



Клинические рекомендации

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) у взрослых

МКБ 10: **B18.2**

Год утверждения (частота пересмотра): **2018 (пересмотр каждые 3 года)**

ID: **KP380**

URL:

Профессиональные ассоциации:

Национальное научное общество инфекционистов

Утверждены

Профильная комиссия Министерст
здравоохранения Российской Федерации
специальности "Инфекционные болезни"
ноября 2018 г.

Согласованы

Научным советом Министер
Здравоохранения Российской Федер
_____ 201_ г.

Оглавление

Ключевые слова	3
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация	7
2. Диагностика	12
3. Лечение.....	24
4. Реабилитация и диспансерное наблюдение	30
5. Профилактика	31
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	31
Критерии оценки качества медицинской помощи	36
Список литературы.....	40
Приложение А1. Состав рабочей группы	59
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	60
Приложение А3. Связанные документы	61
Приложение Б. Алгоритм ведения пациента	64
Приложение В. Информация для пациента	65
Приложение Г1. Критерии токсичности	67
Приложение Г2. Оценка степени тяжести цирроза печени по шкале Child-Pugh	72
Приложение Г3. Стадии фиброза печени по шкалам KNOVELL, ISHAK, METAVIR	57
Приложение Г4. Схемы ПБТ.....	58

Ключевые слова

- Хронический вирусный гепатит С
- ХВГС
- Антитела
- Аспартатаминотрансфераза
- АсАТ
- Аланинаминотрансфераза
- АлАТ
- Интерлейкин 28В
- РНК-содержащий вирус
- Фиброз печени
- Цирроз печени
- Портальная гипертензия

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
 ИП – ингибиторы протеазы
 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
 HCVAb – 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 (для интерферонсодержащего режима противовирусной терапии).

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.

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 (для интерферонсодержащего режима противовирусной терапии).

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).

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 *Hepacivirus*.

ВГС является РНК-содержащим вирусом, обладает высокой генетической вариабельностью, соответствующей быстрой замещаемости нуклеотидов. В результате чего образуется большое число различных 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 субтипов [2, 3, 4]. Генотипы и субтипы 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 субтипов чаще встречается 1в, чем 1а, что аналогично европейской популяции, а также – 3а. Генотипы 4 – 6 практически не встречаются в популяции пациентов 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 вирус устойчив к нагреванию до 50°C, полная его

инактивация 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 мультивариантная, непрерывно продолжающаяся изменчивость вируса, которая позволяет 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].

В патогенезе поражения печени и других органов при HCV-инфекции является прямое цитопатическое действие вируса и вызванные им иммунологические реакции, обуславливающие не только повреждение печени, но и других органов и тканей. Концепция системных поражений при ХВГС впервые была сформулирована в 1981 году профессором Апросиной З.Г. Возможна репликация вируса за пределами печени, а именно в тканях лимфоидного и нелимфоидного происхождения. Размножение вируса в иммуно-компетентных клетках (лимфоцитах) приводит к нарушению их иммунологической функции. 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 альфа-антитрипсина коррелирует со степенью фиброза). Среди факторов хозяина, влияющих на исход и течение ВГС-инфекции, имеет значение возраст в момент инфицирования, злоупотребления алкоголем, коинфицирование 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 передачи возбудителя – гемоконтактный, который реализуется естественными и искусственными путями. 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].

ХВГС преобладает в этиологической структуре впервые зарегистрированных случаев ХВГ. В период 1999- 2017гг. его доля возросла с 54,8 до 77,97 %. За последнее десятилетие, начиная с 2008 года, заболеваемость ХВГС снизилась на 11,4 % и составила в 2017 году 34,63 на 100 тыс. населения [24, 25]. Число зарегистрированных случаев и заболеваемость ХВГС на территории РФ составило в 2016г. – 52909 и в 2017г. – 50791. Таким образом, кумулятивное число случаев ежегодно увеличивается, составив в 2017г. 614195 [24, 25].

1.4 Кодирование по МКБ-10

V18.2 – Хронический вирусный гепатит С

1.5 Классификация

1.5.1 По стадиям:

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

1.5.2. По генотипу ВГС:

1. Генотип 1

Генотип 1a

Генотип 1 b

2. Генотип 2

3. Генотип 3

4. Генотип 4

5. Генотип 5

6. Генотип 6

1.6 Клиническая картина

ХВГС характеризуется наличием вирусемии при полном или почти полном отсутствии клинической симптоматики. Скрытая инфекция может продолжаться на протяжении десятилетий. В течение этого периода инфицированные лица в своем большинстве считают себя здоровыми, единственной жалобой может быть незначительная тяжесть в правом подреберье, которая возникает при нарушении режима питания и физических нагрузках. При объективном исследовании выявляется нерезко выраженное увеличение печени с уплотнением ее консистенции. Спленомегалия чаще всего определяется только при УЗИ. Активность трансаминаз может быть, как постоянно высокая, так и в пределах референсных значений. В некоторых случаях отмечается периодическое повышение АЛТ, что в определенной мере характеризует «волнообразность» течения. В крови обнаруживаются анти-HCVcore, анти-HCVns, РНК HCV. Нормальный уровень активности АЛТ не свидетельствует об отсутствии изменений в печени, а пациенты не могут рассматриваться как «здоровые носители». В 30-50% случаев у них может быть диагностирован цирроз печени (ЦП) [1].

В целом, ЦП развивается у 25–35% больных ХВГС. Вероятность его развития составляет 7,3% в год (5,1–9,5%). ЦП в течение многих лет остается компенсированным и в ряде случаев не распознается. У многих больных ХВГС-цирроз первично диагностируется по данным гистологического исследования биоптатов печени. Темпы декомпенсации цирроза составляют 5,5% в год. Вероятность развития в течение года синдрома портальной гипертензии у больных с компенсированным циррозом составляет 3,6%, печеночной энцефалопатии – 0,4%, ГКЦ (гепатоцеллюлярная карцинома) – 1,5% [2, 3, 4].

Независимо от варианта развития течение ХВГС-цирроза бывает непрерывно прогрессирующим и медленно прогрессирующим с периодами длительной ремиссии. Часто в начальной стадии компенсированного ЦП отмечаются лишь метеоризм, боль и чувство тяжести в верхней половине живота, похудание, астенизация, снижение работоспособности. При осмотре выявляют увеличение печени с ее уплотнением и умеренную спленомегалию. Однако у 20% больных в начальной стадии ЦП протекает латентно, и его обнаруживают, как правило, случайно во время профилактического осмотра или обследования по поводу другого заболевания, причем только морфологически или эквивалентными методиками (ультразвуковая эластометрия и др.). У

5–7% больных ХВГС в цирротической стадии развивается ГЦК. Риск ее развития при отсутствии цирроза составляет 0,1% в год. ГЦК, ассоциированная с ХВГС, характеризуется медленным прогрессированием и мультифокальным характером поражения печени [4, 5].

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

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

Уровень GPP

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

Уровень GPP

- Рекомендуется 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 GPP

2.2 Физикальное обследование

На этапах постановки диагноза, обследования перед стартом противовирусной терапии (ПВТ), во время ее проведения, диспансерного наблюдения:

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

Уровень GPP

- Рекомендуется проведение пальпации живота с определением размеров (увеличение или уменьшение) и консистенции печени и селезенки, выполнение аускультации легких [8, 26].

Уровень GPP

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

Уровень GPP

2.3 Лабораторная диагностика

На этапе скрининга

Рекомендуется скрининговое обследование на ВГС следующим группам населения:

- Рекомендуется скрининговое обследование беременных женщин (в I и III триместрах беременности) для исключения инфицирования ВГС [27,31 33]

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей (при подозрении на инфицирование ВГС и в течение 6 месяцев после переливания компонентов крови) [28,30]

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 3)

- Персонал медицинских организаций (при приеме на работу и далее 1 раз в год, дополнительно – по показаниям) [27,29]

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

- Пациенты центров и отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечнососудистой и легочной хирургии, гематологии (при поступлении и необходимости по клиническим и эпидемиологическим показаниям) [32,33]

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

- 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)[34, 39]

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

- Опекаемые и персонал учреждений с круглосуточным пребыванием детей или взрослых (при поступлении и далее не реже 1 раза в год, дополнительно – по показаниям) [27,29]

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

- 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) [43,45]

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

- 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; татуаж) [39,40,41,44]

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1в)

- Лица, находящиеся в местах лишения свободы (при поступлении в учреждение, дополнительно – по показаниям) [35,36,37,38]

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2а)

- Доноры крови (ее компонентов), органов и тканей, спермы (при каждой донации или каждом взятии донорского материала) [28,30].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 3)

- 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) [27,31]

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

- Пациенты с иммунодефицитом (пациенты с онкологическими заболеваниями, пациенты на гемодиализе, пациенты на лечении иммунодепрессантами и др.) [27, 43, 45]

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2)

- Пациенты, имеющие заболевание печени неясной этиологии (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования) [8,26]

Уровень Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 4)

На этапе постановки диагноза:

- Рекомендуется проведение клинического анализа крови с определением лейкоцитарной формулы и СОЭ для выявления косвенных признаков хронической вирусной инфекции [8, 26].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется проведение клинического анализа крови у пациентов с ХВГС в цирротической стадии с определением количества тромбоцитов для выявления косвенных признаков кровотечения и анемии

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 4)

- Пациентам с ХВГС рекомендуется проведение биохимического анализа крови: общий билирубин и его фракции, аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), холестерин, мочевины, креатинин, протеинограмма; определение протромбинового индекса (ПТИ) для определения степени нарушений функций печени [8, 26].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 4)

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 определяют ПТИ.

- Рекомендуется определение антигена core ВГС [41, 46,47].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Пациентам с наличием антител к ВГС рекомендуется 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 для определения необходимости проведения ПВТ и схемы [49, 51,52].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1)

- Рекомендуется пациентам с ХВГС с выраженным фиброзом печени определить уровень альфа-фетопротеина для своевременной диагностики ГЦК [62, 63, 64,66].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1)

Комментарий: Риск развития ГЦК на стадии цирроза составляет приблизительно 1–5% в год. Вероятность летального исхода в течение первого года после постановки диагноза у пациентов с ГЦК составляет 33 %.

На этапе обследования перед стартом противовирусной терапии:

- Пациентам с ХВГС при назначении ПВТ содержащий интерфероны рекомендуется определять антитела к пероксидазе, гладким мышцам, микросомальным антигенам печени и почек, антинуклеарные антитела для профилактики развития серьезных аутоиммунных реакций [68, 69].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: проводится для выявления противопоказаний к проведению ПВТ с использованием препаратов интерферона.

- Пациентам с ХВГС рекомендуется дополнительно определить полиморфизм гена IL28B для прогнозирования эффективности ПВТ с использованием интерферона [70 – 78]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: проводится при планировании ПВТ с использованием препаратов интерферона для прогнозирования эффективности противовирусной терапии. Высокую эффективность интерферонсодержащего режима ПВТ можно ожидать у пациентов со следующим профилем: *rs12979860 CC, rs8099917 TT и rs12980275 AA*.

- Рекомендуется дополнительно определять показатели функции щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный тироксин) [8, 26, 70].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 4)

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

На этапе обследования во время проведения ПВТ:

- Пациентам с ХВГС после двух, четырех недель ПВТ, а в дальнейшем каждые четыре недели лечения рекомендуется проведение клинического анализа крови с определением лейкоцитарной формулы [8, 26].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень убедительности доказательств – 4)

Комментарий: выполняется для динамического контроля безопасности проводимой терапии, выявления снижения активности косвенных признаков хронической вирусной

инфекции (лимфоцитоз, ускоренная СОЭ, гиперспленизма (лейко- и тромбоцитопения), нормализации содержания эритроцитов и гемоглобина. При развитии нежелательных явлений по показаниям лабораторные исследования выполняются чаще.

Пациентам с ХВГС после двух, четырех недель ПВТ, а в дальнейшем каждые четыре недели лечения рекомендуется проведение биохимического анализа крови: общий билирубин и его фракции, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, холестерин, мочевины, креатинин, протеинограмма; определение ПТИ для своевременного диагностирования нежелательных явлений [8, 26].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *выполняется для динамического контроля эффективности и безопасности терапии (уменьшение выраженности синдромов цитолиза и холестаза, улучшение синтетической функции печени). Протеинограмма выполняется при наличии цирроза печени. При развитии нежелательных явлений по показаниям лабораторные исследования выполняются чаще.*

- Рекомендуется при проведении ПВТ с использованием интерферонов каждые двенадцать недель терапии определить антитела к пероксидазе, гладким мышцам, микросомальным антигенам печени и почек, а также антинуклеарные антитела [8, 26, 68, 69].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *проводится для выявления нежелательных явлений. При наличии показана консультация врача-гастроэнтеролога. При развитии нежелательных явлений по показаниям лабораторные исследования выполняются чаще.*

- Рекомендуется при проведении ПВТ с использованием интерферонов каждые двенадцать недель терапии определять показатели функции щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный тироксин) [8, 26, 70].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *проводится для выявления нежелательных явлений. При наличии отклонений показателей от нормальных значений рекомендована консультация эндокринолога и решение вопроса о необходимости медикаментозной коррекции. При развитии нежелательных явлений по показаниям лабораторные исследования выполняются чаще.*

- Рекомендуется регулярное выполнение молекулярно-биологического исследования ВГС с целью контроля эффективности терапии [52, 54].

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):

- Рекомендуется проведение клинического анализа крови с определением лейкоцитарной формулы [8, 26].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень убедительности доказательств – 4)

Комментарий: выполняется для выявления снижения активности косвенных признаков хронической вирусной инфекции (лимфоцитоз, ускоренная СОЭ, гиперспленизма (лейко- и тромбоцитопения), нормализации содержания эритроцитов и гемоглобина.

- Рекомендуется проведение биохимического анализа крови: общий билирубин и его фракции, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, холестерин, мочевины, креатинин, протеинограмма; определение ПТИ [8, 26].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: выполняется для динамического контроля эффективности проведенной терапии (уменьшение выраженности синдромов цитолиза и холестаза, улучшение синтетической функции печени). Протеинограмма выполняется при наличии цирроза печени.

- Рекомендуется выполнение молекулярно-биологического исследования ВГС: РНК ВГС (качественный тест) [3, 6, 8, 41, 42, 49 – 54].

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

- Рекомендуется дополнительно определить антитела к пероксидазе, гладким мышцам, микросомальным антигенам печени и почек, а также антинуклеарные антитела [8, 26, 68, 69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: проводится при проведении ПВТ с использованием препаратов интерферона для выявления нежелательных явлений. При наличии показана консультация врача-гастроэнтеролога.

- Рекомендуется дополнительно определять показатели функции щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный тироксин) [8, 26, 70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: проводится при проведении ПВТ с использованием препаратов интерферона для выявления нежелательных явлений. При наличии отклонений показателей от нормальных значений рекомендована консультация эндокринолога и решение вопроса о необходимости медикаментозной коррекции.

На этапе патогенетической терапии:

- Рекомендуется проведение клинического анализа крови с определением лейкоцитарной формулы [8, 26].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: выполняется для динамического контроля эффективности проводимой терапии, выявления снижения активности косвенных признаков хронической вирусной инфекции (лимфоцитоз, ускоренная СОЭ, гиперспленизма (лейко- и тромбоцитопения), нормализации содержания эритроцитов и гемоглобина.

- Рекомендуется проведение биохимического анализа крови: общий билирубин и его фракции, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, холестерин, мочевины, креатинин, протеинограмма; определение ПТИ [8, 26].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: выполняется для динамического контроля эффективности патогенетической терапии (уменьшение выраженности синдромов цитолиза и холестаза, улучшение синтетической функции печени).

На этапе диспансерного наблюдения:

- Рекомендуется 2 раза в год проведение клинического анализа крови с определением лейкоцитарной формулы [8, 26].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень убедительности доказательств – 4)

Комментарии: выполняется для динамического контроля косвенных признаков хронической вирусной инфекции (лимфоцитоз, СОЭ), гиперспленизма (лейко- и тромбоцитопения), содержания эритроцитов и гемоглобина.

- Рекомендуется 2 раза в год проведение общего анализа мочи [8, 26].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: выполняется для выявления изменения содержания билирубина и уробиноидов.

- Рекомендуется 2 раза в год проведение биохимического анализа крови: общий билирубин и его фракции, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, холестерин, мочевины, креатинин, протеинограмма; определение ПТИ [8, 26].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: выполняется для динамического контроля выраженности синдромов цитолиза и холестаза, нарушения синтетической функции печени.

- Рекомендуется 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, 41, 42, 49 – 54].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется 1 раз в год определять уровень альфа-фетопroteина [61, 62].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Риск развития ГЦК на стадии цирроза составляет приблизительно 1–5% в год. Вероятность смертельного исхода в течение первого года после постановки диагноза у пациентов с ГЦК составляет 33%.

2.4 Инструментальная диагностика

На этапе постановки диагноза:

- Всем пациентам с подозрением на ХВГС рекомендуется выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства для проведения дифференциальной диагностики заболеваний печени [82, 83].

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

Комментарий: *УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства проводится для диагностики гепатоцеллюлярной карциномы, выявления 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*

- Рекомендуется всем пациентам с ХВГС выполнение пункционной биопсии печени (ПБП) или неинвазивной диагностики фиброза печени (транзиторная ультразвуковая эластометрия, динамическая эластография УЗ-сдвиговой волны, компрессионная (статическая) эластография в режиме реального времени, исследование активности воспаления в ткани печени и фиброза на основе комплекса сывороточных биомаркеров) [84 – 93].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1)

Комментарии: *ПБП позволяет оценить локализацию и распространенность фибротического процесса и некровоспалительных изменений. 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 за рубежом и в России доказана диагностическая точность эластометрии (эластографии) и лабораторных тестов крови по определению активности воспаления в ткани печени и фиброза на основе комплекса сывороточных биомаркеров в неинвазивной оценке стадий фиброза печени. Комбинация эластометрии (эластографии) и лабораторных тестов повышает точность оценки стадии фиброза.*

- Всем пациентам с ХВГС с подозрением на цирроз печени рекомендуется выполнение фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) [94].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Эндоскопический осмотр выполняется для диагностики степени варикозного расширения вен пищевода, а также 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.*

- Всем пациентам с ХВГС с подозрением на цирроз печени рекомендуется проведение компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости в нативном режиме и с контрастным усилением для выявления очагового образования печени [65, 67, 95 – 97].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *КТ/МРТ с контрастным усилением обладает высокой информативностью при выявлении небольших новообразований.*

На этапе патогенетической терапии:

- Рекомендуется выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства [82, 83].

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

Комментарий: *УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства проводится для оценки эффективности патогенетической терапии.*

- Рекомендуется пациентам с ХВГС цирротической стадии выполнение ФГДС [94].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: *ФГДС проводится для оценки эффективности патогенетической терапии.*

На этапе диспансерного наблюдения

- Рекомендуется выполнение УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства 1 раз в год [67, 79 – 83].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства проводится для диагностики гепатоцеллюлярной карциномы, выявления динамики в увеличении и изменении структуры печени, увеличении селезенки, увеличении диаметра сосудов, наличии жидкости в брюшной полости (асцита),

- Рекомендуется выполнение неинвазивной диагностики фиброза печени (транзиторная ультразвуковая эластометрия, динамическая эластография УЗ-сдвиговой волны, компрессионная (статическая) эластография в режиме реального времени, исследование активности воспаления в ткани печени и фиброза на основе комплекса сывороточных биомаркеров) 1 раз в год [84,85, 89, 90, 91, 92,93].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1)

Комментарий: выполняется для динамической оценки изменения степени выраженности фибротических изменений ткани печени.

- Рекомендуется выполнение ФГДС 1 раз в год [94].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: выполняется для диагностики портальной гипертензии, динамической оценки изменения степени выраженности варикозного расширения вен пищевода.

- Рекомендуется проведение КТ или МРТ органов брюшной полости в нативном режиме и с контрастным усилением при подозрении на очаговое образование печени [95 – 97].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: выполняется для раннего выявления гепатоцеллюлярной карциномы.

2.5 Иная диагностика

На этапе обследования перед проведением противовирусной терапии:

- Рекомендуются консультации смежных специалистов – эндокринолога, офтальмолога, психиатра, гастроэнтеролога при наличии показаний при планировании ПВТ с использованием интерферонов [8, 26].

2.6 Дифференциальная диагностика представлена в Приложении Г4.

3. Лечение

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

- степень выраженности фиброза печени;
- молекулярно-генетическая характеристика ВГС;
- возраст больного;
- наличие и характер осложнений;
- доступность и возможность выполнения лечения в соответствии с

необходимым видом оказания медицинской помощи.

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Этиотропная (противовирусная) терапия

Показания к началу ПВТ:

- Рекомендуется всем пациентам ХВГС с компенсированными функциями печени проведение ПВТ [98, 99]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *пациентам с выраженным фиброзом (F3 – F4 по шкале METAVIR) необходимо безотлагательное начало ПВТ. У пациентов с менее тяжелыми поражениями возможен индивидуальный подход к показаниям и срокам терапии.*

Противопоказания к терапии, содержащей интерферон и рибавирин [98, 99]:

- Пациентам с декомпенсированным циррозом 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;
- Злокачественные новообразования;

- Активное употребление наркотиков или злоупотребление алкоголем (пациенты, активно принимающие наркотики или злоупотребляющие алкоголем, должны сначала пройти соответствующий курс лечения).

Режимы ПВТ

- Рекомендуется пациентам, инфицированным ВГС 1 генотипа, ранее не получавшим лечения, без цирроза печени, при наличии предикторов вирусологического ответа назначение ПВТ в двойном интерферонсодержащем режиме в сочетании с рибавирином [98 – 103]. **См. Приложение Г5.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Рекомендуется 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, назначение ПВТ в тройном интерферонсодержащем режиме в сочетании с рибавирином и препаратами прямого противовирусного действия [104 – 110]. **См. Приложение Г5**

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 4)

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется пациентам, инфицированным ВГС 1 генотипа, ранее не получавшим лечение или не ответившим на предшествующую терапию интерферонсодержащими схемами, независимо от наличия цирроза печени, назначение ПВТ в безинтерфероновом режиме [111 - 126]. **См. Приложение Г5.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется пациентам, инфицированным ВГС 2 генотипа, ранее не получавшим лечения или не ответившим на предшествующую терапию, без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени, назначение ПВТ в интерферонсодержащем или безинтерфероновом режиме [101 – 103, 109, 110, 112, 118 – 120, 124, 126 – 129]. **См. Приложение Г5.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется пациентам, инфицированным ВГС 3 генотипа, ранее не получавшим лечения или не ответившим на предшествующую терапию, без цирроза печени или с

компенсированным циррозом печени, назначение ПВТ в интерферонсодержащем или безинтерфероновом режиме [101 – 103, 109, 110, 115, 118, 119, 122, 123, 126, 127 – 129]. **См. Приложение Г5.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется пациентам, инфицированным ВГС 4 генотипа, ранее не получавшим лечения или не ответившим на предшествующую терапию, без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени, назначение ПВТ в интерферонсодержащем или безинтерфероновом режиме [101 – 103, 109, 118, 119, 124, 126]. **См. Приложение Г5.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется пациентам, инфицированным ВГС 5 генотипа, ранее не получавшим лечения или не ответившим на предшествующую терапию, без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени, назначение ПВТ в интерферонсодержащем или безинтерфероновом режиме [101 – 103, 109, 118, 119, 124, 126]. **См. Приложение Г5.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется пациентам, инфицированным ВГС 6 генотипа, ранее не получавшим лечения или не ответившим на предшествующую терапию, без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени, назначение ПВТ в интерферонсодержащем или безинтерфероновом режиме [101 – 103, 109, 118, 119, 124, 126]. **См. Приложение Г5.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 4)

- Не рекомендуется проведение ПВТ пациентам с декомпенсированным заболеванием печени.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 4)

3.1.2 Патогенетическая терапия

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

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 при наличии синдрома холестаза назначение адеметионина**[130 – 132].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *в первые две недели в/в струйно в дозе 800–1600 мг ежедневно с последующим переходом на пероральный прием по 2–4 таблетки в день.*

- Рекомендуется назначение глицирризиновой кислоты+фосфолипидов** при отсутствии клинических и лабораторных признаков холестаза [133 – 136].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *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.*

- Рекомендуется назначение орнитина при развитии энцефалопатии [137 – 139].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *до 8 ампул в сутки, предварительно растворив в 1000 мл инфузионного раствора; максимальная скорость внутривенного введения – 5 г./час. В последующем возможен переход на пероральный прием по 5 г. гранулята внутрь, предварительно растворив в 200 мл воды (суточная доза 15 г.).*

- Рекомендуется назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты** при продолжительной гипербилирубинемии, симптомах холестаза [136, 140].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *по 500 – 1000 мг/сутки (на ночь) внутрь в комбинации с парентеральным введением адеметионина.*

- Рекомендуется внутривенное введение комбинированного препарата, содержащего Инозин+Меглюмин+Метионин+Никотинамид+Янтарная кислота** [141 – 144].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: по 400 – 800 мл/сутки в течение 3 – 12 дней.

- Рекомендуется пациентам с циррозом печени при развитии бактериальных осложнений назначение антибактериальных препаратов с учетом чувствительности выделенных микроорганизмов.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: для эмпирической антибактериальной терапии рекомендованы следующие группы антибактериальных препаратов: цефалоспорины III – IV поколений, фторхинолоны III – IV поколений, полусинтетические рифамицины.

- Пациента с декомпенсированным циррозом печени рекомендуется назначать калийсберегающие диуретики при проведении длительной диуретической терапии [145 – 147].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: калийсберегающего диуретик (антагонист альдостерона) аспиронолактон**, 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 или торасемид 5 – 20 мг/сутки.

3.1.3 Симптоматическая терапия

- Рекомендуется пациентам с ХВГС, получающим терапию интерфероном при развитии гриппоподобного синдрома назначение жаропонижающих средств.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется пациентам с ХВГС, получающим терапию с использованием рибавирина при развитии гемолитической анемии снижение дозы препарата и/или введение препаратов эритропоэтина [148 – 153].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: доза рибавирина снижается до 600 мг в сутки при уровне гемоглобина 100 г/л. 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.

- Рекомендуется пациентам с ХВГС, получающих терапию с использованием интерферона при развитии интерферон-индуцированной лейкопении снижение дозы интерферона и/или назначение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов [151 – 154].

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-2b: 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).

- Рекомендуется при развитии интерферон-индуцированной тромбоцитопении снижение дозы интерферона и/или назначение колониестимулирующих факторов [151 – 153, 155 – 158].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

3.2 Хирургическое лечение

- Рекомендуется при наличии стойких признаков декомпенсации функции печени проведение трансплантации печени [159 – 163].

Уровень достоверности рекомендации А (уровень убедительности доказательств – 4)

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

- Рекомендуется при наличии варикозного расширения вен пищевода рассмотреть возможность выполнения их эндоскопического лигирования или склерозирования [164 – 173].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

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

- **Рекомендуется при наличии рефрактерного асцита выполнение лапароцентеза [163].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендуется при наличии выраженной портальной гипертензии рассмотреть возможность выполнения трансюгулярного внутрипеченочного порто-системного шунтирования (TIPS) [174 – 179].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

4. Реабилитация и диспансерное наблюдение

4.1 Реабилитация

Для пациентов с ХВГС специализированные реабилитационные мероприятия не разработаны

4.2 Диспансерное ведение

- Рекомендуется пациентам с ХВГС обязательное диспансерное наблюдение у врача-инфекциониста в медицинской организации по месту жительства или в территориальном специализированном центре [180].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется 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 [180].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 4)

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.

5. Профилактика

5.1 Профилактика

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

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Пациентом с ХВГС рекомендуется проведение вакцинации против вирусов гепатита А и В для предотвращения микст-инфицирования
- Рекомендуется активное выявление источников инфекции (обследование лиц, подверженных повышенному риску инфицирования и/или имеющие особую эпидемиологическую значимость) [8, 26, 180]. (см. Скрининг)

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется 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, 180].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется лечение больных острыми и хроническими формами вирусного гепатита С, направленное на полную эрадикацию возбудителя [8, 180 – 182].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Ко-инфекция ВГС/ВИЧ [183 – 190].

Течение ХВГС у ВИЧ-инфицированных, зависит от степени выраженности иммунодефицита, обусловленного ВИЧ, снижение которого ускоряет прогрессирование ХВГС. Вероятность развития тяжелого поражения печени особенно высока при снижении лимфоцитов CD4 менее 200/мкл. Прогрессирование заболевания отмечается у больных с числом лимфоцитов CD4 менее 100/мкл. Прогрессирование, связанное с поражением печени, обусловлено повышением концентрации вируса в крови (в 2 – 8 раз), на фоне выраженного иммунодефицита. Ко-инфекция ВИЧ и ВГС приводит к увеличению частоты развития осложнений, а также связанной с этими заболеваниями смертности. Антиретровирусная терапия ко-инфицированных ВИЧ и ХВГС больных ассоциирована с возможным риском нарушения функций печени, как в следствии гепатотоксичности, так и из-за прогрессирования HCV-инфекции.

Принципы терапии 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:

- При планировании интерферон содержащей ПВТ – меньшую эффективность лечения ХВГС при низком количестве CD4+ -лимфоцитов;
- Потенциальную гепатотоксичность некоторых антиретровирусных препаратов (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), ингибиторы протеазы (ИП);
- При планировании схем ПВТ, включающих препараты с прямым противовирусным действием – межлекарственные взаимодействия антиретровирусных препаратов с препаратами, применяемыми для лечения ХВГС.

Если планируется назначение интерферон-содержащих схем ПВТ, то следует учитывать, что при количестве CD4+-лимфоцитов > 500 клеток/мкл необходимо начинать лечение ХВГС, а после его завершения, по показаниям, начать АРВТ. При количестве CD4+-лимфоцитов от 350 до 500 клеток/мкл рекомендуется начать АРВТ с последующим присоединением через несколько недель терапию 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 цепэгинтерферона 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 НИОТ ВИЧ (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 ИП 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 пациентов.

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. Преимущества новых схем ПВТ заключаются в пероральном приеме, хорошем профиле переносимости, более короткой продолжительности лечения, отсутствии необходимости ориентироваться на иммунный статус больного (концентрацию CD 4 лимфоцитов).

Все схемы противовирусной терапии на основе препаратов с прямым противовирусным действием требуют учета межлекарственных взаимодействий.

Наиболее удобным способом оценки межлекарственных взаимодействий является использование открытого интернет ресурса – <http://www.hep-druginteractions.org>.

Коинфекция ВГС и ВГВ [191 – 193].

Лечение больных хроническим микст-гепатитом В+С проводится в соответствии с действующими рекомендациями по лечению моноинфекции ХГВ или ХГС, в зависимости от наличия и выраженности репликации первого или второго вируса. В большинстве случаев, у пациентов с хроническим микст гепатитом В+С репликация ВГВ подавлена или находится в пределах значений, соответствующих фазе иммунного контроля хронической HBV-инфекции.

Риск реактивации HBV-инфекции на фоне ПВТ ХВГС возможен и трудно предсказуем. В этой связи требуется тщательный мониторинг репликативной активности ВГВ и активности сывороточных аминотрансфераз (1 раз в 3 месяца).

При диагностировании скрытого течения гепатита В (отсутствие HBsAg, наличие ДНК HBV в крови) для исключения рисков реактивации HBV-инфекции показано назначение аналогов нуклеоз(т)идов.

ПВТ ХВГС у больных с ХБП [194 – 198].

- Больным ХВГС и ХБП, в том числе находящимся на гемодиализе, скорость клубочковой фильтрации у которых менее 30 мл/мин/1,73 м², проведение ПВТ показано. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1).

- Больным ХВГС и скоростью клубочковой фильтрации более 30 мл/мин/1,73 м² назначаются стандартные безинтерфероновые схемы ПВТ с учетом генотипа ВГС, наличия опыта предыдущей терапии и цирроза печени (софосбувир и даклатасвир или софосбувир и рибавирин для всех генотипов ВГС, паритапревир, ритоновир, дасабувир, омбитасвир, а также софосбувир и симепревир для больных ХГС (Гт1)). Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –1).

- Больным ХВГС и скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² ПВТ проводится только в специализированных медицинских центрах, имеющих опыт лечения таких пациентов.

Возможно назначение в стандартных дозировках софосбувира и даклатасвира для всех генотипов ВГС.

паритапревира, ритоновира, дасабувира, омбитасвира для пациентов с генотипом 1 ВГС. При ухудшении показателей функции почек ПВТ должна быть немедленно прекращена

Соотношение рисков и пользы ПВТ больных ХГС и тяжелым течением ХБП оценивается индивидуально, а решении о начале ПВТ принимается консилиумом (нефролог, инфекционист, при необходимости другие специалисты).

6.4 Трансплантация печени [199 - 209].

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,

Рекомендуется назначение безинтерфероновых схем ПВТ в течение 12 или 24 недель в комбинации с рибавирином:

- продолжительность лечения пациентов с нормальной функцией печени комбинацией дасабувир 500 мг/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.
- продолжительность лечения комбинацией глекапревир + пибрентасвир составляет минимум 12 недель.

ПВТ ХВГС у больных после трансплантации органов (кроме печени) [210, 211].

- ПВТ препаратами с прямым противовирусным действием показана всем больных в посттрансплантационном периоде, у которых продолжительность жизни прогнозируется более чем 1 год.

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

- ПВТ подбирается с учетом потенциальных межлекарственных взаимодействий между иммуносупрессантами и противовирусными препаратами (наиболее удобным способом оценки межлекарственных взаимодействий является использование открытого интернет ресурса).

- ПВТ назначается в соответствии с настоящими рекомендациями. Препаратами выбора являются софосбувир и даклатасвир, обладающие противовирусной активностью в отношении всех генотипов ВГС и потенциально не вступающие в межлекарственные взаимодействия с большинством иммуносупрессоров.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
---	-------------------	-------------------------------------	-------------------------------------

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
Этап постановки диагноза			
1	Выполнен клинический анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы; общий анализ мочи; биохимический анализ крови: общий билирубин и его фракции, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, холестерин, мочевины, креатинин; протеинограмма; ПТИ	-	GPP
2	Выполнено определение антител к антигенам ВГС: ВГС IgG (при положительном результате – определение антител к индивидуальным белкам ВГС: core, NS3, NS4, NS5)	1	A
3	Выполнено молекулярно-биологическое и молекулярно-генетическое исследование ВГС: РНК ВГС (качественный тест), РНК ВГС (количественный тест – при положительном результате качественного теста и планируемой ПБТ), генотип ВГС (при планируемой ПБТ)	1	A
4	Выполнено УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства	2	A
5	Выполнена ПБП или неинвазивная диагностика фиброза печени (эластометрия, ФиброТест, ФиброМетр)	1	A
6	Выполнена ФГДС	3	B
7	Выполнено КТ или МРТ 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 ПБТ			
1	Выполнено исследование аутоантител ядерных, к гладким мышцам, митохондриям, растворимому печеночному липопротеиду, митохондриям печени и почек, (ANA, AMA, ASMA, SLP, LKM, ANCA) при планировании ПБТ с использованием интерферонов	4	C
2	Выполнено исследование полиморфизма гена IL28B при планировании ПБТ с использованием интерферонов (ВГС 1 генотипа)	2	B
3	Выполнено исследование функции щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный тироксин) при планировании ПБТ с использованием интерферонов	4	C
4	Выполнено определение показаний и противопоказаний к проведению ПБТ	1	A
5	Выполнен выбор оптимального режима ПБТ	1	A
Этап проведения ПБТ			
1	После двух недель ПБТ выполнен клинический анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы; биохимический анализ крови: общий билирубин, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, креатинин, альбумин, ПТИ.	-	GPP
2	Через четыре недели ПБТ и в дальнейшем каждые четыре недели лечения выполнены клинический		GPP

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
	анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы; общий анализ мочи; биохимический анализ крови: общий билирубин и его фракции, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, мочевины, креатинина; протеинограмма (при наличии цирроза печени); ПТИ; при развитии нежелательных явлений – по показаниям		
3	Каждые двенадцать недель ПВТ в интерферонсодержащем режиме определены антинуклеарные антитела, выполнен контроль функции щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный тироксин); при развитии нежелательных явлений – по показаниям	4	C
4	Выполнено регулярное молекулярно-биологическое исследование ВГС с целью контроля эффективности терапии: при проведении ПВТ с использованием препаратов интерферона через 4, 12, 24 недели от начала лечения и на момент окончания терапии; при проведении ПВТ в безинтерфероновом режиме – на момент окончания терапии	4	C
5	Выполнена оценка нежелательных явлений при проведении ПВТ	1	A
6	Проведена коррекция нежелательных явлений при проведении ПВТ	1	A
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; общий анализ мочи; биохимический анализ крови: общий билирубин и его фракции, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, холестерин, мочевины, креатинина; протеинограмм; ПТИ	-	GPP
2	Выполнено молекулярно-биологическое исследование ВГС: РНК ВГС (качественный тест)	1	A
3	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; общий анализ мочи; биохимический анализ крови: общий билирубин и его фракции, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, холестерин, мочевины, креатинина; протеинограмм; ПТИ	-	GPP
2	Выполнено УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства	2	A
3	Выполнена ФГДС	3	B
4	Выполнено лигирование варикозно расширенных вен пищевода.	1	A
5	Назначена патогенетическая и симптоматическая терапия	4	C
Этап диспансерного наблюдения			

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнен клинический анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы; общий анализ мочи; биохимический анализ крови: общий билирубин и его фракции, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, холестерин, мочевины, креатинин; протеинограмма; ПТИ (2 раза в год)	4	A
2	Выполнено молекулярно-биологическое исследование ВГС: РНК ВГС (качественный тест), РНК ВГС (количественный тест – при положительном результате качественного теста и планируемой ПВТ) (2 раза в год)	1	A
3	Выполнено определение альфа-фетопroteина (1 раз в год)	1	A
4	Выполнено УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (1 раз в год)	2	A
5	Выполнена неинвазивная диагностика фиброза печени (эластометрия, ФиброТест, ФиброМетр) (1 раз в год)	1	A
6	Выполнена ФГДС (1 раз в год)	3	B
7	Выполнена КТ или МРТ органов брюшной полости в нативном режиме и с контрастным усилением при подозрении на очаговое образование печени (1 раз в год)	3	B
8	Назначена патогенетическая и симптоматическая терапия	4	C

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 Т., 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'Elios 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 CXCR5-положительных лимфоцитов периферической крови больных хроническим гепатитом С. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 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. Heptonstall 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. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Вертикальная трансмиссия вируса гепатита С: систематический обзор и мета-анализ. Clin Infect Dis. 2014;59(6):765–773.
28. Saxena R, Thakur V, Sood B, Guptan RC, Gururaja S, Sarin SK. Связанный с переливанием крови гепатит в третичном лечебно- диагностическом центре в Индии. Проспективное исследование. Vox Sang. 1999;77(1):6–10.
29. Marx MA, Murugavel KG, Sivaram S, et al. The association of health-care use and hepatitis C virus infection in a random sample of urban slum community residents in southern India. Am J Trop Med Hyg. 2003;68(2):258–62.
30. Saxena R, Thakur V, Sood B, Guptan RC, Gururaja S, Sarin SK. Transfusion-associated hepatitis in a tertiary referral hospital in India. A prospective study. Vox Sang. 1999;77(1):6–10.
31. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2014;59(6):765–73.
32. Sun J1, Yu R, Zhu B, Wu J, Larsen S, Zhao W. Hepatitis C infection and related factors in hemodialysis patients in china: systematic review and meta-analysis. Ren Fail. 2009;31(7):610-620.
33. Di Napoli A, Pezzotti P, Di Lallo D, Petrosillo N, Trivelloni C, Di Giulio S, Lazio Dialysis Registry: Epidemiology of hepatitis C virus among long-term dialysis patients: A 9-year study in an Italian region. Am J Kidney Dis 2006 .- № 48 – P. 629 – 637
34. Xia X1, Luo J, Bai J, Yu R. Epidemiology of hepatitis C virus infection among injection drug users in China: systematic review and meta-analysis. Public Health. 2008;122(10):990-1003.
35. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, и соав. Глобальная эпидемиология гепатита В и гепатита С у потребителей инъекционных наркотиков: результаты систематических обзоров. Lancet. 2011;378(9791):571–583.

36. Babudieri S, Longo B, Sarmati L, et al. Correlates of HIV, HBV, and HCV infections in a prison inmate population: results from a multicentre study in Italy. *J Med Virol.* 2005 – №76(3) – P.311-317.
37. Roux P, Sagaon-Teyssier L, Lions C, Fugon L, Verger P, Carrieri MP. HCV seropositivity in inmates and in the general population: an averaging approach to establish priority prevention interventions. *BMJ Open.* 2014 – V19 – №4(10): e005694.
38. Zampino R, Coppola N, Sagnelli C, Di Caprio G, Sagnelli E. Hepatitis C virus infection and prisoners: epidemiology, outcome and treatment. *World J Hepatol* 2015; №7- P. 2323-2330
39. Scheinmann R, Hagan H, Lelutiu-Weinberger C и соав. Использование инъекционных наркотиков и гепатит С: систематический обзор. *Drug Alcohol Depend.* 2007;89(1):1–12.
40. Price H, Gilson R, Mercey D, et al. Hepatitis C in men who have sex with men in London – a community survey. *HIV Med.* 2013;14(9):578–580.
41. Tohme RA, Holmberg S. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology.* 2010;52(4):1497–1505.
42. D'Oliveira A, Voirin N, Allard R, et al. Prevalence and sexual risk of hepatitis C virus infection when human immunodeficiency virus was acquired through sexual intercourse among patients of the Lyon University Hospitals, France, 1992–2002. *J Viral Hepat.* 2005;12(3):330–332.
- 43 Scheinmann R, Hagan H, Lelutiu-Weinberger C, et al. Non-injection drug use and hepatitis C virus: a systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 2007;89(1):1–12.
44. Jafari S, Copes R, Baharlou S, Etminan M, Buxton J. Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2010;14(11): E928–E940.
45. Karmochkine M, Carrat F, Dos Santos O, Cacoub P, Raguin G. A case–control study of risk factors for hepatitis C infection in patients with unexplained routes of infection. *J Viral Hepat.* 2006;13(11):775–782.
46. 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.
47. Kamili S., Drobeniuc J., Araujo A.C. et al. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis.* 2012;55: S43–S48.

- 48 Овчинникова О.В., Сиротинская Е.К., Окунева Е.А. Анализ спектра антител к вирусу гепатита С у пациентов ФБУ "1477 ВМКГ флота " по опыту работы лаборатории инфекционной иммунологии. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2012. Т. 47-48. № 1-2. С. 237-241.
- 49 Кудрявцева Е.Н., Ястребова О.Н., Растегаева А.И., и др. О проблеме верификации результатов скрининговых исследований по определению антител к вирусу гепатита С. Альманах клинической медицины. 2011. № 24. С. 53-59.
50. Мицура В.М., Воропаев Е.В., Жаворонок С.В., и др. Клиническая апробация иммуноферментной тест-системы, подтверждающей выявление антител к вирусу гепатита С. Проблемы здоровья и экологии. 2007. № 2 (12). С. 51-56.
51. Smith BD, Yartel AK, Krauskopf K, et al. Hepatitis C virus antibody positivity and predictors among previously undiagnosed adult primary care outpatients: cross-sectional analysis of a multisite retrospective cohort study. Clin Infect Dis. 2015;60(8):1145–1152.
52. Rein DB, Wagner LD, Brown KA, et al. Current practices of hepatitis C antibody testing and follow-up evaluation in primary care settings: a retrospective study of four large, primary care service centers. Hepatology. 2012;56:1094A.
53. Takaki A, Wiese M, Maertens G, Depla E, Seifert U, Liebetrau A, et al. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. Nat Med 2000;6:578–582.
54. 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.
- 55 Momose H, Matsuoka S, Murayama A, et al. Evaluation of in vitro screening and diagnostic kits for hepatitis C virus infection. J Clin Virol. 2018;105:97-102.
- 51.-56 Rongey CA, Kanwal F, Hoang T, Gifford AL, Asch SM. Viral RNA testing in hepatitis C antibody-positive veterans. Am J Prev Med. 2009;36(3):235–238.
57. Terrault NA, Pawlotsky JM, McHutchison J, et al. Clinical utility of viral load measurements in individuals with chronic hepatitis C infection on antiviral therapy. J Viral Hepat 2005;12:465–472.
58. Ticehurst JR, Hamzeh FM, Thomas DL. Factors affecting serum concentrations of hepatitis C virus (HCV) RNA in HCV genotype 1-infected patients with chronic hepatitis. J Clin Microbiol 2007;45:2426–2433.

59. Chapko MK, Dufour DR, Hatia RI, Drobeniuc J, Ward JW, Teo CG. Costeffectiveness of strategies for testing current hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2015;62:1396–1404.
60. 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.
61. 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.
62. Gebo KA, Chander G, Jenckes MW, et al. Screening tests for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a systemic review. *Hepatology* 2002;36:S84–92.
63. Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systemic review and critical analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:46–50.
64. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol* 2005;43:434–441.
65. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417–422.
66. Vibert E., Azoulay D., Hoti E. et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006 – № 101 (3) – P. 575-580
67. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101(3):513–523.
68. Narciso-Schiavon J. L., Freire F. C. F., Suarez M. M., et. Al. Antinuclear antibody positivity in patients with chronic hepatitis C: clinically relevant or an epiphenomenon? *Eur J. Gastroenterol Hepatol*, 2009, V21 ISSN. - P. 1473-5687.
69. Yang DH, Ho LJ, Lai JH. Useful biomarkers for assessment of hepatitis C virus infection-associated autoimmune disorders. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 2962-2970.
70. Manns M.P., Wedemeyer H., Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut.* 2006;55:P.1350–1359.

71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Huang CI, Huang CF, Yeh M, et al. Role of IL-28B genetic variants in HCV-related liver disease severity in patients with different viral genotypes. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(10):e9782
75. Alborzi A, Hashempour T, Moayedi F. Role of serum level and genetic variation of IL-28B in interferon responsiveness and advanced liver disease in chronic hepatitis C patients. *Med Microbiol Immunol*. 2017 Apr;206(2):165-174.
76. Ea R, Aa G, Ag ES, Ma A. Study of Interleukin 28B rs12979860 and rs8099917 Polymorphisms and T-helper 1 Response in Hepatitis C Virus Patients. *Egypt J Immunol*. 2015;22(2):57-68.
77. Olmedo DB, Cader SA, Porto LC. IFN- λ gene polymorphisms as predictive factors in chronic hepatitis C treatment-naïve patients without access to protease inhibitors. *J Med Virol*. 2015;87(10):1702-1715.
78. Jiménez-Sousa MA, Fernández-Rodríguez A, Guzmán-Fulgencio M, et al. Meta-analysis: implications of interleukin-28B polymorphisms in spontaneous and treatment-related clearance for patients with hepatitis C. *BMC Med*. 2013;11:6.
79. 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.
80. Карпова Р.В., Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В. Ультразвуковая диагностика диффузных заболеваний печени. *Медицинская визуализация*. 2013;2: С. 104-111.
81. Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, et al. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127: S108–12.
82. Singal A, Volk ML, Waljee A, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:37–47.

83. Rapaccini GL, Pompili M, Caturelli E, et al. Hepatocellular carcinomas <2 cm in diameter complicating cirrhosis: ultrasound and clinical features in 153 consecutive patients. *Liver Int* 2004;24:124–130.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24(2):289–293.
90. Tsochatzis EA, Crossan C, Longworth L, et al. Cost-effectiveness of noninvasive liver fibrosis tests for treatment decisions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2014;60(3):832–843.
91. Zhang W, Wang L, Wang L, et al. Liver stiffness measurement, better than APRI, Fibroindex, Fib-4, and NBI gastroscopy, predicts portal hypertension in patients with cirrhosis. *Cell Biochem Biophys*. 2015;71(2):865-873.
92. Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol*. 2012;56(3):696-703.
93. Chen T, Wong R, Wong P, et al. Occult cirrhosis diagnosed by transient elastography is a frequent and under-monitored clinical entity. *Liver Int*. 2015;35(10):2285-2293.
94. 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.

95. Кулюшина Е.А. Синдромальный подход в лучевой диагностике цирроза печени. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2009;6: С.10 – 16.
96. 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.
97. Teefey SA, Hildeboldt CC, Dehdashti F, et al. Detection of primary hepatic malignancy in liver transplant candidates: prospective comparison of CT, MR imaging, US, and PET. Radiology 2003;226:533–542.
98. 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.
99. 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.
100. Nouredin 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.

106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. Lawitz E., Lalezari J.P., Hassanein T. et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for noncirrhotic, treatment-naïve 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.
111. Junior HP, Bricks G, Grandi G, Senise JF, Filho AC. Sofosbuvir in combination with daclatasvir or simeprevir for 12 weeks in non-cirrhotic subjects chronically infected with hepatitis C virus genotype 1: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Jun 12. pii: S1198-743X(18)30466-X.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;384:P.1756–1765.

117. 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.
118. Jensen D.M., O’Leary J.G., Pockros P.J. et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: real world experience in a diverse, longitudinal observational cohort. *Hepatology*. 2014;60:219A.
119. 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.
120. Xavier Forns, Samuel S Lee, Joaquin Valdes, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2017 Published Online August 14, 2017
121. Gane E., Lawitz E., Pugatch D. Glecaprevir and Pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *J. New Engl Med* 377;15 nejm.org October 12, 2017
122. Gane E, Poordad F, Wang S. High efficacy of ABT-493 and ABT-530 treatment in patients with HCV genotype 1 or 3. Infection and compensated cirrhosis. *J.Gastroenterology* 2016;151:651–659
123. Zeuzem S., Foster G.R., S. Wang, Glecaprevir–Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infectio. *N Engl J Med* 2018;378:354-69.
124. Asselah T, Kowdley K.V., Zadeikis N. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2018;16:417–426
125. Fred Poordad, Franco Felizarta, Armen Asatryan Glecaprevir and Pibrentasvir for 12 Weeks for Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Prior Direct-Acting Antiviral Treatment *HEPATOLOGY*, VOL. 66, NO. 2, 2017
126. Paul Y. Kwo1,, Fred Poordad, Armen Asatryan. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1–6 without cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 263–271.
127. 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.
128. 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.

129. 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.
130. 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.
131. Жданов К.В., Гусев Д.А., Рязанов А.Н. Адеметионин в терапии хронического вирусного гепатита С. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2009. № 2. С. 24-29.
132. Митин М.С. Применение адеметионина (гептрал) для терапии астеновегетативного синдрома у больных хроническим вирусным гепатитом С. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* 2014. Т. 26. № 11 (182). С. 68-71.
133. Маевская М. В. Предварительные результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования PHG-M3/P01-09 «ОРИОН» по применению препарата «Фосфоглив» в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2011; 21(4): С.52-5 35.
134. Буеверов А.О. Глицирризиновая кислота: патогенетическая терапия хронического гепатита с у особых групп пациентов. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2014. № 4. С. 3-8.
135. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Богомолов П.О., и др. Результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования ОРИОН: оценка эффективности отечественных препаратов альтевир и фосфоглив в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2012. Т. 22. № 6. С. 27-37.
136. Tsubota A, Kumada H, Arase Y, et al. Combined ursodeoxycholic acid and glycyrrhizin therapy for chronic hepatitis C virus infection: a randomized controlled trial in 170 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(10):1077-83.
137. Агеева Е.А., Алексеенко С.А. Применение пероральной формы L-орнитин-L-аспартата (Lola) при гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. *Эффективная фармакотерапия.* 2017. № 16. С. 6-8.

138. Печенка А.М., Глей А.И., Мирошниченко И.А. L-орнитин и L-аспартат в лечении печеночной энцефалопатии. От прошлого к будущему. Клиническая инфектология и паразитология. 2016. № 2 (17). С. 190-211.
139. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Уварова О.В., Мациевич М.В. Гипераммониемия у пациентов с заболеванием печени на доцирротической стадии: возможно ли это? (предварительные результаты исследования "СМАРТ РАДАР"). Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013. № 5. С. 3-8.
140. Chen W, Liu J, Gluud C. Bile acids for viral hepatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(4):CD003181
141. Баранова И.П., Зыкова О.А., Краснова Л.И., Романцов М.Г., Никольская М.В., Афтаева Л.Н. Ремаксол в коррекции нежелательных явлений противовирусной терапии хронического гепатита С. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013. Т. 76. № 11. С. 44-46.
142. Стельмах В.В., Козлов В.К., Иванова В.Ф., Самусенко И.А. Эффективность инфузионного гепатотропного препарата Ремаксол в патогенетической терапии хронических вирусных гепатитов на цирротической стадии. Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 8. С. 67-72.
143. Гридчик И.Е., Курдяков А.В., Матвеев А.И. Опыт применения гепатопротектора Ремаксол в лечении цирроза печени. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78. № 12. С. 11-14.
144. Сологуб Т.В., Горячева Л.Г., Суханов Д.С., Романцов М.Г., Антонова Т.В., Яковлев А.А., Радченко В.Г., Шульдяков А.А., Речник В.Н., Суздальцев Е.В., Эсауленко Е.В., Максимов С.Л., Баранова И.П., Коваленко А.Л. Изучение фармакотерапевтической эффективности, безопасности с оценкой риска неблагоприятных исходов включения Ремаксолола в терапию хронических поражений печени (по материалам многоцентровых рандомизированных клинических исследований). Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2009. № 2. С. 116-124.
145. Singh HJ, Singh S, Chander R, Charan S. Comparative study of spironolactone and eplerenone in management of ascites in cirrhosis liver. J Assoc Physicians India. 2016 Jan;64(1):48.
146. Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites.

- Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology*. 1983;84(5 Pt 1):961-8.
147. Santos J, Planas R, Pardo A, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol*. 2003;39(2):187-92.
 148. 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.
 - 149.. 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.
 150. 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.
 151. Fried M.W. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*. 2002;36(5 Suppl 1):S237–244.
 152. 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.
 153. 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.
 154. 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.
 155. Afdhal NH, Dusheiko GM, Giannini EG, et al. Eltrombopag increases platelet numbers in thrombocytopenic patients with HCV infection and cirrhosis, allowing for effective antiviral therapy. *Gastroenterology*. 2014 Feb;146(2):442-52.
 156. McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2227-36.
 157. Burness CB. Eltrombopag: a review of its use in the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic hepatitis C. *Drugs*. 2014;74(16):1961-1971.

158. Mihăilă RG, Cipăian RC. Eltrombopag in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2014;20(35):12517-21.
159. 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.
160. 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.
161. 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.
162. 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.
163. Singhal S, Baikati KK, Jabbour II, Anand S. Management of refractory ascites. *Am J Ther*. 2012;19(2):121-32
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. Lin LL, D SM, Fu Y et al. Combination therapy versus pharmacotherapy, endoscopic variceal ligation, or the transjugular intrahepatic portosystemic shunt alone in the secondary prevention of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials., *Oncotarget*. 2017 May 24;8(34):57399-57408.
168. Dai YP, Gao Q. A prognostic analysis of cirrhotic esophageal variceal bleeding treated with standardized endoscopic therapy. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2017;25(3):195-199.

169. Ali SM, Wu S, Xu H, et al. A Prospective Study of Endoscopic Injection Sclerotherapy and Endoscopic Variceal Ligation in the Treatment of Esophageal Varices. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2017;27(4):333-341
170. Dai C, Liu WX, Jiang M, et al. Endoscopic variceal ligation compared with endoscopic injection sclerotherapy for treatment of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(8):2534-41.
171. Svoboda P, Kantorová I, Ochmann J, et al. A prospective randomized controlled trial of sclerotherapy vs ligation in the prophylactic treatment of high-risk esophageal varices. *Surg Endosc*. 1999;13(6):580-4.
172. Ríos Castellanos E, Seron P, Gisbert JP, Bonfill Cosp X. Endoscopic injection of cyanoacrylate glue versus other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD010180.
173. Triantos C, Kalafateli M. Endoscopic treatment of esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(36):13015-26.
174. Fagiuoli S, Bruno R, Debernardi Venon W et al. Consensus conference on TIPS management: Techniques, indications, contraindications. AISF TIPS Special Conference. *Dig Liver Dis*. 2017 Feb;49(2):121-137.
175. Holster IL, Tjwa ET, Moelker A, et al. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy + β -blocker for prevention of variceal rebleeding. *Hepatology*. 2016;63(2):581-9
176. Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, et al. Prevention of Rebleeding From Esophageal Varices in Patients With Cirrhosis Receiving Small-Diameter Stents Versus Hemodynamically Controlled Medical Therapy. *Gastroenterology*. 2015;149(3):660-8.
177. Xue H, Zhang M, Pang JX, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs endoscopic therapy in preventing variceal rebleeding. *World J Gastroenterol*. 2012;18(48):7341-7.
178. Sahagun G, Benner KG, Saxon R, et al. Outcome of 100 patients after transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal hemorrhage. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(9):1444-52.
179. Khan S, Tudur Smith C, Williamson P, Sutton R. Portosystemic shunts versus endoscopic therapy for variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD000553.

180. 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.
181. 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.
182. 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.
183. 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.
184. Lacombe K., Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut* 2012;61(Suppl 1):i47-i58.
185. 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.
186. 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.
187. 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
188. 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
189. 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.
190. 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.
191. Caccamo G, Saffioti F, Raimondo G. Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 28;20(40):14559-67.

192. De Monte A, Courjon J, Anty R et al Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. *Clin Virol*. 2016 May;78:27-30.
193. Wang C, Ji D, Chen J, Shao Q et al. Hepatitis due to Reactivation of Hepatitis B Virus in Endemic Areas Among Patients With Hepatitis C Treated With Direct-acting Antiviral Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jan;15(1):132-136.
194. Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Meta-analysis: interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1071–1081.
195. Liu CH, Liang CC, Liu CJ, Tsai HB, Hung PH, Hsu SJ, et al. Pegylated interferon alpha-2a plus low-dose ribavirin for the retreatment of dialysis chronic hepatitis C patients who relapsed from prior interferon monotherapy. *Gut* 2009;58:314–316.
196. Saxena V, Koraishy FM, Sise ME, Lim JK, Schmidt M, Chung RT, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int* 2016;36:807–816.
197. Bhamidimarri KR, Czul F, Peyton A, Levy C, Hernandez M, Jeffers L, et al. Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of hepatitis C in patients with end stage renal disease. *J Hepatol* 2015;63:763–765.
198. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, et al. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology* 2016;150:1590–1598.
199. 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.
200. 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.
201. 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.
202. 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.

203. 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.
204. 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.
205. 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.
206. 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.
207. 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.
- 208.. 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.
209. 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.
210. Kamar N, Marion O, Rostaing L, Cointault O, Ribes D, Lavayssiere L, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-based antiviral therapy to treat hepatitis C virus infection after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2016;16: 1474–1479.
211. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rossetti V, Carrinola R, Colombo M. Sofosbuvir based regimens for the treatment of hepatitis C virus in patients who underwent lung transplant: case series and review of the literature. *Liver Int.* 2016 Nov;36(11):1585-1589.

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **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;
2. **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;
3. **Малинникова Е.Ю.** д.м.н., доцент, заведующая кафедрой вирусологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
4. **Жданов К.В.**, д.м.н., профессор, член- корр. РАН, начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Федерального государственного бюджетного военного

- образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации;
5. **Козлов К.В.**, д.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации;
 6. **Городин В.Н.** д.м.н., профессор. Главный врач ГБУЗ "Специализированная клиническая инфекционная больница", заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии факультета повышения квалификации и профессиональной подготовки специалистов ФГБУ ВО Кубанского государственного медицинского университета;
 7. **Кожевникова Г.М.** д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Российского университета дружбы народов;
 8. **Михайлов М.И.**, д.м.н., профессор, член- корр. РАН, заведующий лабораторией вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова Российской академии медицинских наук

Все члены рабочей группы являются членами Национального общества инфекционистов («НОИ»)

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория клинических рекомендаций:

1. Врач-инфекционист;
2. Врач-терапевт;
3. Врач-трансплантолог;
4. Врач-хирург;
5. Врач общей практики;
6. 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
А	Основана на клинических исследованиях хорошего качества, по своей тематике непосредственно применимых к данной специфической рекомендации, включающих по меньшей мере одно РКИ
В	Основана на результатах клинических исследований хорошего дизайна, но без рандомизации
С	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.

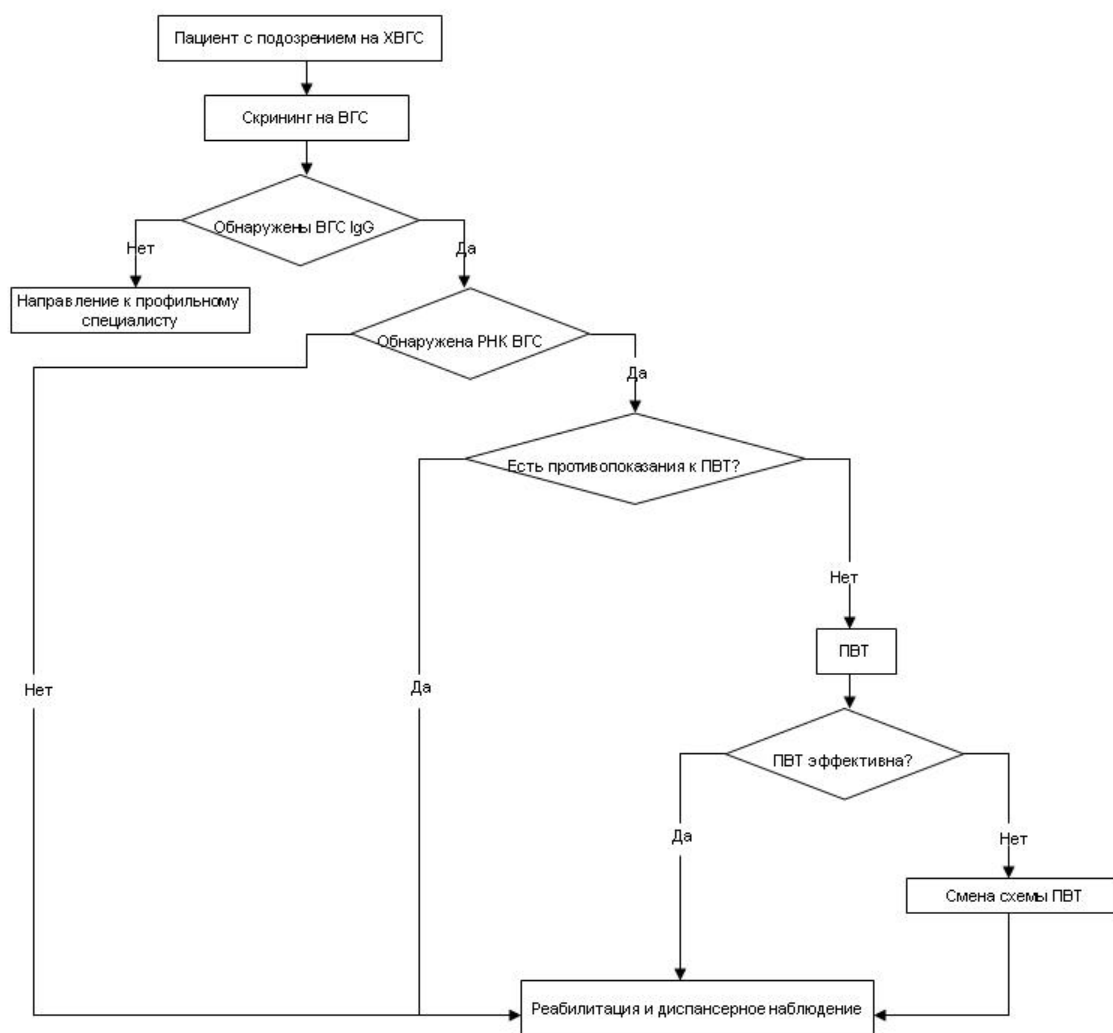
Первичная врачебная медико-санитарная помощь осуществляется врачом-терапевтом участковым, врачом общей практики (семейным врачом) в амбулаторных условиях.

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.

Приложение Б. Алгоритм ведения пациента



Приложение В. Информация для пациента

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 позволяет излечить заболевание, не влияя 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, настраиваясь 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 Г1. Критерии токсичности

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)	$300 - 400/\text{мм}^3$	$200 - 299/\text{мм}^3$	$100 - 199/\text{мм}^3$	$< 100/\text{мм}^3$
Гемоглобин (для ВИЧ-негативных пациентов)	$100 - 109 \text{ г/л}$ или любое снижение $25 - 34 \text{ г/л}$	$90 - 99 \text{ г/л}$ или любое снижение $35 - 44 \text{ г/л}$	$70 - 89 \text{ г/л}$ или любое снижение $\geq 45 \text{ г/л}$	$< 70 \text{ г/л}$
Тромбоциты	$100,000 \times 10^9 - 124,999 \times 10^9/\text{л}$	$50,000 \times 10^9 - 99,999 \times 10^9/\text{л}$	$25,000 \times 10^9 - 49,999 \times 10^9/\text{л}$	$< 25,000 \times 10^9/\text{л}$
Общий билирубин	$1,1 - 1,5 \times \text{ВГН}$	$1,6 - 2,5 \times \text{ВГН}$	$2,6 - 5,0 \times \text{ВГН}$	$> 5,0 \times \text{ВГН}$
АлАТ	$1,25 - 2,5 \times \text{ВГН}$	$2,6 - 5,0 \times \text{ВГН}$	$5,1 - 10,0 \times \text{ВГН}$	$> 10,0 \times \text{ВГН}$
АсАТ	$1,5 - 2,5 \times \text{ВГН}$	$2,6 - 5,0 \times \text{ВГН}$	$5,1 - 10,0 \times \text{ВГН}$	$> 10,0 \times \text{ВГН}$
Щелочная фосфатаза	$1,25 - 2,5 \times \text{ВГН}$	$2,6 - 5,0 \times \text{ВГН}$	$5,1 - 10,0 \times \text{ВГН}$	$> 10,0 \times \text{ВГН}$
Альбумин	$30 \text{ г/л} - < \text{НГН}$	$20 - 29 \text{ г/л}$	$< 20 \text{ г/л}$	Не применимо
Креатинин	$1,1 - 1,3 \times \text{ВГН}^\dagger$	$1,4 - 1,8 \times \text{ВГН}$	$1,9 - 3,4 \times \text{ВГН}$	$\geq 3,5 \times \text{ВГН}$
Глюкоза (натощак)	$6,44 - 8,88 \text{ ммоль/л}$	$8,89 - 13,88 \text{ ммоль/л}$	$13,89 - 27,75 \text{ ммоль/л}$	$> 27,75 \text{ ммоль/л}$
Амилаза	$1,1 - 1,5 \times \text{ВГН}$	$1,6 - 2,0 \times \text{ВГН}$	$2,1 - 5,0 \times \text{ВГН}$	$> 5,0 \times \text{ВГН}$
МНО	$1,1 - 1,5 \times \text{ВГН}$	$1,6 - 2,0 \times \text{ВГН}$	$2,1 - 3,0 \times \text{ВГН}$	$> 3,0 \times \text{ВГН}$

*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 поддается 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 A (Child A): 5 – 6 баллов

класс B (Child B): 7 – 9 баллов

класс C (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, %
A	5–6	100	85
B	7–9	81	57
C	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. Дифференциальный диагноз ХВГС у взрослых с хроническими гепатитами другой
этиологии**

Перечень критериев диагностики	ХВГС	ХВГВ	ХВГВ с дельта- агентом	Первичный билиарный холангит и цирроз	Первичный склерозиру- ющий холангит	Аутоиммунный гепатит	Токсический гепатит (алкоголь, парацетамол, др. лекарственные препараты)
Температура	Не характерна	Не характерна	Не характерна	Не характерна	Не характерна	Не характерна	Не характерна
Синдром интоксикации	Не выражен	Не выражен	Не выражен	Не выражен	Не выражен	Не выражен	Не выражен
Изменения со стороны кожных покровов	Возможен синдром желтухи (редко)	Возможен синдром желтухи (часто при реактивации)	Возможен синдром желтухи (часто при реактивации HBV, протекает с рецидивами)	Синдром желтухи на стадии цирроза	Синдром желтухи на стадии цирроза	Синдром желтухи на стадии цирроза	Синдром желтухи на фоне интоксикации (острой и хронической)
Поражения других органов	Комплекс внепеченочных	Комплекс внепеченочных	Комплекс внепеченочных	Возможен аутоиммунный	Возможен аутоиммунный	Возможен аутоиммунный	Не характерны

и систем	проявлений (поражение почек, суставов, слюнных желез и др.)	проявлений (поражение почек, суставов, слюнных желез и др.)	проявлений (поражение почек, суставов, слюнных желез и др.)	синдром (аутоиммунное поражение щитовидной железы, почек и др.)	синдром (аутоиммунное поражение щитовидной железы, почек и др.)	синдром (аутоиммунное поражение щитовидной железы, почек и др.)	
Печеночная недостаточность	Острая и хроническая	Острая и хроническая	Острая и хроническая	Острая и хроническая	Острая и хроническая	Острая и хроническая	Возможна, но быстро обратима
Гепатомегалия	Зависит от степени выраженности фиброза	Зависит от степени выраженности фиброза	Зависит от степени выраженности фиброза	Зависит от степени выраженности фиброза	Зависит от степени выраженности фиброза	Зависит от степени выраженности фиброза	Характерна
Спленомегалия	Зависит от степени выраженности фиброза	Зависит от степени выраженности фиброза	Зависит от степени выраженности фиброза	Не характерна	Не характерна	Не характерна	Не характерна
Серологические маркеры	HCVAb	HBsAg HBcAb Ig G, при реактивации Ig M	HBsAg Анти-HDV	AMA > 1:40 ANA – «+»	ANA, SMA, p- ANCA - «+»	ANA, SMA, ALKM, ALC 1-3 - «+»	Отсутствуют

Изменения общего анализа крови	Возможна тромбоцитопения, лейкопения	Возможна тромбоцитопения, лейкопения	Возможна тромбоцитопения, лейкопения	Не специфичны	Не специфичны	Не специфичны	Без изменений
ПЦР	РНК ВГС	ДНК ВГВ	РНК ВГД	-	-	-	-
АлАТ/АсАТ	До 10N	До 10N	До 10N	Около 5N	Около 5N	Около 5N	5N и более, обычно быстро снижается
Другие особенности	-	-	-	Повышение ГГТП и ЩФ более 5N, повышение концентрации IgM	Повышение ГГТП и ЩФ более 5N, повышение концентрации IgM	Повышение ГГТП и ЩФ более 5N	-

Приложение Г 5. Схемы ПВТ

Пациентам, инфицированным ВГС 1 генотипа	
- ранее не получавшим лечения, без цирроза печени, при наличии предикторов вирусологического ответа	<i>Интерферонсодержащий режим</i> пэгинтерферон альфа-2а** 180 мкг 1 раз в неделю п/к в течение 48 недель, или

	<p>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.</p> <p>Предикторы вирусологического ответа:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Вариант полиморфизма гена IL28B (генотип CC rs12979860) ○ Вирусная нагрузка менее 400000 МЕ/мл; ○ Женский пол; ○ Возраст моложе 40 лет; ○ Европейская раса; ○ Вес менее 75 кг; ○ Отсутствие резистентности к инсулину; ○ Повышенная активность аминотрансфераз; ○ Отсутствие выраженного фиброза или цирроза по данным морфологического исследования печени.
<p>- ранее не получавшим лечения и не имеющим предикторов вирусологического ответа или не ответившим на предшествующую двойную интерферонсодержащую терапию, без цирроза печени</p>	<p><i>Интерферонсодержащий режим</i></p> <p>Схема 1</p> <p>пэгинтерферон альфа-2a** 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).</p> <p>или</p> <p>пэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 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).</p> <p>или</p> <p>цепэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 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).</p>

	<p>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).</p> <p>и симепревир** 150 мг/сутки (1 капсула в сутки) во время еды независимо от типа пищи в течение первых 12 недель.</p> <p>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 в течение 24 недель, или цепэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к в течение 24 недель, и рибавирин** 15 мг/кг/сутки в два приема (утром и вечером) в процессе приема пищи в течение 24 недель,</p> <p>и нарлапревир 200мг/сутки + ритонавир 100 мг/сутки во время еды в течение первых 12 недель.</p> <p>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 в течение 24 недель, или цепэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к в течение 24 недель, и рибавирин** 15 мг/кг/сутки в два приема (утром и вечером) в процессе приема пищи в течение 24 недель,</p> <p>и даклатасвир 60 мг/сутки независимо от приема пищи в течение 24 недель</p>
--	---

	<p>и асунапревир 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 12 недель, или пэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к в течение 12 недель, или цепэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к в 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.</p>
<p>- ранее не получавшим лечение или не ответившим на предшествующую терапию интерферонсодержащими схемами, без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени</p>	<p><i>Безинтерфероновый режим</i> Схема 1 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 ранее не получавших лечение пациентов, инфицированных ВГС 1b генотипа со стадиями фиброза F0-F2 длительность терапии 8 недель без включения рибавирина; для пациентов, инфицированных ВГС 1b, ранее получавших лечение на основе ИФН, а также для всех (первичных или получавших ранее ИФН пациентов) со стадиями фиброза F3-F4 – 12 недель без включения рибавирина); Схема 2 даклатасвир 60 мг/сутки и асунапревир 200 мг/сутки независимо от приема пищи в течение 24 недель (для</p>

	<p>пациентов, инфицированных ВГС 1b генотипа);</p> <p>Схема 3 даклатасвир 60 мг/сутки и софосбувир 400 мг/сутки независимо от приема пищи в течение 12 недель (для пациентов без цирроза печени);</p> <p>Схема 4 даклатасвир 60 мг/сутки и софосбувир 400 мг/сутки и рибавирин 15мг/кг/сутки во время приема пищи в течение 12 недель (для пациентов, инфицированных ВГС 1a генотипа с опытом предыдущего лечения и/или компенсированным циррозом печени);</p> <p>Схема 5 симепревир** 150 мг/сутки и софосбувир 400мг/сутки во время еды в течение 12 недель;</p> <p>Схема 6 софосбувир 400мг/сутки и 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>Схема 7 глекапревир + пибрентасвир три таблетки внутрь, один раз в сутки во время еды в течение 8 недель – для пациентов без цирроза печени, 12 недель – для пациентов с компенсированным циррозом печени.</p>
	<p>Схема 8 гразопревир + элбасвир одна таблетка внутрь, один раз в сутки вне зависимости от</p>

	<p>приема пищи в течение 12 недель – для пациентов с 1b генотипом ВГС без выраженного фиброза</p> <p>Схема 9</p> <p>даклатасвир 60 мг/сутки</p> <p>и</p> <p>нарлапревир 200 мг/сутки+ ритонавир 100 мг/сутки во время еды в течение 12 недель – для пациентов без цирроза печени</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><i>1. Интерферонсодержащий режим</i></p> <p>пэгинтерферон альфа-2а** 180 мкг 1 раз в неделю п/к в течение 24 недель,</p> <p>или</p> <p>пэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к в течение 24 недель,</p> <p>или</p> <p>цепэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к в течение 24 недель,</p> <p>и</p> <p>рибавирин** 15 мг/кг/сутки в два приема (утром и вечером) в процессе приема пищи в течение 24 недель.</p> <p><i>2. Безинтерфероновый режим</i></p> <p>Схема 1</p> <p>софосбувир 400мг/сутки</p> <p>и</p> <p>рибавирин** 15 мг/кг/сутки во время еды в течение 12 недель.</p> <p>Схема 2</p> <p>даклатасвир 60 мг/сутки</p> <p>и</p> <p>софосбувир 400 мг/сутки независимо от приема пищи в течение 12 недель (для пациентов без цирроза печени);</p> <p>Схема 3</p> <p>даклатасвир 60 мг/сутки</p> <p>и</p>

	<p>софосбувир 400 мг/сутки и рибавирин 15мг/кг/сутки независимо от приема пищи в течение 12 – 24 недель (для пациентов с циррозом печени);</p> <p>Схема 4 глекапревир + пибрентасвир три таблетки внутрь, один раз в сутки во время еды в течение 8 недель – для всех первичных или получавших ранее ПэгИФН+РБВ±СОФ пациентов без цирроза печени, 12 недель – для всех первичных или получавших ранее ПэгИФН+РБВ±СОФ пациентов с компенсированным циррозом печени.</p>
Пациентам, инфицированным ВГС 3 генотипа	
- ранее не получавшим лечения без цирроза печени	<p><i>1. Интерферонсодержащий режим</i></p> <p>Схема 1 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 в течение 24 недель, или цепэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к в течение 24 недель, и рибавирин** 15 мг/кг/сутки в два приема (утром и вечером) в процессе приема пищи в течение 24 недель.</p> <p>Схема 2 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 в течение 12 недель, или цепэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к в 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</p>

<p>- ранее не получавшим лечения или не ответившим на предшествующую терапию, без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени</p>	<p><i>1. Интерферонсодержащий режим</i> Схема 1 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 в течение 12 недель, или цепэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к в 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</p> <p><i>2. Безинтерфероновый режим</i> Схема 1 даклатасвир 60 мг/сутки и софосбувир 400 мг/сутки независимо от приема пищи в течение 12 недель (для пациентов без цирроза печени);</p> <p>Схема 2 даклатасвир 60 мг/сутки и софосбувир 400 мг/сутки и рибавирин 15мг/кг/сутки во время приема пищи в течение 24 недель (для пациентов с циррозом печени); -</p> <p>Схема 3 софосбувир 400мг/сутки и рибавирин** 15 мг/кг/сутки во время еды в течение 24 недель;</p>
---	--

	<p>Схема 4 глекапревир + пибрентасвир три таблетки внутрь, один раз в сутки во время еды в течение 8 недель – для всех первичных пациентов без цирроза печени, 12 недель – для всех первичных пациентов с компенсированным циррозом печени; 16 недель – для пациентов с любой стадией фиброза, включая компенсированный цирроз, ранее получавших ПэгИФН+РБВ±СОФ</p> <p>Схема 5 гразопревир + элбасвир одна таблетка внутрь, один раз в сутки вне зависимости от приема пищи в течение 12 недель</p> <p>и софосбувир 400мг/сутки независимо от приема пищи (для пациентов, ранее не получавшие терапию)</p>
Пациентам, инфицированным ВГС 4 генотипа	
<p>- ранее не получавшим лечения или не ответившим на предшествующую терапию, без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени</p>	<p><i>1. Интерферонсодержащий режим</i></p> <p>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).</p> <p>или пэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 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).</p> <p>или цепэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 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).</p> <p>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,</p>

	<p>включая пациентов с циррозом печени).</p> <p>и</p> <p>симепревир** 150 мг/сутки (1 капсула в сутки) во время еды независимо от типа пищи в течение первых 12 недель.</p> <p>Схема 2</p> <p>пэгинтерферон альфа-2а** 180 мкг 1 раз в неделю п/к в течение 12 недель,</p> <p>или</p> <p>пэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к в течение 12 недель,</p> <p>или</p> <p>цепэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к в течение 12 недель,</p> <p>и</p> <p>рибавирин** 15 мг/кг/сутки в два приема (утром и вечером) в процессе приема пищи в течение 12 недель,</p> <p>и</p> <p>софосбувир 400мг/сутки (1 таблетка) во время еды в течение 12 недель.</p> <p><i>2. Безинтерфероновый режим</i></p> <p>Схема 1</p> <p>даклатасвир 60 мг/сутки</p> <p>и</p> <p>софосбувир 400 мг/сутки независимо от приема пищи в течение 12 недель (для пациентов без цирроза печени);</p> <p>Схема 2</p> <p>даклатасвир 60 мг/сутки</p> <p>и</p> <p>софосбувир 400 мг/сутки</p> <p>и</p> <p>рибавирин 15мг/кг/сутки во время приема пищи в течение 12 недель (для пациентов с циррозом печени, класс А по Чайлд-Пью);</p> <p>Схема 3</p> <p>даклатасвир 60 мг/сутки</p>
--	---

	<p>и софосбувир 400 мг/сутки</p> <p>и рибавирин 15мг/кг/сутки независимо от приема пищи в течение 24 недель (для пациентов с циррозом печени, класс С по Чайлд-Пью);</p> <p>Схема 4 софосбувир 400мг/сутки</p> <p>и 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>Схема 5 симепревир** 150 мг/сутки</p> <p>и софосбувир 400мг/сутки во время еды в течение 12 недель (для пациентов без цирроза печени);</p> <p>Схема 6 симепревир** 150 мг/сутки</p> <p>и софосбувир 400мг/сутки во время еды в течение 24 недель (для пациентов с циррозом печени);</p> <p>Схема 7 симепревир** 150 мг/сутки</p> <p>и софосбувир 400мг/сутки во время еды</p> <p>и рибавирин 15мг/кг/сутки во время приема пищи в течение 12 недель (для пациентов с циррозом печени)</p> <p>Схема 8 глекапревир + пибрентасвир три таблетки внутрь, один раз в сутки во время еды в течение 8 недель - для всех первичных или получавших ранее ПэгИФН+РБВ±СОФ</p>
--	--

	пациентов без цирроза печени, 12 недель – для всех первичных или получавших ранее ПэгИФН+РБВ±СОФ пациентов с компенсированным циррозом печени
Пациентам, инфицированным ВГС 5 генотипа	
- ранее не получавшим лечения или не ответившим на предшествующую терапию, без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени	<p><i>1. Интерферонсодержащий режим</i> 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 в течение 12 недель, или цепэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к в 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.</p> <p><i>2. Безинтерфероновый режим</i> Схема 1 софосбувир 400мг/сутки и 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>Схема 2 глекапревир + пибрентасвир три таблетки внутрь, один раз в сутки во время еды в течение 8 недель - для всех первичных или получавших ранее ПэгИФН+РБВ±СОФ пациентов без цирроза печени, 12 недель – для всех первичных или получавших ранее ПэгИФН+РБВ±СОФ пациентов с компенсированным циррозом печени</p>
Пациентам, инфицированным ВГС 6 генотипа	
- ранее не получавшим лечения или не ответившим на предшествующую терапию, без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени	<p><i>1. Интерферонсодержащий режим</i> 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 в течение 12 недель,</p>

	<p>или</p> <p>цепэгинтерферон альфа-2b** 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к в течение 12 недель,</p> <p>и</p> <p>рибавирин** 15 мг/кг/сутки в два приема (утром и вечером) в процессе приема пищи в течение 12 недель,</p> <p>и</p> <p>софосбувир 400мг/сутки (1 таблетка) во время еды в течение 12 недель.</p> <p><i>2. Безинтерфероновый режим</i></p> <p>Схема 1</p> <p>софосбувир 400мг/сутки</p> <p>и</p> <p>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>Схема 2</p> <p>глекапревир + пибрентасвир три таблетки внутрь, один раз в сутки во время еды в течение 8 недель - для всех первичных или получавших ранее ПэгИФН+РБВ±СОФ пациентов без цирроза печени, 12 недель – для всех первичных или получавших ранее ПэгИФН+РБВ±СОФ пациентов с компенсированным циррозом печени</p>
--	--

Приложение Г6. Схема мониторинга лабораторных показателей при проведении ПВТ с использованием интерферонсодержащих схем

Показатели		Недели ПВТ													
		Старт ПВТ	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48 / завершение лечения
Клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и тромбоцитов		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Биохимический анализ крови	Общий билирубин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Фракции билирубина	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	АлАТ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	АсАТ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	ЩФ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

	ГГТП	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Мочевина	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Креатинин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Общий белок	+		**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
	Альбумин	+	+	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
	ПТИ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Молекулярно-биологическое исследование – определение РНК ВГС	Качественное исследование			+		+			+						+
	Количественное исследование	+		+***		+***			+***						+***
Молекулярно-генетическое исследование – определение генотипа ВГС		+													
Определение антител к пероксидазе, гладким мышцам, микросомальным антигенам печени и почек, антинуклеарных антител		+				+			+			+			+
Определение полиморфизма гена IL28B		+													
Определение показателей функции щитовидной железы	Тиреотропный гормон	+				+			+			+			+
	Свободный тироксин	+				+			+			+			+

* выполняется при повышении общего билирубина

**** выполняется у пациентов с циррозом печени**

***** выполняется при положительном результате качественного анализа**

Приложение Г 7. Схема мониторинга лабораторных показателей при проведении ПВТ с использованием безинтерфероновых схем

Показатели		Недели ПВТ							
		Старт ПВТ	2	4	8	12	16	20	24 / завершение лечения
Клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и тромбоцитов		+	+	+	+	+	+	+	+
Биохимический анализ крови	Общий билирубин	+	+	+	+	+	+	+	+
	Фракции билирубина	***		***	***	***	***	***	***
	АлАТ	+	+	+	+	+	+	+	+
	АсАТ	+	+	+	+	+	+	+	+
	ЩФ	+	+	+	+	+	+	+	+
	ГГТП	+	+	+	+	+	+	+	+
	Мочевина	+		+	+	+	+	+	+
	Креатинин	+	+	+	+	+	+	+	+

	Общий белок	+		**	**	**	**	**	**
	Альбумин	+	+	**	**	**	**	**	**
	ПТИ	+	+	+	+	+	+	+	+
Молекулярно-биологическое исследование – определение РНК ВГС	Качественное исследование	+							
	Количественное исследование	+							+
Молекулярно-генетическое исследование – определение генотипа ВГС		+							

* при использовании рибавирина

** при наличии цирроза