• депрессия;</li> <li>• эмоциональная лабильность;</li> <li>• расстройство пищеварения;</li> <li>• чувство жара.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Утомляемость (от легкой степени до выраженной);</li> <li>• потеря аппетита (анорексия);</li> <li>• желтуха;</li> <li>• боль в мышцах или суставах;</li> <li>• депрессия;</li> <li>• неспособность концентрировать внимание;</li> <li>• проблемы с периферическим зрением;</li> <li>• чувство жара;</li> <li>• рвота;</li> <li>• расстройство пищеварения;</li> <li>• боль в животе;</li> <li>• колебания настроения;</li> <li>• спутанность сознания;</li> <li>• тошнота;</li> <li>• частое мочеиспускание;</li> <li>• головные боли;</li> <li>• вздутие живота;</li> <li>• нарушения когнитивной функции;</li> <li>• головокружения</li> <li>• асцит</li> <li>• телеангиэктазии</li> </ul>

### Ключевые диагностические факторы:

Наличие факторов риска	Потребители инъекционных наркотиков (ПИН), переливания крови в анамнезе
Конституционные симптомы (редко)	Хронический гепатит обычно протекает бессимптомно, но у некоторых пациентов могут быть неспецифические симптомы как усталость, миалгия и артралгия
Желтуха (редко)	Желтуха может указывать на заболевание печени. Менее часто при острой инфекции
Асцит (редко)	Указывает на тяжелое повреждение печени
Печеночные ладони	Встречается при тяжелом повреждении печени

## Другие состояния, связанные с ВГС

К нарушениям, иногда наблюдаемым у пациентов, страдающих хроническим гепатитом С, относятся:

- синдром Шегрена, характеризующийся сухостью глаз и сухостью во рту;
- заболевания почек, как гломерулонефрит;
- сердечно-сосудистые заболевания;
- кожные заболевания, как плоский лишай, и поздняя порфирия кожи, характеризующаяся появлением сыпи под действием солнечных лучей;
- артрит, артралгия;
- заболевание щитовидной железы;
- васкулит;
- криоглобулинемия.

## II. ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ВГС

После установления предварительного диагноза на основании клинических и эпидемиологических данных с целью верификации диагноза осуществляется забор крови для проведения биохимического анализа и определения серологических маркеров гепатита С (методами ИФА и ПЦР).

### Основные показания для проведения лабораторные тестов

<b>D</b>	<b>Факторы риска развития вирусного гепатита С [10, 38, 91]:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Потребители инъекционных наркотиков, в том числе в анамнезе (включая лиц, хотя бы однажды потреблявших в/в наркотики)</li><li>• Высокая вероятность заражения гепатитом С:<ul style="list-style-type: none"><li>○ ВИЧ-инфицированные лица</li><li>○ Больные гемофилией, получавшие препараты факторов свертывания</li><li>○ Гемодиализ в анамнезе (независимо от давности)</li><li>○ Необъяснимое повышение активности аминотрансфераз</li></ul></li><li>• Переливание крови или трансплантация органов:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Переливание крови от донора, у которого позже выявили гепатит С</li><li>○ Переливание крови или ее компонентов</li><li>○ Трансплантация органов</li></ul></li><li>• Дети, родившиеся от матерей инфицированных ВГС</li><li>• Медицинские работники, работники скорой помощи и службы спасения, полицейские и пожарные, в случае ранения острыми инструментами или попадания на слизистые оболочки крови, инфицированной ВГС</li><li>• Половые партнеры больных ВГС</li></ul>
<b>D</b>	Лицу с отрицательным результатом, имеющему высокий риск инфицирования ВГС, предлагать ежегодное тестирование [10, 38].
<b>D</b>	Тестирование на ВГС должно предлагаться всем мигрантам из стран со средней и высокой распространенностью ВГС [10, 38].
<b>D</b>	Следующие группы должны тестироваться на ВГС: <ul style="list-style-type: none"><li>• доноры;</li><li>• пациенты на гемодиализе;</li><li>• медицинские работники [10, 38].</li></ul>

<b>D</b>	<p>Следующим группам должно быть предложено тестирование на ВГС [10, 38, 91]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• пациенты с необъяснимым постоянным повышением АЛТ;</li> <li>• лица, употребляющие инъекционные наркотики;</li> <li>• ВИЧ-инфицированные лица (ЛЖВС);</li> <li>• реципиенты продуктов крови;</li> <li>• дети, рожденные от ВГС-инфицированных матерей;</li> <li>• медицинские работники, имевшие контакт с ВГС-инфицированными больными (медицинские манипуляции);</li> <li>• лица, получавшие медицинскую или стоматологическую помощь в организациях здравоохранения с низким контролем;</li> <li>• люди, сделавшие тату, пирсинг и др.;</li> <li>• сексуальные партнеры ВГС-инфицированных лиц;</li> <li>• лица, использующие интраназальные наркотики (кокаин);</li> <li>• заключенные или лица, ранее пребывавшие в местах лишения свободы.</li> </ul>
----------	---

С целью диагностики ВГС и мониторингования пациентов с ВГС используются следующие лабораторные методики [34]:

<b>A</b>	<p><b>Лабораторные методы для диагностики и мониторингования ВГС [34]:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Серологические (ИФА)</b> – определение anti-ВГС класса IgG или суммарных IgG и IgM;</li> <li>• <b>молекулярные (ПЦР)</b> – <i>качественные тесты</i>, позволяющие выявить РНК ВГС, <i>количественные тесты</i>, используемые для определения вирусной нагрузки, и <i>генотипирующие тесты</i>, позволяющие определить генотип (субтип) ВГС;</li> <li>• <b>генотипирование ВГС</b> – должно выполняться всем пациентам до начала противовирусной терапии (ПВТ) в целях планирования ее продолжительности, эффективности, в отдельных случаях - расчета дозы противовирусных препаратов;</li> <li>• <b>определение генотипа</b> пациента по совокупности аллельных вариантов однонуклеотидных полиморфизмов rs12979860 и rs8099917 в гене <b>интерлейкина 28В (ИЛ 28В)</b>, который по данным проведенных исследований для пациентов с генотипом 1 ВГС служит надежным предиктором достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) на фоне проведения двойной и тройной противовирусной терапии</li> </ul>
----------	---

## МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВГС

### СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

**Иммуноферментный анализ (ИФА)** – метод выявления антигенов и антител, основанный на определении комплекса антиген-антитело, за счет введения в один из компонентов реакции ферментативной метки с последующей ее детекцией с помощью соответствующего субстрата, изменяющего свою окраску. Основой проведения любого варианта ИФА служит определение продуктов ферментативных реакций при исследовании тестируемых образцов в сравнении с негативными и позитивными контролями.

***ИФА позволяет быстро и точно определить следующее:***

- был ли перенесен гепатит в прошлом;
- силу иммунитета после перенесенной инфекции;

- наличие инфекции в настоящее время;
- стадию гепатита;
- была ли сделана прививка против гепатитов;
- силу прививочного иммунитета.

### Перечень анализов на вирусный гепатит С методом ИФА

Вирус гепатита С (HCV)		
anti-HCV	антитела	Суммарные антитела к вирусу гепатита С
anti-HCV IgM	антитела	Антитела к вирусу гепатита С класса IgM
anti-HCV IgG	антитела	Антитела к вирусу гепатита С класса IgG

### МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ

#### *Полимеразная цепная реакция (ПЦР)*

Данный метод основан на обнаружении в материале исследования небольшого фрагмента РНК ВГС.

При ПЦР анализе определяют факт наличия или отсутствия вируса (качественный) и его количество (количественный или так называемая вирусная нагрузка), от результатов этого анализа во многом зависит схема лечения и прогноз ВГС. Кроме того, важным показателем при выборе противовирусного лечения ВГС, его длительности и прогнозирования успеха, является определение генотипа вируса.

#### Материалы и тип анализа ПЦР

Наименование	Материал	Количество, тип анализа	Время, рабочих дней
<i>Гепатит С</i>			
РНК вируса гепатита С	биоптат	качественный	7
РНК вируса гепатита С	кровь	качественный	4
РНК вируса гепатита С	кровь	п/количественный	4
РНК вируса гепатита С	кровь	количественный	7
РНК вируса гепатита С	кровь	генотипирование	5

#### *Качественное определение РНК ВГС*

Показаниями для проведения данного обследования служат:

- подозрение на острую инфекцию ВГС;
- при обнаружении антител к ВГС предположение об излечении от инфекции;
- контроль лечения противовирусными препаратами (количественный и качественный анализ);
- раннее обнаружение реинфекции после трансплантации печени (особое показание);
- диагностика ВГС-инфекции у больных со сниженным уровнем иммунитета.

Чувствительность теста достигает 10 копий генома в 1 мл сыворотки, однако колебания концентрации вируса при хронической инфекции может быть ниже этого порога. Это означает, что однократное отсутствие генома не позволяет со 100% вероятностью исключить хроническую инфекцию ВГС.

РНК ВГС можно обнаружить в крови уже через несколько дней после заражения. Хроническая инфекция подтверждается, если РНК ВГС остается положительным в течение шести месяцев после первого положительного теста.

Определение вирусной РНК подходит и для обследования лиц, у которых антитела к вирусу не обнаружены, но в силу сопутствующих заболеваний или других причин (ВИЧ-инфекция, постоянный гемодиализ) снижена выработка антител [45].

### **Количественное определение РНК ВГС**

Количественное определение РНК ВГС имеет значение при проведении лечения: больные, имеющие более чем  $2 \cdot 10^6$  копий/мл, плохо отвечают на стандартную противовирусную терапию, в то время как низкий вирусный показатель ( $2 < 10^6$  копий/мл) может рассматриваться как благоприятный прогностический фактор ответа на лечение.

Пациенты с низким уровнем виремии могут повторно определять концентрацию РНК ВГС два или больше раз для подтверждения инфекции.

### **Определение генотипа**

Генотип входит в группу параметров, определяющих успех лечения, наряду с возрастом, вирусной нагрузкой, гистологическими показателями и т.д.

## **МЕТОД ГЕНОТИПИРОВАНИЯ**

Определение принадлежности ВГС к определенному генотипу и субтипу.

Поиск источника инфекции во время вспышек гепатита С или прогнозирование эффективности применяемой терапии. "Золотой стандарт" генотипирования ВГС - непосредственное определение первичной структуры РНК ВГС с его последующим филогенетическим анализом [60], что позволяет четко охарактеризовать данный изолят вируса. Получить эту информацию возможно при использовании следующих вариантов секвенирования:

- прямого;
- на основе стандартного клонирования;
- секвенирования продуктов ПЦР реакции (Limited-sequencing).

Несмотря на точность получаемого результата, метод непосредственного секвенирования не используется в практическом здравоохранении из-за технических сложностей проведения исследования и высокой стоимости работ. Вместе с тем наличие информации о первичной структуре РНК ВГС является *референтным методом генотипирования*, а наличие приборов для автоматического секвенирования упрощает получение результата.

В настоящее время в большинстве случаев для генотипирования РНК ВГС применяются методы, основанные на использовании ПЦР с типоспецифическими праймерами. Впервые генотипирование РНК ВГС проведено Н. Okamoto с соавторами в 1992 году при помощи RT-ПЦР [61], включающего два этапа амплификации. Первый из них проводился с универсальными, для всех генотипов ВГС, праймерами, второй со смесью типоспецифических праймеров с получением специфических продуктов амплификации различной длины. О наличии того или иного генотипа судили по размеру амплифицированного продукта.

### **Интерпретация маркеров ВГС**

<b>Маркеры</b>	<b>Определение</b>	<b>Интерпретация</b>
anti-HCV общий	Антитела к вирусу гепатита С суммарные	Антитела к ВГС обычно определяются спустя 6-8 недель после инфицирования. В единичных случаях позже. <u>Отрицательный</u>



		<u>результат</u> не исключает возможность недавнего инфицирования ВГС. <u>Положительный результат</u> может свидетельствовать об остром или хроническом гепатите С. Данное исследование не позволяет различить острый и хронический гепатит, а также стадию выздоровления после гепатита С. Антитела к ВГС необходимо определять у всех пациентов с незначительным повышением активности трансаминаз и у людей, относящихся к группе риска
anti-HCV confirmatory	Подтверждающий тест на антитела к вирусу гепатита С	Определение суммарных антител к вирусу гепатита С является скрининговым тестом для диагностики заболевания. В случае получения положительного результата для подтверждения его специфичности используют подтверждающий тест - определение широкого спектра антител к белкам специфичным для вируса гепатита С (core, NS1 NS2, NS3, NS4, NS5) в сыворотке крови больного. Исследование считается положительным, если выявляются антитела к 2 или более белкам ВГС. Подтверждающий тест на антитела к ВГС используют для подтверждения специфичности скринингового метода.
анти-HCV IgG	Антитела Ig класса G к ВГС	<u>Положительный результат</u> может свидетельствовать об остром гепатите С или обострении хронического гепатита С. <u>Отрицательный результат</u> свидетельствует о том, что гепатит С не выявлен (при отрицательном результате исследования суммарных антител к гепатиту С), или у пациента хронический гепатит С вне обострения (при положительном результате исследования суммарных антител). Свидетельствует о возможной инфицированности ВГС или перенесенной инфекции
анти-HCV core IgM	Антитела Ig класса M к ядерным белкам ВГС	Указывает на текущую инфекцию (острую или хроническую в фазе реактивации)
анти-HCV core IgG	Антитела Ig класса G к ядерным белкам ВГС	Свидетельствует об инфицированности ВГС или перенесенной инфекции
анти-HCV NS	Антитела к неструктурным белкам ВГС	Обычно обнаруживается в хронической стадии ВГС
РНК HCV	РНК ВГС	Определяется РНК ВГС в крови. <u>Положительный результат</u> свидетельствует о репликации вируса. При положительном

		результате должно проводиться количественное исследование, чтобы определить степень виремии. РНК вируса необходимо определять в случае положительного результата исследования на антитела, кроме того, и при отрицательном результате, если подозревается гепатит С (особенно в случае диализных пациентов). Исследование на РНК вируса гепатита С показано для новорожденных, рождённых от матерей больных гепатитом С. Так как у новорожденных в крови могут определяться материнские антитела, по этой причине обнаружение антител к HCV не может использоваться у этой категории пациентов.
--	--	---

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА – 28В [1, 34, 42, 43, 44]

Исследования полиморфизма гена ИЛ-28В как предиктор достижения устойчивого вирусологического ответа как при использовании двойной терапии пегилированным интерфероном/рибавирином, так и при проведении тройной терапии с включением ингибиторов протеазы у пациентов с генотипом 1 ВГС.

Ген ИЛ28В, кодирующий интерферон лямбда 3-го типа, расположен на 19-й хромосоме. Высоким предсказательным значением в отношении достижения устойчивого вирусологического ответа обладает однонуклеотидный полиморфизм аллелей С (цитозин) или Т (тимин) в позиции rs12979860. Генотип СС приблизительно в 2 раза чаще встречается у пациентов со спонтанным клиренсом ВГС при остром гепатите С в сравнении с теми, у которых инфекция приобрела хроническое течение.

Среди пациентов ХГС с генотипом 1 европеоидной расы, леченных пегилированным интерфероном/рибавирином и имеющих генотипы СС, СТ и ТТ устойчивый вирусологический ответ достигается в 69%, 33% и 27% соответственно. Предсказательное значение определения полиморфизма гена ИЛ-28В относительно достижения устойчивого вирусологического ответа на этапе планирования противовирусной терапии (ПВТ) выше предсказательной силы уровня вирусной нагрузки, стадии фиброза, возраста и пола пациента. Это служит основанием для включения данного теста в план обследования пациентов перед назначением ПВТ при генотипе 1 ВГС.

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

#### Генетические полиморфизмы, ассоциированные с устойчивостью к лечению ХВГС ИФН и рибавирином

Полиморфизм: ген, замена	Генотип	Возможные проявления полиморфизма
<b>ИЛ28В С&gt;Т</b>	С/С	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возможно спонтанное разрешение инфекции</li> <li>• Около 80% пациентов с ХВГС отвечают на лечение</li> <li>• Характерна высокая вирусная нагрузка</li> </ul>
	С/Т	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20-40% пациентов с ХВГС отвечают на лечение</li> </ul>

	T/T	• 20-25% пациентов с ХВГС отвечают на лечение
<b>ИЛ28В</b> <b>T&gt;G</b>	T/T	• Возможно спонтанное разрешение инфекции
	G/T	• Сниженный ответ на терапию ИФН и рибавирином
	G/G	• Низкий ответ на терапию ИФН и рибавирином

### Лабораторные диагностические критерии

<b>Тесты 1-й линии</b>		
Антитела ВГС	Тест RIBA более конкретн, чем ИФА. Помогает исключить ложно-положительный ответ на антитела. Положительный результат подтверждает амплификацию нуклеиновых кислот	Положительный – воздействие ВГС
<b>Возможные тесты</b>		
Амплификационный тест нуклеиновых кислот	Включает ПЦР, анализ разветвленных ДНК и амплификации транскрипции опосредованной. Используют для подтверждения вирусемии у ИФА-позитивных, подтверждает раннюю инфекцию и для оценки противовирусной терапии. Потеря или снижение РНК HCV может означать, что пациент очистился от вируса после острого ВГС, а также является основным показателем реакции на противовирусную терапию [25]. <b>Амплификационный тест нуклеиновых кислот является типичным количественным.</b>	Положительный – острый ВГС
Аминотрансферазы сыворотки	Аминотрансферазы сыворотки, особенно АЛТ, показывает степень хронического заболевания печени, хотя у него низкая чувствительность и специфичность. Имеется слабая связь между АЛТ и степенью хронического заболевания печени, хотя серия оценок может полезна для мониторинга активности заболевания и ответа на терапию у некоторых пациентов. Пегилированный интерферон может быть использован при среднем подъеме АЛТ, но не отражает степень прогрессирования цирроза.	Могут быть повышенными
Вирусное генотипирование	У каждого пациента необходимо определить генотип ВГС до начала лечения интерфероном и для определения дозы, продолжительности терапии и оценки ответа на лечение	Предсказывает ответ на противовирусную терапию

	[10]. У пациентов с генотипом 2 или 3 имеется 80% вероятность положительного ответа на лечение [1].	
Интерлейкин (ИЛ)-28 генотип	<p>Определение в крови и слюне. Генетический полиморфизм может служить мощным предиктором пациента на реагирование лечением интерфероном [26]. Благоприятный генотип (С/С) является решающей предпосылкой ответа на базовое лечение [27].</p> <p>С появлением ингибиторов протеаз прогностическая ценность генотипа ИЛ-28 низкая. Хотя около 90% пациентов с генотипом С/С без цирроза и нечувствительные к лечению имеют право на сокращенную продолжительность лечения [28].</p>	Ответ на терапию

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ВГС [1, 10, 33, 34, 38, 91]

<b>А</b>	<b>Для диагностики ВГС-инфекции определение антител к ВГС (анти-ВГС) является диагностическим тестом первой линии</b>
<b>А</b>	<b>В случае подозрения на острый гепатит С или у пациентов с иммунодефицитом, тестирование на РНК ВГС должно быть частью первоначальной диагностики</b>
<b>А</b>	<b>В случае обнаружения антител к ВГС, должно быть определение РНК ВГС</b>
<b>А</b>	<b>У лиц положительных анти-ВГС, в случае отрицательном результате РНК ВГС следует провести повторное тестирование на РНК ВГС через 3 месяца для подтверждения выздоровления от данной инфекции</b>
<b>В</b>	<b>Диагностическое тестирование на ВГС следует выполнять на сыворотке или плазме</b>
<b>Д</b>	<b>Генотипирование ВГС должно проводиться, если рассматривается проведение противовирусной терапии</b>
<b>Д</b>	<b>После изолированного острого чрезкожного воздействия инфицированной кровью или подозреваемого на инфицирование ВГС, работникам здравоохранения должно быть предложено тестирование РНК ВГС на 6, 12 и 24 неделе и анти- ВГС на 12 и 24 неделе</b>

#### Дети и новорожденные [10, 38]

У 20-40% детей с положительным тестом анти-ВГС после 18 мес и отрицательным РНК ВГС наступает спонтанный клиренс вируса. Уровень АЛТ повышается в 2 раза по сравнению с нормой у 50% детей.

<b>В</b>	Новорожденным, родившимся от матерей положительным тестом анти-ВГС и отрицательным РНК ВГС, тестирование на ВГС не проводят
<b>В</b>	У детей, рожденных от инфицированных ВГС матерей, тест на анти-ВГС проводят в 12 мес и старше для определения инфицирования
<b>В</b>	Детям, родившимся от матерей с ко-инфекцией ВГС и ВИЧ, и новорожденным с положительным анти-ВГС после 12 мес, проводят тест на РНК ВГС, в случае положительного результата необходимо подтвердить во втором образце
<b>В</b>	При наличии относительного риска ВГС инфекции у отдельных детей до 12 месячного возраста, тест на РНК ВГС и повторное тестирование можно назначить после 2 месячного возраста. Дальнейшее исследование необходимо для постановки диагноза.

### ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ ПЕЧЕНИ [57]

При ВГС выделяют ряд лабораторных синдромов, отражающих степень повреждения гепатоцитов, нарушения белково-синтетической функции печени, степень иммунопатологических расстройств.

Выделяют следующие синдромы: цитолитический, холестатический, печеночно-клеточной недостаточности и мезенхимально-воспалительный.

#### Характеристика синдромов

Синдромы	Характеристика синдромов
Синдром нарушения целостности гепатоцитов (синдром цитолиза)	Повышение в плазме крови активности индикаторных ферментов — АСТ, АЛТ, ЛДГ и ее изоферментов — ЛДГ4 и ЛДГ3, билирубина главным образом за счет повышения прямой фракции. В оценке степени выраженности патологического процесса основное значение придается активности АЛТ и АСТ. Повышение их уровня в сыворотке крови при ВГ достигает более чем в 5 и даже 10 раз по сравнению с верхней границей нормы. Повышение активности АЛТ, АСТ свидетельствует о повреждении гепатоцитов (вирусное, токсическое или ишемическое).
Синдром холестаза (нарушение экскреторной функции печени)	Сопровождается повышением уровня в сыворотке крови ЩФ, ЛАП, ГГТФ, холестерина, Р-липопротеинов, конъюгированной фракции билирубина, желчных кислот, фосфолипидов, снижается экскреция бромсульфалеина (вофавердина) и радиофармакологических препаратов.

Синдром печеночно-клеточной недостаточности	<p>Проявляется уменьшением содержания в сыворотке крови общего белка и особенно альбумина, трансферрина, холестерина, II, V, VII факторов свертывания крови, холинэстеразы, альфа-липопротеинов, но в то же время повышением билирубина за счет неконъюгированной фракции. <i>Протромбиновое время</i> (ПВ) удлиняется при недостаточности протромбина и факторов свертывания V, VII, X. Все они синтезируются в печени и обновляются довольно быстро (<math>T_{1/2}</math> составляет от нескольких часов до нескольких суток), поэтому удлинение ПВ – ранний показатель недостаточности белкосинтетической функции гепатоцитов. Синтез факторов свертывания может быть снижен вследствие дефицита витамина К (например, при недостаточной секреторной функции печени) – в этом случае ПВ нормализуется после инъекции витамина К.</p> <p><i>Холестерин</i> синтезируется в печени, снижение его сывороточного уровня – признак тяжелого повреждения гепатоцитов. Например, при холестазах уровень холестерина может быть значительно повышен.</p>
Мезенхимально-воспалительный синдром	<p>Гипергаммаглобулинемия, повышение показателей белково-осадочных проб, увеличением СОЭ, появлением в крови продуктов деградации соединительной ткани (С-реактивный белок, серомукоид и др.). Наблюдаются изменения показателей клеточных и гуморальных иммунных реакций: появляются антитела к субклеточным фракциям гепатоцита, ревматоидный фактор, антимитохондриальные и антиядерные антитела, изменения количества и функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, а также повышение уровня иммуноглобулинов.</p>

**Аланинаминотрансфераза (АЛТ)** – фермент, катализирующий трансаминирование, т.е. межмолекулярный перенос аминогруппы с 1-аланина на альфа — кетоглутаровую кислоту; процесс имеет обратимый характер.

Данный фермент присутствует во многих тканях организма, но преимущественно в печени. В гепатоцитах он локализуется главным образом в цитозольной фракции. Высвобождение АЛТ в кровь происходит при нарушениях внутренней структуры гепатоцитов и повышении проницаемости клеточных мембран, что свойственно как острому вирусному гепатиту, так и рецидивам хронического гепатита.

АЛТ считается индикаторным ферментом, и к его определению прибегают постоянно при постановке диагноза гепатитов любой природы. Количественное содержание АЛТ в сыворотке обычно измеряется по активности фермента, а не по его абсолютной концентрации.

*Норма:* 7-53 МЕ/л или 0,12-0,88 мккат/л.

*Повышение в плазме содержания АЛТ:* острый вирусный гепатит или активность хронического гепатита; другие формы гепатитов (лекарственный или алкогольный), прием лекарственных препаратов (тетрациклины, парацетомол, преднизолон, эстрогены и прогестины), механическая желтуха, злокачественное новообразование печени, инфаркт миокарда и другие заболевания сердца (миокардит, сердечная недостаточность и др.); обширные травмы с повреждением мышц, а также ожоги; острый панкреатит.

*Снижение в плазме содержания АЛТ:* тяжелое поражение печени (массивный некроз, цирроз), а также дефицит витамина В<sub>6</sub>.

**Аспаратаминотрансфераза (АСТ)** – фермент, который обратимо катализирует трансаминирование, конкретно межмолекулярный перенос аминогруппы с 1-

аспарагиновой кислоты на альфакетоглютаровую кислоту. АСТ содержится в мышечной ткани и практически во всех паренхиматозных органах. В гепатоцитах большая часть АСТ (80% активности) обнаруживается в митохондриях, и остальное - в цитозольной фракции. Митохондриальные структуры при этом повреждаются мало, поэтому общее количество попадающего в кровь АСТ невелико, если его сопоставить с количеством аланинаминотрансферазы, или АЛТ, которая целиком локализуется в цитозоле и переходит в кровь при повреждении последнего. Как следствие этого, соотношение АСТ/АЛТ, иначе называемое коэффициентом Де Ритиса, при вирусных гепатитах определяется в пределах 0,6-0,8.

В случаях тяжелого течения гепатитов, особенно при массивных некрозах печеночной ткани, АСТ может высвобождаться из поврежденного митохондрия гепатоцитов.

*Норма:* 11-47 МЕ/л или 0,18-0,78 мккат/л

*Повышение уровня аспартаминотрансферазы (АСТ):* инфаркт миокарда, миокардит, тяжелая сердечная недостаточность, острые и хронические поражения печени (вирусные, лекарственный или алкогольный гепатиты), механическая желтуха, злокачественное новообразование печени, цирроз печени, заболевания или повреждения скелетной мускулатуры (дерматомиозит, мышечная дистрофия, травма), острый панкреатит. Изолированное повышение АСТ при заболеваниях печени может встречаться только при ложнонормальном уровне АЛТ, вследствие дефицита витамина В<sub>6</sub>, или при декомпенсированном циррозе печени.

**Билирубин** - желчный пигмент, образующийся из гемоглобина в результате распада эритроцитов в клетках ретикулоэндотелиальной системы печени и костного мозга; в нормальных условиях аккумулируется в печени и экскрецируется с желчью. В кровяном русле билирубин циркулирует, будучи связанным с альбумином, что предохраняет клетки от потенциальной токсичности билирубина: в желчи он присутствует в свободной форме и в виде соединений с глюкуроновой кислотой.

Содержание прямого, т. е. несвязанного с белками, билирубина в крови здорового взрослого человека составляет 1 мг/л (с разбросом от 0,5 до 2,4 мг/л), а общего билирубина - 6 мг/л (с разбросом 2,6—14,0 мг/л); у новорожденных показатели содержания общего билирубина могут достигать 50-60 мг/л.

При вирусных гепатитах отмечается, в первую очередь, повышение концентрации билирубина крови (билирубинемия), главным образом, за счет связанной фракции. Желтуха начинает выявляться при осмотре больного, когда содержание общего билирубина крови превысит уровень порядка 200-400 мг/л. Увеличение концентрации свободной фракции билирубина в крови служит показателем массивного поражения печеночной ткани, что обычно рассматривается как неблагоприятный прогностический признак. На высоте желтухи билирубин может проникать в экскретируемую мочу, где он определяется в растворенном состоянии и в виде характерных кристаллов.

**Билирубин общий** Норма: 8.5-20.5 мкмоль/л.

*Варианты патологии:* более 20.5 мкмоль/л.

*Интерпретация:* острые и хронические гепатиты, гемолиз, функциональные гипербилирубинемии, механическая желтуха, злокачественное новообразование печени, В<sub>12</sub>-дефицитная анемия.

**Билирубин непрямой** Норма: до 4.6 мкмоль/л.

*Варианты патологии:* более 4.6 мкмоль/л.

*Интерпретация:* желтуха новорожденных, гемолитическая анемия, В<sub>12</sub>-дефицитная анемия, синдром Жильбера, синдром Ротора.

**Билирубин прямой** Норма: до 15.4 мкмоль/л

*Варианты патологии:* больше 15,4 мкмоль/л.

*Интерпретация:* острый вирусный и медикаментозный гепатит, цирроз печени, злокачественное новообразование печени, стеатогепатит, синдром Дубина-Джонсона, механическая желтуха.

**Тимоловая проба** - биохимический тест (осадочная проба), оценивающий белково-синтетическую функцию печени.

Проба основана на сравнительном фотометрическом определении степени мутности сыворотки крови и стандартного образца после добавления к ним тимолового реактива, в результате взаимодействия белки крови переходят в более грубое дисперсное состояние. Интенсивность реакции оценивается в единицах светопоглощения.

*Норма:* 0 – 4 ед.

*Интерпретация:* при ВГС показатель тимоловой пробы в большинстве случаев в пределах нормы. Повышение показателя регистрируется при тяжелом гепатите С с наличием гепатодистрофии, а также при некоторых других инфекционных (моноклеоз) и неинфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (например, панкреатит).

**Щелочная фосфатаза** – фермент, содержащийся в печени и в некоторых других органах.

*Норма:* в пределах от 10 до 45 ед/мл

*Интерпретация:* повышение уровня только щелочной фосфатазы при нормальных значениях других печеночных ферментов (ГГТ, АЛТ, АСТ) требует исключения внепеченочных причин. Одновременное повышение уровня щелочной фосфатазы и ГГТ может отражать нарушение оттока желчи по желчным путям печени.

**Альфа-фетопrotein (АФП)** – белок, который вырабатывается у эмбрионов и в опухолевых клетках. У новорожденных в первые сутки жизни его уровень составляет до 100 МЕ/мл, затем постепенно снижается.

*Норма:* у взрослых в крови его уровень не превышает 10-14 МЕ/мл. Повышенный уровень АФП у взрослых позволяет заподозрить ГЦК.

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОЦЕНКЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ:

<b>В</b>	<b>Биохимические маркеры не должны использоваться как альтернатива биопсии печени для постановки промежуточных оценок фиброза [10, 38].</b>
<b>В</b>	<b>Биохимические маркеры могут использоваться как альтернатива биопсии печени в диагностике цирроза печени или скрининге для осложнений фиброза [10, 38].</b>

### III. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Подразделяются на инвазивные и неинвазивные методы. К инвазивному методу относят биопсию печени, а к неинвазивным – ультразвуковая диагностика и кратковременная эластография.

«Золотым стандартом» диагностики хронических заболеваний печени в мировой медицинской практике является биопсия печени.

#### ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

##### Биопсия печени

**Биопсия печени** - извлечение фрагмента (биоптата) печеночной ткани из живого организма обычно с целью установления или уточнения диагноза заболевания путем последующего патогистологического исследования или выделения вируса.



Биопсия печени помогает определить активность воспаления и выраженность фиброза в ткани печени, что позволяет врачу более точно говорить о прогнозе заболевания, необходимости лечения и требуемой интенсивности лечения.

**Цель биопсии:**

1. установить активность гепатита и стадию заболевания. Стадия заболевания - это начало гепатита до развития цирроза печени, а активность – это время/скорость его развития.
2. определить наличие вирусного гепатита или другого заболевания печени, а также для контроля эффективности лечения гепатита.

Биопсию должен выполнять опытный врач, поскольку у 1 из 200 пациентов возможны серьезные осложнения. Биоптаты исследуются специалистом-патологоанатомом, поскольку даже слабо выраженные различия могут влиять на классификацию тяжести заболевания. Эти ограничения препятствуют широкому применению биопсии у всех пациентов, инфицированных ВГ.

**Проведение биопсии требует соблюдения следующих правил [34]:**

1. 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.
2. Всем пациентам перед выполнением биопсии печени должно быть выполнено УЗИ брюшной полости.

Данное исследование позволяет выявить анатомический вариант строения печени и наличие очаговых образований в ее паренхиме, что может потребовать проведения биопсии под визуальным контролем.

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

- Если количество тромбоцитов  $\geq 90$  тыс. мм<sup>3</sup>, то манипуляцию можно выполнить рутинным способом (чрескожная слепая биопсия печени).
- Если количество тромбоцитов менее указанной цифры, то решение о выполнении биопсии печени принимается на индивидуальной основе, после взвешивания пользы и риска от планируемой манипуляции.
- Если ПВ удлинено менее чем на 3сек. в сравнении с контрольным значением (предоставляется лабораторией, в которой выполняется исследование образца крови), ПИ не менее 70%, тромбиновое время (ТВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) не превышают 1,5 нормы, биопсию можно проводить чрескожным доступом. Во всех других случаях решение о выполнении биопсии печени принимается на индивидуальной основе, взвешивания пользы и риска от планируемой манипуляции. В случае необходимости проведения биопсии печени у пациента с гипокоагуляцией или низким количеством тромбоцитов необходима заместительная терапия.

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

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

6. Выбор иглы для биопсии целесообразно осуществлять с учетом личного опыта оператора.

7. Врачи, личный опыт которых не превышает 20 манипуляций, выполняют биопсию в присутствии и под контролем более опытного доктора в условиях специализированного лечебного учреждения.

8. В случае «пустой» биопсии (не удается получить ткань или ее количество недостаточно для морфологического исследования), особенно у больных с выраженным фиброзом ткани

или циррозом печени, возможно одномоментное проведение повторного забора, что не сопровождается увеличением риска осложнений.

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

Оценка результатов биопсии проводится с применением полуколичественных шкал описания степени некро-воспалительных изменений и стадии фиброза в ткани печени (Knodell, Ishak, METAVIR и т.д.) [50-56].

Существуют три количественные системы оценки гистологических изменений в печени (то есть активности и стадии гепатита); наибольшее распространение получили две из них — система, разработанная в ходе исследования METAVIR [50-56], и система Исхака [50-56].

#### **Градация и стадирование**

Существует целый ряд способов интерпретации биопсии печени. Наиболее распространёнными являются методы Метавир (Metavir) и индекс гистологической активности (ИГА), известный под названием Кнодель (Knodell). Важно помнить, что на результат биопсии влияет длина образца печёночной ткани, а также профессиональные знания специалиста, интерпретирующего результаты.

#### **METAVIR**

Система баллов METAVIR предусматривает использование стадирования и градации.

*Степенью* характеризуют активность инфекции, или уровень воспаления, а *стадия (фаза)* даёт представление о количестве фиброзной ткани или рубцевания.

Степени присваивается балл на основе тяжести воспаления, обычно от 0 до 4 баллов (0 означает отсутствие воспаления, а 3 или 4 указывают на тяжёлое воспаление). Количественная оценка воспаления очень важна, поскольку воспаление печени является предшественником фиброза

#### **Индекс гистологической активности**

Компоненты	Диапазон цифровой оценки
1. Перипортальный некроз с наличием мостовидных некрозов или без них	0—10
2. Интралобулярная дегенерация и фокальный некроз	0—4
3. Портальное воспаление	0—4
4. Фиброз	0—4

#### **Шкала METAVIR. Стадии гистологической активности**

Ступенчатые некрозы	Лобулярное воспаление	ИГА
0 (нет)	0 (нет или мягкое)	A0
	1 (умеренное)	A1
	2 (выраженное)	A2
1 (мягкие)	0, 1	A1
	2	A2
2 (умеренные)	0, 1	A3
	2	
3 (выраженные)	0, 1, 2	

**Стадии фиброза также присваивается балл от 0 до 4:**

- 0 = отсутствие рубцов
- 1 = минимальное рубцевание
- 2 = рубцевание имеет место и выходит за области печени, содержащие кровеносные сосуды.
- 3 = мостовидный распространяющийся фиброз, фиброзные участки соединяются между собой
- 4 = цирроз или глубокое рубцевание печени.

Эти классификации позволяют получить воспроизводимые показатели оценки тяжести фиброза печени; воспроизводимость показателей оценки воспаления несколько хуже.

Четвертый компонент указывает на степень рубцевания печени и изменяется от 0 (рубцы отсутствуют) до 4 (обширное рубцевание или цирроз).

#### **Активность гепатита и стадия фиброза по классификации METAVIR**

Активность (A)		Внутридольковый некроз		
		Отсутствует (0)	Умеренный (1)	Выраженный (2)
Ступенчатый некроз	Отсутствует (0)	A0	A1	A2
	Минимальный (1)	A1	A1	A2
	Умеренный (2)	A2	A2	A3
	Тяжелый (3)	A3	A3	A3

A0 – активность отсутствует; A1 – минимальная; A2 – умеренная; A3 – высокая; на основании гистологии.

**Стадии фиброза печени по METAVIR:**

**F0** – отсутствие фиброза

**F1** – портальный фиброз без септ

**F2** – портальный фиброз и единичные септы

**F3** – портальный фиброз и множественные септы без фиброза

**F4** – цирроз печени

#### ***KNODELL***

Этот метод, иногда называемый методом гистологической активности (МГА), тоже широко используется для определения фазы заболевания печени. Он в какой-то мере сложнее, чем Метавир, однако, некоторые специалисты считают его более точным инструментом для определения тяжести воспаления и поражения печени. Метод заключается в присвоении четырёх отдельных баллов, которые вместе составляют единый индекс.

Первый компонент индекса (перипортальный и/или мостовидный некроз) изменяется в пределах 0-10. Следующие два компонента (некроз долей печени и портальное воспаление) изменяются от 0 до 4. Комбинация этих трёх маркеров указывает на степень воспаления печени.

- 0 = отсутствие воспаления
- 1- 4 = минимальное воспаление
- 5- 8 = небольшое воспаление
- 9-12 = умеренное воспаление
- 13-18 = значительное воспаление

### Морфологическая диагностика стадии заболевания печени (выраженности фиброза) [50-56]

Диагноз гистологический	METAVIR	Knodell	Исхак
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

### Морфологическая диагностика степени некрвоспалительной активности гепатита

Диагноз гистологический	METAVIR	Knodell	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

### НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ [34, 50-57]

Существенные преимущества современных методов неинвазивной диагностики перед биопсией печени: простота, дешевизна, информативность на любой стадии фиброза, возможность проследить за динамикой фиброза, удобство применения как скрининг-метода для пациентов из групп риска, возможность использования в амбулаторных условиях.

**Эластометрия печени** - позволяет оценить наличие фиброза печени, генерируя вибрационные импульсы, и путём компьютерного анализа судить об изменении эластических свойств печени и темпов прогрессирования фиброза. В основе метода заложено определение плотности (твердости) печени, а плотность со своей стороны зависит от содержания в печени фиброзной ткани.

*К преимуществам метода относятся [34]:*

1. Неинвазивность
2. Воспроизводимость
3. Больший чем при биопсии оцениваемый объем ткани печени (в 100-200 раз больше)
4. Быстрота и удобство применения (обследование занимает в среднем 5 мин)
5. Немедленный ответ
6. Оценка эффективности терапии
7. Возможность обследования детей

*Интерпретация результатов эластометрии затруднена в случаях:*

1. Избыточного веса (ИМТ > 35 кг\м<sup>2</sup>)
2. Выраженного стеатоза печени
3. Высокой биохимической активности (АЛТ/АСТ выше верхней границы нормы в 3 и более раз)

**Сравнительные данные результатов гистологического исследования  
и непрямой эластометрии печени у больных с диффузными  
заболеваниями печени**

Гистологические данные	Результаты эластометрии печени с помощью FibroScan	
Стадии фиброза по METAVIR	Размах значений, кПа	Диагностическая точность, %
F0	1,5 – 5,8	88,6
F1	5,9 – 7,2	87,2
F2	7,3 – 9,5	93,2
F3	9,6 – 13	90,9
F4	Более 13	95,5

**ФиброТест** (компонент диагностической панели Фибро-АктиТест и ФиброМакс) включает 5 не коррелирующих между собой биохимических показателей:  $\alpha$ -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 ХГС.

*Интерпретация результатов ФиброТеста затруднена в случаях:*

1. Острого гепатита любой этиологии
2. Внепеченочного холестаза (рак поджелудочной железы, холедохолитиаз).
3. Острого гемолиза
4. Доброкачественной гипербилирубинемии
5. Острого воспалительного заболевания
6. После трансплантации печени

**ФиброМетр** (компонент диагностической панели ФиброМетр V) включает 5 показателей биохимического и клинического анализов крови: альфа-2-макроглобулин, ГГТП, мочевины, ПИ (%), тромбоциты, которые позволяют оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции.

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

*Интерпретация результатов ФиброМетра затруднена в случаях:*

1. Детского возраста (до 18 лет)
2. Острого гепатита любой этиологии
3. В период лечения заболевания печени (допускается только для динамического наблюдения)
4. Почечной недостаточности
5. Беременности

**Эластография** даёт возможность определить степень фиброза печени, что является основным показателем тяжести течения и критерием прогноза заболеваний печени. Специальной подготовки к процедуре не требуется. Исследование производится в положении пациента лежа на спине с оголенным животом и нижней частью грудной клетки.

**Допплеровское исследование сосудов печени** - гемодинамические показатели кровотока в печени также меняются по мере возникновения блока току крови в результате разрастания фиброзной мембраны вдоль синусоидов.

**Ультразвуковое исследование (УЗИ)** - исследование брюшной полости с помощью ультразвукового датчика, который прикладывается к коже над органами брюшной полости и перемещается в зависимости от исследуемой области. УЗИ позволяет оценить размеры печени, состояние ткани печени, наличие или отсутствие очаговых образований и признаков портальной гипертензии (диаметр и направление кровотока в портальной и селезеночной венах, размеры селезенки, асцит), патологии желчного пузыря, поджелудочной железы и почек.

С помощью УЗИ печени можно обнаружить:

- Цирроз – характерное изменение размеров и формы печени;
- Жировую дистрофию – повышение эхогенности;
- ГЦК на ранней стадии: одиночный узел, реже - множественные поражения.

**Компьютерная томография (КТ) брюшной полости** – метод послойного исследования структуры органов брюшной полости множеством параллельных срезов, что позволяет впоследствии сопоставить снимки и воспроизвести изображение в различных плоскостях. Обладает более высокой разрешающей способностью, чем УЗИ и рентгеновское исследование. В некоторых случаях сопоставим с МРТ (см. подробнее “Магнитно-резонансная томография”). Контрастное усиление позволяет более четко различать нормальные ткани и патологические (в том числе опухолевые).

**Магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости** – один из самых информативных методов визуализации органов брюшной полости. Основан на электромагнитном излучении в постоянном магнитном поле высокой напряженности. Благодаря различной протонной плотности тканей обеспечивает высокую контрастность изображения, позволяя видеть кровеносные сосуды и желчные протоки без введения контрастного вещества. Обладает значительно более высокой разрешающей способностью, чем УЗИ и рентгеновское исследование. МРТ с контрастным усилением является одной из самых чувствительных методов выявления опухолей печени, в том числе гепатоцеллюлярной карциномы.

**Ультразвуковое исследование (УЗИ), КТ и МРТ** - использование этих методов с целью оценки стадии фиброза затруднено из-за отсутствия критериев оценки на его ранних стадиях развития.

К сожалению, на сегодняшний день не существует методов исследования, кроме биопсии, которые достоверно отражали бы активность или стадию гепатита. Иногда, при сформировавшемся циррозе, ультразвуковая картина печени не отличается от таковой при хроническом гепатите. Более дорогостоящие и современные методы исследования (компьютерная томография, магниторезонансное исследование) не дают каких-либо дополнительных преимуществ в ранней диагностике цирроза и определении стадии гепатита.

## Инструментальные диагностические критерии [46, 53, 59]

<b>Возможные тесты</b>		
Биопсия печени	Гистопатологические изменения помогают в прогнозировании заболевания и для принятия решения о лечении	Может определяться воспаление или фиброз
Неинвазивный тест для определения фиброза и эластичности печени	Биопсия печени рассматривается для определения прогноза заболевания, степени фиброза и лечения [34, 50-56]. Неинвазивный тест фиброза печени (фибромаркеры сыворотки, кратковременная эластография с использованием ультразвука и низкочастотных волн для измерения эластичности печени) может быть предложен для исключения фиброза, но не должно заменять биопсию печени.	Определение степени фиброза

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

<b>В</b>	<b>Биопсию печени проводят независимо от активности АЛТ для определения тактики ведения пациента; в то же время, проводить биопсию непосредственно перед началом лечения необязательно [46, 53]</b>
<b>В</b>	<b>К биопсии печени можно прибегнуть для определения прогноза [46, 53].</b>
<b>В</b>	<b>УЗИ печени является методом, который достоверно отражает изменения в печени характерные для ГЦК совместно с <math>\alpha</math>-фетопротеином [59].</b>
<b>В</b>	<b>Эластография является методом, неинвазивной оценки повреждения клеток печени, используют для оценки фиброза печени [50-56].</b>
<b>Д</b>	<b>Биопсия печени не должна определяться как базовый тест для использования противовирусной терапии, особенно у пациентов с 2 и 3 генотипом [10, 38].</b>

### ОСЛОЖНЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

**Цирроз печени (ЦП)** по определению ВОЗ — это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов. ЦП представляет собой финальную стадию ряда хронических заболеваний печени.

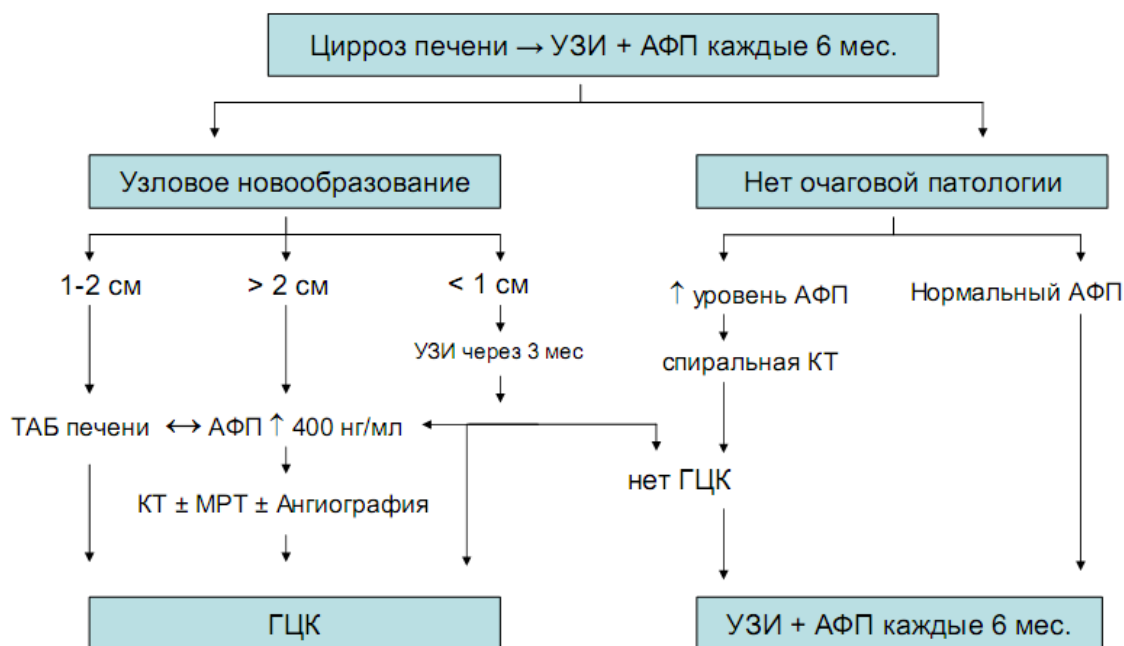
#### **Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)**

*К факторам риска развития ГЦК у пациентов с хронической ВГС-инфекцией относятся:*

- анти-ВГС;
- мужской пол;

- крупноузловой цирроз печени

### Скрининг ГЦК



### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

При постановке диагноза ВГС нередко приходится проводить дифференциальную диагностику желтух, используя ряд клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, включающих:

- клиническую оценку заболевания;
- анамнез;
- определение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТФ, содержания холестерина, числа эритроцитов и ретикулоцитов в периферической крови, билирубина в крови и моче, содержание стеркобилина в кале;
- комплекс рентгенологических, эндоскопических, УЗИ, радионуклидных и других исследований.

Заболевания	Дифференциальные симптомы/признаки	Дифференциальный тест
Хронический гепатит В	Без отличительных признаков и симптомов	Положительный тест на HBsAg. Отрицательный тест на анти-ВГС.
Алкогольное заболевание печени	Симптомы алкогольной зависимости, но не является диагностическими.	Отрицательный тест на анти-ВГС
Жировой гепатоз	Без отличительных дифференциальных признаков и симптомов	УЗИ – жировой гепатоз. Отрицательный тест на анти-ВГС Биопсия печени – жировой гепатоз.
Гемахроматоз	Без отличительных признаков и симптомов, но	Изменения индекса железа (но у больных с



	у некоторых пациентов с тяжелым течением могут быть кардиомиопатия, артриты или диабет.	заболеванием печени любой этиологии и циррозом могут быть повышенные уровни ферритина и трансферрина). Генетический тест на ген гемахроматоза (С282У mutation) может быть полезным для дифференциации
Другие хронические заболевания печени	В анамнезе у пациентов или физикальные данные повреждения печени метаболического, аутоиммунного или токсического генеза (вызванного лекарственными средствами).	Отрицательный тест на анти-ВГС. Биохимия крови или серология, токсикологические данные или биопсия печени.

### ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВГС [91]

В отсутствие вакцины против гепатита С профилактика ВГС-инфекции зависит от снижения риска контакта с вирусом. Это является сложной задачей из-за различных путей передачи и различных групп населения, которые страдают. Во всем мире большинство ВГС-инфекция встречается в медицинских учреждениях в результате несоответствия процедуры инфекционного контроля, например, повторное использование инъекционного оборудования. ВГС-инфекции в медицинских учреждениях также происходят при переливании крови, которые не были проверены на анти-ВГС.

#### **Рекомендации ВОЗ (2014) по профилактике ВГС инфекции в организациях здравоохранения:**

- гигиена рук: подготовка к хирургическим манипуляциям, мытье рук и использование перчаток;
- безопасная обработка и удаление колюще-режущих предметов и безопасная очистка отходов;
- безопасная чистка оборудования;
- проверка донорской крови;
- улучшение доступа к безопасной крови;
- обучение медицинского персонала.

У ПИН имеется высокий риск заражения ВГС за счет использования зараженного инъекционного инструментария, даже при неинъекционном использовании наркотиков. ВОЗ (2014), UNAIDS разработали вмешательства по профилактике, оказанию помощи и лечению ВИЧ-инфицированным лицам среди ПИН. Эти мероприятия также имеют отношение к профилактике и лечению вирусных гепатитов в этой популяции.

#### **Комплексный пакет мероприятий для профилактики и лечения ВИЧ и помощь потребителям инъекционных наркотиков (ПИН):**

- программы по снижению вреда (обмен игл и шприцев);
- опиоидная заместительная терапия и лечение наркотической зависимости;
- тестирование на ВИЧ и консультирование;
- антиретровирусная терапия;
- профилактика и лечение инфекций передающихся половым путем;

- программа по использованию презервативов;
- ключевая информация, обучение и коммуникация для инъекционных наркоманов и их половых партнеров;
- вакцинация, диагностика и лечение вирусных гепатитов;
- профилактика, диагностика и лечение туберкулеза.

**Рекомендации ВОЗ (2014) и мероприятия по профилактике передачи ВГС среди потребителей инъекционных наркотиков:**

- предложить режим быстрой вакцинации ВГВ;
- предложить стимулы для повышения приверженности и завершить схему вакцинации;
- реализовать программы стерильных шприцов и игл, что обеспечит снижение распространения «грязных» шприцев;
- предложить вмешательства «равный-равному» для снижения заболеваемости вирусными гепатитами;
- предложить заместительную опиоидную терапию для лечения опиоидной зависимости, снизить рискованное поведение и передачу через инъекционное использование наркотиков и повысить приверженность к лечению ВГС;
- интегрировать лечение опиоидной зависимости с медицинскими услугами по гепатитам.

Риск полового пути передачи ВГС зависит от типа воздействия. Риск является наименьшим среди гетеросексуальных пар и самым высоким среди MSM с коинфекцией ВИЧ.

**Рекомендации ВОЗ по профилактике полового пути передачи ВГС:**

- продвижение правильного и последовательного использования презервативов;
- рутинный скрининг работников коммерческого секса;
- комплексные меры по ликвидации дискриминации, гендерного насилия и расширения доступа к медицинскими и социальным услугам уязвимых лиц.

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ**

<b>D</b>	<b>Лицам, имеющим ко-инфекцию ВИЧ/ВГС, рекомендуется использование барьерных методов контрацепции (использовать презервативы) [10, 38].</b>
<b>D</b>	<b>Людам, инфицированным ВГС, следует избегать видов деятельности, которые могут привести к чрескожному контакту или повреждению слизистой инфицированной кровью, такие как обмен бритвами и зубными щетками [10, 38].</b>
<b>D</b>	<b>Лицам, употребляющим инъекционные наркотики с ВГС-инфекцией дать советы по предотвращению передачи инфекции другим пользователям [10, 38].</b>

**Профессиональный риск**

По мнению экспертов меры контроля инфекции должны быть стандартными и универсальными и не определяются знаниями о вирусном статусе крови пациентов [10]. Оценка риска передачи после травмы иглой различаются, в одном большом проспективном исследовании с участием 4,403 медицинских специалистов было

определено, что передача была установлена в 0,31% случаях, в то время как обзор 25 небольших исследований показал, что в 1,9% случаев из 2357 воздействий был определен риск передачи. Относительный риск возрастает, когда имеются глубокие травмы и из игл, заполненных кровью. Передача происходит только из РНК ВГС положительных источников.

<b>D</b>	<b>РНК ВГС-положительные медицинские работники не должны проводить контактные медицинские вмешательства [10, 38].</b>
----------	---

## НАПРАВЛЕНИЕ

<b>B</b>	<b>На ведение родов или стандартные советы по грудному вскармливанию не должны влиять РНК ВГС-положительный статус беременной женщины [10].</b>
----------	---

<b>D</b>	<b>Лицам ХВГС, включая потребителей инъекционных наркотиков, должна быть предложена комплексная многопрофильная медицинская помощь [10, 38].</b>
----------	--

<b>A</b>	<b>Пациенты ОВГС должны быть направлены немедленно к специалисту: гепатологу или инфекционисту [10, 38].</b>
----------	--

## ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Лечение больных вирусными гепатитами включает этиотропную, симптоматическую, а при необходимости — интенсивную терапию.

### НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

#### Рекомендации по режиму и питанию

При ВГС больным рекомендуются отдых и сон по мере необходимости. Больным хроническим гепатитом С разрешается заниматься умеренными физическими упражнениями.

Необходима хорошо сбалансированная диета с низким содержанием жиров, углеводов и адекватным содержанием белков, также должна содержать все необходимые витамины и минералы; рекомендуется избегать или ограничить потребление алкоголя и наркотиков.

### МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

**Целью фармакотерапии является:** предотвращение прогрессирования заболевания и развития цирроза печени, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы.

Лечение предлагается если причинная связь между заболеванием печени и инфекцией ВГС доказана.

При проведении противовирусной терапии проводят мониторинг:

- эффективности лечения;
- безопасности лечения.

Для лечения ВГС применяют следующие противовирусные средства [107]:

Пегилированный интерферон (ПЭГ-ИФН).

Существуют два вида ЭГ-ИФН: ПЭГ-ИФН альфа-2а и ПЭГ-ИФН альфа-2в. Эти препараты составляют «золотой стандарт» лечения гепатита С в качестве противовирусной терапии совместно с рибавирином. Полиэтиленовый дериват (пегилированный) интерферон альфа-2а и пегилированный интерферон альфа-2в – пегилирование повышает персистенцию интерферона в крови.

Лечение должно проводиться под наблюдением квалифицированного врача, поскольку оно может вызвать умеренные или тяжелые нежелательные явления, требующие уменьшения дозы, временного прерывания или полного прекращения терапии. У больных, получающих интерфероны, могут развиваться тяжелые психические побочные реакции. У пациентов, как ранее страдавших, так и не страдавших психическими заболеваниями, могут возникнуть депрессия, суицидальная настроенность и суицидальные попытки. У больных с депрессией в анамнезе препарат следует использовать с осторожностью, при этом врач должен наблюдать пациента на предмет появления признаков депрессии. Еще до начала лечения, врачам следует информировать пациентов о возможности развития депрессии, а пациенты должны немедленно сообщить врачу о любом признаке депрессии; в таких случаях необходимо обратиться за помощью к психиатру и рассмотреть вопрос о целесообразности отмены терапии (см. «Побочные действия»). Лечение препаратами интерферона, могут сопутствовать сердечно-сосудистые реакции, такие как артериальная гипертензия, суправентрикулярные аритмии, боли в грудной клетке и инфаркт миокарда, поэтому пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями следует назначать с осторожностью.

**Интерферон-альфа (ИНФ)** используется для лечения хронического гепатита С в комбинации с рибавирином. Побочные эффекты являются дозозависимыми, часто встречаются анорексия, тошнота, диарея, гриппоподобные симптомы и сонливость. Иногда отмечают депрессию (включая суицидальные попытки). Может быть миелосупрессия, особенно гранулоцитов, сердечно-сосудистые изменения (гипотензия, гипертензия, сердцебиение и аритмии), нефротоксичность и гепатотоксичность. Требуется контроль уровня липидов, т.к. может возникнуть тяжелая гипертриглицеридемия. При использовании высоких доз может наблюдаться гиперчувствительность, нарушение функции щитовидной железы, гипергликемия, алопеция, сыпь, кома и судороги.

**Боцепревир и телапревир** являются ингибиторами протеазы ВГС, они ингибируют репликацию вируса генотипа 1 ВГС, но менее эффективны против других генотипов. Монотерапия не рекомендуется, т.к. имеется высокий риск развития резистентности. Эти препараты используют в комбинации с рибавирином и пегилированным интерфероном при лечении ВГС генотипа 1 у пациентов с компенсированным заболеванием печени, комбинация более эффективна, чем только пегилированный интерферон и рибавирин. Однако, тройная терапия связана с высоким риском развития тяжелой анемии в течении терапии. Развитие нейтропении связано с боцепревиrom по сравнению телапревиrom. Кожная сыпь характерна для телапревира. Пациентам с почечной и / или печеночной недостаточностью любой степени тяжести проводить коррекцию дозы боцепревира не требуется

**Рибавирин** - это аналог гуанозина, который вызывает торможение РНК-полимеразы вируса и не прямое торможение синтеза протеина. Он оказывает вирусостатическое действие в отношении многих РНК-содержащих вирусов. Доза препарата 1000–1200 мг/сутки в два приема в течение 12–24–48 недель. Рибавирин является достаточно токсичным препаратом. Среди его побочных эффектов головокружение, тошнота, депрессия, гемолиз эритроцитов. Кроме того, даже длительная монотерапия рибавирином не приводит к элиминации вируса. Используется только в комбинации с интерфероном альфа-2в или пегинтерфероном альфа-2в при хроническом гепатите С (у больных, ранее

не лечившихся интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b); при обострении после курса монотерапии интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b; у больных, невосприимчивых к монотерапии интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b. Пациенты (женщины и мужчины) детородного возраста во время лечения и минимум 7 мес после него должны использовать эффективные методы контрацепции. У пожилых пациентов необходима предварительная оценка функции почек. При заболеваниях сердечно-сосудистой системы применяют после тщательного обследования. Лабораторные исследования (клинический анализ крови, включая лейкоцитарную формулу и число тромбоцитов, определение электролитов, содержания креатинина сыворотки, функциональные пробы печени) обязательны перед началом лечения, затем на 2 и 4 неделе, и далее регулярно, по мере необходимости. В/в применяют только в условиях стационара. Медицинскому персоналу, работающему с препаратом, следует учитывать его потенциальную тератогенность. Людям, испытывающим усталость, сонливость или дезориентацию во время терапии, следует отказаться от вождения автомобиля или управления механизмами.

**Софосбувир** является про-лекарством ингибиторов нуклеозидов, который воздействует на полимеразу NS5B ВГС. Используют в комбинации с рибавирином с или без пегилированного интерферона для лечения ХВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 и 6 с компенсированным заболеванием печени. В виде монотерапии не рекомендуется.

## МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

### *Вирусологический ответ при противовирусной терапии*

- **Быстрый вирусологический ответ (БВО)** – неопределяемый уровень РНК ВГС через 4 недели лечения
- **Ранний вирусологический ответ (РВО)** – неопределяемый уровень РНК ВГС через 12 недель лечения. В некоторых литературных источниках упоминается как полный РВО.
- **Замедленный вирусологический ответ (ЗВО)** – определяемый уровень РНК ВГС через 12 недель более чем  $2 \log_{10}$  и неопределяемый уровень РНК ВГС через 24 недели. В некоторых литературных источниках упоминается как частичный РВО.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ЛЕЧЕНИЮ

*Беременные женщины [10, 95]*

<b>Д</b>	<b>Беременным женщинам ПЭГ-ИФН и рибавирин противопоказаны, при проведении терапии партнера использовать два метода контрацепции в течение лечения и 6 мес после завершения лечения [1, 10, 38, 91, 95].</b>
----------	--

*Пациенты с психическими проблемами [96, 97]*

Пациенты с психическими проблемами хорошо отвечают на терапию ИФН и рибавирином, но необходимо мониторировать их психические симптомы, особенно первые 4 нед лечения. При необходимости проводить оценку психического здоровья совместно со специалистами.

<b>В</b>	<b>Пациенты ВГС со стабильными психическими проблемами не должны исключаться из программы лечения [1, 10, 38, 91, 96, 97].</b>
----------	--

<b>В</b>	<b>У пациентов ВГС с психическими проблемами необходимо мониторировать</b>
----------	--

**их психические симптомы при проведении терапии ИФН [1, 10, 38, 91, 96, 97].**

*Пациенты, получающие другие лекарственные средства [10]*

Ингибиторы протеаз теллапревир и боцепревир метаболизируются ферментами цитохрома P450 (CYP) 3A4. Совместное применение теллапревира и боцепревир и других ЛС может стать результатом клинически значимого и возможного токсического лекарственного взаимодействия. Из-за возможности токсического и неоптимального лечения следует собирать полный фармакологический анамнез по всем лекарственным средствам (включая предписанные ЛС, самостоятельно применяемые, травяные и/или незаконные ЛС).

Пациентам, которые одновременно получают предписанные и/или незаконные ЛС, ингибиторы протеаз противопоказаны, лечение должно проводиться ПЭГ-ИФН и рибавирином после консультации специалистом.

#### **Лекарственные средства, несовместимые с теллапревиром и боцепревиром [34]**

<b>Группа ЛС</b>	<b>Препараты</b>	<b>Совместимость с теллапревиром</b>	<b>Совместимость с боцепревиром</b>
Антагонисты альфа-1 рецепторов	Алфузозин	Противопоказано	Нет рекомендаций
Антиаритмические	Амиодарон, Бепредил, Хинидин	Противопоказано (несовместим с классами Ia/III, кроме IV лидокаина)	Бепредил противопоказан, Амиодарон/хинидин назначать с осторожностью
Противосудорожные	Карбамазепин, Фенобарбитал, Фенитоин	Противопоказано	Не рекомендуется, нет данных
Антигистаминные	Астемизол, Терфенадин	Противопоказано	Нет рекомендаций
Противомаларийные	Лумефантрин, Галофантрин	Нет рекомендаций	Противопоказано
Противотуберкулезные	Рифампицин	Противопоказано	Нет данных, не рекомендуется
Антипсихотические	Пимозид	Противопоказано	Нет данных, не рекомендуется
Бензодиазепины	Мидазолам, Триазолам	Противопоказано	Противопоказано
Стимуляторы моторики ЖКТ	Цизаприд	Противопоказано	Нет данных, не рекомендуется
ЛС из спорыньи	Дигиброэрготамин, Эрготамин, Метилэрготамин	Противопоказано	Противопоказано
Вещества растительного происхождения	Зверобой	Противопоказано	Нет данных, не рекомендуется
Гиполипидемические	Аторвастатин, Симвастатин, Ловастатин	Противопоказано	Нет данных, рекомендовано наблюдение (аторвастатин,

			симвастатин)
Ингибиторы PDE5	Силденафил, Тадалафил	Противопоказано	Нет данных, не рекомендуется

<b>D</b>	<b>У пациентов необходимо собрать полный фармакологический анамнез до начала лечения [10].</b>
----------	--

<b>D</b>	<b>Совместное применение нескольких ЛС могут влиять на токсическое действие ЛС и их эффективность [10].</b>
----------	---

## МОНИТОРИНГ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

### Гриппоподобные состояния

Гриппоподобные состояния развиваются при лечении ПЭГ-ИФН и рибавирином: лихорадка, миалгия, артралгия и головная боль, которые могут уменьшиться после 1 мес лечения.

<b>D</b>	<b>Пациенты, имеющие гриппоподобные симптомы на фоне получения терапии ПЭГ-ИФН и рибавирина, могут использовать парацетомол [10].</b>
----------	---

<b>D</b>	<b>При лечении ПЭГ-ИФН и рибавирином пациенты должны принимать адекватное количество жидкости [10].</b>
----------	---

<b>D</b>	<b>Пациентам рекомендуется координировать их инъекции ПЭГ-ИФН и рибавирина с периодами снижения активности, например, выходные и праздничные дни [10].</b>
----------	--

### Анемия и нейтропения

<b>B</b>	<b>Применение эритропоэтина должно рассматриваться у больных с ХВГС, получающих ПЭГ-ИФН и рибавирин, при развитии анемии, необходимо снизить дозу рибавирина [10].</b>
----------	--

<b>B</b>	<b>Для пациентов, получающих ингибиторы протеаз в комбинации с ПЭГ-ИФН и рибавирином, рекомендуется снизить дозу рибавирина в качестве альтернативы для назначения эритропоэтина с целью контроля анемии [10].</b>
----------	--

<b>D</b>	<b>Назначение гранулоцит-колониестимулирующего фактора пациентам, у которых развилась нейтропения в результате лечения ПЭГ-ИФН и рибавирином, рекомендуется снизить дозу ПЭГ-ИФН [10].</b>
----------	--

### Депрессия

Депрессия является частым побочным эффектом лечения ПЭГ-ИФН и рибавирином. Применение антидепрессантов может быть рассмотрено для лечения депрессии и профилактики осложнений ПВТ.

<b>B</b>	<b>Пациентам, получающие ПЭГ-ИФН и рибавирин необходим мониторинг депрессии до начала, во время и после окончания лечения [10].</b>
----------	---

<b>В</b>	<b>При необходимости назначить антидепрессанты пациентам, получающим ПЭГ-ИФН и рибавирин, если в анамнезе была депрессия, после консультации специалиста [10].</b>
----------	--

Кожные реакции

При лечении ПЭГ-ИФН и рибавирином могут наблюдаться следующие кожные реакции: сухость кожи, зуд и диффузные экзематозные поражения у 20% пациентов. Также может наблюдаться псориаз. Реакции на местах инъекции встречаются у 50% пациентов. Для лечения кожных реакций можно использовать антигистаминные средства, смягчающие средства (эмолянты) и топические стероиды. При зуде возможно использование антигистаминных средств.

**Классификация кожных нежелательных реакций в зависимости от степени тяжести и рекомендации по ведению больных**

Степень тяжести в зависимости от распространенности и клинических проявлений	Рекомендации по ведению
<b>Легкая:</b> отдельные очаги поражения кожи и/или ограниченные участки кожных высыпаний (на теле может быть несколько ограниченных участков поражения)	Контролировать признаки прогрессирующего сыпи или появления системных проявлений до полного исчезновения сыпи
<b>Умеренная:</b> диффузная сыпь с поражением $\leq 50\%$ площади поверхности тела	Контролировать признаки прогрессирующего сыпи или появления общих симптомов до полного исчезновения сыпи. Желательна консультация дерматолога. При прогрессировании сыпи умеренной степени тяжести следует решать вопрос о постоянной отмене теллапревира. При неразрешающейся сыпи через 7 дней после отмены теллапревира (или раньше, если интенсивность кожных проявлений нарастает), следует отменить рибавирин. Лечение ПЭГ-ИФН можно продолжать, если у пациента нет медицинских показаний к его отмене.
<b>Тяжелая:</b> сыпь с поражением $>50\%$ площади поверхности тела и/или сопровождающаяся выраженными системными проявлениями, изъязвлением слизистых оболочек, появлением кольцевидных элементов, отслойкой эпидермиса	Немедленно отменить теллапревир и никогда не возобновлять лечение этим препаратом. Рекомендуется обратиться за консультацией к дерматологу. Контролировать признаки прогрессирующего сыпи или появления общих симптомов до полного исчезновения сыпи. При отсутствии признаков разрешения сыпи через 7 дней после отмены теллапревира (или раньше, если интенсивность кожных проявлений нарастает), следует решать вопрос о последовательной или одновременной или постоянной отмене рибавирина и/или ПЭГ-



	ИФН
<b>Серьезные кожные нежелательные явления:</b> генерализованные буллезные высыпания, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, многоформная эритема	Немедленно отменить теллапревир, ПЭГ-ИФН и рибавирин и больше никогда не возобновлять лечение этими препаратами. <b>Госпитализация больного, консультация дерматолога</b>

<b>D</b>	<b>Пациентам, получающим ПЭГ-ИФН и рибавирин, рекомендуется соблюдать гигиену кожи и увлажнение [10].</b>
----------	---

<b>D</b>	<b>Пациенты должны избегать прямых солнечных лучей [10].</b>
----------	--

<b>D</b>	<b>Пациентам рекомендуется менять места инъекций [10].</b>
----------	--

<b>D</b>	<b>Использовать смягчающие (эмолянты) средства и местные кортикостероиды при неспецифической сыпи [10].</b>
----------	---

<b>A</b>	<b>Пациенты, получающие теллапревир должны мониторироваться на сыпь и должен быть план лечения сыпи [10].</b>
----------	---

#### Дисфункция щитовидной железы [10, 98, 99, 100]

У 6% пациентов, получающих терапию ИФН, отмечаются нарушения функции щитовидной железы (гипотиреозидная и гипертиреозидная). Женщины имеют более высокий риск, особенно у тех, которые имеют тиреоидные антитела до начала лечения.

<b>D</b>	<b>До начала и после 12 нед лечения ИФН необходимо проверить функцию щитовидной железы [10, 98, 99, 100].</b>
----------	---

#### Потеря веса

У пациентов с ХВГС без цирроза имеются повышенные метаболические процессы. При проведении ПВТ отмечается снижение веса.

#### Нарушение дыхания [10, 101, 102]

При проведении лечения ПЭГ-ИФН и рибавирином редко отмечается нарушение дыхания. Это может быть результатом лечения анемии, но может быть причиной серьезной сердечно-сосудистой или дыхательной недостаточности.

<b>D</b>	<b>Пациенты, получающие ПЭГ-ИФН и рибавирин, которые имеют нарушение дыхания, за исключением анемии, должны быть оценены на наличие кардио-пульмональных проблем [10, 101, 102].</b>
----------	--

#### Ретинопатия [10, 101]

При лечении ПЭГ-ИФН и рибавирином возникновение ретинопатии носит средний и преходящий характер. Пациенты с гипертензией и диабетом имеют высокий риск развития ретинопатий.

<b>D</b>	Пациенты ХВГС и гипертензией или диабетом должны проходить офтальмологическое исследование до начала лечения, уделяя особое внимание «ватным» пятнам и кровоизлияниям сетчатки [10, 101].
----------	---

<b>D</b>	Пациенты, имеющие нарушение зрения, должны быть осмотрены офтальмологом [10, 101].
----------	--

<b>D</b>	Терапия ИФН должна быть прекращена у любого пациента с нарушениями зрения, пока офтальмолог подтвердит, что нет никаких повреждений сетчатки [10, 101].
----------	---

#### Алопеция [10, 101]

Побочным эффектом ПЭГ-ИФН и рибавирина относится развитие алопеции.

<b>D</b>	Пациентов необходимо информировать, что ПВТ может привести к потере волос, после прекращения лечения данные изменения обратимы [10, 101].
----------	---

#### Другие побочные эффекты

Побочным эффектам ингибиторов протеаз относится нарушение сна, снижение концентрации внимания, заболвания полости рта, дискомфорт в заднем проходе, желудочно-кишечные проблемы, изменение вкуса, тошнота.

При использовании ИФН и рибавирина развитие слабости может быть связана с анемией, гипотиреодизмом, нарушением сна и депрессией.

### **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МОНИТОРИНГУ БЕЗОПАСНОСТИ ПРОВОДИМОГО ЛЕЧЕНИЯ**

<b>A</b>	Лечение ВГС должно проводиться мультидисциплинарной командой [64, 65, 72, 75, 77-81, 82].
----------	---

<b>A</b>	ВГС инфицированные пациенты должны получить консультирование по важности соблюдения приверженности для достижения УВО [64, 65, 72, 75, 77-81, 82].
----------	--

<b>B</b>	У больных с социально-экономическими трудностями и мигрантов, социальная поддержка должна быть компонентом клинического наблюдения [64, 65, 72, 75, 77-81, 82].
----------	---

<b>A</b>	У лиц, употребляющих инъекционные наркотики, доступ к программам снижения вреда является обязательным [64, 65, 72, 75, 77-81, 82].
----------	--

<b>B</b>	Поддержка равного консультанта должна оцениваться как метод улучшения клинического наблюдения при ВГС [64, 65, 72, 75, 77-81, 82].
----------	--

<b>A</b>	Лечение ВГС должно предоставляться также лицам, употребляющим инъекционные наркотики, если они хотят получать лечение и готовы соблюдать график регулярных посещений. Кроме того, необходимо учитывать возможность взаимодействий между назначенными и неназначенными лекарственными средствами [64, 65, 72, 75, 77-81, 82].
----------	--

## Коррекция кофакторов

**Вес тела.** Избыточная масса тела (ИМТ) отрицательно влияет на ответ ПЭГ-ИФН/рибавирина, даже после коррекции доз [83]. Рекомендуется снижение веса тела до начала терапии, но незначительны данные о влиянии на повышение частоты УВО.

**Липиды.** Жизненный цикл ВГС тесно связан с метаболизмом липидов. Таким образом, было показано, что некоторые препараты, снижающие уровень холестерина ингибируют репликацию ВГС и могут улучшить ответ на лечение, но такие данные ограничены.

**Алкоголь.** Потребление алкоголя оказывает влияние на приверженность лечению [84]. Поэтому пациентам следует рекомендовать, чтобы остановили или сократили потребление алкоголя до начала лечения. Больные ВГС, потребляющие алкоголь, но соблюдающие полный курс лечения имеют одинаковую частоту УВО в сравнении с неупотребляющими алкоголь [85, 86]. Пациентам с ВГС употребляющим алкоголь должна быть оказана дополнительная поддержка во время противовирусной терапии [84-87].

**Метаболический синдром.** Инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа, независимо от их патогенеза, ускоряют прогрессирование заболевания печени и повышают риск развития ГЦК. Они также уменьшают достижение ответа на стандартную комбинированную терапию ПЭГ-ИФН/рибавирином. Тем не менее, считается маловероятным, что они могут также уменьшать ответ на ИП-содержащие схемы лечения [88]. ВГС может также вызвать стеатоз печени, особенно у пациентов, инфицированных генотипом 3, хотя обсуждается клиническое воздействие "вируса" на развитие стеатоза. Возможно, в результате ВГС-индуцированной устойчивости к инсулину, и, несмотря на парадоксально благоприятный липидный профиль, риск сердечно-сосудистых заболеваний умеренно повышен при хроническом гепатите С.

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ КО-ФАКТОРОВ

<b>А</b>	Для повышения частоты УВО и снижения риска возникновения определенной лекарственной устойчивости необходима высокая приверженность терапии [82, 83, 84, 85, 86, 87, 88].
<b>А</b>	Повышенный вес тела оказывает неблагоприятное влияние на достижение ответа ПЭГ-ИФН и рибавирина [82, 83, 84, 85, 86, 87, 88].
<b>С</b>	Снижение веса тела у пациентов с избыточной массой тела до начала терапии может увеличить вероятность достижения УВО [82, 83, 84, 85, 86, 87, 88].
<b>В</b>	Резистентность к инсулину связана с неудачей лечения двойной терапией [82, 83, 84, 85, 86, 87, 88].
<b>С</b>	Недоказана эффективность сенсibilизатора инсулина в улучшении частоты УВО у инсулин-резистентных пациентов [82, 83, 84, 85, 86, 87, 88].
<b>С</b>	Пациентам следует проводить консультирование по вопросам воздержания от приема алкоголя во время проведения противовирусной терапии [82, 83, 84, 85, 86, 87, 88].
<b>В</b>	Не получено доказательств, что назначение колоние-стимулирующего фактора гранулоцитов (КСФГ) уменьшает развитие инфекций и/или

	повышает частоту УВО [82, 83, 84, 85, 86, 87, 88].
<b>С</b>	Пациенты с признаками депрессии и/или имеющие в анамнезе должны быть консультированы психиатром до начала терапии [82, 83, 84, 85, 86, 87, 88].
<b>С</b>	Пациентам, у которых развивается депрессия во время терапии, следует назначать антидепрессанты. Профилактический прием антидепрессантов в отдельных случаях может снизить развитие депрессии во время лечения, не оказывая влияния на УВО [82, 83, 84, 85, 86, 87, 88].

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОСЛЕДУЮЩЕМУ НАБЛЮДЕНИЮ ЗА ПАЦИЕНТАМИ, ДОСТИГШИМИ УВО

<b>С</b>	Больным без цирроза печени, достигшим УВО, необходим повторный контроль АЛТ и РНК ВГС через 48 недель после полного завершения лечения, при нормальной активности АЛТ и отрицательном результате РНК ВГС подлежат снятию с учета [38].
<b>В</b>	Пациентам с циррозом печени, достигшим УВО, следует проводить контроль ГЦК с помощью УЗИ каждые 6 месяцев [38].
<b>А</b>	Должны быть внедрены руководства по ведению больных с портальной гипертензией и варикозным расширением вен, хотя показатели кровотечений из варикозно расширенных вен встречается редко у пациентов с низким риском после достижения УВО (за исключением дополнительных причин, вызывающие повреждения печени) [38].
<b>В</b>	Лица, употребляющие инъекционные наркотики не должны исключаться из терапии по поводу ВГС из-за предполагаемого риска повторного заражения [38].
<b>В</b>	После достижения УВО, мониторинг повторного заражения ВГС следует проводить ежегодно контролем РНК ВГС у ПИН с продолжающимся рискованным поведением [38].

### ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ВГС

#### Противовирусная терапия

*Пациенты с циррозом*

<b>А</b>	Пациенты с компенсированным циррозом должны получать ПВТ, если нет противопоказаний [10, 38].
<b>А</b>	Пациентам с компенсированным циррозом можно назначить монотерапию ПЭГ-ИФН [10, 38].

*Пациенты, готовящиеся к трансплантации печени*

<b>Д</b>	Пациенты, планирующие трансплантацию печени не должны получать ПВТ до или после трансплантации [10, 38].
<b>Д</b>	Пациенты должны получать ПВТ после трансплантации в случае рецидива

	<b>ВГС [10, 38].</b>
--	----------------------

На сегодняшний день трансплантация печени в Кыргызской Республике не проводится из-за отсутствия соответствующих стандартов по трансплантологии.

*Трансплантация печени*

<b>С</b>	<b>Пациентам с ВГС и ГЦК должна быть предложена трансплантация печени [10, 38].</b>
----------	---

<b>С</b>	<b>Пациентам ВГС и печеночной недостаточностью должна быть предложена трансплантация печени [10, 38].</b>
----------	---

*Скрининг ГЦК*

Результаты исследований по оценке чувствительности и специфичности уровня альфа-фетопротеина (АФП) в сыворотке для обнаружения ГЦК у людей с ВГС указывают, что в изоляции этот маркер имеет ограниченную ценность. Ежегодные УЗИ исследования больных с циррозом и ВГС не могут обнаружить опухоли на стадии, что позволяет скорее начать курс лечения.

<b>А</b>	<b>Измерение АФП не должно использоваться изолировано для обследования или наблюдения развития ГЦК у пациентов с ВГС [10, 38].</b>
----------	--

<b>С</b>	<b>Пациенты с циррозом печени должны проходить скрининг ГЦК 1 раз в 6 месяцев с проведением УЗИ печени и определением уровня АФП [10, 38].</b>
----------	--

## ОСТРЫЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С

**Острый вирусный гепатит С (ОВГС)** – инфекционное заболевание, вызванное вирусом гепатита С, характеризующееся продолжительностью процесса в течение шести месяцев от момента заражения.

### Признаки ОВГС [1, 10, 33, 34]:

- в большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно с переходом в хронический процесс;
- около 30% пациентов имеют клинические проявления заболевания в виде слабости, артралгии, или желтухи с транзиторным повышением aminотрансфераз, преимущественно АЛТ;
- фульминантный гепатит развивается редко;
- в некоторых случаях, особенно у молодых женщин, происходит спонтанный клиренс вируса.

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОВГС

### I. КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОВГС

**Инкубационный период.** От 6-ти до 12 недель (в среднем 8,4 нед), редко может удлиниться до 20 недель. Серологические маркеры ВГС являются положительными (90%) обычно спустя три месяца после инфицирования, но могут проявиться позже девяти месяцев.

### КЛАССИФИКАЦИЯ ОВГС

Нозологическая форма (МКБ 10)	Клинические варианты	Степень тяжести	Течение
Вирусный гепатит С (V17.1)	<ul style="list-style-type: none"><li>• желтушный</li><li>• безжелтушный</li><li>• субклинический (инаппаратный)</li></ul>	Легкая Средней тяжести Тяжелая Крайне тяжелая (фульминантная)	Острое (до 6 мес) Хроническое (более 6 мес)

### Особенности клинических форм ОВГС

Клинические формы	Особенности форм
	<b>Клинически латентные формы</b>
Субклиническая (инаппаратная) форма	Устанавливается при полном отсутствии клинических проявлений болезни, в том числе гепатомегалии. Основанием для диагноза служит выявление специфических маркеров вируса в сочетании с повышенным содержанием печеночноспецифических и индикаторных ферментов, прежде всего АЛТ. Длительное носительство вируса, более 6 мес, соответствует развитию хронического гепатита.
	<b>Клинически манифестные формы</b>
Желтушная типичная	Протекает с выраженными клиническими проявлениями цитолитического синдрома с преджелтушным, желтушным и восстановительными периодами и положительными энзимными

	тестами.
<b>Желтушная типичная с холестатическим компонентом</b>	Характерны зуд кожи, более интенсивная и продолжительная желтуха, кризис наступает позже. Желтухе соответствует высокий уровень гипербилирубинемии, повышение уровня щелочной фосфатазы
<b>Безжелтушная форма</b>	Характеризуется полным отсутствием клинических признаков желтухи при положительных энзимных тестах и слабовыраженных общих проявлениях заболевания, включая увеличение печени, субъективные признаки нарушений ее функций

## СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ОВГС

Разграничение *легких, среднетяжелых и тяжелых форм* болезни важно провести уже на этапе первичного осмотра для проспективного обоснования терапевтической программы. При этом учитываются:

- степень выраженности синдрома интоксикации;
- наличие геморрагического синдрома;
- возможные отягощающие факторы;
- а также некоторые лабораторные показатели.

<b>Степень тяжести</b>	<b>Проявления</b>
Легкая форма	Слабо выраженные симптомы интоксикации или их полное отсутствие: слабость и утомляемость не резко выражены, снижение трудоспособности кратковременно, умеренное снижение аппетита, тошнота непостоянная, рвота в желтушном периоде не характерна; – при повышении АЛТ и АСТ больше 10 норм показатели белково-синтетической функции остаются без существенных отклонений от нормы; – стойкость и интенсивность желтухи незначительны.
Среднетяжелая форма	Умеренно выраженные симптомы интоксикации: умеренная слабость, усиливающаяся во второй половине дня, непостоянная головная боль, умеренная адинамия с повышенной утомляемостью; плохой аппетит, выраженная тошнота, как правило, без рвоты; – при повышении АЛТ и АСТ показатели белково-синтетической функции остаются без существенных отклонений от нормы, за исключением, протромбинового времени.
Тяжелая форма	Наращение симптомов интоксикации, присоединение головокружения с мушками перед глазами, адинамией, тахикардией, геморрагическим синдромом, болезненностью в области печени, склонностью к задержке жидкости; – выраженные явления интоксикации с развитием острой печеночной энцефалопатии (ОПЭ) как проявление острой или подострой дистрофии печени возможны вплоть до печеночной комы; - начальным проявлением ОПЭ являются жалобы на слабость, по мере нарастания тяжести заболевания появляются инверсия сна, вялость, сонливость, заторможенность или возбуждение, негативизм, апатия или агрессия (ОПЭ I), «хлопающий тремор», мелькание «мушек» перед глазами, чувство «провалов» (ОПЭ I–II), эхолалия, отсутствие продуктивного контакта с больным, сопор (ОПЭ III), полное отсутствие сознания, арефлексия (ОПЭ IV).

	– снижение белково-синтетической функции; – билирубино-ферментная диссоциация (падение уровня АЛТ и АСТ при повышении уровня общего билирубина, как за счёт его связанной, так и свободной фракций).
Фульминантная форма	Острое тяжёлое повреждение печени с нарушением её синтетической функции, коагулопатия (международное нормализованное отношение >1,5, ПТИ<40%) и/или энцефалопатия у пациентов с отсутствием указаний на предшествующую патологию печени.

## II. ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ОВГС

После контакта с вирусом до появления антител ВГС может пройти несколько недель. В некоторых случаях пациенты могут спонтанно очиститься от вируса в течение 12 недель после заражения. Скрининг ИФА может быть негативным, если антитела еще не успели выработаться. При отрицательном ИФА тест необходимо повторить через 3 мес [1].

- **РНК HCV** необходим для диагностики ОВГС. Тест нуклеиновых кислот включает ПЦР, анализ разветвленных ДНК, амплификационный тест. Положительные результаты указывают на ОВГС [25]. Тест на ненуклеиновые кислоты являются предпочтительными, однако более чувствительным является амплификационный тест. Самым легкодоступным является ПЦР.
- От 15% до 45% людей могут вылечиться без противовирусной терапии [36]. У этих пациентов тест на антитела ВГС будут оставаться позитивными, но они не виремичные, а тест на нуклеиновые кислоты будет отрицательным.
- **Интерлейкин (ИЛ)-28В** является генетическим полиморфизмом на хромосоме 19, закрывает ген ИЛ-28В, который кодирует противовирусный цитокин интерферон-лямбда. Данный тест определяется в крови и слюне. Интерлейкин варианта С/С связан с естественным клиренсом вируса, у пациентов с генотипом С/С в 3 раза лучше наступает спонтанный клиренс вируса по сравнению с генотипами Т/Т и С/Т.

<b>D</b>	<b>Пациентам ОВГС требуется клинический и лабораторный мониторинг (контроль спонтанного клиренса вируса) в первые 3 мес после постановки диагноза, т.к. заболевание часто проходит самостоятельно [1, 10].</b>
----------	--

## ЛЕЧЕНИЕ ОВГС

Показанием для проведения противовирусной терапии является ОВГС.

Оптимальная длительность курса лечения составляет 24 недели; при лечении ПЭГ-ИФН-α2а доза составляет 180 мкг 1 раз в неделю, ПЭГ-ИФН-α2b – 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю, препараты вводятся подкожно.

При назначении стандартных ИФН применяют следующие схемы:

а) по 5 млн МЕ ежедневно в течение 4 недель, затем по 5 млн МЕ через день в течение 20 недель;

б) по 3 млн МЕ через день в течение 24 недель.

Добавление рибавирина к интерферонам при лечении ОВГС не рекомендуется, так как использование комбинированной противовирусной терапии не улучшает результатов лечения.

В случае отсутствия эффекта от проводимой ПВТ, должна назначаться повторная терапия в соответствии со стандартом лечения ХГС

<b>D</b>	<b>При отсутствии спонтанного клиренса вируса лечение следует начинать в течение 3-х–6-ти месяцев после постановки диагноза ОВГС [1, 10, 38].</b>
----------	---



<b>A</b>	<b>Если инфекция спонтанно не разрешилась, лечение ОВГС проводят ИФН [1, 10, 38].</b>
<b>D</b>	<b>Лечение ОВГС проводят ПЭГ-ИФН или стандартными ИФН [1, 10, 38].</b>
<b>D</b>	<b>Лечение ОВГС проводят ИФН в течение 24 нед независимо от генотипа [1, 10, 38].</b>

*Пациенты с ко-инфекцией ВГС и ВИЧ*

Для лечения ко-инфекции ВГС/ВИЧ рекомендуется использование ПЭГ-ИФН на протяжении 6 мес.

### ОСЛОЖНЕНИЯ

- Фульминантная форма встречается редко (<1 % для ВГС), но возможно развитие при суперинфекции ВГА [1, 10].
- Около 50-85% ВГС-инфицированных пациентов становятся хроническими носителями с бессимптомным течением, но иногда могут развиваться неспецифичные симптомы заболевания. Однажды установленное состояние хронического носительства редко устраняется спонтанно (0,02 %/год) [1, 10].
- Симптомы и признаки заболевания имеют неблагоприятное течение при повышенном потреблении алкоголя или наличии других заболеваний печени [1, 10, 38, 91]. В 35% случаев ХВГС при нормальном уровне аминотрансфераз могут присутствовать серьезные заболевания печени.
- Смертность при ОВГС очень низка (<1 %), но у 1 – 30% хронических носителей наблюдается прогрессирование тяжести заболевания печени через 14-20 лет инфекции, с увеличенным риском рака печени (приблизительно 1-4% всех пациентов и до 33% среди больных с циррозом печени). Ко-инфекция с ВИЧ ухудшает прогноз [1, 10, 38, 91].

## ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С

**Хронический вирусный гепатит С (ХВГС)** – хроническое заболевание печени, связанное с персистенцией вируса гепатита С продолжительностью шесть и более месяцев, вызывающее некровоспалительные и фибротические изменения печеночной ткани различной степени выраженности.

ХВГС устанавливается при обнаружении РНК ВГС в течение шести и более месяцев. Заболевание обычно протекает бессимптомно, и часто представлено в виде хронического заболевания печени, декомпенсированного цирроза или гепатоцеллюлярной карциномы. Диагноз выставляется на основе рутинных лабораторных тестов со свидетельством повышения активности aminотрансфераз. Факторами риска развития хронического заболевания печени является время инфицирования и мужской пол. ХВГС с сопутствующей ВИЧ-инфекцией или злоупотреблением алкоголем могут повысить риск прогрессирования заболевания печени [1, 10].

В больших проспективных исследованиях было выявлено, что регулярное потребление кофе снижает риск прогрессирования заболевания печени. Потребление кофе больше 2 чашек сокращало гистологическую активность ХВГС [1].

### Особенности ХВГС [1, 10, 33, 34, 38, 91]:

- факторы, оказывающие отрицательное влияние на естественное течение ВГС: возраст более 40 лет к моменту инфицирования, мужской пол, раса (не европейская), злоупотребление алкоголем, ожирение, нарушение обмена железа, метаболический синдром;
- первые 20 лет ХВГС может персистировать без выраженной прогрессии;
- прогрессия фиброза печени имеет нелинейный характер и может наступить между 20–40 годами от момента инфицирования;
- злоупотребление алкоголем повышает риск прогрессирования ХВГС. Влияние других факторов (нарушение обмена железа, стеатоз) также может способствовать прогрессии заболевания в цирроз;
- хроническое заболевание печени у ВГС-инфицированных лиц снижает качество жизни и является причиной смерти не более чем у 15 % пациентов.

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ХВГС

### I. КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ХВГС

#### Классификация ХВГС

Нозологическая форма (МКБ 10)	Фаза/стадия	Степень активности	Нарушение функции печени
Хронический вирусный гепатит С (В18.2)	• обострение • ремиссия	Минимальная	Без нарушения
		Слабовыраженная	Незначительное
		Умеренная	Умеренное
		Выраженная	Значительное

#### ФАЗА И СТАДИЯ

**Фаза обострения и ремиссии** зависят от выраженности нарушения функции печени.

#### СТЕПЕНЬ АКТИВНОСТИ

Устанавливается по результатам гистологического исследования тканей печени (биопсия).

## **НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ**

Повышение активности аминотрансфераз (АСТ и АЛТ) в 1,5-5 раз по сравнению с верхней границей нормы рассматривают как умеренную гиперферментемию, в 6-10 раз - как гиперферментемию средней степени, более чем в 10 раз - как высокую. Степень подъема активности аминотрансфераз свидетельствует о выраженности цитолитического синдрома, но не указывает прямо на глубину нарушений собственно функции органа. Повышение активности АЛТ, АСТ свидетельствует о повреждении гепатоцитов (вирусное, токсическое или ишемическое).

## **II. ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ХВГС**

Для диагностики и мониторинга инфекции, вызванной вирусом гепатита С, используется два вида исследований:

- серологические (ИФА) – для определения антител к вирусу гепатита С (анти-ВГС);
- молекулярные (ПЦР) – для детекции РНК вируса гепатита С (РНК ВГС);
- генотипирование – для определения генотипа вируса гепатита С.

### **Анти-ВГС**

Подтверждающим для анти-ВГС тестом является рекомбинантный иммуноблот (RIBA).

- Для определения антител ВГС используют скрининговый тест ИФА. Те же тесты нуклеиновых кислот используются при ОВГС для подтверждения виремии у пациентов с положительным результатом ИФА или оценки эффективности противовирусной терапии. Положительный результат показывает активную инфекцию.
- Иногда ложно-положительный результат ИФА может определяться у иммунодефицитных пациентов, находящихся на диализе. Ложно-положительный результат также бывает при аутоиммунных заболеваниях. При ложно-положительном и ложно-негативном результатах необходимо провести тестирование на РНК ВГС.
- Оценка рекомбинантного иммуноблота (RIBA) является более специфичным, чем ИФА, и помогает исключить ложно-положительные антитела, но редко используется в качестве дополнительного теста. Он может использоваться в неклинических условиях или в случаях положительного ИФА и отрицательного РНК ВГС.

### **РНК ВГС**

В сыворотке крови и плазме, РНК ВГС тестируется как качественным методом (определяется ее наличие – ПЦР), так и количественным (измеряется уровень виремии – ПЦР в реальном времени). Специфичность используемых тестов достигает 98-99%. Современные диагностические тесты позволяют определять РНК ВГС в количестве 10-50 МЕ/мл (качественными тест-системами) и 25 – 7000000 МЕ/мл (количественными).

При использовании высокочувствительных тестов определения РНК ВГС ПЦР в режиме реального времени, возможно, сразу определять уровень вирусной нагрузки, минуя качественный анализ. Во время противовирусной терапии, важно проводить анализы в одной и той же лаборатории.

**Тест на РНК ВГС проводят следующим категориям пациентов:**

- лицам с выявленными антителами к ВГС (анти-ВГС);
- пациентам ОВГС, у которых не обнаружены анти-ВГС, но имеются клинические и эпидемиологические данные, требующие исключения ОВГС;

- больным, у которых решается вопрос о проведении противовирусной терапии, при возможности одновременно определяя количественный уровень РНК ВГС.

### **Генотипирование**

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

### **Генотип ИЛ-28В**

- Каждый пациент с ВГС должен иметь определенный генотип для начала противовирусной терапии ИФН, определения дозы и длительности лечения и оценки ответа на лечение.
- Генетический полиморфизм может служить мощным предиктором ответа пациента на проводимое лечение. Благоприятным генотипом является С/С, как основной предиктор ответа на лечение. С появлением ингибиторов протеазы HCV прогностическая ценность ИЛ-28В снижена, хотя около 90% пациентов с генотипом С/С, которые не имеют цирроза, получают сокращенную схему лечения.

### **Печеночные ферменты**

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

## **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ХВГС**

[1, 10, 33, 34, 38, 91]

<b>А</b>	<b>Скрининговым тестом является – определение анти-ВГС</b>
<b>А</b>	<b>ПЦР - определение РНК ВГС в крови и плазме качественным (определяется наличие РНК) и количественным методами (измеряется уровень виремии).</b>
<b>А</b>	<b>Определение генотипа ВГС для определения тактики лечения и продолжительности терапии.</b>

## **III. ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ХВГС**

**Биопсия печени** позволяет:

- охарактеризовать текущее поражение печени, в том числе выявить выраженный фиброз или цирроз;
- принять решение в выборе терапии;
- выявить различные гистологические признаки, которые могут оказывать влияние на прогрессирование ХГС: стеатоз, избыточное накопление железа. Выявление этих состояний не препятствует назначению противовирусной терапии ХГС, но дает дополнительную информацию о прогнозе эффективности терапии.

## Показания для биопсии печени у пациентов с ХВГС

Показания для биопсии	Биопсия не требуется
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Определение стадии заболевания и прогноза в отсутствие противовирусной терапии (ПВТ) вне зависимости от генотипа ВГС</li> <li>• С целью решения вопроса ПВТ, преимущественно пациентам с генотипом 1 ВГС</li> <li>• ВГС: генотипы 1 и 4 при высокой концентрации РНК ВГС (&gt;800 000 МЕ/мл)</li> <li>• Сопутствующие заболевания и состояния: - злоупотребление алкоголем, наркотиками</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Больным с генотипами 2 и 3 ВГС, т.к. ПВТ более чем в 70-80% случаев можно достичь элиминации ВГС</li> <li>• Больным с генотипом 1 ВГС при выраженной стойкой мотивации к лечению</li> <li>• ВГС: генотипы 2 и 3, генотип 1 (и, возможно, 4), при низкой концентрации РНК ВГС (≤800 000 МЕ/мл).</li> <li>• Клинические признаки цирроза</li> </ul>

## ЛЕЧЕНИЕ ХВГС

**Цель терапии** – улучшение качества и продолжительности жизни пациентов с ХВГС (профилактика прогрессирования в цирроз и ГЦК) путем эрадикации вируса и достижением устойчивого вирусологического ответа (УВО).

УВО – отсутствие РНК ВГС в крови через 24 нед после окончания терапии.

<b>А</b>	<b>Все пациенты с ХВГС должны получать противовирусную терапию [1, 10, 38, 91].</b>
----------	---

<b>В</b>	<b>УВО следует использовать как маркер клиренса вируса [1, 10, 38, 91].</b>
----------	---

### Критерии отбора пациентов для лечения [33, 34, 38]

Противовирусная терапия должна быть индивидуализирована и основана:

- на степени поражения печени (стадии заболевания);
- на базовых вирусологических параметрах (уровень вирусной нагрузки, генотип ВГС);
- анализе вероятности успеха и потенциальных рисках развития нежелательных явлений ПВТ;
- наличии сопутствующих заболеваний;
- готовности пациента начать лечение.

До начала терапии должны быть установлены наличие других болезней печени на фоне ВГС-инфекции, оценена тяжесть заболевания печени, базовые вирусологические параметры, что будет информативно для определения схемы терапии.

### **Обследование на наличие других болезней печени**

Для выявления других причин хронического заболевания печени, или факторов, которые, могут повлиять на естественное течение или прогрессирование ВГС, следует провести обследование на другие гепатотропные вирусы, в частности ВГВ.

Должна быть количественная оценка потребления алкоголя с последующим консультированием для прекращения употребления алкоголя.

Должны быть оценены возможные сопутствующие заболевания, такие как алкоголизм, ко-инфекции с ВИЧ, аутоиммунные, генетические или метаболические заболевания печени (например, наследственный гемохроматоз, диабет или ожирение), а также возможное гепатотоксичное действие наркотиков.

### **Оценка степени тяжести заболевания печени**

Оценку степени тяжести заболевания печени рекомендуется провести до начала терапии.

Выявление пациентов с циррозом представляет особую важность так, как вероятный ответ на терапию и прогноз после лечения находятся в зависимости от стадии фиброза. Отсутствие выраженного фиброза может также влиять на выбор или время начала терапии. Для оценки стадии фиброза не требуется биопсия пациентам с клиническими признаками цирроза печени.

Пациентам с вероятным циррозом необходим скрининг на ГЦК. Поскольку выраженный фиброз может присутствовать у больных с нормальными значениями АЛТ, оценка тяжести заболевания должна осуществляться независимо от активности АЛТ.

### **Количественное определение ВГС и генотипирование**

Для начала противовирусного лечения необходимо количественное определение ВГС.

Генотипирование ВГС также следует проводить до начала лечения. Для пациентов инфицированных генотипом 1 в текущую терапию включают ИП первого поколения, причем определение подтипов тоже имеет значение. Подтипы *a/b* генотипа 1 имеют различную частоту реагирования и генетические барьеры устойчивости к ИП при использовании в качестве компонента тройной терапии [63]. Например, новые данные показывают, что подтип *1a* может быть менее чувствительным, чем подтип *1b* к некоторым комбинациям противовирусных препаратов прямого действия (ПППД).

### **Определение полиморфизма гена интерлейкина – 28В**

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

Пациенты с генотипом ИЛ-28В (ИЛ-28В СС) имеют более благоприятный признак для быстрого вирусологического ответа (БВО) и существенный шанс на выздоровление на двойной терапии [42, 43].

### **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ К ЛЕЧЕНИЮ ВГС:**

<b>А</b>	<b>На фоне ВГС-инфекции должны быть установлены другие причины заболевания печени [10, 38].</b>
<b>А</b>	<b>Оценка влияния сопутствующих заболеваний на прогрессирование заболевания печени и принятие соответствующих мер [10, 38].</b>
<b>А</b>	<b>Тяжесть заболевания печени следует оценивать до начала терапии. У пациентов с циррозом печени могут меняться продолжительность терапии и вероятность их ответа, а также прогноз [10, 38].</b>
<b>В</b>	<b>Стадии фиброза можно оценить с помощью неинвазивных методов на начальном этапе, к биопсии печени можно прибегнуть в отдельных случаях, когда есть неопределенность или потенциально дополнительные этиологические факторы [10, 38].</b>
<b>А</b>	<b>Определение РНК ВГС и количественное содержание должны проводиться чувствительным анализом (нижний уровень обнаружения &lt;15 МЕ/мл) [10, 38].</b>

<b>A</b>	Генотипирование ВГС должно проводиться до начала лечения, что влияет на выбор терапии, дозу рибавирина и длительность лечения [10, 38].
----------	---

<b>A</b>	Подтипы генотипа 1a/1b могут оказывать влияние на выбор основы ИП тройной терапии [10, 38].
----------	---

<b>A</b>	Генотипирование ИЛ-28В не является обязательным условием для лечения гепатита С [10, 38].
----------	---

На основании этого рекомендуется следующий алгоритм обследования при подготовке к лечению.

#### Рекомендованный алгоритм обследования перед началом терапии гепатита С



#### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ХВГС:

<b>A</b>	Целью лечения является эрадикация вируса гепатита С для профилактики цирроза печени, ГЦК и смерти. Конечной точкой лечения является неопределяемый уровень РНК ВГС (<15 МЕ/мл) на 12 и 24 нед после окончания лечения [10, 38].
----------	---

<b>A</b>	У пациентов с циррозом, эрадикация ВГС снижает риск декомпенсации, но не риск ГЦК. У этих больных рекомендуется проводить скрининг на ГЦК [10, 38].
----------	---

<b>А</b>	Выбор лечения должен быть индивидуализированным, учитывая тяжесть заболевания печени, потенциальные побочные эффекты, вероятность терапевтической эффективности и коморбидные состояния [10, 38].
----------	---

<b>А</b>	Все пациенты ранее не получавшие лечение с компенсированным заболеванием печени вне зависимости от исходной биохимической активности (уровень АЛТ, АСТ) должны получать лечение [10, 38].
----------	---

<b>А</b>	Лечение должно быть по схеме, не откладывая для пациентов с установленным фиброзом (METAVIR – F3, F4) [10, 38].
----------	---

<b>А</b>	У пациентов ВГС легкой степени тяжести показания и сроки терапии могут быть индивидуализированными [10, 38].
----------	--

#### *Лечение пациентов ХВГС генотипом 1*

<b>А</b>	Всем пациентам, инфицированным ВГС генотипом 1 и ранее не получавшим лечения, необходимо назначить ПЭГ-ИФН и рибавирин (в зависимости от массы тела) в комбинации с ингибиторами протеаз, т.е. тройную терапию [1, 10, 38, 91].
----------	---

<b>А</b>	Всем пациентам, инфицированным ВГС генотипом 1, ранее получавшим лечение, необходимо назначить тройную терапию в составе ПЭГ-ИФН и рибавирина (в зависимости от массы тела) в комбинации с ингибиторами протеаз [1, 10, 38, 91].
----------	--

<b>А</b>	Оптимальная продолжительность терапии пациентов ВГС генотипом 1 – 48 недель [1, 10, 38, 91].
----------	--

<b>А</b>	<p>Пациенты ВГС генотипом 1 [1, 10, 38, 91]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• должны пройти тестирование на РВО через 12 недель;</li> <li>• не достигшие РВО через 12 нед должны прекратить лечение;</li> <li>• лица, достигшие РВО на 12 неделе, продолжают лечение 48 нед;</li> <li>• лица с позитивным тестом РНК ВГС на 24 нед, должны прекратить лечение.</li> </ul>
----------	---

<b>В</b>	<p>Пациенты ВГС генотипом 1, ранее не получавшие лечение и</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• с минимальными фиброзными изменениями или отсутствием фиброза;</li> <li>• низкой вирусной нагрузкой (&lt; 400 000 МЕ/мл);</li> <li>• быстрым вирусологическим ответом на лечение ПЭГ-ИФН и рибавирином на 4 нед могут получать лечение до 24 нед без ингибиторов протеаз [1, 10, 38, 91]:</li> </ul>
----------	--

#### *Лечение пациентов ХВГС генотипами 2 и 3*

<b>А</b>	Для пациентов ВГС генотипом 2 и 3 стандартная терапия ПЭГ-ИФН и рибавирином 24 нед [1, 10, 38, 91].
----------	---

<b>В</b>	Пациенты ВГС без цирроза с генотипом 2 или 3, которые дали быстрый вирусологический ответ на 4 нед терапии могут получить короткий курс лечения 12-16 нед [1, 10, 38, 91].
----------	--



### *Лечение пациентов ХВГС генотипами 4, 5 и 6*

<b>А</b>	Для пациентов ВГС генотипом 4, 5 или 6 стандартная терапия 48 нед ПЭГ-ИФН и рибавирином [1, 10, 38, 91].
----------	--

### **ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ХВГС РАЗЛИЧНОЙ ПОДГРУППЫ**

#### *Лечение пациентов ХВГС легкой степенью тяжести*

У пациентов ХВГС легкой степенью тяжести эффективность и безопасность ПВТ одинакова с другими пациентами ХВГС. Больным ХВГС легкой степенью тяжести не требуется биопсия для проведения лечения.

<b>В</b>	Пациентам ХВГС легкой степенью тяжести показана ПВТ [1, 10, 38, 91].
----------	--

#### *Лечение пациентов с циррозом печени*

<b>А</b>	Пациенты с компенсированным циррозом должны получать лечение при отсутствии противопоказаний [1, 10, 38, 91].
----------	---

<b>А</b>	Пациентам с компенсированным циррозом не следует использовать низкие дозы ПЭГ-ИФН в качестве монотерапии [1, 10, 38, 91].
----------	---

#### *Лечение пациентов ХВГС, готовящихся к трансплантации печени*

<b>Д</b>	Пациентам, которым планируется пересадка, не должны получать ПВТ до и после трансплантации [1, 10, 38, 91].
----------	---

<b>Д</b>	Пациенты должны получать ПВТ после пересадки для достижения клиренса в случае рецидива печеночного заболевания [1, 10, 38, 91].
----------	---

#### *Лечение пациентов ХВГС с нормальным уровнем АЛТ*

<b>А</b>	Пациентам ХВГС нормальным уровнем АЛТ показано проведение ПВТ [1, 10, 38, 91].
----------	--

#### *Лечение пациентов ХВГС с ко-инфекцией ВИЧ*

<b>А</b>	Пациенты с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ должны получать ПВТ [1, 10, 38, 91].
----------	--

<b>А</b>	Пациентам ВГС генотипом 1 и ВИЧ, которые не дали РВО, лечение должно быть прекращено [1, 10, 38, 91].
----------	---

<b>А</b>	Пациенты ВГС с ко-инфекцией ВИЧ и не с генотипом 1, которым подходит лечение, должны получать ПЭГ-ИФН и рибавирин в течение 48 нед [1, 10, 38, 91].
----------	---

<b>А</b>	Пациенты ВГС с ко-инфекцией ВИЧ и генотипом 2 или 3, которые дали БВО могут получать лечение в течение 24 нед [1, 10, 38, 91].
----------	--

<b>С</b>	Пациенты ВГС генотипом 1 с ко-инфекцией ВИЧ могут получать лечение с
----------	--

	включением ингибиторов протеаз [1, 10, 38, 91].
--	---

<b>В</b>	Пациенты ВГС генотипом 1 с ко-инфекцией ВИЧ, ранее не получавшие лечения и не подходящие для тройной терапии с включением ингибиторов протеаз, должны получать ПВТ ПЭГ-ИФН и рибавирином (в зависимости от массы тела) в течение 48-72 недель в зависимости от вирусного ответа [1, 10, 38, 91].
----------	--

*Лечение пациентов ХВГС с ко-инфекцией ВГВ*

<b>С</b>	Пациенты ХВГС и ВГВ должны получать лечение ПЭГ-ИФН и рибавирином [1, 10, 38, 91].
----------	--

*Лечение пациентов ХВГС, находящихся в программе заместительной терапии*

<b>В</b>	Пациенты, находящиеся в программе заместительной терапии должны получать лечение ПЭГ-ИФН и рибавирином [1, 10, 38, 91].
----------	---

*Лечение пациентов ХВГС с почечной недостаточностью*

<b>Д</b>	Пациенты ХВГС с почечной недостаточностью могут получать лечение монотерапией ИФН с осторожным мониторингом [1, 10, 38, 91].
----------	--

*Лечение детей с ВГС*

<b>А</b>	Дети ВГС, инфицированные любым генотипом, с подтвержденным диагнозом заболевания печени средней или тяжелой степени должны получать лечение ПЭГ-ИФН и рибавирином [1, 10, 38, 91].
----------	--

<b>В</b>	Дети ВГС, инфицированные генотипом 2 и 3, должны получать ПЭГ-ИФН и рибавирин независимо от стадии заболевания [1, 10, 38, 91].
----------	---

<b>С</b>	Детям ВГС со средней степенью тяжести и другими инфекциями, лечение необходимо сбалансировать между пользой и риском побочных эффектов [1, 10, 38, 91]
----------	--

**ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ**

*Возраст и пол*

Противовирусная терапия менее эффективна у пациентов старше 40 лет, мужчины менее чувствительны, чем женщины [10].

<b>А</b>	Пациенты должны быть информированы о том, что с возрастом отмечается более низкий УВО [1, 10, 38, 91].
----------	--

*Масса тела*

В 3-х систематических обзорах было выявлено, что у пациентов с ХВГС с массой тела выше 75 кг, лечение в комбинации ПЭГ-ИФН и рибавирин УВО ниже, чем у пациентов с весом менее 75 кг [10, 92, 93].

*Алкоголь [10, 94]*

Пациенты должны быть информированы о том, что потребление алкоголя во время лечения снижает ответ на лечение ПЭГ-ИФН и рибавирином.

### **Показания к лечению ВГС**

Пациенты с компенсированным хроническим заболеванием печени, связанные с гепатитом С, ранее не получавшие лечение, которые готовы лечиться и не имеют противопоказаний к терапии.

Пациенты с фиброзом (METAVIR оценка F3-F4) и с клинически значимыми внепеченочными проявлениями (симптоматическая криоглобулинемия или иммунной нефропатии при ВГС).

Для пациентов с минимальным фиброзом или вообще с его отсутствием, сроки терапии являются спорным, и лечение может быть отложено.

При принятии решения об отсрочке лечения для конкретного пациента следует также рассмотреть предпочтения и приоритеты пациента, естественное течение и риск прогрессирования, наличие сопутствующих заболеваний и возраст пациента. Пациентам, которым отложено лечение, следует регулярно проводить оценку признаков прогрессирования, пересмотреть показания для лечения, а также обсудить новые методы терапии по мере их появления.

Пациентам, инфицированным ВГС генотипом 1, которые не смогли добиться эрадикации ВГС на предшествующей терапии ПЭГ-ИФН/рибавирин или в комбинации стандартного ИФН- и рибавирина следует рассматривать лечение тройной терапией на основе ИП. В этих условиях, частота УВО тройной терапии возрастает от 29 до 88%, вне зависимости от типа ответа на предыдущую терапию и стадии заболевания печени. Повторное лечение ПЭГ-ИФН/рибавирин без добавления ИП, приводит к низкой частоте УВО.

Пациенты с другими генотипами ВГС, кроме 1, которые не смогли добиться эффекта на предыдущей терапии на основе ИФН-а могут рассмотреть лечение ПЭГ-ИФН/рибавирин оценив такие факторы, как адекватность предварительной терапии и стадию заболевания печени. Решение о назначении лечения или его отложении следует также рассмотреть в зависимости от наличия новых противовирусных препаратов.

### **Эффективность двойной терапии ВГС генотипом 1**

Двойная терапия ПЭГ-ИФН/рибавирин может быть подходящей для «наивных» пациентов с высокой вероятностью развития быстрого вирусологического ответа (БВО) и устойчивого вирусологического ответа (УВО). В основных клинических испытаниях по ПЭГ-ИФН/рибавирин УВО был достигнут в 46% и 42% случаях у пациентов с ВГС генотипом 1, получавших лечение ПЭГ-ИФН- $\alpha$ 2a или ПЭГ-ИФН- $\alpha$ 2b в комбинации с рибавирином, соответственно [64, 65, 66]. В Европе частота УВО была несколько выше, чем в США. Эти результаты были подтверждены в IDEAL исследовании, в котором сравнивали две утвержденные схемы лечения в США: УВО достигли 41% пациентов при лечении ПЭГ-ИФН- $\alpha$ 2a (180мкг/неделю) плюс рибавирин (от 1,0 до 1,2 г/день, в зависимости от массы тела) в течение 48 недель и 40% пациентов, получавших ПЭГ-ИФН- $\alpha$ 2b (1,5 мкг/кг/неделю) в комбинации с рибавирином (от 0,8 до 1,4 г/день) за тот же период (УВО существенно не отличается) [67].

### **Дозы препаратов при лечении больных ВГС генотипом 1 [10, 38]**

ПЭГ-ИФН- $\alpha$ 2a следует использовать в дозе 180 мкг/неделю, в то время как ПЭГ-ИФН- $\alpha$ 2b следует использовать в дозе 1.5 мкг/кг/неделю.

В тройной терапии, при использовании ПЭГ-ИФН- $\alpha$ 2a доза рибавирина должна составлять 1000 мг/сут при массе тела  $\leq 75$  кг и 1200 мг/сут при массе тела  $> 75$  кг. При использовании ПЭГ-ИФН- $\alpha$ 2b доза рибавирина составляет в зависимости от массы тела:

800 мг/сут <65 кг, 1000 мг/сут при 65 - 85 кг, 1200 мг/сут при >85-105 кг и 1400 мг >105 кг.

Доза Телапревира (TVR) составляет 750 мг/3 раза/сут, хотя последние данные клинических испытаний показали, что при приеме препарата с 12-часовым интервалом (1125 мг каждые 12 часов) эффективность не уступает в сравнении с патентным режимом дозирования (750 мг каждые 8 часов) [68].

Доза Боцепревира (BOC) составляет 800 мг 3 раза/сут. Оба ИП нужно принимать во время еды. Каждую дозу Телапревира (TVR) следует принимать с пищей, содержащей 20 г жира.

## **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ВГС ГЕНОТИПОМ 1**

<b>А</b>	<b>Тройная терапия в комбинации ПЭГ-ИФН/рибавирин с Телапревиром (TVR) или Боцепревиром (BOC) является схемой выбора [10, 38].</b>
<b>В</b>	<b>Пациенты с циррозом не должны получать укороченные схемы лечения, включающие BOC или TVR [10, 38].</b>
<b>А</b>	<b>В отдельных случаях, при наличии противопоказаний у пациентов к BOC или TVR и присутствии у пациентов высокой вероятности стойкого вирусологического ответа на терапию ПЭГ-ИФН/рибавирин рекомендуется лечение проводить двойной терапией. При проведении лечения пациентов чувствительных к ИФН-<math>\alpha</math> возможность продолжения двойной терапией должны обсудить с пациентом до начала лечения [10, 38].</b>
<b>В</b>	<b>Обе пегилированные молекулы ИФН-<math>\alpha</math>, ПЭГ-ИФН-<math>\alpha</math>2а (180 мкг/нед) и ПЭГ-ИФН-<math>\alpha</math>2b (1.5 мкг/кг/нед) могут быть использованы в составе двойной или тройной терапии [10, 38].</b>
<b>А</b>	<b>При использовании ПЭГ-ИФН доза рибавирин зависит от массы тела пациента [10, 38].</b>

### ***Лечение «наивных» (ранее нелечившихся) пациентов ХВГС генотипами 2, 3, 4, 5 или 6***

У пациентов ВГС генотипами 2 и 3 УВО был достигнут в основных испытаниях в 76% и 82% случаев в режимах ПЭГ-ИФН- $\alpha$ 2а/рибавирин и ПЭГ-ИФН- $\alpha$ 2b/рибавирин, соответственно. Недавно в некоторых исследованиях сообщено о снижении частоты УВО при генотипе 3 [69, 70]. Пациенты ВГС генотипом 4 были недостаточно представлены в основных испытаниях ПЭГ-ИФН/рибавирин, поэтому большинство данных о частоте УВО вытекают из следующих исследований. Опубликованные данные показывают колебание частоты УВО в диапазоне от 43% до 70% у пациентов, получавших ПЭГ-ИФН/рибавирин с 48 недельным курсом. Некоторые исследования показали, низкую частоту УВО у больных ВГС генотипом 4 европейского происхождения по сравнению с пациентами из других географических регионов [71].

У пациентов, инфицированных ВГС генотипами 2, 3, 4, 5, или 6 стандарт ПВТ состоит из комбинации любого из двух ПЭГ- ИФН с рибавирином. Доза ПЭГ-ИФН- $\alpha$ 2а составляет 180 мкг/неделю, ПЭГ-ИФН- $\alpha$ 2b – 1,5 мкг/кг/неделю. Дозировка рибавирин зависит от генотипа ВГС. Пациентам ВГС генотипами 4, 5 и 6 дозу рибавирин следует

рассчитывать от веса тела, т.е. 15мг/кг веса тела. Пациенты с генотипами 2 и 3 должны получать установленную дозу рибавирина 800мг в сутки, но у лиц с индексом массы тела (ИМС) более 25 или пациентов, имеющих факторы, вызывающие низкую чувствительность (инсулинорезистентность, метаболический синдром, тяжелый фиброз или цирроз печени, пожилой возраст) доза препарата должна рассчитываться на массу тела.

У пациентов ВГС не-1 генотипом нет рекомендаций по использованию ИП первого поколения.

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ВГС ГЕНОТИПАМИ 2, 3, 4, 5 или 6

<b>В</b>	Сочетание ПЭГ-ИФН- $\alpha$ с рибавирином является утвержденным стандартом противовирусной терапии [10, 38].
<b>В</b>	Для пациентов ХВГС генотипами 4, 5 и 6 доза рибавирина зависит от массы тела и составляет 15мг/кг, для генотипов 2 и 3 используется установленная доза рибавирина 800 мг/день [10, 38].
<b>В</b>	Пациенты с циррозом не должны получать укороченные схемы лечения, включающие ВОС или TVR [10, 38].
<b>С</b>	Пациентам, имеющим факторы, вызывающие низкую чувствительность доза рибавирина должна рассчитываться на массу тела 15 мг/кг [10, 38].

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МОНИТОРИНГУ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

<b>В</b>	Для мониторинга тройной терапии должен быть использован ПЦР в реальном времени с чувствительностью обнаружения <15 МЕ/мл [10, 38, 64, 72, 73, 74].
<b>В</b>	При трехкомпонентной терапии с Боцепревиром (ВОС) у больных ВГС генотипом 1 измерения РНК ВГС должны быть проведены на 4 нед, 8 нед, 12 нед, 24 нед, и в конце лечения, а с Телапревиром (TVR) – 4 нед, 12 нед, 24 нед, и в конце лечения [10, 38, 64, 72, 73, 74].
<b>А</b>	Во время проведения двойной терапии ВГС любым генотипом уровень РНК следует оценивать до начала лечения, через 4 нед, 12 нед, 24 нед и в конце лечения [10, 38, 64, 72, 73, 74].
<b>А</b>	После полного завершения лечения вирусологический ответ и УВО должны оцениваться через 12 или 24 недели [10, 38, 64, 72, 73, 74].
<b>В</b>	Исходный уровень РНК ВГС является важным критерием для принятия решения при проведении двухкомпонентной терапии [10, 38, 64, 72, 73, 74].
<b>С</b>	Безопасным пороговым уровнем для разграничения низкой и высокой концентрации РНК ВГС является 400,000 МЕ/мл [10, 38, 64, 72, 73, 74].

<b>В</b>	Двухкомпонентная терапия ВГС всех генотипов должна быть прекращена в случае снижения РНК ВГС менее $2\log_{10}$ МЕ/мл на 12 неделе и обнаружения РНК ВГС на 24 неделе [10, 38, 64, 72, 73, 74].
<b>В</b>	Трехкомпонентная терапия с Боцепревиром (ВОС) должна быть прекращена при обнаружении уровня РНК ВГС $>100$ МЕ/мл на 12 неделе или определении РНК ВГС на 24 неделе терапии [10, 38, 64, 72, 73, 74].
<b>В</b>	Трехкомпонентная терапия с Телапревиром (TVR) должна быть прекращена при обнаружении уровня РНК ВГС $>1000$ МЕ/мл на 4 или 12 неделе лечения [10, 38, 64, 72, 73, 74].
<b>В</b>	Продолжительность двухкомпонентной терапии зависит от вирусологического ответа на 4 нед и 12 нед. Вероятность УВО прямо пропорциональна скорости исчезновения РНК ВГС [10, 38, 64, 72, 73, 74].
<b>В</b>	Для пациентов с низким исходным уровнем вирусной нагрузки ( $<400,000$ МЕ/мл), получающих двойную терапию и достигшие БВО может быть рассмотрено лечение в течение 24 недель (при генотипе 1) или 16 недель (при генотипе 2/3). При наличии факторов-предикторов неблагоприятного ответа (выраженный фиброз/цирроз, метаболический синдром, резистентность к инсулину, стеатоз печени) укороченная схема лечения не рекомендуется [10, 38, 64, 72, 73, 74].
<b>В</b>	Пациентам ВГС генотипами 2 или 3, получающим двухкомпонентную терапию, с любым неблагоприятным предиктором УВО и достигшим РВО или ЗВО без БВО продолжительность лечения должна составлять 48 недель [10, 38, 64, 72, 73, 74].
<b>В</b>	Пациентам ВГС генотипом 1, получающим двухкомпонентную терапию, достигшим ЗВО рекомендуется лечение в течение 72 недель, при условии, что РНК ВГС на 24 неделе лечения не обнаруживался [10, 38, 64, 72, 73, 74].

#### **Рекомендации по коррекции дозы препаратов**

Дозу ПЭГ-ИФН следует уменьшить в случаях тяжелых побочных эффектов, таких как клинические симптомы тяжелой депрессии, или снижении абсолютного количества нейтрофилов ниже  $750/\text{мм}^3$  или количества тромбоцитов ниже  $50\ 000/\text{мм}^3$ . При использовании ПЭГ-ИФН- $\alpha 2a$ , доза может быть снижена с  $180\text{мкг}/\text{нед}$  до  $135\text{мкг}/\text{нед}$ , а затем до  $90\text{мкг}/\text{нед}$ . При использовании ПЭГ-ИФН- $\alpha 2b$ , доза может быть снижена от  $1,5\text{мкг}/\text{кг}/\text{нед}$  до  $1,0\text{мкг}/\text{кг}/\text{нед}$ , а затем до  $0,5\text{мкг}/\text{кг}/\text{нед}$ .

Лечение ПЭГ-ИФН должно быть прекращено в случае выраженной депрессии, снижения числа нейтрофилов ниже  $500/\text{мм}^3$  или количества тромбоцитов ниже  $25,000/\text{мм}^3$ . При повышении показателей нейтрофилов или тромбоцитов, лечение может быть возобновлено, но в уменьшенной дозе.

Перерывы в лечении интерфероном должны быть как можно более короткими. Длительные перерывы в интерферотерапии снижает эффективность лечения и может способствовать возникновению резистентности к ИП в трехкомпонентной схеме. Таким образом, в тех случаях, когда по показателям нейтрофилов и тромбоцитов нет возможности возобновления интерферонотерапии, лечение следует полностью прекратить. Также нет необходимости в длительной терапии двойной схемы без ИФН рибавирина и ИП первого поколения для ВГС генотипа 1.

При развитии выраженной анемии (гемоглобин <10г/дл) дозу рибавирина необходимо снизить до 200 мг в день. Снижение гемоглобина ускоряется при добавлении к ПЭГ-ИФН/рибавирину ИП первого поколения. Снижение дозы рибавирина может потребоваться для пациентов с быстрым снижением уровня гемоглобина, особенно в случае низкого исходного содержания гемоглобина, и особенно в тройной схеме. Если уровень гемоглобина падает ниже 8,5г/дл, назначение рибавирина следует прекратить. Кроме того, могут быть использованы факторы роста для того, чтобы сохранить высокие дозы ПЭГ-ИФН и/или рибавирина (см. ниже) [64, 65, 72, 75, 77-81].

Лечение должно быть незамедлительно остановлено в случае внезапного обострения гепатита (уровень АЛТ выше в 10 раз нормальных значений, если на момент начала лечения исходные показатели не были таковыми), или при развитии тяжелой бактериальной инфекции любой локализации, независимо от количества нейтрофилов.

Дозы ВОС или TVR не должны снижаться во время терапии, так как это будет способствовать развитию устойчивости к противовирусным препаратам. Для обоих ИП, при развитии побочных эффектов лечение должно быть либо полностью остановлено, либо быть продолжено в той же дозе при условии назначения дополнительной терапии по устранению побочных явлений. Решение следует принимать, учитывая тип побочных эффектов и вероятность достижения УВО на текущей терапии. После того, как будет остановлен прием ВОС или TVR, они вновь не должны быть использованы.

### **Рекомендации по коррекции ко-факторов**

<b>С</b>	<b>Во время проведения двухкомпонентной терапии, при снижении уровня гемоглобина ниже 10 г/дл назначение рекомбинантного эритропоэтина (рЭПО) не потребует уменьшения дозы рибавирина (которое, в свою очередь, снижает шансы на достижение УВО) [82, 83, 84, 85, 86, 87, 88].</b>
----------	--

<b>В</b>	<b>У пациентов, получающих трехкомпонентную терапию на основе ВОС или TVR, при развитии выраженной анемии рекомендуется снижение дозы рибавирина [82, 83, 84, 85, 86, 87, 88].</b>
----------	--

### **Повторное лечение пациентов, не достигших вирусологического ответа при использовании ПЭГ- ИФН и рибавирина**

Есть значительное число пациентов ВГС генотипом 1, которые ранее получали терапию пегилированным или стандартным ИФН-а и рибавирином, не достигших УВО. Этих пациентов можно разделить на три группы в зависимости от структуры ответов и вирусологической неудачи во время двойной терапии.

- (1) Вирусологическое обострение: пациенты, имеющие неопределяемый уровень РНК ВГС в конце лечения, но не достигают УВО.
- (2) Частичный вирусологический ответ: пациенты, имеющие снижение РНК ВГС >2log<sub>10</sub> МЕ/мл через 12 недель лечения, но не достигали неопределяемого уровня РНК ВГС.
- (3) Вирусологический ответ ноль: пациенты, у которых снижение РНК ВГС через 12 недель лечения составляет <2log<sub>10</sub> МЕ/мл.

Пациенты ВГС генотипом 1, не достигшие УВО на фоне ПЭГ-ИФН и рибавирина имеют небольшую вероятность достижения УВО при повторном лечении теми же препаратами и в тех же дозах. Для предыдущих нулевых ответчиков вероятность не превышает 10-15% и 30-40% для ответчиков с обострением. ВОС и TVR не показаны для лечения других генотипов ВГС, кроме 1-го.

Пациенты с не-1 генотипом могут быть повторно пролечены ПЭГ/рибавирином, если у них есть экстренные показания для терапии и/или если есть доказательства

эффективности ПЭГ-ИФН-а и рибавирина в течение первого курса терапии (в связи с корректировкой дозы или плохой приверженности).

Большая продолжительность повторного лечения (для пациентов с генотипами 2 и 3 – 48 недель, для пациентов с генотипом 4 – 72 недели) может рассматриваться для пациентов с ЗВО на первом этапе терапии.

Поддерживающая длительная терапия с низкой дозой ПЭГ-ИФН-а не рекомендуется, поскольку у него нет эффективности в профилактике осложнений хронического гепатита С.

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ, НЕДОСТИГШИХ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА

<b>А</b>	Пациенты, инфицированные ВГС генотипом 1, не достигшие эрадикации вируса на предшествующей терапии ПЭГ-ИФН/рибавирин должны быть рассмотрены для повторного лечения тройной терапией в комбинации ПЭГ-ИФН/рибавирин и ИП [38].
<b>А</b>	Предыдущий ответ на ИФН-основанную терапию является важным предиктором успеха тройной терапии у пациентов с рецидивом, чем в группе с отсутствием ответа на терапию. Если предварительный ответ на двойную терапию не четко задокументирован, пациента не следует повторно лечить стандартной терапией [38].
<b>В</b>	У пациентов с циррозом и отсутствием ответа на терапию более низкий шанс на успешное лечение и не следует лечить их стандартной терапией либо ИП [38].
<b>В</b>	Пациенты ВГС, за исключением 1 генотипа при отсутствии ответа на предшествующую терапию стандартным ИФН-а в комбинации с рибавирином или без него могут повторно получить лечение ПЭГ ИФН-а и рибавирином [38].

### Лечение пациентов с тяжелым заболеванием печени

#### *Компенсированный цирроз*

В целях предотвращения осложнений ХВГС для пациентов с компенсированным циррозом рекомендуется проведение лечения. Большие когортные исследования и мета-анализ показали, что у больных с выраженным фиброзом УВО зависит от стадии декомпенсации и развития ГЦК [89, 90]. Тем не менее, частота УВО у больных с выраженным фиброзом или циррозом на ПЭГ-ИФН/рибавирином ниже, чем у пациентов с легкой и умеренной степенью фиброза. Хотя частота УВО тройной терапии с ИП у пациентов ВГС генотипом 1 превосходит двойную терапию, но стадия фиброза может негативно влиять на ответ терапии.

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ КОМПЕНСИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ

<b>С</b>	Мониторинг и устранение побочных эффектов, особенно у пациентов с портальной гипертензией при низком содержании тромбоцитов и низком уровне альбумина в сыворотке, должно осуществляться с особой осторожностью. Факторы роста могут быть полезны в этой группе [38, 89, 90].
----------	---



<b>В</b>	Пациенты с циррозом печени должны регулярно обследоваться на ГЦК, независимо от УВО [38, 89, 90].
<b>А</b>	Пациенты с компенсированным циррозом печени должны получать лечение при отсутствии противопоказаний [10].
<b>А</b>	Низкие дозы ПЭГ-ИФН не должны использоваться у пациентов с компенсированным циррозом [10].

## РЕЦИДИВ ИЛИ НЕУДАЧА ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

### *Интерферон и рибавирин [10, 103]*

Пациенты, которые безуспешно лечились стандартным ИФН с или без рибавирина должны быть пролечены ПЭГ-ИФН и рибавирином. УВО выше у пациентов ВГС генотипом 2 или 3 без цирроза, неответившие на предыдущее лечение монотерапией стандартным ИФН.

<b>Д</b>	Пациенты ХВГС безуспешно лечившиеся стандартным ИФН и рибавирином, должны получать ПЭГ-ИФН и рибавирин [10, 103].
<b>А</b>	Пациентам ХВГС генотипом 1, при безуспешном предыдущем лечении, проводят тройную терапию с ингибиторами протеаз [10, 103].

## МОНИТОРИНГ ПАЦИЕНТОВ, НЕ ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ

Нет доказательств относительно эффективной практики и консультирования пациентов, которые не являются кандидатами на лечения или получали безуспешное лечение.

Пациентам следует рекомендовать продолжать последующее наблюдение с целью мониторинга и обсуждения новых методов лечения при их появлении.

Пациенты должны иметь доступ к консультированию и услугам среднего медицинского персонала для оказания поддержки качества жизни больных ВГС.

### *Роль биопсии печени [10]*

Рутинная биопсия печени во время или после лечения не показана, только если требуется специфическая информация для отдельных пациентов.

## МОНИТОРИНГ ЛЕЧЕНИЯ

Мониторинг лечения включает мониторинг эффективности, безопасности и побочных эффектов.

### **Мониторинг эффективности лечения**

Мониторинг эффективности лечения основан на повторных измерениях уровня РНК ВГС. В целях мониторинга эффективности лечения и принятия решения о продолжении лечения, измерение уровня РНК ВГС должно выполняться в определенные моменты времени. Измерения должны быть сделаны только при условии, что результат будет иметь влияние на запланированное лечение, т.е. результат определит, что от лечения следует отказаться (неудача лечения), что терапия может быть сокращена (частичный ответ), или был достигнут успех в лечении (оценка УВО по завершению лечения и после лечения).

При двойной терапии для оценки УВО уровень РНК ВГС определяется до начала лечения, на фоне лечения через: 4 недели, 12 недель, 24 недели и по завершению лечения, а также после полного курса лечения через 12 или 24 недели.

При тройной терапии с Боцепревиrom (BOC) уровень РНК ВГС должен определяться через 4 недели, 8 недель, 12 недель, 24 недели и в конце лечения, а также после завершения терапии через 12 или 24 недели. При тройной терапии с Телапревиrom (TVR) (при отсутствии предшествующей двойной терапии) уровень РНК ВГС следует оценивать через 4, 12, 24, в конце лечения, а также после окончания терапии через 12 или 24 недели.

### ***Прерывание терапии из-за неудачи лечения***

ПВТ прекращают у пациентов на двухкомпонентной схеме, если через 12 нед концентрация РНК ВГС снизится менее  $2 \log_{10}$ , поскольку вероятность успеха не превышает 2%. Лечение должно быть прекращено, если у пациентов через 24 нед после начала лечения обнаруживается РНК ВГС, шанс УВО очень маленький (1-3%) [64, 72, 73, 74].

При тройной терапии с Боцепревиrom (BOC), лечение должно быть прекращено, если через 12 нед концентрация РНК ВГС  $>100$  МЕ/мл, если через 24 нед после начала лечения обнаруживается РНК ВГС и в случаях вирусологического прорыва (ВП) в дальнейшем (исследование SPRINT-2).

При режимах терапии основанной на Телапревире (TVR) правила прекращения лечения были смоделированы ретроспективно из базы данных ADVANCE. Прием всех препаратов прекращается, если РНК ВГС  $> 1000$  МЕ/мл через 4 недели или 12 недель терапии и в случае ВП в дальнейшем.

### ***Мониторинг безопасности лечения***

Гриппоподобные симптомы часто встречаются на фоне ПЭГ-ИФН. Они легко купируются парацетамолом и, как правило, эти симптомы ослабевают после 4-6 недель терапии. Во время каждого визита у пациентов следует оценивать клинические проявления побочных эффектов, таких как выраженную слабость, депрессию, раздражительность, нарушение сна, наличие кожных реакций и одышки. Уровень гормона щитовидной железы (ТТГ) должен измеряться каждые 12 недель во время терапии [75].

Гематологические побочные эффекты ИФН- $\alpha$  и рибавирина включают нейтропению, анемию, тромбоцитопению и лимфопению. Эти параметры должны оцениваться через 1 нед, 2 нед и 4 нед терапии, затем с 4-х до 8-недельными интервалами. Оба препарата Боцепревиrom (BOC) и Телапревиrom (TVR) увеличивают риск анемии, особенно у больных с циррозом печени.

Дерматологические нежелательные явления часто встречаются во время терапии ВГС, как двухкомпонентной, так и ИП-содержащих схемах. Телапревиrom (TVR) может вызывать кожную сыпь, которая может быть тяжелой и потребовать досрочное прекращение TVR-содержащей терапии. В клинических испытаниях дерматологические НЯ тройной терапии с Телапревиrom (TVR) были в целом аналогичны тем, которые наблюдаются с ПЭГ-ИФН/рибавирином. Примерно половина пациентов, получающих TVR-лечение, сообщили о появлении кожных высыпаний [76].

### ***Меры по улучшению показателей успешности лечения***

Должны быть внедрены простые меры по повышению приверженности лечению, так как они взаимосвязаны с высокими темпами УВО.

### ***Приверженность лечению***

Приверженность терапии ВГС определяется при приеме  $\geq 80\%$  дозы ПЭГ-ИФН-а и рибавирина за период лечения, но это не определяет различия между пропущенными

дозами и прекращением лечения [82]. Перед началом противовирусной терапии пациенты должны быть проинформированы о режиме лечения и побочных эффектах, которые могут появляться во время лечения. Пациенты также должны быть проконсультированы о профилактических и лечебных мероприятиях по преодолению этих побочных эффектов, например, с помощью жаропонижающих средств, анальгетиков или антидепрессантов (см. ниже). График регулярных посещений пациентов должен быть составлен так, чтобы могли обсуждаться вопросы о ходе лечения и методах устранения побочных эффектов. Для сведения к минимуму частоты прерывания терапии необходимо содействие легкому доступу к врачам или специализированному медицинскому персоналу в случае возникновения побочных эффектов. В случае нарушения графика регулярных посещений должна быть установлена процедур вызова пациента.

Ключевым элементом эффективного ведения пациента с ВГС является доступ к мультидисциплинарной команде, которая осуществляет клиническую оценку и мониторинг, предоставляет услуги по потреблению наркотиков и алкоголя, психиатрическую помощь и другие услуги по социальной поддержке (в том числе взаимопомощи, если доступно).

### ***Последующее наблюдение за пациентами, достигшими УВО***

Пациентам, не имеющим цирроза, достигшие УВО следует повторно сдать анализ на РНК ВГС через 48 недель после полного завершения лечения. Если РНК ВГС по-прежнему не обнаруживается, то можно считать полное выздоровление от инфекции и нет необходимости в повторном контроле анализа на РНК ВГС. После прекращения терапии может возникнуть гипотиреоз, поэтому уровень ТТГ следует определять через 1 и 2 года после завершения лечения. Пациенты, имеющие в анамнезе кофакторы заболевания печени (а именно, употребление алкоголя и/или сахарный диабет 2 типа) по мере необходимости, должны тщательно и периодически проходить клинический осмотр.

Больные циррозом печени, достигшие УВО должны оставаться под наблюдением врача и каждые 6 месяцев обследоваться с помощью УЗИ для исключения ГЦК, эндоскопическое исследование для контроля варикозного расширения вен пищевода, если варикозное расширение уже обнаруживалось (хотя впервые кровотечение из варикозно расширенных вен редко наблюдается после достижения УВО).

### ***Реинфекция после успешного лечения ВГС***

Присутствует некоторое опасение по поводу реинфекции связанное с рецидивом заболевания или постоянным рискованным поведением, которые могут оказать отрицательное влияние на успешные результаты лечения. Сообщаются редкие случаи реинфекции после успешного лечения ВГС среди пациентов с высоким риском поведения, таких как, ПИН (1-5% на год).

## **ПРОГНОЗ ПРИ ОТСУТСТВИИ ЛЕЧЕНИЯ**

В систематическом обзоре 57 поперечных исследований с участием пациентов с клиническими печеночными заболеваниями, после переливаний, доноров крови и общими заболеваниями, показал риск прогрессирования заболевания в течение 20 лет следующее:

- Клинические печеночные заболевания – 22 %;
- После переливаний – 24%;
- Доноров крови – 4%;
- Общие заболевания – 7%.

У 10% пациентов с ВГС в течении 20 лет развивается цирроз печени, у 7% - гепатоцеллюлярная карцинома в течение 5 лет.

У пациентов с индексом массы тела (ИМТ) больше 25 наблюдается стеатоз печени. Курение является независимым фактором риска прогрессирования печеночного воспаления и фиброза у пациентов с хроническим вирусным гепатитом.

<b>Д</b>	У пациентов ХВГС курение может привести к прогрессированию заболевания печени [38].
----------	---

Чрезмерное потребление алкоголя среди пациентов ХВГС может быть связан с развитием цирроза, печеночной недостаточности и ГЦК.

<b>В</b>	У пациентов ХВГС чрезмерное потребление алкоголя может привести к прогрессированию заболевания печени [38].
----------	---

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hepatitis C. Monograph, BMJ. – 2014. <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/128/treatment/evidence/question/0921/1.html>
2. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clin Microbiol Infect 2011;17:107–115.
3. Hepatitis C. Wkly Epidemiol Rec 1997;72:65–69.
4. Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. Liver Int 2011;31:30–60.
5. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe, a review of available epidemiological data. Geneva: European Association for the Study of the Liver; 2013. [www.easl.eu](http://www.easl.eu).
6. Rantala M, van de Laar M. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe – a review. Eur Surveill 2008;13(21): <<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18880>>.
7. Scottish Executive. Hepatitis C: Proposed action plan in Scotland. [cited 11 Jun 2013]. Available from url: <http://www.scotland.gov.uk/Publications/2005/06/14134528/45302>
8. Hutchinson S, Bird, S and Goldberg, D. Modelling the current and future disease burden of hepatitis C among injecting drug users in Scotland. Hepatology 2005;42(3):711-23.
9. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 2001;34(4 Pt 1):809-16.
10. SIGN 133. Management of hepatitis C. National guideline. – July, 2013. – [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)
11. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C Virus into 7 genotypes and 67 Subtypes: updated criteria and assignment web resource. Hepatology 2013. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26744> [Epub ahead of print, PubMed PMID: 24115039].
12. Antaki N, Craxi A, Kamal S, Moucari R, Van der Merwe S, Haffar S, et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5, and 6: an international consensus report. Liver Int 2010;30:342–355.
13. Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. J Hepatol 2011;54:1137–1144.
14. ПМИЦ, 2009, 2010, 2011
15. SIGN-50
16. . National Institutes of Health. National Institutes of Health consensus development conference statement: management of hepatitis C: 2002--June 10-12, 2002. Hepatology. 2002;36(suppl 1):S3-S20.
17. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. Ann Intern Med. 2006;144:705-714. [Abstract\(external link\)](#)
18. World Health Organization. Hepatitis C--global prevalence (update). Wkly Epidemiol Rec. 1999;74:425-427.
19. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. Semin Liver Dis. 2000;20:1-16
20. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, et al. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. Gastroenterology. 2010;138:513-521.

21. Garfein RS, Vlahov D, Galai N, et al. Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses. *Am J Public Health.* 1996;86:655-661.
22. Stroffolini T, Lorenzoni U, Menniti-Ippolito F, et al. Hepatitis C virus infection in spouses: sexual transmission or common exposure to the same risk factors? *Am J Gastroenterol.* 2001;96:3138-3141.
23. Terrault NA, Busch M, Murphy E, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus in heterosexual monogamous couples-the HCV Partners study (abstract). *Hepatology.* 2003;38:183A.
24. Jafari S, Copes R, Baharlou S, et al. Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2010;14:928-940.
25. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330:744-750.
26. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis.* 2005;192:1880-1889.
27. Yeung LT, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology.* 2001;34:223-229.
28. Pomper GJ, Wu Y, Snyder EL. Risks of transfusion-transmitted infections: 2003. *Curr Opin Hematol.* 2003;10:412-418.
29. Finelli L, Miller JT, Tokars JI, et al. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial.* 2005;18:52-61.
30. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36:S93-S98.
31. Pawlotsky JM. Pathophysiology of hepatitis C virus infection and related liver disease. *Trends Microbiol.* 2004;12:96-102.
32. Smith JA, Aberle JH, Fleming VM, et al. Dynamic coinfection with multiple viral subtypes in acute hepatitis C. *J Infect Dis.* 2010;202:1770-1779.
33. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С. – РЖГГК, 2010. - №6. – [www.gastro-j.ru](http://www.gastro-j.ru)
34. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. – МЗ РФ, 2013. - №24-2/10/2-1380.
35. Puro V, Petrosillo N, Ippolito G. Risk of hepatitis C seroconversion after occupational exposures in health care workers. Italian Study Group on Occupational Risk of HIV and Other Bloodborne Infections. *Am J Infect Control.* 1995;23:273-277.
36. Pearlman BL. Hepatitis C virus infection in African Americans. *Clin Infect Dis.* 2006;42:82-91.
37. Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology.* 1997;26:21S-28S.
38. **EASL**
39. Scott JD, Gretch DR. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection. *JAMA.* 2007;297:724-732.
40. National Institutes of Health. National Institutes of Health consensus development conference statement: management of hepatitis C: 2002--June 10-12, 2002. *Hepatology.* 2002;36(suppl 1):S3-S20.
41. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology.* 2009;49:1335-1374.
42. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009;461:399-401.
43. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology.* 2010;139:120-129.

44. Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC, et al. IL28B polymorphism predicts virologic response in patients with hepatitis C genotype 1 treated with boceprevir (BOC) combination therapy. 46th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2011, March 30–April 3; Berlin, Germany; 2011.
45. Shaheen AA, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2589-2600.
46. Calvaruso V, Cammà C, Di Marco V, et al. Fibrosis staging in chronic hepatitis C: analysis of discordance between transient elastography and liver biopsy. *J Viral Hepat.* 2010;17:469-474.
47. Little M. C., Andrews J., Moore R., Bustos S., Jones L., Embres C. et al. Strand displacement amplification and homogeneous real-time detection incorporated in a second-generation DNA probe system, BDProbeTecET // *Clinical Chemistry.* 1999. V. 45. P. 777–784.
48. MOLECULAR DIAGNOSTICS. Edited by George P. Patrinos & Wilhelm Ansorge. [www.sciencedirect.com/science/book/9780123745378](http://www.sciencedirect.com/science/book/9780123745378).
49. Norihiro Tomita, Yasuyoshi Mori, Hidetoshi Kanda & Tsugunori Notomi/Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) of gene sequences and simple visual detection of products // *Nature Protocols.* 2008. V. 3. P. 877–882.
50. Poynard T, Morra R, Halfon P, et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2007;7:40.
51. Arena U, Vizzutti F, Corti G, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology.* 2008;47:380-384.
52. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, et al. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol.* 2011;54:650-659.
53. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:1449-1457.
54. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Marcellin P. Transient elastography in chronic viral hepatitis: a critical appraisal. *Gut.* 2011;60:759-764.
55. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2012;32:612-621.
56. Castéra L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepatol.* 2009;16:300-314.
57. Справочник по гепатологии. Под ред. акад. РАМН Н.А.Мухина. Москва, Литтерра, 2009.
58. Fraquelli M, Branchi F. The role of transient elastography in patients with hepatitis B viral disease. *Dig Liver Dis.* 2011;43(suppl 1):S25-S31.
59. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:513-523.
60. Simmonds P, Holmes EC, Cha TA et al. Classification of hepatitis C vims into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *J Gen Virol* 1993Nov;74(Pt11):2391-9.
61. Okamoto H, Sugiyama Y, Okada S, et al. Typing hepatitis C vims by polymerase chain reaction with type-specific primers: application to clinical surveys and tracing infectious sources. *J Gen Virol* 1992 Mar;73 ( Pt 3):673-9
62. Lamps L.W., Washington K. In *Surgical athology of the GI tract, Liver, Billiary tract and Pancreas*, Odze R.D., Goldblum J.R., Crawford J.M., Editors. 2004, W.B. Saunders Company: Philadelphia. P. 783-840.

63. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 subtype identification in new HCV drug development and future clinical practice. *PLoS One* 2009;4:e8209.
64. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–982.
65. Hadziyannis SJ, Sette Jr H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346–355.
66. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006;55:1350–1359.
67. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580–593.
68. Buti M, Agarwal K, Horsmans YJ, Sievert W, Janczewska E, Zeuzem S, et al. OPTIMIZE trial: non-inferiority of twice-daily telaprevir vs. administration every 8 h in treatment-naive, genotype 1 HCV infected patients. In: 63<sup>rd</sup> annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, MA, November 9–13; 2012 [abstract LB8].
69. Manns M, Zeuzem S, Sood A, Lurie Y, Cornberg M, Klinker H, et al. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011;55:554–563.
70. Marcellin P, Cheinquer H, Curescu M, Dusheiko GM, Ferenci P, Horban A, et al. High sustained virologic response rates in rapid virologic response patients in the large real-world PROPHECY cohort confirm results from randomized clinical trials. *Hepatology* 2012;56:2039–2050.
71. De Nicola S, Aghemo A, Rumi MG, Galmozzi E, Valenti L, Soffredini R, et al. Interleukin 28B polymorphism predicts pegylated interferon plus ribavirin treatment outcome in chronic hepatitis C genotype 4. *Hepatology* 2012;55:336–342.
72. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958–965.
73. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, Hinrichsen H, Gerlach T, Zachoval R, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003;37:600–609.
74. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645–652.
75. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36:S237–S244.
76. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405–2416.
77. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1273–1279.
78. Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007;46:371–379.
79. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302–1311.
80. Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, Sulkowski MS, Younossi Z, Dieterich DT, et al. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology* 2004;40:1450–1458.



81. Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, Bronowicki JP, Rajender Reddy K, Harrison SA, et al. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ribavirin and boceprevir: analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology* 2013;57:974–984.
82. Weiss JJ, Brau N, Stivala A, Swan T, Fishbein D. Review article: adherence to medication for chronic hepatitis C – building on the model of human immunodeficiency virus antiretroviral adherence research. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:14–27.
83. Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:639–644.
84. Anand BS, Currie S, Dieperink E, Bini EJ, Shen H, Ho SB, et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. *Gastroenterology* 2006;130:1607–1616.
85. Le Lan C, Guillygomarc'h A, Danielou H, Le Dreau G, Laine F, Vedeilhie C, et al. A multidisciplinary approach to treating hepatitis C with interferon and ribavirin in alcohol-dependent patients with ongoing abuse. *J Hepatol* 2012;56:334–340.
86. Bruggmann P, Dampz M, Gerlach T, Kravec L, Falcato L. Treatment outcome in relation to alcohol consumption during hepatitis C therapy: an analysis of the Swiss Hepatitis C Cohort Study. *Drug Alcohol Depend* 2010;110:167–171.
87. Siu L, Foont J, Wands JR. Hepatitis C virus and alcohol. *Semin Liver Dis* 2009;29:188–199.
88. Serfaty L, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Insulin resistance and response to telaprevir plus peginterferon alpha and ribavirin in treatment-naive patients infected with HCV genotype 1. *Gut* 2012;61:1473–1480.
89. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:280–288, [288 e281].
90. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584–2593.
91. WHO, 2014. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection.
92. Gebo KA, Jenckes MW, Chander G, Torbenson MS, Ghanem KG, Herlong HF, et al. Management of Chronic Hepatitis C. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2002. (Evidence Report/Technology Assessment No. 60). [cited 07 Jun 2013]. Available from url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK36665/>
93. Strader DB, Wright T, Thomas D, L., Seeff LB. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. *Hepatology* 2004;39(4):1147-71.
94. Tabone M, Sidoli L, Laudi C, Pellegrino S, Rocca G, Della Monica P, et al. Alcohol abstinence does not offset the strong negative effect of lifetime alcohol consumption on the outcome of interferon therapy. *J Viral Hepat* 2002;9(4):288-94.
95. Electronic Medicines Compendium. Copegus 200mg SPC. 2006.
96. Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M. Paroxetine for the treatment of interferon alpha induced depression in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(6):1091-9.
97. Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C, Lorenz R, Martin G, Schindlbeck N, et al. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 2003;37(2):443-51.
98. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2003;124(6):1711-9.
99. Murdolo G, Francisci D, Forini F, Baldelli F, Angeletti G, Stagni G, et al. Expression of endocrine autoantibodies in chronic hepatitis C, before and after interferon-a therapy. *J Endocrinol Invest* 2002;25(11):938-46.

100. Doi F, Kakizaki S, Takagi H, Murakami M, Sohara N, Otsuka T, Abe T, Mori M. Long-term outcome of interferon-alpha-induced autoimmune thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2005;25(2):242-6.
101. Aspinall R, Pockros PJ. The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(9):917-29.
102. Sulkowski MS, Wasserman R, Brooks L, Ball L, Gish R. Changes in haemoglobin during interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2004;11(3):243-50.
103. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126(4):1015-23.
104. Piche T, Schneider SM, Tran A, Benzaken S, Rampal P, Hebuterne X. Resting energy expenditure in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000;33(4):623-7.
105. Seyam M, Freshwater DA, O'Donnell K, Mutimer DJ. Weight loss during pegylated interferon and ribavirin treatment of chronic hepatitis C\*. *J Viral Hepat* 2005;12(5):531-5.
106. Dieticians of Canada. Hepatitis C: nutrition care Canadian guidelines for health care providers. *Can J Diet Pract Res* 2003;64(3):139-41.
107. British National Formulary-67, - 2014. – [www.bnf.org](http://www.bnf.org)

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПИТАНИЮ**

*Рекомендуемые и исключаемые продукты и блюда  
в разгар острого гепатита и обострении хронического*

<b>Продукты и блюда</b>	<b>Рекомендуются</b>	<b>Исключаются</b>
Хлеб и мучные изделия	Хлеб пшеничный вчерашней выпечки или подсушенный. Несдобное печенье	Ржаной и свежий хлеб, изделия из сдобного и слоеного теста
Мясо и птица	Нежирная, нежилистая говядина, кролик, индейка, курица (кожу удаляют) в виде изделий из котлетной массы, отварные и паровые (пюре, суфле, кнели и др.). Цыпленок отварной, очищенный от кожи допускается изредка в небольшом количестве	Жирные сорта, гусь, утка, дичь, печень, мозги, почки, жареное и тушеное мясо куском, копчености, колбасы, консервы
Рыба	Нежирные виды, отварная и паровая, изделия из котлетной массы, пюре, суфле из вареного продукта, заливная на овощном отваре	Жирные виды, копченая, соленая, тушеная, жареная, консервы, икра
Яйца	Омлет белковый паровой. Половина или один желток в день в блюдах	В виде других блюд
Молочные продукты	Молоко (при переносимости), молочнокислые напитки, сметана в ограниченном количестве в основном в блюдах, некислый обезжиренный творог и блюда из него протертые, паровые, сыр неострый	Молоко в натуральном виде при сопутствующем энтероколите, творог жирный и повышенной кислотности, сливки, острый сыр
Жиры	Масло сливочное и масло растительное рафинированное в небольшом количестве в натуральном виде и в блюдах	Другие жиры
Крупы, макаронные изделия и бобовые	Каши на молоке пополам с водой (манная, хорошо разваренная рисовая, протертые геркулесовая и гречневая, из рисовой и гречневой муки). Суфле манное, рисовое, гречневое. Отварная вермишель	Пшено, ячневая и перловая крупы, рассыпчатые каши, макароны, бобовые
Овощи	Отварные, паровые и сырые в протертом виде (пюре, суфле и др.). Тыква и кабачки отварные или тушеные кусочками	Редис, репа, редька, капуста, щавель, шпинат, чеснок, лук, квашеные, соленые и маринованные овощи, грибы
Супы	Молочные пополам с водой, вегетарианские с протертыми	Мясные, рыбные, грибные бульоны, из непротертых овощей и

	овощами и крупами, супы - пюре и супы - кремы. Заправляются сливочным маслом или сметаной	круп
Фрукты, сладкие блюда и сладости	Спелые сладкие фрукты и ягоды - сырые непротертые, запеченные, вареные, кисели, желе, муссы, зефир, пастила, мед, сахар,	Кислые, твердые фрукты, ягоды с жесткими зернами (клюква и др.), шоколад, халва, изделия с кремом, мороженое
Соусы и пряности	На овощном отваре или слизи из круп, молочные, фруктово-ягодные. Муку не поджаривают	Все пряности
Напитки	Чай с лимоном, молоком, кофе-суррогат с молоком, отвар шиповника, томатный сок, сладкие фруктовые и ягодные соки	Натуральный кофе, какао, холодные и газированные

*Рекомендуемые и исключаемые продукты  
при выздоровлении от острого гепатита и при хроническом гепатите*

<b>Продукты и блюда</b>	<b>Рекомендуются</b>	<b>Исключаются</b>
Хлеб и мучные изделия.	Хлеб пшеничный и ржаной вчерашней выпечки или подсушенный. Изделия из несдобного теста	Свежий хлеб, в жареном виде, изделия из сдобного теста, торты с кремом
Мясо и птица	Нежирные сорта (говядина, кролик, куры, индейки); отварные, запеченные с предварительным отвариванием, куском или рубленые, нежирная ветчина, докторская и диетическая колбасы	Жирные сорта, гусь, утка, дичь, мозги, печень, почки, консервы, копчености, жареные блюда
Рыба	Нежирные виды, куском, отварная, запеченная с предварительным отвариванием, заливная (на овощном отваре)	Жирные виды, копченая, соленая, консервы, икра зернистая (осетровая, кеты, севрюжья)
Яйца	Омлет белковый запеченный, не более 1 желтка в день в блюдах	Вкрутую, жареные
Молочные продукты	Молоко, кефир, простокваша, сметана как приправа к блюдам, некислый творог и блюда из него, неострый сыр	Сливки, творог с повышенной кислотностью
Жиры	Масло сливочное в натуральном виде и масло растительное: подсолнечное, оливковое, кукурузное	Топленое масло, пережаренные жиры, свиное, говяжье, баранье сало, маргарин, кулинарные жиры
Крупы, макаронные изделия и бобовые	Крупы в полном ассортименте (особенно овсяная и гречневая) в виде каш, запеченных пудингов с добавлением творога, моркови, сушеных фруктов, плова с овощами или фруктами. Вермишель	Бобовые

	и лапша отварные	
Овощи	В сыром, отварном, тушеном и запеченном виде, лук после отваривания, некислая квашеная капуста	Редис, редька, щавель, шпинат, репа, чеснок, грибы, маринованные овощи
Супы	Молочные, на овощном отваре с крупами, вермишелью, лапшой, фруктовые, борщ и вегетарианские щи. Муку и овощи для заправки не поджаривают	На мясном и рыбном бульоне, грибном наваре, зеленые щи, окрошка
Плоды, сладкие блюда и сладости	Фрукты и ягоды некислых сортов, компоты, кисели, желе, муссы из них, снежки, меренги, сахар, мед, варенье, конфеты нешоколадные, мармелад, пастила	Кислые сорта плодов, шоколад, мороженое, изделия с кремом
Соусы и пряности	Молочные, сметанные, овощные, фруктово-ягодные подливы. Муку для соуса не поджаривают. Петрушка, укроп, корица, ванилин	Острые, на мясном и рыбном бульоне, грибном наваре, перец, горчица, хрен
Напитки	Чай с лимоном, овощные, фруктовые и ягодные соки, отвар шиповника	Кофе, какао, холодные напитки

## **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕБНОМУ ПИТАНИЮ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ**

- Хронический гепатит

Диетотерапия при хроническом вирусном гепатите направлена на щажение печени, уменьшение воспалительных изменений в ней, улучшение ее функции, коррекцию возникших обменных нарушений, а также на предупреждение перехода заболевания в цирроз.

- Цирроз печени

Заболевание является исходом хронического гепатита и характеризуется изменением структуры печени вследствие разрастания в ней рубцовой ткани. Это ведет к нарушению многих важных функций печени, а также нарушению оттока крови от кишечника к печени (портальной гипертензии).

Лечебное питание, как, впрочем, и другие виды комплексной терапии, предупреждает прогрессирование процесса, способствует улучшению функционального состояния печени, нацелено на коррекцию обменных нарушений (в том числе связанных с применением, медикаментозных препаратов), повышению защитных сил организма и обеспечивает профилактику возможных осложнений.

При отсутствии печеночной энцефалопатии, как осложнения цирроза, необходимо обогащение рациона полноценными белками (120 - 140 г). В связи с этим рекомендуется использование творога, молока, простокваши, кефира, тощей говядины, нежирных сортов рыбы, яичного белка, соевой муки, пшена, гречневой крупы. Белок особенно показан при развитии цирроза на почве несбалансированного питания, злоупотребления алкоголем. Белок способствует повышению регенераторных свойств печени, восстановлению функциональной способности гепатоцитов и повышению защитных сил организма.

Напротив, при наличии декомпенсированного цирроза следует ограничить введение белка до 1 г на 1 кг веса больного в сутки (иногда и до 20 - 30 г в сутки), а при развитии печеночной комы белок полностью исключают из питания. После выхода из комы

включать в рацион белок необходимо очень осторожно. В этом случае основу питания составляют преимущественно легкоусвояемые углеводы, витамины и повышенное количество жидкости. Больной должен принимать пищу небольшими порциями каждые 2 - 2,5 ч в виде фруктовых, ягодных и овощных соков, отвара шиповника, сладкого чая с лимоном, фруктово-ягодных компотов, киселей, варенья, меда. По мере улучшения самочувствия разрешают протертые супы, молоко, творог, сливочное масло с дальнейшим постепенным расширением диеты.

Тактика в отношении жиров и углеводов такая же, как при хроническом гепатите. Следует заботиться о введении достаточного количества витаминов и минеральных солей. Введение кальция особенно важно при длительном лечении кортикостероидными гормонами с целью профилактики вымывания кальция из костей и их переломов.

При запорах, особенно при развитии геморроя, показано включение в рацион ряда послабляющих пищевых продуктов (морковь, свекла, абрикосы, чернослив в виде пюре или соответствующих соков, молочнокислые продукты).

Таким образом, при циррозе печени должна использоваться в основном диета № 5 с соответствующими коррективами.

- Питание больных с асцитом

Диета при асците имеет огромное значение. Иногда только при помощи ограничения количества поступающей в организм поваренной соли и воды можно справиться с этим проявлением цирроза печени. Известно, что 1 грамм соли задерживает в организме около 200 мл воды. Поэтому основные диетические рекомендации при лечении асцита, приведенные ниже [D4], преследуют две основные цели - ограничить потребление соли и воды.

Вместо соли можно использовать некоторые приправы, которые помогут сделать блюда более приятными на вкус. Употребляют бессолевое масло и маргарин. Исключают солёные консервированные продукты, колбасы, балыки и сыр. Из круп рекомендуют есть варёный рис (без соли), или манную кашу. Разрешают любые овощи и фрукты в свежем, отварном или тушеном виде.

Так как содержание калия в организме уменьшается, особенно при лечении асцита некоторыми мочегонными препаратами, важно следить за достаточным введением калия с пищей. В связи с этим целесообразно использование овощей, фруктов, ягод и их соков, которые богаты солями калия (изюм, курага, чернослив, инжир, картофель и т. д.), не забывая при этом, что количество вводимой в организм жидкости при асците должно быть ограничено.

*Основные диетические рекомендации при лечении асцита*

<b><i>Запрещено</i></b>	<b><i>Разрешено</i></b>
Пищу готовят без добавления соли. Соли на столе быть не должно!	Вместо соли можно использовать такие приправы как лимонный сок, цедра апельсина, бессолевой кетчуп и майонез, перец, горчица, шалфей, тмин, петрушка, майоран, лавровый лист, гвоздика, которые помогут сделать блюда более приятными на вкус
Запрещают ветчину, бекон, солонину, язык, копчёную сельдь, мясо или колбасу. Исключают все виды сыров	Разрешают 100 г говядины или мяса домашней птицы (кроме мяса гуся и утки), кролика или постной рыбы. Можно съесть одно яйцо в сутки, которое может заменить 50 г мяса
Употребление молока ограничено 250 мл в сутки	Разрешается есть сметану

	Употребляют бессолевое масло и маргарин (без ограничений)
Запрещают ветчину, бекон, солонину, язык, копчёную сельдь, мясо или колбасу. Исключают все виды сыров	Разрешают 100 г говядины или мяса домашней птицы (кроме мяса гуся и утки), кролика или постной рыбы. Можно съесть одно яйцо в сутки, которое может заменить 50 г мяса
Исключают любые продукты, содержащие пекарный порошок и питьевую соду (пирожные, бисквитное печенье, крекеры, торты, выпечка и обычный хлеб)	Из круп рекомендуют есть варёный рис (без соли), или манную кашу
Исключают солёные консервированные продукты: оливки, грибы, овощи, устрицы, мидии, рыбные и мясные консервы, рыбный и мясной паштет, майонез, различные баночные соусы	Разрешают любые овощи и фрукты в свежем, отварном или тушеном виде
Исключают конфеты, пастилу и молочный шоколад, а также мороженое	Употребляют бессолевой хлеб, сухари, галетное печенье и хлебцы
Исключают любые разновидности алкоголя	
Исключают крепкий чай и кофе	

## Фармакологический справочник

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ  
РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА**Рибавирин**

Синтетический препарат, близкий по структуре к нуклеотиду гуанозину. Обладает широким спектром активности в отношении многих ДНК- и РНК-содержащих вирусов и высокой токсичностью.

**Механизм действия**

Механизм противовирусного действия до конца не выяснен. Предполагается, что рибавирин вызывает уменьшение внутриклеточного пула гуанозина трифосфата и, таким образом, опосредовано понижает синтез нуклеиновых кислот вирусов.

**Спектр активности**

Клиническое значение имеет активность против РСВ, а также вирусов, вызывающих лихорадку Ласса, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом и гепатит С (в комбинации с альфа-ИНФ).

**Фармакокинетика**

Биодоступность при приеме внутрь - 45%, максимальная концентрация в крови развивается через 1–1,5 ч. При ингаляционном применении высокие концентрации отмечаются в секретах ДП и значительно более низкие - в плазме. Не связывается с белками плазмы крови. Может накапливаться в эритроцитах. Проникает через ГЭБ. Метаболизируется путем фосфорилирования в печени, экскретируется преимущественно с мочой. Период полувыведения при приеме внутрь однократной дозы - 27–36 ч, при достижении стабильной концентрации - 6 сут. После ингаляционного введения 30–55% выводится с мочой в виде метаболита в течение 72–80 ч.

**Нежелательные реакции**

*Гематологические реакции:* анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения, тромбоцитопения. Методы контроля: клинический анализ крови каждые 2 нед.

*ЦНС:* астенический синдром, головная боль, бессонница, ощущение усталости, раздражительность.

*Местные реакции:* сыпь, раздражение кожи, конъюнктивит (при ингаляционном применении вследствие длительного контакта с препаратом, как у пациентов, так и у медперсонала).

*Легкие:* пневмоторакс, диспноэ, бронхоспазм, отек легких, синдром гиповентиляции, апноэ (при ингаляционном введении), ателектаз легкого.

*Сердце:* понижение АД, брадикардия, асистолия. Требуется соответствующий клинический и инструментальный контроль.

*ЖКТ:* анорексия, тошнота, металлический привкус во рту, боль в животе, метеоризм.

*Печень:* гипербилирубинемия.

**Показания**

Инфекции, вызванные РСВ (только серологически подтвержденные): тяжелый бронхиолит и пневмония у новорожденных и детей раннего возраста, относящихся к группе риска по летальному исходу (врожденный порок сердца, иммунодефицит, бронхолегочная дисплазия), на фоне тяжелого муковисцидоза или легочной гипертензии.

Гепатит С (в сочетании с альфа-ИНФ).

Лихорадка Ласса.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

**Противопоказания****Абсолютные**



Гиперчувствительность к рибавирину.  
Тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность.  
Анемия.  
Гемоглобинопатия.  
Тяжелая сердечная недостаточность.  
Беременность.  
Кормление грудью.

#### **Относительные**

Неконтролируемая гипертензия.  
Пожилой возраст.  
Декомпенсированный сахарный диабет (с приступами кетоацидоза).  
Тромбоэмболия легочной артерии.  
Сердечная недостаточность.  
Заболевания щитовидной железы.  
Депрессия, склонность к суициду.  
Цирроз печени.  
Аутоиммунный гепатит.

#### **Предупреждения**

Рибавирин для ингаляционного применения используется только в специализированных ОРИТ. Медицинскому персоналу, работающему с препаратом, следует учитывать его тератогенность.

Применять препарат в виде раствора для ингаляций у грудных детей, находящихся на ИВЛ, должны медицинские работники, хорошо владеющие техникой ингаляционного введения.

В целях защиты медперсонала ингаляционное введение рибавирина допускается только с использованием специального ингалятора (небулайзера).

*Беременность.* Рибавирин оказывает тератогенное действие, поэтому противопоказан при беременности и представляет опасность в случае беременности у медперсонала.

*Кормление грудью.* Рибавирин строго противопоказан при кормлении грудью.

*Педиатрия.* Ингаляционное введение допускается только у детей с серологически подтвержденной РСВ инфекцией.

*Нарушения функции почек и печени.* Рибавирин противопоказан пациентам с тяжелой почечной и/или печеночной недостаточностью.

#### **Лекарственные взаимодействия**

Препараты, содержащие соединения магния и алюминия, а также симетикон, уменьшают биодоступность рибавирина при приеме внутрь.

Не следует сочетать рибавирин с зидовудином вследствие антагонизма: рибавирин подавляет фосфорилирование зидовудина до его активной формы - трифосфата.

#### **Информация для пациентов**

Строго соблюдать предписанный режим и схему лечения в течение всего курса терапии, не пропускать дозу и принимать ее через равные промежутки времени. В случае пропуска дозы принять ее как можно скорее. Не принимать, если почти наступило время приема следующей дозы, не удваивать дозы.

Проконсультироваться с врачом, если появляются следующие симптомы: бледность кожных покровов, боль в горле, спине, повышение температуры тела, озноб, необычные кровотечения или кровоизлияния, болезненное или затрудненное мочеиспускание, необычная усталость или слабость и др.

Соблюдать осторожность при чистке зубов, консультироваться с лечащим врачом перед стоматологическими процедурами.

Избегать контакта с пациентами, страдающими бактериальными инфекциями.

Регулярно контролировать картину крови.

Мужчины и женщины детородного возраста во время лечения рибавирином и в течение 7 мес после его окончания должны использовать эффективные контрацептивные средства. Женщины должны каждые 4 мес проводить тест на беременность.

## **ИНТЕРФЕРОНЫ**

Интерфероны - биологически активные белки, которые синтезируются клеткой в процессе защитной реакции. Они секретируются во внеклеточную жидкость и через рецепторы действуют на другие клетки, повышая устойчивость к внутриклеточным микроорганизмам, в первую очередь - вирусам. По структуре и биологическим свойствам ИНФ подразделяются на три вида: альфа-ИНФ, бета-ИНФ и гамма-ИНФ. По способу получения выделяют лейкоцитарные, лимфобластоидные и рекомбинантные ИНФ.

В качестве противовирусных препаратов наиболее широко используются рекомбинантные альфа-ИНФ. Все они представляют собой рекомбинантную форму человеческого альфа<sub>2</sub>-ИНФ, поэтому их фармакологическое действие сходно. В зависимости от содержания аминокислот выделяют альфа<sub>2а</sub>-ИНФ и альфа<sub>2б</sub>-ИНФ, которые существенно не отличаются по клинической эффективности и безопасности. В последние годы разработаны пегилированные ИНФ, получаемые путем присоединения к молекуле ИНФ полиэтиленгликоля. Пегилированные ИНФ обладают более длительным периодом полувыведения и лучшей клинической эффективностью.

Лейкоцитарные ИНФ в настоящее время практически не применяются в связи с недостаточной стабильностью состава, наличием в препарате других пептидов и медиаторов иммунной системы. Кроме того, невозможно полностью исключить риск контаминирования лейкоцитарных ИНФ вирусами, передающимися через кровь. Интраназальное применение лейкоцитарных ИНФ неоправданно в связи с отсутствием доказательств их эффективности при ОРВИ и гриппе.

### **Классификация интерферонов**

**I. Лимфобластоидные:** ИНФ-альфа-n1.

**II. Рекомбинантные:** ИНФ-альфа<sub>2а</sub>, ИНФ-альфа<sub>2б</sub>.

**III. Пегилированные:** пег-ИНФ-альфа<sub>2а</sub>, пег-ИНФ-альфа<sub>2б</sub>.

### **Механизм действия**

Основной механизм противовирусного действия ИНФ заключается в подавлении синтеза вирусных белков. Рекомбинантные альфа-ИНФ обладают основными свойствами природных интерферонов человека. Они оказывают противовирусное действие, индуцируя в клетках состояние резистентности к вирусным инфекциям и модулируя ответную реакцию иммунной системы, направленную на нейтрализацию вирусов или уничтожение инфицированных ими клеток.

### **Спектр активности**

Альфа-ИНФ не обладают специфичностью и подавляют репликацию различных вирусов. Основное клиническое значение имеет активность в отношении вирусов гепатита В, С и D.

### **Фармакокинетика**

Являясь белками, интерфероны разрушаются в ЖКТ, поэтому применяются только парентерально. При в/м и п/к введении биодоступность составляет 80%, максимальная концентрация в крови достигается в среднем через 3,8 ч. Отмечены низкие концентрации ИНФ в секретах ДП, тканях глаза, ЦНС. Подвергаются быстрой инактивации в почках, в меньшей степени - в печени. Период полувыведения - 2-4 ч, при почечной недостаточности не изменяется. Фармакокинетика ПЭГ-ИНФ изучена несколько меньше. Максимальная концентрация в крови достигается в течение 15-44 ч, причем она в 10 раз выше, а площадь под фармакокинетической кривой в 50 раз больше, чем у обычного альфа-ИНФ. Период полувыведения - 40 ч.

Недостаточно изучена фармакокинетика оригинальной отечественной формы альфа-ИНФ в виде свечей для ректального введения. Отсутствие данных по биодоступности этой лекарственной формы, а также результатов рандомизированных клинических испытаний, не позволяют рекомендовать этот препарат как противовирусное средство.

## **Нежелательные реакции**

НР на альфа-ИНФ являются дозозависимыми. Условно подразделяются на ранние, возникающие чаще на первой неделе лечения, и поздние, развивающиеся на 2–6-й неделе терапии.

### ***Ранние***

Гриппоподобный синдром: лихорадка, миалгия, болезненность глазных яблок. Встречается практически у всех пациентов и обычно не требует отмены препарата. Меры профилактики: прием парацетамола перед введением альфа-ИНФ.

### ***Поздние (нередко бывают причиной отмены препарата)***

*Гематологические реакции:* анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз. Меры профилактики: систематический контроль гемограммы.

*ЦНС:* сонливость, заторможенность, депрессия, реже судороги. Иногда - головокружение, нарушения зрения, ухудшение психического состояния, спутанность сознания, нарушения памяти и поведения (тревога, нервозность), бессонница. Редко - выраженная сонливость, судороги, кома, нарушения мозгового кровообращения, временная импотенция и ишемическая ретинопатия, суицидальное поведение.

*Периферическая нервная система:* парестезии, онемение кожи конечностей, зуд, тремор.

*Сердечно-сосудистая система:* аритмия, транзиторная кардиомиопатия, артериальная гипотензия, инфаркт миокарда. Меры профилактики: контроль ЭКГ.

*Легкие (редко):* кашель, одышка, отек легких, пневмония, остановка дыхания.

*Эндокринная система:* аутоиммунный тиреоидит.

*Кожа:* сыпь различного характера.

*ЖКТ:* потеря аппетита, тошнота, рвота, изменение вкуса, сухость во рту, похудение, диарея, боль в животе. Редко - запор, метеоризм, усиление перистальтики, изжога, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечение.

*Печень:* повышение активности АЛТ, щелочной фосфатазы, ЛДГ, гипербилирубемия. Необходим систематический лабораторный контроль.

*Другие:* гиперлипидемия, алопеция.

## **Показания**

### ***Лимфобластозидный и рекомбинантный альфа-ИНФ***

Хронический гепатит В.

Острый гепатит С.

Хронический гепатит С (иногда в сочетании с рибавирином).

Хронический гепатит D.

### ***ПЭГ-ИНФ***

Хронический гепатит С.

## **Противопоказания**

### ***Абсолютные***

Гиперчувствительность к препаратам ИНФ.

Психоз (на момент лечения или в анамнезе).

Тяжелая депрессия.

Нейтропения или тромбоцитопения.

Декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы.

Декомпенсированный цирроз печени.

Неконтролируемые судороги.

Трансплантация органов (кроме печени).

Беременность.

Цирроз печени (кроме ПЭГ-ИНФ).

### ***Относительные***

Аутоиммунные заболевания.

Неконтролируемый диабет.

## **Предупреждения**

*Беременность.* При беременности альфа-ИНФ следует применять только в том случае, когда польза от лечения превышает возможный риск для плода. Хотя исследования на животных не дают указаний на тератогенность препарата, нельзя исключить возможность того, что его применение во время беременности может нанести вред плоду. Выявлена способность ИНФ вызывать аборт у животных (обезьяны). При лечении препаратами альфа-ИНФ рекомендуется использовать надежные методы контрацепции.

*Кормление грудью.* Адекватные исследования о безопасности отсутствуют. Нет данных о проникновении альфа-ИНФ в грудное молоко. Вопрос о прекращении кормления грудью или об отмене препарата должен решаться в зависимости от важности лечения для матери.

*Педиатрия.* Эффективность и безопасность интерферонов у детей окончательно не установлены. Альфа-ИНФ не рекомендуется назначать детям до 1 года. ПЭГ-ИНФ у детей не применяются. При назначении альфа-ИНФ непосредственно перед родами или кесаревым сечением следует помнить о возможном токсическом действии на недоношенных детей.

*Нарушение функции почек.* У пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин необходимо уменьшение дозы альфа-ИНФ в 2 раза.

## **Лекарственные взаимодействия**

Альфа-ИНФ ингибирует микросомальные ферменты печени (цитохром Р-450), поэтому может нарушать метаболизм многих препаратов (теофиллина и др.), повышая их концентрацию в крови. В связи с риском возникновения НР со стороны ЦНС следует с особой осторожностью применять одновременно с альфа-ИНФ алкоголь, наркотические, снотворные и седативные препараты. Альфа-ИНФ может усилить нейротоксическое, гематотоксическое или кардиотоксическое действие препаратов, применявшихся предварительно или одновременно с ним.

## **Информация для пациентов**

В зависимости от режима дозирования и индивидуальной чувствительности пациента альфа-ИНФ может оказывать действие на скорость реакции, влияя на выполнение определенных операций, например, вождение транспортных средств, работу с машинами и механизмами и т.д.

Не рекомендуется употреблять алкогольные напитки во время лечения.

Мужчины и женщины, получающие альфа-ИНФ, должны пользоваться надежными методами контрацепции.

Во время лечения необходимо информировать врача об изменениях самочувствия, появлении новых симптомов.

## **ПЕГИЛИРОВАННЫЙ ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2А**

*Фармакодинамика.* У здоровых лиц примерно через 3–6 ч после однократного подкожного введения препарата активность 2',5' — олигоденилатсинтетазы (2',5'ОАС, маркер противовирусной активности) в сыворотке быстро возрастает. Повышение сывороточной активности 2',5'ОАС, вызванное применением препарата, сохраняется более 1 нед и превышает таковое после однократного подкожного введения интерферона в дозе 3 или 18 МЕД. У лиц старше 62 лет амплитуда и продолжительность активности 2',5'ОАС после однократной подкожной инъекции меньше, чем у здоровых лиц более молодого возраста.

*Фармакокинетика.* Фармакокинетику изучали у здоровых добровольцев и у лиц, инфицированных вирусом гепатита С.

*Всасывание.* После однократного подкожного введения 180 мкг препарата здоровым лицам концентрации препарата в сыворотке начинают определяться в пределах 3–6 ч. Через 24–48 ч сывороточные концентрации достигают 80% от максимальных. Всасывание препарата продолжительное, Стах в сыворотке отмечаются через 72–96 ч после введения препарата. Абсолютная биодоступность составляет 84% и аналогична таковой интерферона альфа-2а.

Распределение. Препарат обнаруживается преимущественно в кровотоке и внеклеточной жидкости. У человека объем распределения в равновесном состоянии ( $V_{ss}$ ) после в/в введения составляет 6–14 л. По данным масс-спектрометрии и ауторадиолюминографии отдельных тканей и всего организма, у крыс препарат, помимо пребывания в крови в высоких концентрациях, попадает в ткань печени, почек и костного мозга.

Метаболизм. Биотрансформация представляет собой основной механизм клиренса неизмененного препарата. Особенности метаболизма охарактеризованы не полностью, однако исследования на крысах указывают, что главным органом, осуществляющим выведение радиоактивно меченного препарата или его метаболитов, являются почки.

Выведение. У человека системный  $Cl$  равняется примерно 100 мл/ч, что в 100 раз ниже, чем аналогичный показатель для исходного интерферона альфа-2а. После в/в введения  $T_{1/2}$  терминальной фазы для препарата составляет около 60 ч (у стандартного интерферона — 3–4 ч). После п/к введения  $T_{1/2}$  терминальной фазы длиннее — около 80 ч (диапазон 50–140 ч у большинства больных).  $T_{1/2}$  терминальной фазы после п/к введения может отражать не выведение, а продолжительное всасывание препарата. При введении препарата 1 раз в нед здоровым людям и больным хроническим гепатитом С отмечается дозозависимое увеличение экспозиции к препарату.

Фармакокинетика и фармакодинамика в особых популяциях.

*Больные с нарушением функции почек.* Фармакокинетические данные, полученные у 23 лиц с  $Cl$  креатинина в диапазоне от более 100 мл/мин (нормальная функция почек) до 20 мл/мин (выраженная почечная недостаточность), не выявили достоверной связи между фармакокинетикой препарата и  $Cl$  креатинина. У лиц с наиболее выраженной почечной недостаточностью препарат вызывал гораздо менее выраженное повышение активности ОАС. Влияние почечной недостаточности на фармакокинетику препарата минимально. Переносимость и нежелательные явления препарата после его однократного п/к введения в дозе 90 мкг пациентам с поражением почек были такими же, как у здоровых лиц; их частота при почечной недостаточности повышалась незначительно. Нежелательные явления и лабораторные отклонения, отмеченные в ходе исследования, соответствовали тем, которые ожидаются при лечении интерфероном (см. «Меры предосторожности»).  
*Пол.* Фармакокинетические показатели после однократного п/к введения препарата здоровым лицам женского и мужского пола были сопоставимыми.

*Больные пожилого и старческого возраста.* У лиц старше 62 лет всасывание препарата после однократного п/к введения в дозе 180 мкг было замедленным, но таким же продолжительным, как и у здоровых лиц более молодого возраста ( $T_{max}$  у пожилых — 115 ч, у молодых — 82 ч). Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) умеренно увеличивалась (1663 и 1295 нг х ч/мл, соответственно), но  $St_{max}$  в двух возрастных группах были одинаковыми (9,1 и 10,3 нг/мл). С учетом данных по экспозиции к препарату, фармакодинамическому ответу и переносимости, модификация дозы у пациентов старческого возраста не требуется (см. «Способ применения и режим дозирования»).

*Больные с циррозом и без цирроза.* Фармакокинетика препарата у здоровых лиц и больных гепатитом С одинакова. У больных с компенсированным циррозом экспозиция к препарату и фармакокинетические характеристики были такими же, как у больных без цирроза.

Показания. Лечение больных хроническим гепатитом С без цирроза или с компенсированным циррозом у взрослых.

Способ применения и режим дозирования. Стандартный режим дозирования  
Рекомендованная доза составляет 180 мкг 1 раз в нед п/к в течение 48 нед.

Особые указания по дозированию (модификация дозы)

*Общие.* Если модификация дозы требуется из-за клинических или лабораторных реакций средней и тяжелой степени, обычно бывает достаточно снизить дозу до 135 мкг. Однако в некоторых случаях требуется уменьшать дозу до 90 мкг или 45 мкг. После разрешения

побочных реакций можно рассмотреть вопрос о повторном увеличении дозы, вплоть до прежней (см. «Меры предосторожности» и «Нежелательные явления»).

*Гематологические.* Уменьшение дозы рекомендуется при снижении числа нейтрофилов до менее 750 клеток в 1 мкл. У больных с абсолютным числом нейтрофилов менее 500 клеток в 1 мкл лечение следует прервать до тех пор, пока этот показатель не превысит 1000 клеток в 1 мкл. Применение Пегасиса следует возобновить в дозе 90 мкг под контролем числа нейтрофилов. Уменьшение дозы до 90 мкг рекомендуется при снижении числа тромбоцитов до менее 50000 клеток в 1 мкл. У больных с абсолютным числом нейтрофилов менее 25000 клеток в 1 мкл препарат нужно отменить совсем.

*Связанные с функцией печени.* У больных хроническим гепатитом С отмечаются частые колебания повышенной активности функциональных печеночных проб. При лечении препаратом, как и другими альфа-интерферонами, в т.ч. пациентов, находящихся в вирусологической ремиссии, наблюдалось повышение активности АЛТ по сравнению с исходным уровнем. При прогрессирующем повышении АЛТ, по сравнению с показателями до лечения, дозу препарата нужно вначале уменьшить до 90 мкг. Если активность АЛТ продолжает увеличиваться, несмотря на снижение дозы, или сопровождается повышением концентрации билирубина или признаками декомпенсации печеночного процесса, препарат следует отменить.

#### Особые группы больных.

*Почечная недостаточность.* Больным с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется. У больных, нуждающихся в гемодиализе, применение препарата не изучалось (см. «Меры предосторожности»).

*Печеночная недостаточность.* Судя по данным о фармакокинетике, переносимости и безопасности, полученным в клинических исследованиях, больным с циррозом печени (класс А по Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. У больных с декомпенсированным поражением печени применение препарата не изучалось (см. «Меры предосторожности»).

*Дети.* Безопасность и эффективность препарата у лиц моложе 18 лет не установлены. Раствор препарата для инъекций содержит бензиловый спирт, поэтому препарат не следует назначать новорожденным и грудным детям (см. «Меры предосторожности»).

*Больные старческого возраста.* Судя по данным о фармакокинетике переносимости и безопасности, полученным в клинических исследованиях, больным старческого возраста коррекции дозы не требуется.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к альфа-интерферонам, к продуктам жизнедеятельности *Escherichia coli*, к полиэтиленгликолю или любому другому компоненту препарата; аутоиммунный гепатит.

Побочные действия. При лечении препаратом можно ожидать те же побочные реакции, которые отмечаются при использовании других альфа-интерферонов.

## **БОЦЕПРЕВИР**

### **Фармакодинамика**

Боцепревир является ингибитором протеазы NS3 вируса гепатита С (HCV). Ковалентно, но обратимо он связывается с активным серином (Ser139) протеазы NS3 с помощью функциональной группы (альфа)-кетоамида, тормозя репликацию вируса в клетках-хозяевах, инфицированных HCV. Противовирусная активность в культуре клеток в биохимической пробе оценивали противовирусную активность боцепревира относительно медленного связывания ингибиторов протеазы NS3 в системе репликация HCV. В пробе 72-часовой клеточной культуры значение ингибирующей концентрации IC50 и IC90 для боцепревира были примерно 200 нМ и 400 нМ соответственно. Снижение количества РНК репликация является первоочередной по времени лечения. Лечение при IC90 течение 72 часов приводило к снижению уровня РНК репликация на 1 log. Продолжение лечения на 15-й день приводило к снижению уровня РНК репликация на 2 log. Оценка различных

комбинаций боцепревира и интерферона альфа-2b, которые дают 90% угнетение РНК репликон, показывало дополнительный эффект; свидетельство взаимодействия или антагонизма обнаружено не было.

### **Резистентность**

Резистентность по Боцепревиру определяли в биохимических пробах и пробах репликон. Действие препарата снижалась (в 2-10 раз) следующими основными устойчивыми аминокислотными мутантами, связанными с резистентностью (RAV): V36M, T54A, R155K и V170A. Потеря эффективности (более чем в 50 раз) наблюдалась с аминокислотными мутантами, связанными с резистентностью: A156T. Репликон, которые несут мутант A156T, менее жизнеспособны, чем репликон, которые несут другие RAV. Многократный рост резистентности для двойных RAV примерно равен произведению показателей резистентности отдельных RAV. Объединенный анализ больных, ранее не лечившихся, и больных, предшествующее лечение которых оказалось неэффективным, которые в течение 4 недель получали пегинтерферон альфа-2b и рибавирин, после чего им дополнительно давали Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки в фазе III исследований, показали, что на 15% больных появились RAV, которых не было в базовых показателях. Анализ проб показал, что у 53% пациентов, принимавших Боцепревир, не достигших устойчивого вирусологического ответа, были обнаружены RAV, которых не было в базовых показателях. Чаще всего в этих больных выявлялись аминокислотные заместители V36M (61%), R155K (68%) у пациентов, инфицированных вирусами генотипа 1a и T54A (42%), T54S (37%), A156S (26%) и V170A (32%) в пациентов, инфицированных вирусами генотипа 1b. У больных, принимавших Боцепревир, чувствительность к интерферону (что определялось снижением на  $\geq 1\text{-log}_{10}$  вирусной нагрузки на 4-й неделе лечения) связывали с выявлением меньшего количества RAV, причем среди этих больных RAV имели 6%, а среди больных с снижением вирусной нагрузки на 4-й неделе лечения  $<1\text{-log}_{10}$  RAV имели 41%. У больных, принимавших Боцепревир и не достигших устойчивого вирусологического ответа и которым проводили анализ проб на RAV в период после определения базовых показателей, чувствительность к интерферону связывали с выявлением меньшего количества RAV, причем среди этих больных RAV имели 31%, а среди больных со снижением вирусной нагрузки на 4-й неделе лечения  $<1\text{-log}_{10}$  RAV имели 68%. Не похоже, что наличие RAV в базовых показателях было заметно связано с ответом на лечение у больных, получавших тройную комбинацию. Данные исследования непрерывного длительного наблюдения за пациентами, не достигших устойчивого вирусологического ответа при средней продолжительности наблюдения в течение примерно 2 лет, показывают, что RAV могут вернуться к состоянию, которое было к мутации.

### **Фармакокинетика**

Боцепревир поглощался после приема со средним значением  $T_{max}$  2 часа. AUC,  $C_{max}$  и  $C_{min}$  устойчивого состояния увеличивались не совсем пропорционально дозам, а отдельные уровни взаимодействия существенно перекрывались при 800 мг и 1200 мг, показывая меньшее поглощение при более высоких дозах. Накопление является минимальным, и фармакокинетический устойчивое состояние достигается после примерно 1 дня приема препарата 3 раза в сутки. У здоровых добровольцев, получавших только боцепревир 800 мг 3 раза в сутки, влияние препарата характеризовалось следующими показателями: AUC (т) 6147 нг-г/мл,  $C_{max}$  1913 нг / мл  $C_{min}$  90 нг / мл. Результаты фармакокинетического исследования были одинаковыми для здоровых добровольцев и HCV-инфицированных пациентов.

Абсолютная биодоступность Боцепревиру не была изучена.

Боцепревир следует применять с пищей. При таком приеме по 800 мг 3 раза в сутки еда улучшала экспозицию боцепревиру на 60% по сравнению с приемом натощак. Биодоступность боцепревира была аналогична независимо от типа пищи (например, с



высоким или низким содержанием жира) и был ли прием препарата сделан за 5 минут до еды, во время еды или сразу после еды.

### **Распределение**

Боцепревир имеет средний объем распределения ( $V_d / F$ ) примерно 772 л при достижении равновесной концентрации. После приема однократной дозы препарата 800 мг связывания с белками плазмы крови составляет приблизительно 75%. Боцепревир принимают в виде смеси примерно двух равных частей диастереомеры, быстро взаимоковертуются в плазме крови. Соотношение диастереомеры составляет 2:1, причем доминирующей диастереомеры фармакологически активный, а другой диастереомеры - неактивен.

### **Метаболизм**

Исследования *in vitro* показывают, что боцепревир, в первую очередь, метаболизируется с участием Альда-кеторедуктазы в метаболиты с восстановленными кетонами, которые не имеют активности в отношении вируса гепатита С. После перорального приема 800 мг боцепревиру, меченного  $^{14}C$ , наиболее циркулирующими в крови метаболитами была диастереомерная смесь метаболитов с восстановленными кетонами, экспозиция которых превышала экспозицию боцепревиру примерно в 4 раза.

### **Выведение**

Боцепревир выделяется из плазмы крови со средним полураспада ( $t_{1/2}$ ) примерно 3,4 часа. Средний общий клиренс ( $CL / F$ ) боцепревира из организма составляет около 161 л / ч. После перорального приема 800 мг  $^{14}C$ -меченного боцепревира примерно 79% дозы было выделено с калом и 9% - с мочой. Эти данные показывают, что боцепревир выделяется преимущественно через печень.

### **Показания к применению**

Боцепревир показан для лечения хронического гепатита С в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином, у взрослых пациентов (18 лет и старше) с первым генотипом вируса и компенсированным заболеванием печени, включая цирроз печени, ранее не получавших лечения или тех, кто не ответил на предыдущую терапию интерфероном и рибавирином. Боцепревир не должен использоваться в качестве монотерапии, а только в сочетании с пегинтерфероном альфа и рибавирином.

### **Противопоказания**

- чувствительность к активному веществу или к любому вспомогательному веществу препарата.
- Аутоиммунный гепатит.
- Совместное применение с препаратами, клиренс которых в значительной степени зависит от CYP3A4 / 5 и с повышенной концентрацией в плазме которых связывают тяжелые и / или опасные для жизни явления: мидазолам и триазолам, бепридил, пимозид, лумефантрин, галофантрин, ингибиторы тирозинкиназы, симвастатин, ловастатин и производные спорыньи.

### **Способ применения и дозы.**

Лечение Боцепревиrom должен проводить врач, имеющий опыт лечения гепатита С.

#### **Дозировка**

Боцепревир применяется в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином. Доза Боцепревира составляет 800 мг (четыре капсулы по 200 мг) три раза в день (каждые 7 - 9 часов) во время еды. Дозировка может отличаться для различных групп пациентов, например, пациентов с циррозом печени.

Максимальная доза - 2400 мг.

Прием препарата без пищи может приводить к уменьшению его эффективности.

Схема применения Боцепревира в составе комбинированной терапии у больных без цирроза печени, ранее не получавших лечения, частично ответивших или получивших рецидив при прохождении предыдущей терапии интерфероном и рибавирином.

- Начало терапии пегинтерфероном альфа и рибавирином в течение 4 недель (недели лечения 1-4).

- Добавление БОЦЕПРЕВИРА 800 мг (четыре капсулы 200 мг) три раза в день (каждые 7-9 часов) совместно пегинтерфероном альфа и рибавирином режим после 4 недель лечения. На основании ответа пациента на лечение (исчезновение HCV-RNA и на 8-й, 12-й и 24й неделе лечения), определяется продолжительность лечения (см. Таблица 1).

Таблица 1. Определение продолжительности лечения

	Уровень HCV-RNA		Рекомендации
	Результат 4-я неделя	Результат 8-я неделя	
Ранее нелеченные пациенты	Не определяется	Не определяется	Продолжать трехкомпонентную терапию до 28 недель
	Определяется	Определяется	Продолжить трехкомпонентную терапию до 36 недель, затем пегинтерферон плюс рибавирин до 48 недель
Пациенты, частично ответившие на предыдущую терапию или получившие рецидив	Не определяется	Не определяется	Продолжать трехкомпонентную терапию до 36 недель
	Определяется	Определяется	Продолжить трехкомпонентную терапию до 36 недель, затем пегинтерферон плюс рибавирин до 48 недель
Если у пациента уровень HCV-RNA на 12-й неделе больше или равен 100 МЕ / мл или обнаруживается на 24-й неделе, нужно завершить лечение. с нижним пределом количественного определения 25 МЕ / мл.			

*Все пациенты с циррозом и пациенты с нулевым ответом*

Рекомендуемая продолжительность терапии - 48 недель: 4 недели терапии пегинтерфероном альфа и рибавирином + 44 недели терапии пегинтерфероном альфа, рибавирином и Боцепревином (см. правила приостановления терапии, таблица 1). Терапия пегинтерфероном альфа, рибавирином и Боцепревином после первых 4 недель терапии пегинтерфероном альфа и рибавирином должна длиться не менее 32 недель. При условии увеличения риска побочных эффектов Боцепревира (чаще - анемии) и если пациент плохо переносит терапию, необходимо рассмотреть возможность приема только пегинтерферона альфа и рибавирина в течение последних 12 недель лечения. Если пациент пропустил прием дозы и до приема следующей остается менее 2 часов, пропущенную дозу следует отменить. Если пациент пропустил прием дозы и до приема следующей остается более 2 часов, пропущенную дозу следует принять во время еды и восстановить обычную схему приема.

**Снижение дозы**

Уменьшение дозы Боцепревира не рекомендуется. Если у пациента имели место серьезные побочные реакции, связанные с пегинтерфероном альфа и / или рибавирином, дозы этих препаратов необходимо снизить (см. инструкции для медицинского применения этих препаратов). Боцепревир не должен назначаться при отсутствии приема пегинтерферона альфа и рибавирина.

**Специальные группы больных**

Пациентам с почечной и / или печеночной недостаточностью любой степени тяжести проводить коррекцию дозы не требуется. Боцепревир не исследовался у пациентов с декомпенсированным циррозом.

### Побочные реакции

Наиболее распространенными побочными реакциями при комбинированном лечении Боцепревиrom и пегинтерфероном альфа и рибавирином были слабость, анемия, тошнота, головная боль. Наиболее частой причиной снижения дозы была анемия, которая встречалась чаще у пациентов, которые применяли Боцепревир в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b и рибавирином, чем у тех, кто принимал пегинтерферон альфа-2b и рибавирин отдельно. Побочные реакции, приведенные в таблице 2, можно классифицировать на следующие категории по частоте: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $<1/1000$ ).

Система - орган - класс	Нежелательные реакции
Инфекции	
часто	Бронхит * целлюлит *, простой герпес, грипп, грибковые поражения ротовой полости, синусит
нечасто	Гастроэнтерит *, пневмония *, стафилококковая инфекция *, кандидоз, отит, грибковые поражения кожи, назофарингит, онихомикоз, фарингит, инфекции дыхательных путей, риниты, инфекции кожи, уроинфекция.редко эпиглоттит *, средний отит, сепсис.
Опухоли доброкачественные, злокачественные и неуточненные	
Редко	Опухоли щитовидной железы (узлы)
Со стороны крови и лимфатической системы	
Очень часто	Анемия *, нейтропения
Часто	Лейкопения *, тромбоцитопения *
Нечасто	*Геморрагический диатез, лимфаденопатия, лимфопения
Редко	гемолиз
Со стороны иммунной системы	
редко	Саркоидоз * неострая порфирия
Со стороны эндокринной системы	
часто	Зоб, гипотиреозидизм
нечасто	Гипертиреозидизм
Обмен веществ и нарушения питания	
очень часто	Снижение аппетита *
часто	Дегидратация *, гипергликемия *, гипертриглицеридемия, гиперурикемия
нечасто	Гипокалиемия *, расстройства аппетита, сахарный диабет, подагра,

	гиперкальциемия/
Со стороны психики	
очень часто	Тревога *, депрессия *, бессонница, раздражительность
часто	Эмоциональная нестабильность, ажитация, расстройства либидо, нарушения настроения, расстройства сна
нечасто	Агрессия * гомицидальни и суицидальные мысли *, панические атаки, паранойя *, злоупотребление алкоголем и наркотическими веществами *, расстройства поведения, злость, апатия, спутанность сознания, расстройства умственной деятельности, беспокойство
Редко	Биполярное расстройство *, завершённый суицид *, попытки суицида *, слуховые и зрительные галлюцинации, психиатрическая декомпенсация
Со стороны нервной системы	
очень часто	Головокружение *, головная боль *
часто	гипестезия *, парестезии *, синкопе *, амнезия, расстройства внимания, нарушение памяти, мигрень, паросмия, тремор, вертиго
нечасто	Периферическая нейропатия *, когнитивные расстройства, гиперестезия, летаргия, потеря сознания, ментальные нарушения, невралгия, пресинкопе
редко	Церебральная ишемия *, энцефалопатия
Со стороны органов зрения	
часто	Сухость глаз, ретинальные экссудаты, нарушения зрения
нечасто	ретиальной ишемия *, ретинопатия * конъюнктивальная геморрагия, конъюнктивит, глазной боли, ощущение зуд, отек глаз, повышенное слезотечение, гиперемия, фотофобия
редко	Отек диска зрительного нерва
Со стороны органа слуха и равновесия	
часто	Звон в ушах
нечасто	Глухота *, нарушение слуха
Со стороны сердечно-сосудистой системы	
часто	пальпитация, артериальная гипотензия * или артериальная гипертензия
нечасто	Тахикардия *, аритмия, сердечно-сосудистые нарушения, тромбоз глубоких вен *, покраснение, бледность, ощущение холода в конечностях
редко	Острый инфаркт миокарда *, фибрилляция предсердий *, ишемическая болезнь сердца *, перикардит *, перикардальный выпот, венозный тромбоз
Со стороны дыхательной системы	
очень часто	Кашель *, одышка *

часто	Носовое кровотечение, заложенность носа, боль в ротоглотке, заложенность синусов, свистящее дыхание
нечасто	плевритическая боль, тромбоемболия легочной артерии, ощущение сухости в горле, дисфония, увеличение секреции верхних дыхательных путей
Со стороны ЖКТ	
очень часто	Диарея *, тошнота *, рвота *, ощущение сухости в полости рта, нарушение вкуса (дисгевзия)
часто	боль в животе *, боль в верхней части живота, запор *, гастроэзофагеальный рефлюкс *, геморрой *, абдоминальный дискомфорт, вздутие живота, анальный дискомфорт, афтозный стоматит, хейлит, диспепсия, метеоризм, глосодиния, язвы в ротовой полости, боль в ротовой полости, стоматит, стоматологические проблемы
нечасто	боль в нижней части живота, гастрит *, панкреатит *, анальный зуд, колит, дисфагия, изменение цвета фекалий, частая дефекация, кровотечение из десен, боль в деснах, гингивит, глоссит, сухость губ, одинофагия, прокталгия, ректальное кровотечение, гиперсекреция слюны, чувствительность зубов, изменение цвета языка, язвы языка
редко	панкреатическая недостаточность
Со стороны печени и желчевыводящих путей	
нечасто	гипербилирубинемия редко Холецистит *
Со стороны кожи и ее производных	
очень часто	Алопеция, сухая кожа, зуд, сыпь
часто	Дерматит, экзема, эритема, гипергидроз, ночная потливость, периферические отеки, псориаз, эритематозные высыпания, макулярные высыпания, макулопапулезная сыпь, папулярни высыпания, повреждения кожи
нечасто	Реакции фоточувствительности, изъязвление кожи, крапивница
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	
очень часто	артралгия, миалгия
часто	боль в спине *, боль в конечностях *, мышечные спазмы, мышечная слабость, боль в шее
нечасто	Мышечноскелетная боль в груди, артриты, боли в костях, отек суставов
Со стороны мочевыделительной системы	
часто	Аполлакиурия
нечасто	Дизурия, никтурия
Со стороны репродуктивной системы	
часто	Эректильная дисфункция

нечасто	меноррея, меноррагия, метроррагия
редко	аспермия
<b>Общие расстройства</b>	
очень часто	Астения *, озноб, усталость * пирексия * гриппоподобные симптомы
часто	Дискомфорт в груди *, боль в груди *, недомогание *, ощущение изменения температуры тела, сухость слизистых оболочек, боль
нечасто	Необычные ощущения, нарушения заживления, некардиального боль в груди
<b>Исследования</b>	
очень часто	Уменьшение массы тела
нечасто	Шум в сердце, тахикардия

\* - Включают побочные реакции, выявленные в клинических исследованиях.

\*\* Поскольку Боцепревир назначается с пегинтерфероном альфа и рибавирином, см.. соответствующие инструкции на препараты.

### **Применение в период беременности и кормления грудью.**

Данные о влиянии Боцепревира на фертильность у людей отсутствуют. Фармакодинамические и токсикологические данные, полученные при опытах на животных, свидетельствуют о влиянии Боцепревира на фертильность, который был обратным.

Исследования по применению Боцепревира у беременных женщин не проводились, поэтому препарат противопоказан в период беременности. Женщины репродуктивного возраста во время применения препарата обязательно должны пользоваться эффективными противозачаточными средствами.

Боцепревир экскретируется в грудное молоко, поэтому исключать риск влияния препарата на новорожденных и детей грудного возраста нельзя. Из-за вероятности нежелательных реакций у младенцев перед началом лечения кормление грудью следует прекратить.

### **Дети**

Безопасность и эффективность применения боцепревира у детей до сих пор не установлены.

### **Особенности применения**

#### *Анемия*

Терапия пегинтерфероном альфа и рибавирином может вызвать анемию на 4-й неделе лечения. Дополнение двойной терапии Боцепревиrom ассоциировано с дополнительным снижением концентрации гемоглобина до 1 г / дл на 8-й неделе. Таким образом, до начала лечения, на 4-м и 8-й неделе и в дальнейшем нужно тщательно мониторировать анализ крови. Если концентрация гемоглобина в сыворотке крови ниже 10 г / дл (или 6,2 ммоль / л), нужно корректировать анемию.

Проверка уменьшение дозы и / или приостановление приема рибавирина приведены в инструкции на рибавирин.

#### *Нейтропения*

Дополнение терапии Боцепревиrom может приводить также к нейтропении, степень тяжести которой больше, чем при применении пегинтерферона альфа-2b и рибавирина. Большая частота инфекций, угрожающих жизни, наблюдалась при применении

Боцепревира, чем в контрольной группе. Контроль за количеством нейтрофилов должен проводиться в начале терапии и регулярно в процессе терапии. Быстрая оценка и лечение инфекции является рекомендованной.

#### *Тромбоцитопения*

Количество тромбоцитов при приеме Боцепревира тоже имела тенденцию к снижению по сравнению с пациентами, которые принимали двойную дозу препарата. Другие изменения лабораторных показателей касались повышения в крови пациентов триглицеридов, мочевой кислоты, общего холестерина.

Комбинированное применение пегинтерферона альфа-2а по сравнению с пегинтерфероном альфа-2b

Комбинация Боцепревира и пегинтерферона альфа-2а была ассоциирована с более высокой частотой возникновения нейтропении и инфекций.

#### *Лекарственные средства, содержащие дроспиренон*

Следует проявлять осторожность пациентам, принимающим препараты, содержащие дроспиренон, а также больным, которые принимают калийсберегающие диуретики, из-за возникновения гиперкалиемии. Для предотвращения этого необходимо рассмотреть возможность применения других контрацептивов.

#### *Применение пациентам с нулевой ответом*

Основываясь на данных ретроспективного анализа, проведенного на 4-й неделе у пациентов, которые принимали пегинтерферон альфа-2b и рибавирин, по сравнению с базисной линией, пациенты с нулевой ответом могут иметь некоторые положительные реакции при добавлении к терапии Боцепревиrom.

#### *Монотерапия ингибиторами HCV-протеазы*

Исходя из результатов клинических исследований, применение Боцепревира невозможно без комбинированной терапии вируса гепатита С через высокую вероятность увеличения резистентности. Неизвестно, какое влияние будет иметь лечения Виктрелисом на активность введенных после этого ингибиторов HCV протеазы, включая повторную терапию Боцепревиrom.

#### *Применение пациентам с ВИЧ-инфекцией*

Безопасность и эффективность Боцепревира в качестве монотерапии и в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином для лечения хронического гепатита С генотипа 1 не доказано у пациентов с ВИЧ-инфекцией и HCV. Клинические исследования продолжаются.

#### *Применение пациентам с вирусным гепатитом В*

Не изучалось.

#### *Применение пациентам с трансплантатами органов.*

Не изучалось

#### *Применение пациентам с вирусным гепатитом С других генотипов*

Не изучалось.

#### *Аритмические эффекты*

Есть данные о риска удлинения интервала QT.

#### *Применение больным с редкими наследственными расстройствами*

Пациенты с редкими наследственными расстройствами в виде непереносимости галактозы, лактазной недостаточности Лаппа, мальабсорбции глюкозы-галактозы не должны применять этот препарат.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Количество больных старше 65 лет, которые были включены в клинические исследования Боцепревира, была недостаточной для определения разницы в дозировке. Опыт показывает отсутствие клинически значимой разницы между ответом пациентов пожилого возраста и молодых.

*Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами*

Определенные реакции при применении Боцепревира в комбинации с пегилированным интерфероном альфа и рибавирином могут влиять на скорость реакции. Индивидуальный ответ на Боцепревир в комбинации с пегилированным интерфероном альфа и рибавирином может колебаться. Больных следует проинформировать о случаях слабости и головокружения (см. «Побочные реакции»). Дополнительную информацию пегилированным интерфероном альфа и рибавирина см. в соответствующих инструкциях.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий Боцепревир является мощным ингибитором CYP3A4 / 5. Лекарственные препараты, которые изначально метаболизовались ферментом CYP3A4 / 5, могли бы иметь большее влияние при приеме Боцепревира, который может усилить или продлить терапевтическое воздействие и побочные эффекты (см. таблицу 3). Боцепревир не подавляет и не индуцирует другие ферменты CYP450. Препарат частично метаболизируется ферментом CYP3A4 / 5. Совместное применение Боцепревира с лекарственными средствами, которые индуцируют или подавляют CYP3A4 / 5, может усиливать или ослаблять действие Боцепревира.

Боцепревир в комбинации с пегилированным интерфероном альфа и рибавирином противопоказан при совместном приеме с лекарственными средствами, клиренс которых в значительной степени зависит от CYP3A4 / 5, и с повышенной концентрацией в плазме крови которых связывают тяжелые и / или опасные для жизни состояния, это: пероральные мидазолам, амиодарон, астемизол, бепридил, пимозид, пропafenон, хинидин и производные спорыньи (дигидроэрготамина, эргоновина, эрготамин, метилергоновина).



## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

### Что такое Гепатит?

Вирусные гепатиты — группа инфекционных заболеваний, характеризующихся преимущественно поражением печени. Они могут проявляться различно, но среди основных симптомов выделяют желтуху и боли в правом подреберье. В настоящее время наиболее распространены гепатиты В и С.

Чтобы поставить диагноз гепатита, нужно сделать анализ крови, мочи, а в сложных случаях — биопсию печени.

### Пути заражения

Вирусы гепатита попадают в организм человека двумя основными способами. Больной человек может выделять вирус с фекалиями, после чего, тот с водой или пищей попадает в кишечник других людей. Врачи называют такой механизм заражения фекально-оральным. Он характерен для вирусов гепатита А и Е. Таким образом, гепатит А и гепатит Е возникают в основном из-за несоблюдения личной гигиены, а также при несовершенстве системы водоснабжения. Этим объясняется наибольшая распространённость этих вирусов в малоразвитых странах.

Второй путь заражения — контакт человека с инфицированной кровью. Он характерен для вирусов гепатитов В, С, D, G. Наибольшую опасность, ввиду распространённости и тяжёлых последствий заражения, представляют вирусы гепатитов В и С.

Вот ситуации, при которых чаще всего происходит заражение:

- переливание донорской крови. Во всем мире в среднем 0,01-2% доноров являются носителями вирусов гепатита, поэтому в настоящее время донорская кровь перед переливанием реципиенту исследуется на наличие вирусов гепатита В и С. Риск инфицирования повышается у лиц, нуждающихся в повторных переливаниях крови или ее препаратов.
- использование одной иглы разными людьми во много раз увеличивает риск заражения гепатитами В, С, D, G. Это самый распространённый путь заражения среди людей употребляющих наркотики.
- вирусы В, С, D, G могут передаваться при половом контакте. Чаще всего половым путём передаётся гепатит В. Считается, что вероятность заражения гепатитом С у супругов мала.
- Путь заражения от матери к ребенку (врачи называют его "вертикальный") наблюдается не так часто. Риск повышается, если женщина имеет активную форму вируса или в последние месяцы беременности перенесла острый гепатит. Вероятность заражения плода резко увеличивается, если мать, кроме вируса гепатита, имеет ВИЧ-инфекцию. С молоком матери вирус гепатита не передаётся.
- Вирусы гепатитов В, С, D, G передаются при нанесении татуировки, иглоукалывании, прокалывании ушей нестерильными иглами. В 40% случаев источник заражения остается неизвестным.

### Гепатит А

Из всех форм вирусных гепатитов гепатит А является наиболее распространенным. Вирус гепатита попадает в организм через ротовую полость. Заражение происходит при не соблюдении правил личной гигиены (обязательно мыть руки после туалета и перед едой) и при употреблении в пищу немытых овощей и фруктов. От момента заражения до появления первых признаков болезни (инкубационный период) проходит от 7 до 50 дней. Чаще всего начало заболевания сопровождается подъемом температуры и может

напомянуть грипп. Спустя 2-4 дня моча темнеет до цвета пива, а кал становится бесцветным. С появлением желтухи состояние больных улучшается. Заболевание длится от 1 недели до 1,5-2-х месяцев, после чего наступает период восстановления, который может растянуться до полугода. Диагноз ставится с учётом симптомов, анамнеза (возникновение болезни после контакта с больными гепатитом А), лабораторных данных.

Большинство случаев завершается спонтанным выздоровлением и не требует активного лечения. При тяжёлом течении назначают капельницы, устраняющие токсическое действие вируса на печень. Всем больным рекомендован постельный режим во время разгара болезни, специальная диета. В основном болеют в детстве, и обычно гепатит А проходит в течении месяца без последствий. Переболев гепатитом А, человек им больше не заразится. От гепатита А существует вакцина.

### **Гепатит В**

Вирус гепатита В содержится в крови и других биологических жидкостях человеческого организма (сперма, вагинальный секрет). Инкубационный период длится от 50 до 180 дней. Вирус гепатита В передается от инфицированного человека здоровому через кровь и при не защищенном сексуальном контакте. Заразиться можно также при совместном использовании предметов личной гигиены (зубная щетка, бритва, маникюрные принадлежности) и при совместном использовании инструментов (шприц, ложка, и др.) при употреблении наркотиков. В типичных случаях заболевание начинается со слабости, болей в суставах, тошноты и рвоты. Иногда повышается температура тела до субфебрильных цифр, появляются высыпания. Происходит увеличение печени и селезёнки. Также может быть потемнение мочи и обесцвечивание кала. В ряде случаев может протекать бессимптомно, и тогда инфекцию можно выявить только с помощью анализов крови. Специфической реакцией для диагностики гепатита В или его носительства служит выявление HBsAg. Лечение требует комплексного подхода и зависит от стадии и тяжести болезни. При хроническом вирусном гепатите В используется противовирусная терапия — интерферон-альфа и аналоги нуклеозидов, в тяжелых случаях показаны гормоны, антибиотики, ингибиторы протеаз. Для профилактики заражения вирусом гепатита В применяют различные виды вакцин. Для формирования иммунитета прививку повторяют через месяц и через полгода после первой инъекции. От гепатита В существует вакцина, которая эффективно защищает от заражения не менее 5 лет.

### **Гепатит С**

Считается наиболее распространенным и в более чем в половине случаев гепатит С переходит в хроническую форму, что в последствии может привести к циррозу или раку печени. От момента заражения до клинических проявлений проходит от 2-х до 26-и недель. Это в том случае, если не диагностировано вирусоносительство, состояние, когда вирус многие годы находится в организме, и человек является источником заражения. При этом вирус может напрямую действовать на клетки печени, приведя со временем к опухоли печени. В случае острого начала болезни начальный период длится 2-3 недели, и как при гепатите В, сопровождается суставными болями, слабостью, расстройством пищеварения. В отличие от гепатита В, подъём температуры отмечается редко. Желтуха так же малохарактерна для гепатита С. Хроническое течение развивается примерно у 70-80% больных. Вирус гепатита С постоянно подвергается мутациям, имеет несколько генотипов и поэтому тяжело поддается лечению. Очень часто гепатит С протекает бессимптомно, что вызывает трудности в ранней диагностике. Заражение вирусом гепатита С может произойти через шприцы и иглы людей, употребляющих наркотики, при переливаниях крови и ее компонентов. Возможен половой путь передачи, а также от матери — плоду, но они случаются реже. Лечение гепатита С — комбинированная противовирусная терапия.

## **Гепатит D**

Возбудитель дельта-гепатита имеет дефект, который выражается в том, что вирус не может самостоятельно размножаться в организме человека, он нуждается в участии вируса-помощника. Таким помощником является вирус гепатита В. Такой тандем порождает довольно тяжёлое заболевание. Врачи называют такой "союз" суперинфекцией.

Чаще всего заражение происходит при переливаниях крови, через шприцы у людей, употребляющих наркотики. Возможен половой путь передачи и от матери — плоду. Все лица, инфицированные вирусом гепатита В, восприимчивы к гепатиту D. В группу риска входят больные гемофилией, потребители инъекционных наркотиков, гомосексуалисты.

Редко заражение вирусами гепатитов В и D происходит одновременно. От момента заражения до развития болезни проходит, как и при гепатите В — 1,5-6 месяцев. Клиническая картина и лабораторные данные — такие же, как при гепатите В.

Однако при смешанной инфекции преобладают тяжёлые формы заболевания, нередко приводящие к циррозу печени. Врачи сходятся на том, что прогноз при данном заболевании часто неблагоприятный. Лечение такое же, как при гепатите В.

## **Гепатит E**

Раньше (до выявления вируса гепатита E) это заболевание входило в группу так называемых гепатитов "ни А ни В". Механизм заражения, как и у гепатита А, фекально-оральный. То есть болезнь передаётся от больного человека, который выделяет вирус с фекалиями. Нередко заражение происходит через воду. Как и при гепатите А, прогноз в большинстве случаев благоприятный. Исключение составляют женщины в последние три месяца беременности, у которых смертность достигает 9-40 % случаев. Восприимчивость к вирусному гепатиту E всеобщая. Преимущественно заболевают молодые люди 15-29 лет. Особенно распространено заболевание в странах с жарким климатом и крайне плохим водоснабжением населения.

От момента заражения до начала болезни проходит от 14 до 50 дней. Гепатит E начинается постепенно с расстройства пищеварения, ухудшения общего самочувствия, реже — с непродолжительного подъёма температуры. В отличие от гепатита А, с появлением желтухи самочувствие больных не улучшается. Спустя 2-4 недели от начала заболевания наблюдается обратное развитие симптомов и выздоровление. В отличие от других разновидностей вирусных гепатитов при тяжёлой форме гепатита E наблюдается выраженное поражение печени и почек.

При гепатите E чаще, чем при гепатите А, отмечаются среднетяжёлые и тяжёлые формы заболевания. Отличает гепатит E тяжёлое течение у беременных во второй половине беременности с высоким числом смертельных исходов. Гибель плода происходит практически во всех случаях. Для гепатита E не характерно хроническое течение и вирусоносительство. Лечение и профилактика, как при гепатите А.

## **Гепатит G**

Последний в семействе гепатитов — гепатит G — похож на С, но менее опасен.

## **Профилактика гепатита**

Чтобы уберечься от заражения гепатитами, необходимо соблюдать несложные правила.

Не следует употреблять некипячёную воду, всегда мыть фрукты и овощи, не пренебрегать термической обработкой продуктов. Так можно предотвратить заражение гепатитом А, передача которого связана с загрязнением пищи фекалиями больного человека. Великое правило «Мойте руки перед едой» — залог здоровья и в данном случае.

В целом, необходимо избегать контакта с биологическими жидкостями других людей. Для предохранения от гепатитов В и С — в первую очередь с кровью.

В микроскопических количествах кровь может остаться на бритвах, зубных щётках, ножницах для ногтей. Не стоит делить эти предметы с другими людьми.

В медицинских учреждениях принимают меры профилактики заражения гепатитами. Однако, если Вы делали эндоскопию или лечили зубы десять-пятнадцать лет назад, когда борьба с гепатитом ещё не была тщательно организована, необходимо провериться. Небольшой риск заражения есть и сегодня.

Никогда не пользуйтесь общими шприцами и иглами для приёма наркотиков. Никогда не делайте пирсинг и татуировки нестерильными приборами. Помните — вирус гепатита очень живуч и, в противоположность вирусу СПИДа, долго сохраняется во внешней среде (иногда — до нескольких недель). Невидимые следы крови могут остаться даже на соломинках, используемых при употреблении кокаина, так что и в данном случае следует опасаться заражения.

Половым путём чаще всего передаётся гепатит В, но возможно заражение и гепатитом С. Особенно тщательно необходимо принимать меры предосторожности при сексе во время месячных и анальных контактах, однако и оральный секс также может быть опасен.

Гепатит передаётся и так называемым «вертикальным» путём — от матери ребёнку при беременности, в родах, во время кормления грудью. При должной медицинской поддержке можно попытаться избежать инфицирования младенца — это потребует тщательного соблюдения гигиенических правил и приёма лекарств.

Однако, путь заражения гепатитом очень часто остаётся неизвестен. Чтобы быть совершенно спокойным, необходимо провести вакцинацию.

## **Диета, рацион питания**

### **ЖИРЫ**

*Разрешается:*

Легко эмульгирующиеся масла — сливочное, растительное (оливковое, подсолнечное, кукурузное).

*Не разрешается:*

Тугоплавкое сало, смалец, комбижир, маргарин.

### **СУПЫ**

*Разрешается:*

Вегетарианские с овощами, крупами, лапшой, молочные, фруктовые.

*Не разрешается:*

На мясном, рыбном, грибном бульоне, кислые и жирные щи, борщи.

### **МЯСО**

*Разрешается:*

Нежирных сортов (говядина, телятина, кролик) в виде паровых котлет, фрикаделей, кнелей, суфле.

*Не разрешается:*

Жирных сортов — свинина, окорока, жирные колбасы, свиные сардельки, сосиски. Мясные консервы.

### **РЫБА**

*Разрешается:*

Нежирных видов — треска, судак, сазан, навага.

*Не разрешается:*

Жирных видов — осетровые, сом и др.

## МОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ

*Разрешается:*

Творог свежий, лучше обезжиренный, домашнего приготовления. Кефир, простокваша, ацидофильное молоко, молоко (жирность не более 2,5%). Сметана — только для заправки блюд.

*Не разрешается:*

Сливки. Жирные подливы. Сыры острые.

## ЯЙЦА

*Разрешается:*

Преимущественно для изготовления блюд. Белковый омлет, яйцо (всмятку) — не более 1 шт. в сутки.

*Не разрешается:*

Крутые и сырые яйца. Яичная глазунья.

## ОВОЩИ И ЗЕЛЕНЬ

*Разрешается:*

Свежие, в сыром виде (морковь, капуста, огурцы, помидоры); в отварном (картофельное пюре, протертая свекла, зеленый горошек, цветная капуста, кабачки). Лук только в отварном виде.

*Не разрешается:*

Квашенные и соленые маринованные овощи и фрукты, бобы, горох, фасоль, чечевица. Щавель. Богатые эфирными маслами чеснок, редька, редис.

## ФРУКТЫ

*Разрешается:*

Сладкие, спелые. Фруктовые салаты. Муссы, желе, подливы. Курага, чернослив, изюм (без косточек).

*Не разрешается:*

Кислые, незрелые. Орехи, миндаль.

## СЛАДОСТИ

*Разрешается:*

Мед, варенье, пастила, мармелад. Печенье из несдобного теста.

*Не разрешается:*

Шоколад, конфеты с добавлением шоколада, торты, пирожные, мороженое.

## ЗАКУСКИ

*Разрешается:*

Салаты, винегреты, заливная рыба на желатине, вымоченная сельдь (изредка).

*Не разрешается:*

Острые приправы (перец, горчица, уксус, хрен, майонез). Копчености, грибы.

## КАШИ

*Разрешается:*

Гречневая, овсяная, рисовая, манная и др. жидкие.

*Не разрешается:*

Гурьевская каша.

## Беременность при Гепатите

Во время беременности женщины с вирусом гепатита В или С выделяют два важных аспекта:

- Влияние вируса на здоровье матери.
- Риск инфицирования ребенка.

Влияние вируса на здоровье будущей матери, зависит во многом от течения заболевания, вирусной нагрузки, предпринятых мер профилактики, соблюдение рациона питания, диеты, поддерживающей терапии (последнее, при необходимости). Если поднять вопрос о возможных патологиях, то в период беременности заболевание может проходить несколько тяжелее, чем обычно. Острый гепатит может быть причиной выкидыша, при острой фазе, в послеродовой период, организм медленнее восстанавливается, отмечаются кровотечения, в связи с низкой свертываемостью крови. Прерывание беременности, в острой фазе заболевания, также может осложнить течение заболевания, в таком случае, беременность сохраняют.

В период беременности все женщины, болеющие гепатитом, должны находиться под наблюдением врача, с первого триместра, чтобы избежать возможных осложнений, влияния вируса на плод и собственное здоровье.

Инфицирование ребенка от инфицированной матери, возможно, следующим путем:

Внутриутробное инфицирование, через плаценту. Вероятность невысокая, риск инфицирования присутствует, в основном, при остром течении заболевания, и при наличии сопутствующих заболеваний.

Во время родов. Оптимальный способ родов у инфицированных женщин окончательно не определен. По некоторым данным, степень передачи инфекции несколько меньше при плановых родах с помощью кесарева сечения, по сравнению с родами через естественные родовые пути.

При кормлении грудью. Исследования доказали присутствие вируса в молоке инфицированной матери. Риск передачи вируса при гепатите В, через материнское молоко выше, чем при гепатите С. По результатам большинства исследований, при гепатите С, кормление грудью не всегда относится к факторам риска инфицирования ребенка. Однако, в любом случае, травматизация сосков матери и контакт с ее кровью увеличивает риск инфицирования ребенка, особенно, в тех ситуациях, когда у матери наблюдается обострение заболевания в послеродовой период.

Достаточно часто встречается вопрос, передается ли вирус гепатита плоду беременной здоровой женщины от инфицированного отца, на это есть однозначный ответ, напрямую, не передается. Между плодом и отцом, есть связующие звено – женщина, мать будущего ребенка, без которого передача вируса не возможна, т.е. путь передачи вируса идет по схеме «от отца – к матери, от матери – к плоду».

Как правило вирус гепатита не обладает тератогенным действием, т.е. не вызывает пороки развития у плода.

Общие рекомендации во время беременности включают в себя снижение риска заражения гепатитом половым путем (При инфицировании одного из партнеров гепатитом В, проводится вакцинация, от данного вида гепатита, здорового партнера. Вакцинация женщин проводится до момента зачатия, не во время беременности), исключение «бытового» пути передачи вируса через кровь (например, пользоваться личной зубной щеткой и бритвой).

Профилактика передачи гепатита В и С плоду в перинатальный период, сводится к своевременному обследованию женщин и соблюдению мер предосторожности (исключение заболеваний передающихся половым путем, соблюдение правил гигиены, правильное питание (определяется врачом), соблюдение специальной диеты, рекомендаций врача и т.д.), желательное планирование беременности с учетом течения заболевания.

## Лечение гепатитов

Можно ли вылечить гепатит?

Острые гепатиты А и В, как правило, проходят без специального противовирусного лечения и завершаются выздоровлением. Однако и они нуждаются в наблюдении врача. Тяжелые формы острого вирусного гепатита встречаются редко, но представляют опасность.

Хронические вирусные гепатиты В и С можно вылечить, однако возможность добиться излечения и избавиться от вируса не бывает абсолютной. Гепатит С поддается лечению лучше: эффективность комбинированных схем противовирусной терапии достигает 80% (причем лучше поддаются лечению 2-ой и 3-ий генотипы). При этом схемы лечения постоянно совершенствуются, появляются новые препараты.

В любом случае, лечение хронических гепатитов В и С требует постоянного внимания, постоянного контакта врача и пациента. Только так лечение станет максимально эффективным и заболевший "попадет в хорошие проценты".

### Кто может вылечить гепатит?

Любой вирусный гепатит – это инфекционное заболевание печени, и его в принципе могут лечить как специалисты по инфекционным болезням (инфекционисты), так и специалисты по заболеваниям печени (гастроэнтерологи и гепатологи).

Острые гепатиты А и В лучше распознают и лечат инфекционисты, так как их проявления могут напоминать другие инфекционные заболевания, и требуют общепринятых при инфекциях методов лечения и профилактики.

Однако с хроническими гепатитами В и С нужно обращаться к гепатологу.

Состояние печени, важность не допустить тяжелых и необратимых исходов заболевания при хроническом гепатите выходит на первый план.

Гепатологи – наиболее подготовленные и знающие врачи в диагностике и лечении заболеваний печени. Они располагают наибольшими сведениями и опытом в оценке и ведении всех процессов, протекающих в печени в норме и при любой патологии. Современная гепатология уделяет большое внимание лечению хронических гепатитов. Зная все о печени, врач-гепатолог обеспечивает наибольшую эффективность и безопасность любого метода терапии, направленного на лечение заболеваний печени.

Лечение хронических вирусных гепатитов - это большая ответственность. Она объясняется не только необходимостью избавить заболевшего от вируса, что удастся не всегда, но и побочными эффектами длительной терапии, а также существенными затратами пациента на лечение. Опыт и знания врача-гепатолога позволят провести лечение, минуя все "подводные камни".

### Современные методы лечения гепатита

Острые гепатиты не требуют лечения противовирусными средствами.

Современные методы лечения хронических вирусных гепатитов В и С - это комбинированная противовирусная терапия, включающая аналоги нуклеозидов (подменяют нуклеозиды, из которых строится генетический материал вируса) и интерфероны (усиливают борьбу с вирусом в человеческих клетках). Такая комбинация позволяет остановить размножение вирусов и спасти печень от повреждения. Используются именно комбинированные схемы, поскольку в отдельности эти препараты мало эффективны.

Другие методы лечения при хронических вирусных гепатитах не имеют доказанной эффективности.

Какие препараты используются в лечении гепатита?

Эффективных препаратов для лечения хронических вирусных гепатитов сегодня очень немного - 4 аналога нуклеозидов (в России пока есть только 2) и несколько разновидностей интерферона. Клинические испытания проходят еще несколько новых средств.

Современные противовирусные препараты выпускаются разными производителями под разными названиями. Многие из этих препаратов производятся за рубежом и стоят недешево, особенно с учетом длительного курса лечения.

Сегодня можно увидеть предложения и других методов лечения хронических вирусных гепатитов - от траволечения и средств "нетрадиционной медицины" до "терапевтических" приборов и таблеток с вполне "медицинскими" названиями и сложными описаниями. Их могут рекомендовать известные лица и учреждения, Вы можете услышать рассказы о том, кому и как они "помогли".

Однако реально доказанной эффективности при гепатитах все эти средства не имеют. Главное - не опоздать с настоящим лечением. И не принимать ничего без совета врача.

### **С чего начать лечение гепатита?**

Начать надо с визита к врачу.

Вместе с ним оценить состояние изменений в печени, особенности течения инфекции. В зависимости от результатов обследования станет ясно, какое лечение потребуется, сколько по времени придется лечиться.

В ходе лечения хронического гепатита потребуются регулярные визиты к врачу, разные анализы. Будьте готовы к тому, что лечение хронического гепатита займет несколько месяцев, может быть - год. Но это время не пройдет напрасно.

Если начать вовремя и соблюдать предписания врача, лечение будет максимально эффективным. Вы сможете остановить развитие гепатита, спасти печень и жизнь.