



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Клинические рекомендации

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) у взрослых

МКБ 10: **B18.2**

Год утверждения (частота пересмотра): **2016 (пересмотр каждые 3 года)**

ID: **KP516**

URL

Профессиональные ассоциации

-

Оглавление

- **Ключевые слова**
- **Список сокращений**
- **Термины и определения**
- **1. Краткая информация**
- **2. Диагностика**
- **3. Лечение**
- **4. Реабилитация**
- **5. Профилактика**
- **6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**
- **Критерии оценки качества медицинской помощи**
- **Список литературы**
- **Приложение А1. Состав рабочей группы**
- **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**
- **Приложение А3. Связанные документы**
- **Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента**
- **Приложение В. Информация для пациентов**
- **Приложение Г.**

Ключевые слова

Список сокращений

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АРВТ – антиретровирусная терапия

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

ВГВ – вирус гепатита В

ВГН – верхняя граница нормы

ВГС – вирус гепатита С

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГА – гепатит А

ГВ – гепатит В

ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза

ГС – гепатит С

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

Д.м.н. – доктор медицинских наук

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

К.м.н. – кандидат медицинских наук

КТ – компьютерная томография

МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации

МРТ – магнитно-резонансная томография

НГН – нижняя граница нормы

НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

НСVAb – антитела к вирусу гепатита С

П/к – подкожное введение

ПБП – пункционная биопсия печени

ПВТ – противовирусная терапия

ПТИ – протромбиновый индекс

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

РНК – рибонуклеиновая кислота

РФ – Российская Федерация

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГДС – фиброгастродуоденоскопия

ХВГВ – хронический вирусный гепатит В

ХВГС – хронический вирусный гепатит С

ЩФ – щелочная фосфатаза

HBsAb – антитела к ядерному антигену вируса гепатита В

HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В

IgG – иммуноглобулин G

IgM – иммуноглобулин M

IL28B – интерлейкин 28B

PiMZ – ингибитор протеаз гетерозиготный по аллели Z

Термины и определения

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

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

Качество медицинской помощи – совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата.

Клинические рекомендации – документ, основанный на доказанном клиническом опыте, описывающий действия врача по диагностике, лечению, реабилитации и профилактике заболеваний, помогающий ему принимать правильные клинические решения.

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

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

Ранний вирусологический ответ – 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 РНК ВГС на момент окончания лечения).

Уровень достоверности доказательств – отражает степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.

Уровень убедительности рекомендаций – отражает не только степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства, но и степень уверенности в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации.

Устойчивый вирусологический ответ – неопределяемый уровень РНК ВГС в крови через 12 или 24 недели после окончания терапии (в зависимости от режима терапии).

Частичный ответ – уровень РНК ВГС снизился более чем на 2 log₁₀ МЕ/мл от исходного уровня после 12-й недели терапии, но РНК ВГС определяется и на 12-й, и на 24-й неделе терапии.

1. Краткая информация

1.1 Определение

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

1.2 Этиология и патогенез

Геном вируса гепатита С (ВГС) был идентифицирован методом клонирования ДНК-копии вируса в 1988г. группой американских исследователей под руководством М. Houghtona и Choo Q [1]. Это первый случай в истории вирусологии, когда открытие нового вируса было сделано на основании расшифровки последовательности нуклеотидов задолго до его электронно-микроскопической визуализации.

Таксономически ВГС отнесен к семейству Flaviviridae и выделен в отдельный род *Нерасivirus*.

ВГС является РНК-содержащим вирусом, обладает высокой генетической вариабельностью, соответствующей особенно быстрой замещаемости нуклеотидов. В результате образуется большое число разных генотипов и субтипов, которые отличаются друг от друга иной последовательностью нуклеотидов. Известно семь генотипов ВГС, нумеруемые от 1-го до 7-го, и большое количество подтипов [2, 3, 4]. Генотипы и подтипы (обозначаются строчными буквами), различаются в последовательностях приблизительно на 30% и 20%, соответственно. Вариабельность генома вируса обуславливает изменения в строении антигенных детерминант, которые определяют выработку специфических антител, что препятствует элиминации вируса из организма и созданию эффективной вакцины против ВГС.

Мониторинг за циркулирующими генотипами необходим для углубленной эпидемиологической оценки территории. В Российской Федерации (РФ) распространены по убывающей частоте генотипы 1, 3, 2. Среди подтипов чаще встречается 1в, чем 1а, что аналогично европейской популяции, а также – 3а. Генотипы 4 – 6 практически не встречаются в популяции РФ. Для клинической практики достаточно разграничивать 5 субтипов ВГС: 1а, 1в, 2в, 2а, 3а, что имеет большое значение для прогноза эффективности терапии [3, 5, 6, 7].

ВГС обладает сравнительно невысокой устойчивостью к воздействию факторов окружающей среды. Известно, что ВГС устойчив к нагреванию до 50°C, полная инактивация вируса наступает через 30 минут при температуре 60°C и через 2 минуты при температуре 100°C. Вирус чувствителен к ультрафиолетовому облучению и воздействию растворителей липидов [8].

Ведущим патогенетическим механизмом при ХВГС служит нарушение взаимодействия иммунных клеток с содержащими вирус гепатоцитами. При этом отмечается дефицит Т-системы, депрессия макрофагов, ослабление системы интерферогенеза, отсутствие специфического антителогенеза в отношении антигенов вирусов, что в конечном итоге нарушает адекватное распознавание и элиминацию иммунной системой антигенов вирусов на поверхности гепатоцитов. Излечение не приводит к формированию защитного иммунитета, возможна реинфекция [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15].

Важнейшим механизмом персистенции ВГС-инфекции является его мультивариантная, непрерывно продолжающаяся изменчивость, которая позволяет вирусу избегать гуморального и клеточного иммунного ответа. Мутации эпитопов ВГС, являющихся мишенями цитотоксических Т-лимфоцитов, ведут к нарушениям процессинга антигена и распознавания эпитопов. Наиболее выраженная изменчивость с особенно высокой скоростью мутации свойственна ВГС 1 генотипа, что может объяснить рефрактерность к интерферонотерапии [12].

Переходу процесса в хронический способствуют аутоиммунные реакции, ведущие к появлению так называемые печень-почки-микросомальных антител I типа, рассматриваемых как маркеры аутоиммунного гепатита II типа [14].

Еще один механизм персистенции ВГС связан с возможностью его внепеченочной репликации, в частности, в циркулирующих макрофагах – моноцитах. Сохранение ВГС в моноцитах является основной причиной реинфекции после трансплантации печени у больных тяжелыми формами гепатита С [16].

Выявлена роль иммуногенетических факторов в развитии ВГС-инфекции (гетерозиготность по гену гемохроматоза и по фенотипу PiMZ дефицита альфа1-антитрипсина коррелирует со степенью фиброза). Среди факторов хозяина, влияющих на исход и течение ВГС-инфекции, изучено значение возраста в момент инфицирования, злоупотребления алкоголем, коинфекция гепатотропными вирусами, нарушения липидного обмена и др. [17, 18, 19].

Развитие цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) также происходит чаще и быстрее при коинфекции с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [17, 18].

1.3 Эпидемиология

Источником инфекции являются лица, инфицированные ВГС, в том числе находящиеся в инкубационном периоде. Основное эпидемиологическое значение имеют невыявленные лица с бессимптомным течением острого или хронического гепатита.

Механизм заражения – парентеральный, пути передачи: искусственные и естественные. Основным фактором передачи возбудителя является кровь или ее компоненты, в меньшей степени – другие биологические жидкости человека (сперма, вагинальный секрет, слезная жидкость, слюна и др.).

Ведущее эпидемиологическое значение при ХВГС имеют искусственные пути передачи возбудителя, которые реализуются при проведении немедицинских и медицинских манипуляций, сопровождающихся повреждением кожи или слизистых оболочек, а также манипуляций, связанных с риском их повреждения. Инфицирование ВГС при немедицинских манипуляциях, сопровождающихся повреждением кожи или слизистых оболочек, происходит при инъекционном введении наркотических средств (наибольший риск), нанесении татуировок, пирсинге, ритуальных обрядах, проведении косметических, маникюрных, педикюрных и других процедур с использованием контаминированных ВГС

инструментов. При медицинских манипуляциях инфицирование ВГС возможно при переливании крови или ее компонентов, пересадке органов или тканей и процедуре гемодиализа (высокий риск), через медицинский инструментарий для парентеральных вмешательств, лабораторный инструментарий и другие изделия медицинского назначения, контаминированные ВГС. Инфицирование ВГС возможно в ходе эндоскопических исследований и других диагностических и лечебных процедур, которые могут привести к повреждению кожи или слизистых оболочек [8, 20, 21].

Инфицирование ВГС может осуществляться при контакте слизистой оболочки или раневой поверхности с кровью (ее компонентами) и другими биологическими жидкостями, содержащими ВГС, половым путем, а также при передаче вируса от инфицированной матери новорожденному ребенку. Вероятность передачи инфекции от женщины, инфицированной ВГС к новорожденному ребенку низкая, и зависит от уровня вирусной нагрузки – вероятность инфицирования новорожденного значительно возрастает при высоких концентрациях ВГС в сыворотке крови матери. Передача ВГС от инфицированной матери ребенку возможна во время беременности и родов (риск 1 – 5%). Случаев передачи ВГС от матери ребенку при грудном вскармливании не описано. Половой путь передачи реализуется при гетеро- и гомосексуальных половых контактах. Риск заражения ВГС среди постоянных гетеросексуальных партнеров, один из которых болен ХВГС, низкий (при отсутствии других факторов риска). В случае передачи ВГС половым путем существует социальная закономерность. Гомосексуалисты-мужчины заражаются приблизительно в 95 – 99% случаев, гетеросексуальные пары – менее, чем в 10% [20, 21, 22, 23].

Регистрируемая заболеваемость ХВГС имеет выраженную тенденцию к росту: в 1999 г. – показатель 12,9 на 100 тыс. населения, в 2012 г. – 39,1 на 100 тыс. населения, в 2013г. – 32,3 на 100 тыс. населения, в 2014г – 39,9 на 100 тыс. населения, в 2015г. – 38,0 на 100 тыс. населения. Однако, несмотря на то, за 17 лет наблюдения уровень регистрации увеличился почти в 3 раза, с 2008г. заболеваемость ХВГС находится в пределах 39 – 40 случаев на 100 тыс. населения, что вероятно указывает на то, что достигнут максимум в частоте выявления новых случаев хронической инфекции. В 2015г. наиболее неблагоприятными

территориями по заболеваемости ХВГС были г. Санкт-Петербург (94,4 на 100 тыс. населения), Сахалинская область (91,0 на 100 тыс. населения) и г. Москва (78,9 на 100 тыс. населения), где показатели превышали среднероссийский уровень более чем в 2 раза. Самая низкая заболеваемость ХВГС в 2015г. зарегистрирована в Чеченской республике (0,97 на 100 тыс. населения) и г. Севастополе (3,86 на 100 тыс. населения) [24, 25].

1.4 Кодирование по МКБ-10

В18.2 – Хронический вирусный гепатит С

1.5 Классификация

1.5.1 По фазам инфекционного процесса:

- репликативная;
- не репликативная.

1.5.2 По стадиям:

- 0 – без фиброза;
- 1 – слабовыраженный фиброз;
- 2 – умеренный фиброз;
- 3 – выраженный фиброз;
- 4 – цирроз печени.

1.5.3 По активности цитолитического синдрома:

- без цитолитической активности;
- низкая цитолитическая активность;
- умеренная цитолитическая активность;
- высокая цитолитическая активность.

1.5.4 По наличию осложнений:

- без осложнений;
- с наличием осложнений.

2. Диагностика

Скрининговое обследование на ВГС рекомендовано следующим группам населения [8, 20, 21, 22, 23, 26]:

- Беременные женщины (в I и III триместрах беременности);
- Реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей (при подозрении на инфицирование ВГС и в течение 6 месяцев после переливания компонентов крови);
- Персонал медицинских организаций (при приеме на работу и далее 1 раз в год, дополнительно – по показаниям);
- Пациенты центров и отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечнососудистой и легочной хирургии, гематологии (при поступлении и при необходимости по клиническим и эпидемиологическим показаниям);
- Пациенты перед поступлением на плановые хирургические вмешательства, перед проведением химиотерапии (не ранее 30 дней до поступления или начала терапии);
- Больные с хроническими заболеваниями, в том числе с поражением печени (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования, дополнительно – по показаниям);
- Пациенты наркологических и кожно-венерологических диспансеров, кабинетов, стационаров, исключая больных дерматомикозами и чесоткой (при постановке на учет и далее не реже 1 раза в год, дополнительно – по показаниям);
- Опекаемые и персонал учреждений с круглосуточным пребыванием детей или взрослых (при поступлении и далее не реже 1 раза в год, дополнительно – по показаниям);
- Контактные лица в очагах острого и хронического гепатита С (не реже 1 раза в год; через 6 месяцев после разобщения или выздоровления (смерти) больного ХВГС);
- Лица, относящиеся к группам риска по заражению ВГС (потребители инъекционных наркотиков и их половые партнеры; лица, оказывающие услуги сексуального характера, и их половые партнеры; мужчины, практикующие секс с мужчинами; лица с большим количеством случайных половых партнеров);
- Лица, находящиеся в местах лишения свободы (при поступлении в учреждение, дополнительно – по показаниям);

- Доноры крови (ее компонентов), органов и тканей, спермы (при каждой донации или каждом взятии донорского материала);
- Дети в возрасте до 12 месяцев, рожденные от инфицированных ВГС матерей (в возрасте 2, 6 (при отсутствии РНК ВГС в возрасте 2 месяца) и 12 месяцев);
- Больные с иммунодефицитом (больные онкологическими заболеваниями, пациенты на гемодиализе, пациенты на лечении иммунодепрессантами и др.);
- Больные, имеющие заболевание печени неясной этиологии (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1a)

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендовано обратить внимание на случаи заболевания вирусными гепатитами в семье [8, 26].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2b)

- Рекомендовано обратить внимание на факт перенесенной ВГС-инфекции у пациента или у ближайших родственников [8, 26].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2b)

- Рекомендовано обратить внимание на периодическое появление желтухи и/или потемнения мочи, увеличение живота в размерах, появление отеков, периодических спонтанных кровотечений и/или кровоизлияний [8, 26].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2b)

2.2 Физикальное обследование

На этапах постановки диагноза, обследования перед стартом противовирусной

терапии (ПВТ), во время ее проведения, диспансерного наблюдения:

- Рекомендовано начать с общего осмотра с выявлением наличия желтушного окрашивания кожи и слизистых оболочек, измерения роста, массы тела [8, 26].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендовано проведение пальпации живота с определением размеров (увеличение или уменьшение) и консистенции печени и селезенки, выполнить аускультацию легких [8, 26].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендовано проведение определения признаков декомпенсации функции печени (энцефалопатия, асцит, периферические отеки, геморрагический синдром) [8, 26].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

2.3 Лабораторная диагностика

На этапе постановки диагноза:

- Рекомендовано проведение клинического анализа крови с определением лейкоцитарной формулы; общего анализа мочи; биохимического анализа крови: общий билирубин и его фракции, аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), холестерин, мочевины, креатинин; выполнить протеинограмму; определить протромбиновый индекс (ПТИ) [8, 26].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Выполняется для определения увеличения активности АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, что позволяет оценить наличие и активность синдромов цитолиза и холестаза. Для выявления снижения синтетической функции печени выполняют протеинограмму и ПТИ.*

- Рекомендовано определение антител к антигенам ВГС: ВГС IgG (при положительном результате – определение антител к индивидуальным белкам ВГС: core, NS3, NS4, NS5) [8, 26, 27, 28].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1а)

- Рекомендовано проведение молекулярно-биологического и молекулярно-генетического исследований ВГС: РНК ВГС (качественный тест), РНК ВГС (количественный тест – при положительном результате качественного теста и планируемой ПВТ), генотип ВГС (при планируемой ПВТ) [3, 6, 8, 27, 28, 29].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1а)

- Рекомендовано определить уровень альфа-фетопротеина пациентам с выраженным фиброзом печени.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

Комментарий: *Риск развития ГЦК на стадии цирроза составляет приблизительно 1–5% в год. Вероятность смертельного исхода в течение первого года после постановка диагноза у пациентов с ГЦК составляет 33 % [30, 31, 32, 33].*

На этапе обследования перед стартом противовирусной терапии:

- Рекомендовано дополнительно определить антитела к пероксидазе, гладким мышцам, микросомальным антигенам печени и почек, а также антинуклеарные антитела

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: *Проводится при планировании ПВТ с использованием препаратов интерферона для выявления противопоказаний к ее проведению [8, 26, 34, 35]. При наличии показана консультация иммунолога.*

- Рекомендовано дополнительно определить полиморфизм гена IL28B

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2а)

Комментарий: Проводится при планировании ПВТ с использованием препаратов интерферона для прогнозирования эффективности противовирусной терапии [36, 37, 38, 39].

- Рекомендовано дополнительно определять показатели функции щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный тироксин).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: Проводится при планировании ПВТ с использованием препаратов интерферона для выявления противопоказаний к ее проведению [8, 26, 36]. При наличии отклонений показателей от нормальных значений рекомендована консультация эндокринолога и решение вопроса о необходимости медикаментозной коррекции.

На этапе обследования во время проведения ПВТ:

- После двух недель ПВТ рекомендовано выполнить клинический анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы; биохимический анализ крови: общий билирубин, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, креатинин, альбумин, ПТИ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Через четыре недели ПВТ и в дальнейшем каждые четыре недели лечения рекомендовано выполнять клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы; общий анализ мочи; биохимический анализ крови: общий билирубин и его фракции, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, мочевины, креатинин; выполнить протеинограмму (при наличии цирроза печени); определить ПТИ; при развитии нежелательных явлений – по показаниям.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендовано определять антинуклеарные антитела, контролировать функцию щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный тироксин) при проведении ПВТ с

использованием интерферонов каждые двенадцать недель ПВТ; при развитии нежелательных явлений – по показаниям.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *Выполняется при проведении ПВТ с использованием препаратов интерферона для выявления нежелательных явлений.*

- Рекомендовано регулярное выполнение молекулярно-биологического исследования ВГС с целью контроля эффективности терапии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *При проведении ПВТ с использованием препаратов интерферона РНК ВГС необходимо исследовать через 4 недели от начала лечения (быстрый вирусологический ответ); через 12 недель от начала лечения (ранний вирусологический ответ), через 24 недели от начала лечения (медленный вирусологический ответ); на момент окончания терапии (непосредственный вирусологический ответ). При проведении ПВТ в безинтерфероном режиме РНК ВГС необходимо исследовать на момент ее окончания.*

На этапе обследования после завершения ПВТ (устойчивый вирусологический

ответ - через 6 месяцев для интерферонсодержащих режимов, через 3 месяца

для безинтерфероновых режимов):

- Рекомендовано проведение клинического анализа крови с определением лейкоцитарной формулы; общего анализа мочи; биохимического анализа крови: общий билирубин и его фракции, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, холестерин, мочевины, креатинин; выполнить протеинограмму; определить ПТИ [8, 26].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендовано выполнение молекулярно-биологического исследования ВГС: РНК ВГС (качественный тест) [3, 6, 8, 27, 28, 29].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1а).

- Рекомендовано определить антинуклеарные антитела, оценить функцию щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный тироксин) при проведении ПВТ с использованием интерферонов.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *Выполняется при проведении ПВТ с использованием препаратов интерферона для выявления нежелательных явлений.*

На этапе патогенетической терапии:

- Рекомендовано выполнить клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы; общего анализа мочи; биохимического анализа крови: общий билирубин и его фракции, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, холестерин, мочевины, креатинин; протеинограмму, ПТИ [8, 26].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

На этапе диспансерного наблюдения:

- Рекомендовано 2 раза в год проводить клинический анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы; общего анализа мочи; биохимического анализа крови: общий билирубин и его фракции, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, холестерин, мочевины, креатинин; выполнить протеинограмму; определить ПТИ [8, 26].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендовано 2 раза в год выполнять молекулярно-биологическое исследование: РНК ВГС (качественный тест), РНК ВГС (количественный тест – при положительном

результате качественного теста и планируемой противовирусной терапии) [3, 6, 8, 27, 28, 29].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1а)

- Рекомендовано 1 раз в год определять уровень альфа-фетопротеина.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

Комментарий: *Риск развития ГЦК на стадии цирроза составляет приблизительно 1–5% в год. Вероятность смертельного исхода в течение первого года после постановка диагноза у пациентов с ГЦК составляет 33% [30, 31, 32, 33].*

2.4 Инструментальная диагностика

На этапе постановки диагноза:

- Рекомендовано выполнение **ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1а).

Комментарий: *УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства проводится для диагностики увеличения и изменения структуры печени, увеличения селезенки, увеличения диаметра сосудов, наличия жидкости в брюшной полости – асцита, исключения сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, что в некоторых случаях может иметь решающее значение в определении стадии заболевания и тактики лечения [40, 41].*

- Рекомендовано выполнение **пункционной биопсии печени (ПБП) или неинвазивной диагностики фиброза печени (эластометрия, ФиброТест, ФиброМетр)**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1а)

Комментарии: ПБП позволяет оценить локализацию и распространенность фибротического процесса и некрвоспалительных изменений. Результаты ПБП легко интерпретируются и поддаются полуколичественной оценке. ПБП проводится в динамике с целью оценки прогрессирования поражения печени при ХВГС. ПБП – единственный доступный метод, позволяющий оценить вклад сопутствующих заболеваний (стеатогепатит, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и т.д.) в патологическом процессе и их влияние на течение и эффективность лечения ХВГС. На основании результатов исследований проведенных зарубежом и в России доказана диагностическая точность эластометрии (эластографии) и лабораторных тестов крови – ФиброТест и ФиброМетр V – в неинвазивной оценке стадий фиброза печени Комбинация эластометрии и лабораторных тестов повышает точность оценки стадии фиброза [42, 43, 44, 45, 46].

- Рекомендовано выполнение **фиброгастродуоденоскопии (ФГДС)**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Эндоскопический осмотр выполняется для диагностики степени варикозного расширения вен пищевода, а так же при наложении клипс и лигатур при кровотечении или его профилактики из вен пищевода у пациентов с циррозом печени. Эндоскопический осмотр при не тяжелом общем состоянии пациента, рекомендуется проводить амбулаторно с использованием местной аппликационной анестезии. Возможно проведение процедуры в условиях седации, что требует предварительной консультации и сопровождения анестезиолога [47].

- Рекомендовано проведение **компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости** в нативном режиме и с контрастным усилением при подозрении на очаговое образование печени.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: КТ с контрастным усилением обладает высокой информативностью при выявлении небольших новообразований [48, 49].

На этапе патогенетической терапии:

- Рекомендовано выполнение **УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства** [40, 41].

Уровень убедительности рекомендаций **A** (уровень достоверности доказательств – 1а).

- Рекомендовано выполнение **ФГДС** [47].

Уровень убедительности рекомендаций **B** (уровень достоверности доказательств – 3)

На этапе диспансерного наблюдения

- Рекомендовано выполнение **УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства** 1 раз в год. [40, 41].

Уровень убедительности рекомендаций **A** (уровень достоверности доказательств – 1а)

- Рекомендовано выполнение **неинвазивной диагностики фиброза печени (эластометрия, ФиброТест, ФиброМетр)** 1 раз в год [42, 43, 44, 45].

Уровень убедительности рекомендаций **A** (уровень достоверности доказательств – 1а)

- Рекомендовано выполнение **ФГДС** 1 раз в год [47].

Уровень убедительности рекомендаций **B** (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендовано проведение **КТ или МРТ органов брюшной полости** в нативном режиме и с контрастным усилением при подозрении на очаговое образование печени [48, 49].

Уровень убедительности рекомендаций **B** (уровень достоверности доказательств – 3)

2.5 Иная диагностика

На этапе обследования перед проведением противовирусной терапии:

- Рекомендуются консультации смежных специалистов – эндокринолога, офтальмолога, психиатра, иммунолога при наличии показаний при планировании ПВТ с использованием интерферонов.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

2.6 Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз ХВГС с острыми и хроническими гепатитами представлен в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Дифференциальный диагноз ХВГС у взрослых с острыми вирусными гепатитами

Признаки	Гепатит А	Острый гепатит В	Острый гепатит С
Эпидемиологические предпосылки	Пребывание в очаге ГА за 15-40 дней до заболевания	Гемотрансфузии, операции, парентеральные вмешательства (в том числе инъекции наркотиков), половой или тесный контакт с больным ГВ	Гемотрансфузии, операции, парентеральные вмешательства (в том числе инъекции наркотиков), половой или тесный контакт с больным ГС
Начальный (преджелтушный) период	Острое начало заболевания, короткий преджелтушный период до 4-7 дней (чаще по гриппоподобному типу)	Постепенное начало болезни, длительный преджелтушный период до 7-14 дней (чаще по смешанному типу с возможными полиартралгиями)	Как правило отсутствует. При его наличии характеризуется слабо выраженными явлениями интоксикации течение 1-4 дней.
Желтушный период	Быстрое развитие желтухи, с появлением которой, как правило, улучшается самочувствие. Непродолжительный желтушный период (в среднем 2 недели)	Постепенное развитие желтухи, с появлением которой, как правило, отсутствует улучшение самочувствия, или оно ухудшается. Длительный желтушный период с медленным исчезновением симптомов в период реконвалесценции	Как правило отсутствует. При его наличии характеризуется незначительной быстропроходящей желтухой исчезновением симптомов в период реконвалесценции
Лабораторная диагностика	Наличие антител к вирусу гепатита А класса IgM (анти-HAV IgM)	Наличие поверхностного антигена (HBsAg), антител к ядерному антигену класса IgM (анти-HBc IgM), ДНК ВГВ	Наличие антител ядерному антигену класса IgM (анти-ВГСс IgM), РНИ реже - общи антител (анти-ВГС при отсутствии антител неструктурному белку 4 (анти-NS4 ВГС

Таблица 2 – Дифференциальный диагноз ХВГС у взрослых с гепатитами другой этиологии

Перечень критериев диагностики	ХВГС	ХВГВ	Токсический гепатит
Температура	Не характерна	Не характерна	Не характерна
Синдром интоксикации	Не выражен	Не выражен	Не выражен
Изменения со стороны кожных покровов	Возможен синдром желтухи	Возможен синдром желтухи	Синдром желтухи
Поражения других органов и систем	Комплекс внепеченочных проявлений (поражение почек, суставов, слюнных желез и др.)	Комплекс внепеченочных проявлений (поражение почек, суставов, слюнных желез и др.)	Не характерны
Печеночная недостаточность	Острая и хроническая	Острая и хроническая	Возможна, но быстро обратима
Гепатомегалия	Зависит от степени выраженности фиброза	Зависит от степени выраженности фиброза	Характерна
Спленомегалия	Зависит от степени выраженности фиброза	Зависит от степени выраженности фиброза	Не характерна
Серологические маркеры	HCVAb	HBsAg HbCAb	Отсутствуют
Изменения общего анализа крови	Возможна тромбоцитопения	Возможна тромбоцитопения	Без изменений
ПЦР	РНК ВГС	ДНК ВГВ	отсутствует
АлАТ/АсАТ	До 10N	До 10N	5N и более, обычно быстро снижается

Комментарии. Наибольшую трудность для диагностики представляют случаи, при которых отсутствуют характерные эпидемиологические данные, а клиническая симптоматика ограничивается общеинтоксикационными симптомами.

Первичный склерозирующий холангит развивается во внепеченочных желчных протоках. Хронический воспалительный процесс в желчных протоках вызывает разрастание соединительной ткани и приводит к облитерации их просвета. В патологический процесс вовлекаются не только внепеченочные желчные пути, но и внутripеченочные. Изменения в печени характеризуются наличием соединительнотканых разрастаний вокруг печеночных протоков с сужением их просвета. С течением времени определяются некробиотические изменения гепатоцитов с постепенным формированием билиарного цирроза печени. Наиболее сложной и практически важной является дифференциальная диагностика склерозирующего холангита и вирусного холестатического гепатита.

Первичный склерозирующий холангит характеризуется клиническим симптомокомплексом внепеченочной закупорки. Болезнь, как правило, начинается постепенно. Преджелтушный период затягивается. Больные предъявляют жалобы на кожный зуд, диспепсические расстройства, болевой синдром наблюдается редко. Желтушный период в отличие от вирусного гепатита не имеет цикличности. Однажды появившись, желтуха неуклонно прогрессирует, но чаще носит волнообразный характер. Отмечается перемежающаяся ахолия. В период спада желтухи при дуоденальном зондировании удается получить желчь. Патологические изменения в порциях желчи обнаруживаются постоянно. Основное внимание в клинической картине болезни привлекает кожный зуд как проявление холестаза. Увеличиваются размеры печени. Возможно увеличение желчного пузыря. Но этот признак проявляется в довольно поздние сроки, что зависит от локализации стеноза во внепеченочных желчных протоках и сроков формирования процесса. Нарастает лейкоцитоз, повышается скорость оседания эритроцитов (СОЭ). С первых дней болезни возникает эозинофилия. Отмечаются высокий уровень конъюгированной фракции билирубина, стойкая гиперфосфатаземия, гиперхолестеринемия, умеренная активность аминотрансфераз, нормальные показатели тимоловой пробы, глубокие нарушения протеиносинтетической функции печени, диспротеинемия. Значительные сдвиги наблюдаются в глобулиновом спектре крови – повышение содержания альфа-2- и бета-глобулиновых фракций, что можно связать с выраженным холестазом, а также с воспалительной реакцией, сопровождающей экскреторно-билиарный синдром. Клинико-лабораторный комплекс позволяет заподозрить первичный склерозирующий холангит. В связи с первичной локализацией процесса в желчных путях перспективна эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография.

Решающее значение в постановке диагноза склерозирующего холангита приобретает лапаротомия с одновременным проведением операционной холангиографии, которая дает представление о степени сужения общего желчного протока. При этом заболевании необходимо своевременное хирургическое вмешательство с длительным билиарным дренажем.

Обтурационная желтуха может развиваться как возможное осложнение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Обструкция располагается на уровне дистального отрезка

общего желчного протока и его сфинктера. Изменения эти носят вторичный характер и развиваются вследствие постоянного рецидивирующего обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. В одних случаях отмечается только сдавление дистального отдела общего желчного протока в связи с перифокальным воспалением при обострении язвенного процесса или перфорации язвы с последующим обратным характером этих изменений; в других — прогрессирующий склерозирующий язвенный процесс вовлекает внепеченочные желчные пути, приводя к стойким необратимым изменениям и полной облитерации их просвета. Как в одном, так и в другом случае обтурационный синдром приводит к нарушению оттока желчи и развитию механической желтухи. В связи с наличием желтухи таких больных направляют с ошибочным диагнозом вирусного гепатита в инфекционные стационары. При распознавании истинного характера заболевания необходимо учитывать следующие особенности. При обтурирующем холедохите одним из постоянных клинических признаков является гастралгический синдром как проявление язвенной болезни. Наиболее частой локализацией боли является надчревная область. Боль часто носит приступообразный характер, сопровождаясь диспепсическими явлениями. Боль и диспепсические симптомы могут наблюдаться и у больных вирусным гепатитом, если они сочетаются с язвенной болезнью. Но в отличие от обтурационной желтухи при вирусном гепатите обострение боли у больных язвенной болезнью возникает на фоне выраженных общетоксических явлений и нередко сочетается с артралгиями, ознобом, повышением температуры, увеличением размеров печени и селезенки. При распознавании характера желтухи, обусловленной склерозирующим язвенным процессом, имеет значение появление таких диагностических признаков, как кожный зуд, растяжение желчного пузыря, гастро-дуоденальное кровотечение, а также рентгенологическая картина — бульбарная и постбульбарная локализация ниши с воспалительным валом. Изменения крови не имеют дифференциально-диагностического значения. Только у больных язвенной болезнью с кишечным кровотечением наблюдается снижение уровня гемоглобина и эритроцитов, более часто регистрируется повышенная скорость СОЭ. Важное значение приобретает оценка результатов биохимического исследования. При обтурирующем холедохите выявляется низкая активность ферментов, характеризующих синдром цитолиза

(аминотрансферазы, урокиназы, малатдегидрогеназы и др.), повышенные показатели щелочной фосфатазы, характеризующей синдром холестаза.

Сепсис. Клиническая дифференциальная диагностика септических поражений печени от других инфекционных желтух может базироваться на следующих клинических особенностях: тяжесть течения, нередко с развитием септического шока, наличие очагов инфекции, геморрагического синдрома с признаками диссеминированного внутрисосудистого свертывания, гектическая или неправильная лихорадка с большими суточными размахами, ознобами, потливостью.

Токсические гепатиты. Поражение печени с развитием печеночной желтухи может наблюдаться при различных токсических гепатитах. Для дифференциальной диагностики инфекционных и токсических гепатитов большое значение имеет наличие признаков острого инфекционного процесса (лихорадка, признаки общей интоксикации, экзантема, эпидемиологические данные и др.). Для диагностики токсических гепатитов имеют значение употребление гепатотропных токсических веществ (противотуберкулезные препараты, ингибиторы моноаминоксидазы, производные фенотиазина), технических жидкостей (дихлорэтан, этиленгликоль), профессиональные вредности (работа с окислителями на основе азотной кислоты, гидразином и др.), а также отсутствие проявлений инфекционного процесса.

Острый алкогольный гепатит может развиваться у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, после очередного злоупотребления алкоголем, при этом следует учитывать возможность токсического действия различных суррогатов алкоголя. В отличие от вирусного гепатита при алкогольном поражении печени чаще отмечаются лейкоцитоз, повышение активности щелочной фосфатазы, более высокое содержание в крови холестерина и В-липопротеидов, отмечается также билирубиново-аминотрансферазная диссоциация (степень повышения АЛАТ несколько отстает от уровня гипербилирубинемии).

Медикаментозные гепатиты могут быть обусловлены многими лекарственными препаратами, но чаще возникают в тех случаях, когда препарат назначается длительно и в больших дозах. Более половины медикаментозных гепатитов связаны с

длительным применением противотуберкулезных препаратов. Как правило, гепатит развивается к концу месяца от начала применения лекарственных средств. Помимо желтухи и увеличения печени могут быть и другие проявления лекарственной болезни: диспептические расстройства (тошнота, рвота, изжога), аллергические нарушения (зуд и жжение кожи, уртикарная или геморрагическая экзантема, лимфаденопатия, эозинофилия). В отличие от вирусного гепатита, который может наслиться на туберкулез, отсутствует цикличность развития заболевания, нет типичных для вирусного гепатита изменений периферической крови (лейкопении, лимфоцитоза, снижения СОЭ). Показатели тимоловой пробы отрицательные.

3. Лечение

На выбор тактики лечения оказывают влияние следующие факторы [8, 50, 51]:

- клиническая форма болезни;
- тяжесть заболевания;
- степень выраженности фиброза печени;
- молекулярно-генетическая и молекулярно-биологическая характеристика ВГС;
- возраст больного;
- наличие и характер осложнений;
- доступность и возможность выполнения лечения в соответствии с необходимым видом оказания медицинской помощи.

Информация, касающаяся доз, показаний к применению и способов применения лекарственных средств, содержащаяся в данных рекомендациях, может отличаться от информации, указанной в инструкции по их медицинскому применению. Для получения полной информации о применении того или иного препарата следует внимательно ознакомиться с вложенной в упаковку аннотацией, составленной производителем.

Персональная ответственность за интерпретацию и использование настоящих рекомендаций лежит на лечащем враче.

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Этиотропная (противовирусная) терапия

Показания к началу ПВТ [50, 51]:

- Всем пациентам с компенсированным заболеванием, вызванным ВГС, рекомендовано проведение ПВТ.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1а)

- Пациентам с выраженным фиброзом (F3 – F4 по шкале METAVIR) рекомендовано безотлагательное начало ПВТ.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1а)

- У пациентов с менее тяжелыми поражениями рекомендован индивидуальный подход к показаниям и срокам терапии.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1b)

Противопоказания к терапии, содержащей интерферон и рибавирин [50, 51]:

- Декомпенсированный цирроз печени или декомпенсация в анамнезе (но не компенсированный цирроз, соответствующий классу А по Чайлд-Пью);
- Лейкопения ($<1,5 \times 10^9$ клеток/л), тромбоцитопения ($<50 \times 10^9$ клеток/л), анемия (<100 г/л);
- Тяжелое нарушение функции щитовидной железы, по поводу которого до настоящего момента лечение не проводилось;
- Тяжелые психические заболевания;
- Симптомное течение заболеваний сердца;
- Активное употребление наркотиков или злоупотребление алкоголем (пациенты, активно принимающие наркотики или злоупотребляющие алкоголем, должны сначала пройти соответствующий курс лечения)

Режимы ПВТ

- Пациентам, инфицированным ВГС 1 генотипа, ранее не получавшим лечения, без цирроза печени, при наличии предикторов вирусологического ответа рекомендуется назначение ПВТ в двойном интерферонсодержащем режиме в сочетании с рибавирином [50, 51, 52, 53, 54, 55]. См. Приложение Г4.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1а)

- Пациентам, инфицированным ВГС 1 генотипа, ранее не получавшим лечения и не имеющим предикторов вирусологического ответа или не ответившим на

предшествующую двойную интерферонсодержащую терапию, без цирроза печени, рекомендуется назначение ПВТ в тройном интерферонсодержащем режиме в сочетании с рибавирином и препаратами прямого противовирусного действия [51, 56, 57, 58, 59, 60, 61]. **См. Приложение Г4.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1а)

- Пациентам, инфицированным ВГС 1 генотипа, ранее не получавшим лечение или не ответившим на предшествующую терапию интерферонсодержащими схемами, без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени, рекомендуется назначение ПВТ в безинтерфероновом режиме [62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73]. **См. Приложение Г4.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1а)

- Пациентам, инфицированным ВГС 2 генотипа, ранее не получавшим лечения или не ответившим на предшествующую терапию, без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени, рекомендовано назначение ПВТ в интерферонсодержащем или безинтерфероновом режиме [50, 51, 52, 53, 54, 55, 64, 65, 67, 68, 69, 72, 73]. **См. Приложение Г4.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1а)

- Пациентам, инфицированным ВГС 3 генотипа, ранее не получавшим лечения или не ответившим на предшествующую терапию, без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени, рекомендуется назначение ПВТ в интерферонсодержащем или безинтерфероновом режиме [50, 51, 52, 53, 54, 55, 64, 65, 67, 69, 72, 73]. **См. Приложение Г4.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1а)

- Не рекомендовано проведение ПВТ пациентам с декомпенсированным заболеванием печени.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2b)

3.1.2 Патогенетическая терапия

- Всем пациентам не зависимо от тяжести течения заболевания рекомендуется обязательное проведение базисной терапии [8, 26].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –3).

Комментарии: *Базисная терапия включает в себя щадящий режим и диету. Из рациона исключают жареные, копченые, маринованные блюда, тугоплавкие жиры (свинина, баранина). Категорически запрещается алкоголь в любых видах.*

- Рекомендуется проведение дезинтоксикационной, метаболической, антихолестатической, антибактериальной, диуретической терапии [8, 74, 75, 76].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –2а)

Комментарии: *Дезинтоксикационная терапия направлена на купирование синдрома интоксикации, ее объем зависит от степени тяжести пациента.*

Метаболическая терапия влияет на обмен веществ в печени.

- Рекомендованная схема назначения адеметионина^{**}: первые две недели в/в струйно в дозе 800–1600 мг ежедневно с последующим переходом на таблетированную форму по 2–4 таблетки в день.
- Рекомендованная схема назначения глицирризиновой кислоты+фосфолипидов^{**}: по 2500 мг, предварительно растворив в 10 мл воды для инъекций в/в струйно медленно 2 раза в день в течение 10 дней затем переходят на пероральный прием по 1 – 2 капсулы 3 раза в сутки внутрь во время еды.
- При развитии печеночной энцефалопатии рекомендовано назначение орнитина до 8 ампул в сутки, предварительно растворив в 1000 мл инфузионного раствора; максимальная скорость внутривенного введения – 5 гр./час.
- При продолжительной гипербилирубинемии, симптомах холестаза рекомендовано назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты^{**} по 500 мг/сутки (на ночь) внутрь.
- Пациентам с циррозом печени при развитии бактериальных осложнений рекомендовано назначение антибактериальных

препаратов с учетом чувствительности выделенных микроорганизмов.

- При проведении длительной диуретической терапии пациентам с циррозом печени препаратом выбора является калийсберегающий диуретик спиронолактон**, который назначается по 100 – 400 мг/сутки (доза подбирается индивидуально). В случае недостаточности эффекта антагонистов альдостерона показано дополнительное введение петлевых диуретиков – фуросемид** в начальной дозе 20 – 40 мг/сутки.

3.1.3 Симптоматическая терапия

- При развитии гриппоподобного синдрома при введении интерферона рекомендовано назначение жаропонижающих средств, которые не влияют на эффективность терапии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- В случае развития гемолитической анемии на фоне приема рибавирина рекомендовано снижение дозы препарата и/или введение препаратов эритропоэтина, назначение которых врачом выполняется на основании индивидуальных особенностей каждого пациента [77, 78, 79, 80, 81, 82].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: По инструкции доза рибавирина уменьшается до 600 мг в сутки при снижении уровня гемоглобина до 100 г/л. Согласно правилам приказа МЗ РФ «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» возможно уменьшение дозы рибавирина на 200 мг при снижении уровня гемоглобина менее 100 г/л. Прекратить прием рибавирина следует при снижении уровня гемоглобина до 85 г/л и менее.

В качестве альтернативы снижению дозы или отмене рибавирина можно рассматривать назначение эритропоэтина (эпоэтин альфа**, эпоэтин бета**, метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета**). Стандартная доза эритропоэтина составляет 50 – 100 МЕ/кг, он вводится 3 раза в неделю в виде подкожных инъекций. С целью уменьшения выраженности анемии может также применяться введение препарата один раз в неделю в дозе 40 000 МЕ.

- При развитии интерферон-индуцированной лейкопении рекомендовано снижение дозы интерферона и/или назначение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов, назначение которых врачом выполняется на основании индивидуальных особенностей каждого пациента [80, 81, 82, 83].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –3)

Комментарии: Дозу пэгинтерферона рекомендуется снижать ступенчато: для пэгинтерферона альфа-2а: 180 мкг/неделю – 135 мкг/неделю – 90 мкг/неделю; для пэгинтерферона альфа-2в: 1,5 мг/кг/неделю – 1,0 мг/кг/неделю – 0,5 мг/кг/неделю. Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы назначают при уровне нейтрофилов менее $0,500 \times 10^9$ клеток/л, чтобы попытаться сохранить высокую дозу интерферона. Доза гранулоцитарных колониестимулирующих факторов должна подбираться индивидуально. Поскольку в большинстве случаев первичные нарушения гемопоэза отсутствуют, для получения эффекта чаще всего достаточно низкой дозы (филграстим** 30 мг (30 млн МЕ) 1 раз/неделю, молграмостим 350 мкг 1 раз/неделю).

- При развитии интерферон-индуцированной тромбоцитопении рекомендовано снижение дозы интерферона.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)

3.2 Хирургическое лечение

- При наличии стойких признаков декомпенсации функции печени рекомендуется проведение трансплантации печени [84, 85, 86, 87].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2а)

Комментарий: Дообследование проводится в соответствии с протоколом ведения пациентов из листа ожидания в трансплантологическом центре.

- При наличии варикозного расширение вен пищевода рекомендовано рассмотреть возможность выполнения их

эндоскопического лигирования. [47, 88, 89, 90].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2а)

Комментарий: *Лигирование варикозно расширенных вен пищевода выполняется как с целью профилактики кровотечения, так и с целью его купирования.*

4. Реабилитация

.1 Реабилитация

- Рекомендуется включить в план реабилитационных мероприятий на всем протяжении специального лечения оказание социально-психологическую поддержку.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется комплексный характер восстановительных мероприятий с участием различных специалистов и с применением разнообразных методов воздействия.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется соблюдать последовательность и преемственность проводимых мероприятий, обеспечивающих непрерывность на различных этапах реабилитации и диспансеризации

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется адекватность реабилитационных и восстановительных мероприятий и воздействий адаптационным и резервным возможностям пациента.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Важны постепенность возрастания дозированных физических и умственных нагрузок, а также дифференцированное применение различных методов воздействия*

4.2 Диспансерное ведение

- Пациентам с ХВГС рекомендовано обязательное диспансерное наблюдение у врача-инфекциониста в медицинской организации по месту жительства или в территориальном специализированном центре [91].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2а)

- Рекомендовано диспансерное наблюдение не реже одного раза в 6 месяцев с проведением комплексного клинико-лабораторного обследования с обязательным исследованием сыворотки (плазмы) крови на наличие РНК ВГС [91].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2а)

Комментарий: *Лица с наличием ВГС IgG, у которых отсутствует РНК ВГС при динамическом лабораторном обследовании в течение 2 лет с периодичностью не реже одного раза в 6 месяцев, считаются реконвалесцентами и подлежат снятию с диспансерного наблюдения.7%%*

5. Профилактика

5.1 Профилактика

- Специфическая профилактика вирусного гепатита С в настоящее время не разработана [8].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Рекомендуется проведение вакцинации против вирусов гепатита А и В. Эти вакцины безопасны и эффективны у пациентов с ХВГС.*

- Рекомендуется активное выявление источников инфекции (обследование лиц, подверженных повышенному риску инфицирования и/или имеющие особую эпидемиологическую значимость) [8, 26, 91].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендована профилактика искусственного механизма передачи (переливание крови только по жизненным показаниям, обоснованность инвазивных методов обследования, использовании одноразового инструментария, строгое соблюдение режимов обработки медицинского инструментария и оборудования, использование защитных средств медработниками) [8, 26, 91].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется лечение больных острыми и хроническими формами вирусного гепатита С, направленное на полную эрадикацию возбудителя [8, 91, 92, 93].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

6.1 Ко-инфекция ВГС/ВИЧ [94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101].

Течение ХВГС у ВИЧ-инфицированных больных, зависит от степени выраженности иммунодефицита, обусловленного ВИЧ, который ускоряет прогрессирование ХВГС. Вероятность развития тяжелого поражения печени особенно высока, если число лимфоцитов CD4 менее $200/\text{мкл}^{-1}$. Стремительное прогрессирование заболевания отмечается у больных с числом лимфоцитов CD4 менее $100/\text{мкл}^{-1}$. Прогрессирование связанного с ВГС поражения печени связано с повышением концентрации вируса в крови (в 2 – 8 раз), что приводит к увеличению частоты развития осложнений, а также связанной с этими заболеваниями смертности. При назначении антиретровирусных препаратов ВИЧ-инфицированные пациенты с ХВГС имеют повышенный риск клинических проявлений поражения печени, повышения смертности от болезни печени и риск развития гепатотоксичности.

Принципы лечения ХВГС у больных ВИЧ-инфекцией соответствуют таковым у пациентов без ВИЧ. Вместе с тем, при лечении пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и ХВГС необходимо учитывать несколько дополнительных факторов:

- меньшую эффективность лечения ХВГС при низком количестве CD4⁺-лимфоцитов;*
- гепатотоксичность некоторых антиретровирусных препаратов;*
- межлекарственные взаимодействия антиретровирусных препаратов с препаратами, применяемыми для лечения ХВГС.*

При количестве CD4⁺-лимфоцитов > 500 клеток/мкл рекомендуется начать с лечения ХВГС, а после его завершения, при необходимости, начать антиретровирусную терапию (АРВТ). При количестве CD4⁺-лимфоцитов от 350 до 500 клеток/мкл рекомендуется начать АРВТ, к которой через несколько недель присоединить лечение ХВГС. При количестве CD4⁺-лимфоцитов <

350 клеток/мкл рекомендуется начать АРВТ, а лечение ХВГС начать при повышении количества CD4+-лимфоцитов > 350 клеток/мкл. Если не удастся достичь уровня > 350 клеток/мкл, терапию ХВГС присоединяют в том случае, когда ее польза превышает возможный риск.

В настоящее время пролонгированные интерфероны в сочетании с рибавирином рассматриваются в качестве терапии первой линии у пациентов, инфицированных ВГС 2 – 6 генотипов. Для пэгинтерферона альфа-2а** стандартная доза составляет 180 мкг 1 раз в неделю, для пэгинтерферона альфа-2b** и цеппэгинтерферона альфа-2b** – 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю. Для препаратов рибавирина необходим подбор адекватной дозы: суточная доза рибавирина** вне зависимости от генотипа ВГС составляет ежедневно 800 мг (по 400 мг утром и вечером) при массе тела менее 50 кг, 1000 мг (400 мг утром и 600 мг вечером) при массе тела 50-75 кг и 1200 мг при массе тела более 75 кг (по 600 мг утром и вечером).

Длительность двойной терапии ХВГС (пролонгированный интерферон + рибавирин) у пациентов, инфицированных ВГС 2 – 6 генотипов, у ВИЧ-инфицированных пациентов составляет не менее 48 недель.

При одновременном лечении ХВГС и ВИЧ-инфекции применяют схемы АРВТ, включающие 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ) (тенофовир или абакавир или фосфазид + ламивудин или эмтрицитабин) и ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) (эфавиренз или рилпивирин) при условии, что уровень аминотрансфераз не превышает норму более чем в 2,5 раза. В остальных случаях применяются схемы, состоящие из 2 НИОТ и усиленного ингибитора протеазы ВИЧ (лопинавира, атазанавира, дарунавира, саквинавира, фосампренавира) или ингибитора интегразы ралтегравира, которые являются наиболее безопасными для лечения пациентов с двойной инфекцией (ВИЧ/ВГС). Фосфазид применяют при отсутствии анемии у пациента.

Для пациентов, инфицированных ВГС 1 генотипа схемой выбора является тройная терапия, включающая пролонгированный интерферон, рибавирин и ингибитор протеазы NS3/4A – симепревир**, нарлапревир. Особым преимуществом препаратов является сокращение общей длительности лечения до 24 недель для пациентов, ранее не получавших терапию или с рецидивом после предшествующей двойной терапии. Однако, следует помнить, что

данные препараты не сочетаются с некоторыми препаратами, входящими в схему АРВТ. Не предусмотрено применение симепревира в сочетании с ННИОТ (эфавиренз, делавирдин, этравирин, невирапин); ингибиторами протеазы ВИЧ: (дарунавир/ ритонавир, ритонавир, атазанавир, фосампренавир, ампренавир, лопинавир, индинавир, нелфинавир, саквинавир, типранавир) и с препаратами, содержащими кобицистат.

Наиболее передовой подход к лечению ХВГС подразумевает использование комбинаций препаратов прямого противовирусного действия без интерферона. Непревзойденные преимущества новых схем ПВТ заключаются в пероральном приеме, хорошем профиле переносимости и более короткой продолжительности лечения.

Схему дасабувир и омбитасвир+паритапревир+ритонавир необходимо принимать на фоне стабильной антиретровирусной терапии с учетом профиля лекарственных взаимодействий.

Не отмечено взаимного влияния софосбувира на концентрации антиретровирусных препаратов (эмтрицитабин, тенофовир, рилпивирин, эфавиренз, дарунавир / ритонавир и ралтегравир и др.).

6.2 Трансплантация печени [102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112].

Трансплантация печени у пациентов с циррозом печени в исходе ХВГС является единственным способом продления жизни, но она не решает проблему окончательно. В настоящее время доказано, что реинфекция трансплантата ВГС после пересадки печени развивается в 90 – 100% случаев (возвратная ВГС-инфекция). Иммуносупрессия, проводимая реципиенту после трансплантации, усиливает некровоспалительные процессы в печени, индуцированные возвратной ВГС-инфекцией. Фиброз в трансплантате на фоне иммуносупрессивной терапии развивается быстро, приводя в 30% случаев к циррозу печени в течение 5 лет. Для того, чтобы избежать повторной трансплантации печени, данной категории пациентов показано проведение ПВТ. Острый холестатический гепатит, наличие умеренного фиброза или портальной гипертензии через один год после трансплантации являются предикторами быстрой прогрессии заболевания, что требует незамедлительного старта ПВТ.

ПВТ после трансплантации печени может начинаться еще до развития клинических признаков острого гепатита С при морфологическом подтверждении активности процесса в печени. Комбинация пэгинтерферона альфа с рибавирином позволяет добиться устойчивого вирусологического ответа только в 9 – 39% случаев, при этом лучшие результаты отмечены при 2 и 3 генотипах вируса гепатита С. Многочисленные исследования свидетельствуют о большом количестве осложнений при раннем начале (1 – 2 мес. после операции) ПВТ с использованием интерферонов, что в 50% случаев требует снижения доз интерферона и рибавирина. В рандомизированных клинических исследованиях показано, что риск развития острой клеточной реакции отторжения при назначении интерферонсодержащей комбинированной ПВТ составляет от 0% до 5%.

В связи с низкой эффективностью интерферонсодержащего режима, рекомендовано назначение безинтерфероновых схем ПВТ в течение 12 или 24 недель в комбинации с рибавирином:

- продолжительность лечения пациентов с нормальной функцией печени комбинацией дасабувир 500мг/сутки и омбитасвир+паритапревир+ритонавир 12,5 + 75 + 50 мг/сутки в сочетании с рибавирином составляет 12 – 24 недели, независимо от подтипа ВГС 1 генотипа. Доза рибавирина подбирается индивидуально. При применении указанной схемы с ингибиторами кальциневрина необходим тщательный мониторинг их концентрации и коррекция дозы;
- продолжительность лечения комбинацией даклатасвир 60 мг/сутки + софосбувир 400 мг/сутки + рибавирин 15мг/кг/сутки пациентов, инфицированных ВГС 1 и 3 генотипов, составляет 12 недель.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
Этап постановки диагноза			
1	Выполнен клинический анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы	3	B
2	Выполнен общий анализ мочи	3	B
3	Выполнен анализ крови биохимический (общий билирубин, связанный и прямой билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтранспептидаза, холестерин, мочевины, креатинин, общий белок и белковые фракции)	3	B
4	Выполнено определение протромбинового индекса	3	B
5	Выполнено определение антител к антигенам вируса гепатита С: ВГС IgG (при положительном результате – определение антител к индивидуальным белкам ВГС: core, NS3, NS4, NS5)	1a	A
6	Выполнено молекулярно-биологическое исследование: РНК ВГС (качественный тест), РНК ВГС (количественный тест – при положительном результате качественного теста и планируемой ПВТ),	1a	A
7	Выполнено молекулярно-генетическое исследование вируса гепатита С (при планируемой ПВТ)	1a	A
8	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства	1a	A
9	Выполнена пункционная биопсия печени или эластометрия или ФиброТест или ФиброМетр	1a	A
10	Выполнена фиброгастродуоденоскопия	3	B
11	Выполнена компьютерная томография или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости в нативном режиме и с контрастным усилением (у пациентов с выраженным фиброзом печени при подозрении на очаговое образование)	3	B
Этап обследования перед стартом противовирусной терапии			
1	Выполнено исследование аутоантител ядерных, к гладким мышцам, митохондриям, растворимому печеночному липопротеиду, митохондриям печени и почек, (ANA, AMA,ASMA, SLP, LKM, ANCA) при планировании противовирусной терапии с использованием интерферонов	3	B
2	Выполнено исследование полиморфизма гена IL28B при планировании противовирусной терапии с использованием интерферонов (ВГС 1 генотипа)	2a	B

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
3	Выполнено определение уровня тиреотропного гормона, свободного тироксина (при планировании противовирусной терапии с использованием интерферонов)	3	B
4	Выполнено назначение противовирусной терапии	1a	A
Этап проведения ПВТ			
1	Выполнен контрольный клинический анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы через 2 недели от момента назначения противовирусной терапии	4	C
2	Выполнен контрольный анализ крови биохимический (общий билирубин, связанный и прямой билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтранспептидаза, холестерин, мочевины, креатинин, общий белок и белковые фракции) через 2 недели от момента назначения противовирусной терапии	4	C
3	Выполнено контрольное определение протромбинового индекса через 2 недели от момента назначения противовирусной терапии	4	C
4	Выполнен клинический анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы не позднее 4 недель от момента назначения терапии и не реже 1 раза в 4 недели при проведении терапии (при наличии цирроза печени)	4	C
5	Выполнен общий анализ мочи не позднее 4 недель от момента назначения терапии и не реже 1 раза в 4 недели при проведении терапии (при наличии цирроза печени)	4	C
6	Выполнен анализ крови биохимический (общий билирубин, связанный и прямой билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтранспептидаза, холестерин, мочевины, креатинин, общий белок и белковые фракции) не позднее 4 недель от момента назначения терапии и не реже 1 раза в 4 недели при проведении терапии (при наличии цирроза печени)	4	C
7	Выполнено определение протромбинового индекса (при развитии нежелательных явлений)	4	C
8	Выполнено определение антинуклеарных антител не позднее 1 раза в 12 недель при проведении терапии интерферонсодержащими препаратами	4	C
9	Выполнено определение уровня тиреотропного гормона и свободного тироксина (контроль функции щитовидной железы при развитии нежелательных явлений) не позднее 1 раза в 12 недель при проведении терапии интерферонсодержащими препаратами	4	C
10	Выполнено регулярное молекулярно-биологическое исследование вируса гепатита С не позднее 4 недель, не позднее 12 недель, не позднее 24 недель от момента назначения терапии интерферонсодержащими препаратами и на момент окончания терапии при проведении терапии в безинтерфероном режиме	4	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
Этап наблюдения после завершения ПВТ (через 6 месяцев при использовании интерферонсодержащего режима, через 3 месяца при использовании безинтерферонового режима)			
1	Выполнен клинический анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы	3	B
2	Выполнен общий анализ мочи	3	B
3	Выполнен анализ крови биохимический (общий билирубин, связанный и прямой билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтранспептидаза, холестерин, мочевины, креатинин, общий белок и белковые фракции)	3	B
4	Выполнено определение протромбинового индекса	3	B
5	Выполнено молекулярно-биологическое исследование РНК вируса гепатита С (качественный тест)	1a	A
6	Выполнено определение антинуклеарных антител, оценена функция щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный тироксин) при проведении ПВТ с использованием интерферонов	4	C
Этап патогенетической терапии			
1	Выполнен клинический анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы	3	B
2	Выполнен общий анализ мочи	3	B
3	Выполнен анализ крови биохимический (общий билирубин, связанный и прямой билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтранспептидаза, холестерин, мочевины, креатинин, общий белок и белковые фракции)	3	B
4	Выполнено определение протромбинового индекса	3	B
5	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства	1a	A
6	Выполнена фиброгастродуоденоскопия	3	B
7	Выполнено лигирование варикозно расширенных вен пищевода.	2a	B
8	Выполнено назначение патогенетическая и симптоматическая терапия	4	C
Этап диспансерного наблюдения			
1	Выполнен клинический анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы не реже 2 раз в год	3	B
2	Выполнен общий анализ мочи не реже 2 раз в год	3	B
3	Выполнен анализ крови биохимический (общий билирубин, связанный и прямой билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтранспептидаза, холестерин, мочевины, креатинин, общий белок и белковые фракции) не реже 2 раз в год	3	B

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
4	Выполнено определение протромбинового индекса не реже 2 раз в год	3	В
5	Выполнено молекулярно-биологическое исследование ВГС: РНК ВГС (качественный тест), РНК ВГС (количественный тест – при положительном результате качественного теста и планируемой ПВТ) не реже 2 раз в год	1a	A
6	Выполнено определение альфа-фетопротеина не реже 1 раза в год	1b	A
7	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства не реже 1 раза в год	1a	A
8	Выполнена эластометрия или ФиброТест или ФиброМетр не реже 1 раза в год	1a	A
9	Выполнена фиброгастродуоденоскопия не реже 1 раза в год	3	В
10	Выполнена компьютерная томография или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости в нативном режиме и с контрастным усилением (при подозрении на очаговое образование) не реже 1 раза в год	3	В
11	Выполнено назначение патогенетическая и симптоматическая терапия	4	С

Список литературы

1. Choo Q.-L., Kuo G., Weiner A. J. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989; 244: P. 359 – 362.
2. Дунаева Н.В., Эсауленко Е.В. Структурно-функциональная организация генопа вируса гепатита С. *Вопросы вирусологии*. 2006; 51 (2): С. 10-14.
3. Мукомолов С.Л., Калинина О.В., Ликий И.В. и др. Молекулярно-биологическая характеристика возбудителей вирусных гепатитов В и С. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2008; 3: С. 27-30.
4. Rantala M, van de Laar M. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe – a review. *Eur Surveill*. 2008;13(21):P.1 – 8.
5. Мукомолов С.Л., Tallo T., Синайская Е.В. и др. Молекулярная эпидемиология гепатита С в центрах гемодиализа в Санкт-Петербурге. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014; 6: С. 27 – 34.
6. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В. и соавт. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012; 3:С. 4 – 9.
7. Zein, N.N., Persing, D.H. Hepatitis C genotypes: current trends and future implications. *Mayo Clin. Proc*. 1996; 71: P.458 – 462.
8. Жданов К.В., Лобзин Ю. В., Гусев Д.А., Козлов К.В.. Вирусные гепатиты. СПб.: Фолиант, 2011. – 304 с.
9. Сысоев К.А., Морозова Е.Б., Чухловин А.Б. и др. Экспрессия мРНК хемокинов у пациентов с различными генотипами вируса гепатита С. *Медицинская иммунология*. 2004;6 (3-5): С. 339.
10. Bertoletti A., D'Elia M.M., Boni C. et al. Different cytokine profiles of intraphepatic T cells in chronic hepatitis B and hepatitis C virus infections. *Gastroenterology*.1997; 112 (1): P193 –199.
11. Tsai S.L., Liaw Y.F., Chen M.H. et al. Detection of type 2-like T-helper cells in hepatitis C virus infection: implications for hepatitis C virus chronicity. *Hepatology*. 1997; 25(2): P. 449 – 458.
12. Kanto T., Hayashi N. Immunopathogenesis of C Virus Infection: Multifaceted strategies subverting innate and adaptive immunity. *Intern. Med*. 2006;45(4): P. 183 – 191.

13. Семенов А.В., Арсентьева Н.А., Елезов Д.С. и др. Особенности популяционного состава CXCR3-положительных лимфоцитов периферической крови больных хроническим гепатитом С. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2013; 6: С. 69-76.
14. Lohr H.F., Elste C., Dienes H.P. et. al. The quantitative humoral immune response to the hepatitis C virus is correlated with disease activity and response to interferon-alfa. J. Hepatol.1996; 25(3):P.292 – 301.
15. Елезов Д.С., Кудрявцев И.В., Арсентьев Н.А. и др. Анализ популяций Т-хелперных клеток памяти, экспрессирующих хемокиновые рецепторы CXCR3 И CCR6, в периферической крови больных хроническим вирусным гепатитом С. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015;160 (8): С. 204-208.
16. Lohr H.F., Coergen B., Buschenfelde K.H.M. et al. HCV replication in mononuclear cells simulates anti-HCV-secreting B cells and reflects nonresponsiveness to interferon-alfa. J. Med. Virol.1995;46(4): P.314 – 321.
17. Дудина К.Р., Царук К.А., Шутько С.А. и др. Факторы прогрессирующего течения хронического гепатита С. Ж. Лечащий врач. 2013;10: С.36.
18. Maasoumy B., Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. Best Practice and Research Clinical Gastroenterology. 2012; 26: P. 401 – 412.
19. Сухорук А.А., Герасимова О.А., Эсауленко Е.В. Цирроз печени как исход хронического гепатита С. Журнал инфектологии. 2014; 6(1): С. 67-71.
20. Gutnick G. Hepatitis C: What progress? Scand. J. Gastroenterol. 1992; 27(192): P. 50 – 54.
21. Neptonstall J., Mortimer P. P. New virus, old story. Lancet, 1995; 345 (8950): P. 599 – 660.
22. Mesquita P.E., Hernandez G.C.F., Castelo A. Risk factors associated with hepatitis C vims (HCV) infection among prostitutes and their clients in the city of Santos, San Paulo State, Brasil. J. Med. Virol. 1997; 51(4): P. 338 – 343.
23. Terrault N.A., Dodge J.L., Murphy E.L. et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. Hepatology. 2013;57(3):P.881–889.
24. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 9 выпуск. Под ред. А.Б.Жебруна, В.И.Покровского. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2013. – 190 с.

25. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. – 200 с.
26. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – СПб.: ТЕЗА, 1997. – 306с.
27. Chevaliez S., Pawlotsky J.M. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22: P.1031–1048.
28. Kamili S., Drobeniuc J., Araujo A.C. et al. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis.* 2012;55:S43–S48.
29. John-Baptiste A., Krahn M., Heathcote J. et al. The natural history of hepatitis C infection acquired through injection drug use: metaanalysis and meta-regression. *J Hepatol.* 2010;53:P.245–251.
30. Yang J.D., Roberts L.R.. Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:P.448–458.
31. Tateyama M., Yatsushashi H., Taura N. et al. Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. *Gastroenterol.* 2011;46:P. 92 – 100.
32. Trevisani F., D’Intino P.E., Morselli-Labate A.M. et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol.* 2001; 34: P. 570 – 575.
33. Белавина И.А., Дуданова О.П. Роль альфа-фетопротеина в комплексной диагностике прогрессирующего течения хронических гепатитов В и С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2012; 3:С.57 – 62.
34. Дунаева Н.В., Неустроева Ю.А., Тихомирова Т.А. и др. Распространенность и факторы риска развития криоглобулинемии, ассоциированной с хроническим гепатитом С. *Медицинская иммунология.* 2007; 9(6): С. 575–580.
35. Дунаева Н.В., Эсауленко Е.В. Криоглобулинемия и вирус гепатита С *Журнал инфектологии.* 2011; 3(2): С. 15–20.
36. Manns M.P., Wedemeyer H., Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut.* 2006;55:P.1350–1359.
37. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Балмасова И.П. и др. Иммуногенетические предикторы быстрого вирусологического ответа на противовирусную терапию больных хроническим гепатитом С. *Терапевтический архив.* 2012; 84(11): С. 11 – 17.

38. Thompson A.J., Muir A.J., Sulkowski M.S. 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:e118.
39. Ge D., Fellay J., Thompson A.J. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009;461:P.399–401.
40. Кулюшина Е.А., Ольхова Е.Б. Возможности ультразвукового исследования в диагностике хронических гепатитов и циррозов печени с позиций доказательной медицины. *Медицинская визуализация*. 2009; 6:С. 122 – 124.
41. Карпова Р.В., Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В. Ультразвуковая диагностика диффузных заболеваний печени. *Медицинская визуализация*. 2013;2: С. 104-111.
42. Castera L., Vergniol J., Foucher J. et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128:P.343–350.
43. Castera L., Sebastiani G., Le Bail B. et al. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2010;52:P.191–198.
44. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти- теста в диагностике фиброза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008; 28(4): С.43 – 52.
45. Павлов Ч.С., Коновалова О.Н., Глушенков Д.В. и др. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре. *Клиническая медицина*. 2009;87(11): С.40 – 44.
46. Павлов Ч.С., Котович М.М. Место биопсии и морфологического исследования ткани печени у детей и взрослых в практике клинициста. *Клиническая медицина*. 2007;85 (9): С.7 – 77.
47. Шерцингер А.Г., Жигалова С.Б., Семенова Т.С. и др. Роль эндоскопии в выборе лечения больных портальной гипертензией. *Анналы хирургической гепатологии*. 2015; 20(2): С. 20 – 30.
48. Кулюшина Е.А. Синдромальный подход в лучевой диагностике цирроза печени. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2009;6: С.10 – 16.
49. Трефилов А.А., Карельская Н.А., Кармазановский Г.Г. и др. Лучевая диагностика гепатоцеллюлярного рака на фоне

- цирроза печени. Диагностическая и интервенционная радиология. 2014; 8(2-2): С. 70 – 80.
50. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2010; 20(6):С. 4–60.
 51. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Морозова М.А. и др. Современные схемы лечения больных хроническим гепатитом С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012;1:С.46 – 54.
 52. Noureddin M., Ghany M.G.. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of peginterferon and ribavirin: implications for clinical efficacy in the treatment of chronic hepatitis C. Gastroenterol Clin North Am. 2010;39(3):P.649 – 658.
 53. Hartwell D., Shepherd J. Pegylated and non-pegylated interferon-alfa and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. Int J Technol Assess Health Care. 2009;25(1):P.56–62.
 54. Swain M.G., Lai M.Y., Shiffman M.L. et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. Gastroenterology 2010;139:P.1593–1601.
 55. Xirouchakis E., Triantos C., Manousou P. et al. Pegylated-interferon and ribavirin in liver transplant candidates and recipients with HCV cirrhosis: systematic review and meta-analysis of prospective controlled studies. J Viral Hepat. 2008;15(10):P.699 – 709.
 56. Fried M.W., Buti M., Dore G.J. et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. Hepatology. 2013;58(6):P.1918–1929.
 57. Jacobson I., Dore G.J., Foster G.R. et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-1 a phase III trial. J Hepatol. 2013;58(S1):S574.
 58. Manns M., Marcellin P., Poordad F. et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-2 a phase III trial. J Hepatol. 2013;58(S1):S568.
 59. Reddy K.R., Zeuzem S., Zoulim F. et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2015;15:P.27–35.

60. Zeuzem S., Berg T., Gane E. et al. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology*. 2014;46(2):P.430–441.
61. Vezali E., Aghemo A., Colombo M. A review of the treatment of chronic hepatitis C virus infection in cirrhosis. *Clin Ther*. 2010;32(13):P.2117–2138.
62. Feld J.J., Kowdley K.V., Coakley E. et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:P.1594–1603.
63. Ferenci P., Bernstein D., Lalezari J. et al. ABT-450/r ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370:P.1983–1992.
64. Lawitz E., Poordad F., Brainard D.M. et al. Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment-experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study. *Hepatology* 2013;58:P.1380A.
65. Lawitz E., Lalezari J.P., Hassanein T. et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for noncirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:P.401–408.
66. Osinusi A., Meissner E.G., Lee Y.J. et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(8):P.804–811.
67. Lawitz E., Mangia A., Wyles D. et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368(20):P.1878–1887.
68. Zeuzem S., Dusheiko G.M., Salupere R. et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370:P.1993–2001.
69. Jacobson I.M., Gordon S.C., Kowdley K.V. et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368(20):P.1867–1877.
70. Lawitz E., Sulkowski M.S., Ghalib R. et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;384:P.1756–1765.
71. Dieterich D., Bacon B.R., Flamm S.L. et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO *Journal of Hepatology*.

2014;60:220A.

72. Jensen D.M., O'Leary J.G., Pockros P.J. et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: realworld experience in a diverse, longitudinal observational cohort. *Hepatology*. 2014;60:219A.
73. Sulkowski M.S., Gardiner D.F., Rodriguez-Torres M. et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:P.211–221.
74. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Дубинина Н.В. и др. Гептрал® (адеметионин) в комплексной противовирусной терапии хронического гепатита С (Предварительные результаты). *Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол.* 2010; 2:С. 31 – 36.
75. Маевская М. В. Предварительные результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования РНГ-М3/Р01-09 «ОРИОН» по применению препарата «Фосфоглив» в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2011; 21(4): С.52-5 35.
76. Guedj J., Daharl H., Pohl R. et al. Understanding silibinin's modes of action against HCV using viral kinetic modeling. *Journal of Hepatology*. 2012; 56(5):P.1019-1049.
77. Shiffman M.L., Salvatore J., Hubbard S. et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007;46:P.371–379.
78. Afdhal N.H., Dieterich D.T., Pockros P.J. et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:P.1302–1311.
79. Pockros P.J., Shiffman M.L., Schiff E.R. et al. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology* 2004;40: P.1450–1458.
80. Fried M.W. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*. 2002;36(5 Suppl 1):S237–244.
81. Sulkowski M.S., Cooper C., Hunyady B. et al. Management of adverse effects of peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(4):P.212–23.
82. Яковлев А.А., Фирсов С.Л., Опалихина А.В. и др. Гематологические нежелательные эффекты в процессе противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2010; 4: С. 19 – 24.
83. Soza A., Everhart J.E., Ghany M.G. et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic

- hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:P.1273–1279.
84. Герасимова О.А. Нехирургические аспекты трансплантации печени: анализ листа ожидания РНЦРХТ в 2000 – 2007 гг. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2008; 5(3): С. 8 – 12.
 85. Гранов А.М., Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К. и др. Трансплантация печени в РНЦРХТ. Опыт 100 операций. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; 14(4): С. 11 – 16.
 86. Гранов Д.А., Герасимова О.А., Жеребцов Ф.К. Основные принципы отбора на трансплантацию печени и динамика листа ожидания в ЦНИРРИ (1998 – 2006гг.). *Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии*. 2007; 2: С. 17 – 19.
 87. Хубутя М.Ш., Андрейцева О.И., Журавель С.В. и др. Результаты трансплантации печени в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2010; 2: С. 14 – 15.
 88. Затевахин И.И., Цициашвили М.Ш., Шагинян А.К. и др. Отдаленные результаты эндоскопического лигирования варикозно расширенных вен пищевода у больных с циррозом печени. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2010; 2: С. 18-21.
 89. Хубутя М.Ш., Пинчук Т.П., Согрешилин С.С. и др. Эндоскопическое лигирование в остановке и профилактике кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012; 1: С. 10-15.
 90. Шишин К.В., Бакулин И.Г., Недолужко И.Ю. и др. Лигирование варикозно расширенных вен пищевода как метод профилактики кровотечений портального генеза *Фарматека*. 2016; 2: С. 31-35.
 91. Яковлев А.А., Эсауленко Е.В., Погромская М.Н. и др. Рациональная маршрутизация пациентов с хроническими вирусными гепатитами. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2015; 1: P.3-8.
 92. Martin N.K., Vickerman P., Foster G.R. et al. 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(6):P.1137–1144.
 93. Durier N., Nguyen C., White L.J. Treatment of hepatitis C as prevention: a modeling case study in Vietnam. *PloS One*. 2012;7(4):e34548.

94. Kim A.Y., zur Wiesch J.S., Kuntzen T. et al. Impaired hepatitis C virus-specific T cell responses and recurrent hepatitis C virus in HIV coinfection. *PLoS Med* 2006; 3:e492.
95. Lacombe K., Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut* 2012;61(Suppl 1):i47-i58.
96. Qurishi N., Kreutzberg C., Lüchters G. et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet*. 2003; 22;362(9397):P.1708-1713.
97. Rodriguez-Torres M., Slim J., Bhatti L. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfecting patients: a randomized international trial. *HIV Clin Trials* 2012;13:P.142–152.
98. Medrano J., Neukam K., Rallon N. et al. Modeling the probability of sustained virological response to therapy with pegylated interferon plus ribavirin in patients coinfecting with hepatitis C virus and HIV. *Clin Infect Dis* 2010, 51:P.1209-1216
99. Nattermann J., Vogel M., Nischalke H.D. et al. Genetic variation in IL28B and treatment-induced clearance of hepatitis C virus in HIV-positive patients with acute and chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 2011, 203:P.595-601
100. Ingiliz P., Rockstroh J.K.. HIV-HCV co-infection facing HCV protease inhibitor licensing: implications for clinicians. *Liver Int* 2012 Sep;32(8): P.1194-1199.
101. Berenguer J., Rodríguez E., Miralles P. et al. GESIDA HIV/HCV Cohort Study Group. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and Hepatitis C virus. *Clin Infect Dis*. 2012 Sep;55(5):P.728-736
102. Firpi R.J., Clark V., Soldevila-Pico C. et al. The natural history of hepatitis C cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2009; 15: P.1063 – 1071.
103. Эсауленко Е.В., Сухорук А.А., Герасимова О.А. и др. Естественное течение хронического гепатита С после трансплантации печени. *Инфекционные болезни*. 2014;12(1): С.22 – 27.
104. Сухорук А.А., Эсауленко Е.В., Яковлев А.А. и др.. Эффективность противовирусной терапии рецидива хронического гепатита С у пациентов, перенесших трансплантацию печени. *Журнал инфектологии*. 2013;5(3): С.35 – 39.
105. Эсауленко Е.В., Герасимова О.А., Сухорук А.А. и др. Опыт противовирусной терапии хронического гепатита С после

- трансплантации печени. Инфекционные болезни. 2012; 10 (2): С. 84-87.
106. Coilly A., Roche B., Dumortier J. et al. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: a multicenter experience. *J Hepatol.* 2014;60:P.78–86.
 107. Kwo P.Y., Mantry P.S., Coakley E. et al. An Interferon-free Antiviral Regimen for HCV after Liver Transplantation. *N Engl J Med.* 2014; 371:P.2375-2382.
 108. Price J.C., Terrault N.A. Treatment of Hepatitis C in Liver Transplant Patients: Interferon OUT, Direct Antiviral Combos IN. *Liver Transpl.* 2015;21(4):P.423-434.
 109. Pungpapong S., Aql B, Leise M, et al. Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant. *Hepatology.* 2015; 61: P.1880–1886.
 110. Gutierrez J. A., Carrion A. F., Avalos D. et al. Sofosbuvir and Simeprevir for Treatment of Hepatitis C Virus Infection in Liver Transplant Recipients. *Liver Transpl.* 2015;21(6):P.823-830.
 111. Brown R.S. Jr., O'Leary J.G., Reddy K.R. et al. Interferon-free therapy for genotype 1 hepatitis C in liver transplant recipients: Real-world experience from the hepatitis C therapeutic registry and research network. *Liver Transplantation.* 2016; 22(1):P.24 – 33.
 112. Сухорук А.А., Эсауленко Е.В. Фармакоэкономическое обоснование использования безинтерфероновых терапевтических схем при хроническом гепатите С после трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2016; XVIII (2): С. 163-170.

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Шестакова И.В.**, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
2. **Эсауленко Е.В.**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
3. **Сухорук А.А.**, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Все члены рабочей группы являются членами Некоммерческой корпоративной организации «Международная ассоциация специалистов в области инфекций» («МАСОИ»)

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория клинических рекомендаций:

1. Врач-инфекционист;
2. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы, аспиранты.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

Таблица П1 - Уровни достоверности доказательности

Уровень достоверности	Тип данных
1a	Мета анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)
1b	Хотя бы одно РКИ
2a	Хотя бы одно хорошо выполненное контролируемое исследование без рандомизации
2b	Хотя бы одно хорошо выполненное квазиэкспериментальное исследование
3	Хорошо выполненные не экспериментальные исследования: сравнительные, корреляционные или «случай-контроль»
4	Экспертное консенсусное мнение либо клинический опыт признанного авторитета

Таблица П2 - Уровни убедительности рекомендаций

Уровень убедительности	Основание рекомендации
A	Основана на клинических исследованиях хорошего качества, по своей тематике непосредственно применимых к данной специфической рекомендации, включающих по меньшей мере одно РКИ
B	Основана на результатах клинических исследований хорошего дизайна, но без рандомизации
C	Составлена при отсутствии клинических исследований хорошего качества, непосредственно применимых к данной рекомендации

Порядок обновления клинических рекомендаций

Клинические рекомендации обновляются каждые 3 года.

Приложение А3. Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Федеральный закон от 17 сентября 1998г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных заболеваний»
2. Федеральный закон Российской Федерации от 29 ноября 2010г. № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации».
3. Федеральный закон от 21 ноября 2011г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
4. Приказ Минздравсоцразвития России от 9 августа 2005г. №494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям».
5. Приказ Минздравсоцразвития России от 27 декабря 2011г. №1664н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».
6. Приказ Минздравсоцразвития России от 31 января 2012г. № 69н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослым больным при инфекционных заболеваниях».
7. Приказ Минздрава России от 20 декабря 2012г. № 1183н «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников»
8. Приказ Минздрава России от 07 октября 2015г. № 700н «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование».
9. Приказ Минздрава России от 17 декабря 2015г. № 1024н «О классификации и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».
10. Приказ Минздрава России от 15 июня 2016г. № 520н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
11. Информационное Письмо Минздрава России от 14 апреля 2014г. № 17-06-2890ТЯ «О совершенствовании оказания медицинской помощи больным с хроническими вирусными гепатитами».

12. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С»(утверждены Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22.10.2013 N 58)

Форма помощи

Медицинская помощь оказывается в форме:

- экстренной медицинской помощи;
- неотложной медицинской помощи;
- плановой медицинской помощи.

Условия оказания медицинских услуг

Медицинская помощь оказывается в виде:

- первичной медико-санитарной помощи;
- скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи;
- специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Медицинская помощь взрослым больным с ХВГС может оказываться в следующих условиях:

- амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение);
- в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения);
- стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Первичная медико-санитарная помощь пациентам оказывается в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара.

Первичная доврачебная медико-санитарная помощь в амбулаторных условиях осуществляется в фельдшерско-акушерских пунктах.

Первичная врачебная медико-санитарная помощь осуществляется врачом-терапевтом участковым, врачом общей практики (семейным врачом) в амбулаторных условиях.

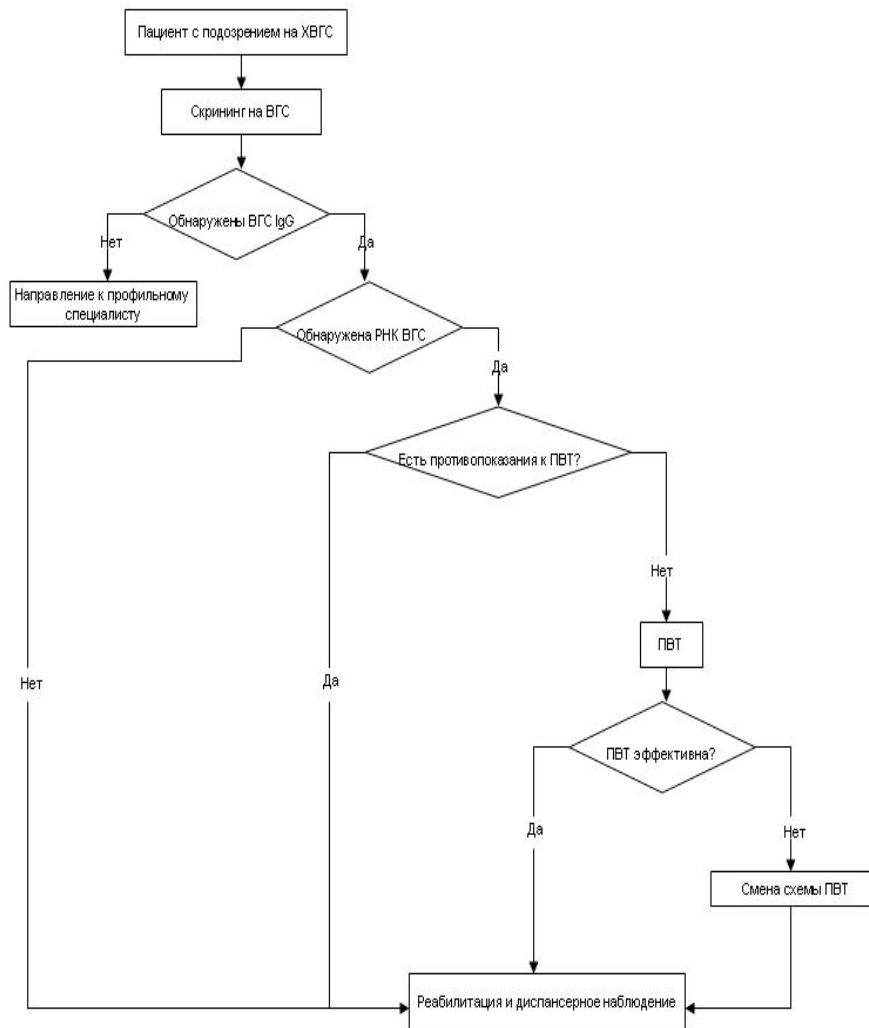
Первичная специализированная медико-санитарная помощь осуществляется врачом-инфекционистом медицинской организации, оказывающим медицинскую помощь пациентам в амбулаторных условиях.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается в условиях стационара врачами-инфекционистами и другими врачами-специалистами и включает в себя профилактику, диагностику, лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

Лечение пациентов осуществляется в условиях стационара по направлению врача-терапевта участкового, врача общей практики (семейного врача), врача-инфекциониста, медицинских работников, выявивших ХВГС.

КР400. Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи (<http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/708>)

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



Приложение В. Информация для пациентов

ХВГС – заболевание, протекающее с поражением печени, вызываемое ВГС. В настоящее время инфицировано около 170 миллионов жителей земного шара. Ежегодно в России регистрируется около 55 тысяч новых случаев инфицирования.

Заражение вирусом может произойти во время манипуляций, осуществляемых с повреждением кожных покровов, если применяются инфицированные инструменты – хирургические вмешательства, повторное применение шприцев, а также гемодиализ, стоматологические манипуляции, применение бритвенных принадлежностей, акупунктура, татуировки и пирсинг, маникюр и педикюр.

Инфицирование отмечается также при внутривенном использовании наркотиков или применении кокаина. Возможна передача вируса от инфицированной матери ребенку при беременности и родах. ВГС может передаваться при половых контактах.

Новость о том, что Вы инфицированы ВГС, может ошеломить Вас. Существуют школы для пациентов с ХВГС, где опытные врачи инфекционисты и психологи обязательно Вам помогут. Обратитесь к врачу-инфекционисту, имеющему опыт лечения ХВГС. Возможно, правильным будет визит к доктору с близким Вам человеком для получения детальной информации об этом заболевании. Вы не обязаны информировать окружающих о том, что инфицированы, но должны стремиться избежать заражения других людей. Убедитесь, что в Вашем распоряжении индивидуальная зубная щетка, бритвенные принадлежности, инструменты для маникюра и педикюра. От употребления спиртных напитков необходимо воздерживаться. Занятия спортом могут быть продолжены. ХВГС в настоящее время лечат с помощью лекарственных средств, включая оральные противовирусные препараты. Лечение может замедлить развитие цирроза, сократить заболеваемость раком печени и улучшить долгосрочную выживаемость.

Современная противовирусная терапия при ХВГС не влияет на образ жизни и характер человека. Она не вызывает многочисленных нежелательных явлений и психические изменения, связанные с необходимостью принимать лечение. Тревога, напряжение, страх, возбуждение, депрессия, надежда являются обычными реакциями для многих пациентов. Эти психические нарушения нельзя назвать приятными, но Вы можете справиться с большинством из них, настроившись на собственное оптимистическое отношение к ним и правильное поведение.

Не стесняйтесь задавать вопросы по поводу того, что происходит своему лечащему врачу. Помните, что Ваше эмоциональное благополучие так же важно, как и физическое здоровье. Очень помогает отвлечение внимания. Многие даже не осознают того, что, когда они смотрят телевизор или слушают радио, то отвлекают свои мысли от тревог или дискомфорта. Чтение интересной книги – еще один способ отвлечь себя от дум о болезни. Должна использоваться любая деятельность, отвлекающая внимание. Можно заниматься спортом: плавание в бассейне, прогулки на свежем воздухе.

Приложение Г.

Для оценки непосредственных нежелательных явлений ПВТ в наших клинических рекомендациях мы руководствовались критериями токсичности, предложенными Division of AIDS Table for grading the severity of adult and pediatric adverse events, 2004г. и представленными в таблице.

Показатель	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Лейкоциты	$2,000 \times 10^9 - 2,500 \times 10^9 / \text{л}$	$1,500 \times 10^9 - 1,999 \times 10^9 / \text{л}$	$1,000 \times 10^9 - 1,499 \times 10^9 / \text{л}$	$< 1,000 \times 10^9 / \text{л}$
Абсолютное число нейтрофилов	$1,000 \times 10^9 - 1,300 \times 10^9 / \text{л}$	$0,750 \times 10^9 - 0,999 \times 10^9 / \text{л}$	$0,500 \times 10^9 - 0,749 \times 10^9 / \text{л}$	$< 0,500 \times 10^9 / \text{л}$
Абсолютное число лимфоцитов (для ВИЧ-негативных пациентов)	$0,600 \times 10^9 - 0,650 \times 10^9 / \text{л}$	$0,500 \times 10^9 - 0,599 \times 10^9 / \text{л}$	$0,350 \times 10^9 - 0,499 \times 10^9 / \text{л}$	$< 0,350 \times 10^9 / \text{л}$
Абсолютное число CD4+клеток (для ВИЧ-негативных пациентов)	300 – 400/мм ³	200 – 299/мм ³	100 – 199/мм ³	$< 100 / \text{мм}^3$
Гемоглобин (для ВИЧ-негативных пациентов)	100 – 109 г/л или любое снижение 25 – 34 г/л	90 – 99 г/л или любое снижение 35 – 44 г/л	70 – 89 г/л или любое снижение ≥ 45 г/л	< 70 г/л
Тромбоциты	$100,000 \times 10^9 - 124,999 \times 10^9 / \text{л}$	$50,000 \times 10^9 - 99,999 \times 10^9 / \text{л}$	$25,000 \times 10^9 - 49,999 \times 10^9 / \text{л}$	$< 10^9 / \text{л} \times 25,000$
Общий билирубин	1,1 – 1,5 x ВГН	1,6 – 2,5 x ВГН	2,6 – 5,0 x ВГН	$> 5,0$ x ВГН
АлАТ	1,25 – 2,5 x ВГН	2,6 – 5,0 x ВГН	5,1 – 10,0 x ВГН	$> 10,0$ x ВГН
АсАТ	1,5 – 2,5 x ВГН	2,6 – 5,0 x ВГН	5,1 – 10,0 x ВГН	$> 10,0$ x ВГН
Щелочная фосфатаза	1,25 – 2,5 x ВГН	2,6 – 5,0 x ВГН	5,1 – 10,0 x ВГН	$> 10,0$ x ВГН
Альбумин	30 г/л – < НГН	20 – 29 г/л	< 20 г/л	Не применимо
Креатинин	1,1 – 1,3 x ВГН†	1,4 – 1,8 x ВГН	1,9 – 3,4 x ВГН	$\geq 3,5$ x ВГН
Глюкоза (натощак)	6,44 – 8,88 ммоль/л	8,89 – 13,88 ммоль/л	13,89 – 27,75 ммоль/л	$> 27,75$ ммоль/л
Амилаза	1,1 – 1,5 x ВГН	1,6 – 2,0 x ВГН	2,1 – 5,0 x ВГН	$> 5,0$ x ВГН
МНО	1,1 – 1,5 x ВГН	1,6 – 2,0 x ВГН	2,1 – 3,0 x ВГН	$> 3,0$ x ВГН

*ВГН – верхняя граница нормы ** НГН – нижняя граница норма

Приложение Г2. Оценка степени тяжести цирроза печени по шкале Child-Pugh

Оцениваемые параметры	Число баллов, в зависимости от значения параметра		
	1 балл	2 балла	3 балла
асцит	отсутствует	мягкий, легко поддаётся лечению	напряжённый, плохо контролируемый
Общий билирубин плазмы, мкмоль/л (мг/дл)	<34 (<2)	34-50 (2-3)	>50 (>3)
альбумин плазмы крови, г	>3,5	2,8-3,5	<2,8
печеночная энцефалопатия	отсутствует	степень I-II (лёгкая, терапевтически контролируемая)	степень III-IV (тяжёлая, плохо контролируемая)
протромбиновый индекс (ПТИ), % или протромбиновое время (ПТВ), с или международное нормализованное отношение (МНО)	>60 или 1-4 или <1,70	40-60 или 4-6 или 1,71-2,20	<40 или >6 или >2,20

Баллы выставляются в зависимости от значения каждого из параметров от 1 до 3, после чего суммируются:

класс А (Child A): 5 – 6 баллов

класс В (Child B): 7 – 9 баллов

класс С (Child C): 10 – 15 баллов

Оценка выживаемости больных циррозом печени на основе классификации по шкале Child-Pugh

Существуют разные оценки выживаемости больных циррозом печени. В частности, следующие:

Класс по Child-Pugh	Баллы	Годичная выживаемость, %	Двухлетняя выживаемость, %
А	5-6	100	85
В	7-9	81	57
С	10-15	45	35

Приложение Г3. Стадии фиброза печени по шкалам KNODELL, ISHAK, METAVIR

Баллы	KNODELL	ISHAK	METAVIR
0	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует
1	Фиброзное расширение портальных трактов	Фиброзное расширение портальных трактов с или без коротких фиброзных септ	Звездчатое расширение портальных трактов без образования септ
2	Расширение портальных трактов + портопортальные септы	Фиброзное расширение большинства портальных трактов с или без коротких фиброзных септ	Расширение портальных трактов с единичными портопортальными септами
3	Мостовидный фиброз - портопортальные или портоцентральные септы	Фиброзное расширение большинства портальных трактов с единичными мостовидными портопортальными септами	Многочисленные портоцентральные септы без цирроза
4	Цирроз	Фиброзное расширение портальных трактов с выраженными мостовидными портопортальными и портоцентральными септами	Цирроз
5	-	Выраженный мостовидный фиброз с единичными узлами (неполный цирроз)	-
6	-	Цирроз, вероятный или достоверный	-

Приложение Г4. Схемы ПВТ

Пациентам, инфицированным ВГС 1 генотипа	
<p>- ранее не получавшим лечения, без цирроза печени, при наличии предикторов вирусологического ответа</p>	<p>пэгинтерферон альфа-2а** 180 мкг 1 раз в неделю п/к в течение 48 недель, или пэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к в течение 48 недель, или цепэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к в течение 48 недель, и рибавирин** 15 мг/кг/сутки в два приема (утром и вечером) в процессе приема пищи в течение 48 недель. Предикторы вирусологического ответа:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Генотип вируса не-1; o Вариант полиморфизма гена IL28B (генотип CC rs12979860) для больных с ВГС 1 генотипа; o Вирусная нагрузка менее 400000 МЕ/мл; o Женский пол; o Возраст моложе 40 лет; o Европейская раса; o Вес менее 75 кг; o Отсутствие резистентности к инсулину; o Повышенная активность аминотрансфераз; o Отсутствие выраженного фиброза или цирроза по данным морфологического исследования печени.

- ранее не получавшим лечения и не имеющим предикторов вирусологического ответа или не ответившим на предшествующую двойную интерферонсодержащую терапию, без цирроза печени

Схема 1

пэгинтерферон альфа-2а** 180 мкг 1 раз в неделю п/к в течение 24 недель (48 недель для пациентов с неэффективностью предшествующей терапии, включая отсутствие ответа или частичный ответ, включая пациентов с циррозом печени).

или

пэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к течение 24 недель (48 недель для пациентов с неэффективностью предшествующей терапии, включая отсутствие ответа или частичный ответ, включая пациентов с циррозом печени).

или

цепэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к течение 24 недель (48 недель для пациентов с неэффективностью предшествующей терапии, включая отсутствие ответа или частичный ответ, включая пациентов с циррозом печени).

и

рибавирин** 15 мг/кг/сутки в два приема (утром и вечером) в процессе приема пищи в течение 24 недель (48 недель для пациентов с неэффективностью предшествующей терапии, включая отсутствие ответа или частичный ответ, включая пациентов с циррозом печени).

и

симепревив** 150 мг/сутки (1 капсула в сутки) во время еды независимо от типа пищи в течение первых 12 недель.

Схема 2

пэгинтерферон альфа-2а** 180 мкг 1 раз в неделю п/к в течение 24 недель,

или

пэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к течение 24 недель,

или

цепэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к течение 24 недель,

и

рибавирин** 15 мг/кг/сутки в два приема (утром и вечером) в процессе приема пищи в течение 24 недель,

и

нарлапревив 200мг/сутки + **ритонавив** 100 мг/сутки во время еды в течение первых 12 недель.

Схема 3

пэгинтерферон альфа-2а** 180 мкг 1 раз в неделю п/к в течение 24 недель,

или

пэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к течение 24 недель,

или

цепэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к течение 24 недель,

и

рибавирин** 15 мг/кг/сутки в два приема (утром и вечером) в процессе приема пищи в течение 24 недель,

и

даклатасвив 60 мг/сутки + **асунапревив** 200 мг/сутки независимо от приема пищи в течение 24 недель.

Схема 4

пэгинтерферон альфа-2а** 180 мкг 1 раз в неделю п/к в течение 24 – 48 недель,

или

пэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к течение 24 – 48 недель,

или

цепэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к течение 24 – 48 недель,

и

рибавирин** 15 мг/кг/сутки в два приема (утром и вечером) в процессе приема пищи в течение 24 – 48 недель,

и

даклатасвив 60 мг/сутки 200 мг/сутки независимо от приема пищи в течение 24 недель.

Схема 5

пэгинтерферон альфа-2а** 180 мкг 1 раз в неделю п/к в течение 12 недель,

или

пэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к течение 12 недель,

или

цепэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к течение 12 недель,

и

рибавирин** 15 мг/кг/сутки в два приема (утром и вечером) в процессе приема пищи в течение 12 недель,

и

софосбувив 400мг/сутки (1 таблетка) во время еды в течение 12 недель.

<p>- ранее не получавшим лечение или не ответившим на предшествующую терапию, без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени</p>	<p>дасабувир 500мг/сутки и омбитасвир+паритапревир+ритонавир 12,5 + 75 + 50 мг/сутки внутрь во время еды (для пациентов, инфицированных ВГС 1a генотипа необходимо включение рибавирина при длительности терапии при отсутствии цирроза печени 12 недель, с циррозом печени – 24 недели; для пациентов, инфицированных ВГС 1b генотипа без цирроза печени длительность терапии 8 недель без включения рибавирина, с циррозом печени – 12 недель без включения рибавирина); или даклатасвир 60 мг/сутки + асунапревир 200 мг/сутки независимо от приема пищи в течение 24 недель (для пациентов, инфицированных ВГС 1b генотипа); или даклатасвир 60 мг/сутки + софосбувир 400 мг/сутки независимо от приема пищи в течение 12 недель (для пациентов без цирроза печени); или даклатасвир 60 мг/сутки + софосбувир 400 мг/сутки + рибавирин 15мг/кг/сутки независимо от приема пищи в течение 12 недель (для пациентов с циррозом печени); или симепревир** 150 мг/сутки + софосбувир 400мг/сутки во время еды в течение 12 недель; или софосбувир 400мг/сутки + рибавирин** 15 мг/кг/сутки во время еды в течение 24 недель (только для применения у пациентов, которые не подходят или не переносят терапию пэгинтерфероном).</p>
<p>Пациентам, инфицированным ВГС 2 генотипа</p>	
<p>- ранее не получавшим лечения или не ответившим на предшествующую терапию, без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени</p>	<p>1. Интерферонсодержащие режимы пэгинтерферон альфа-2a** 180 мкг 1 раз в неделю п/к в течение 24 недель, или пэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к течение 24 недель, или цепэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к течение 24 недель, и рибавирин** 15 мг/кг/сутки в два приема (утром и вечером) в процессе приема пищи в течение 24 недель. 2. Безинтерфероновые режимы софосбувир 400мг/сутки + рибавирин** 15 мг/кг/сутки во время еды в течение 12 недель.</p>
<p>Пациентам, инфицированным ВГС 3 генотипа</p>	
<p>- ранее не получавшим лечения или не ответившим на предшествующую терапию, без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени</p>	<p>1. Интерферонсодержащие режимы Схема 1 пэгинтерферон альфа-2a** 180 мкг 1 раз в неделю п/к в течение 24 недель, или пэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к течение 24 недель, или цепэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к течение 24 недель, и рибавирин** 15 мг/кг/сутки в два приема (утром и вечером) в процессе приема пищи в течение 24 недель. Схема 2 пэгинтерферон альфа-2a** 180 мкг 1 раз в неделю п/к в течение 12 недель, или пэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к течение 12 недель, или цепэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к течение 12 недель, и рибавирин** 15 мг/кг/сутки в два приема (утром и вечером) в процессе приема пищи в течение 12 недель. и софосбувир 400мг/сутки (1 таблетка) во время еды в течение 12 недель 2. Безинтерфероновые режимы даклатасвир 60 мг/сутки + софосбувир 400 мг/сутки независимо от приема пищи в течение 12 недель (для пациентов без цирроза печени); или даклатасвир 60 мг/сутки + софосбувир 400 мг/сутки + рибавирин 15мг/кг/сутки независимо от приема пищи в течение 12 – 24 недель (для пациентов с циррозом печени); или софосбувир 400мг/сутки + рибавирин** 15 мг/кг/сутки во время еды в течение 24 недель;</p>

