



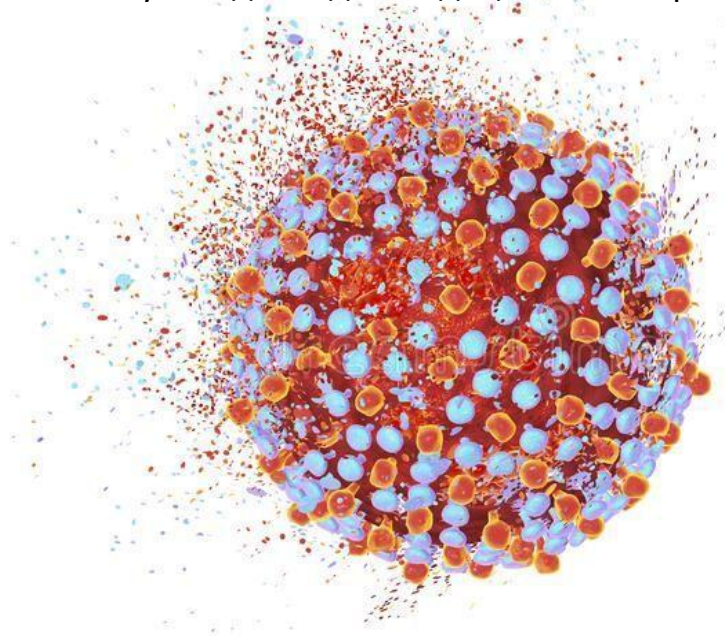
ევროკავშირი  
საქართველოსთვის  
The European Union for Georgia



PUBLIC  
HEALTH  
FOUNDATION  
OF GEORGIA

# Новейшие рекомендации по диагностике и лечению Гепатита С

Руководство для медицинского персонала



საქართველოს დახმარების კომიტეტი  
Georgia Committee on Relief



# **Новейшие рекомендации по диагностике и лечению Гепатита С**

**Руководство для медицинского персонала**

**Автор**

**Георгий Беитришвили, доктор медицины  
Центр Инфекционной патологии, СПИДа и клинической  
иммунологии**

**Руководство составлено по материалам:  
Руководства Европейской Ассоциации по Изучению  
Печени и Руководства Американской Ассоциации по  
Изучению Печени.**

Данная публикация подготовлена при поддержке Европейского Союза в рамках проекта «Защита Прав на Здоровье Населения, Пострадавшего от Конфликта в Грузии».  
Проект осуществляется Фондом Общественного Здравоохранения Грузии в партнерстве с Комитетом Помощи Грузии и Ассоциацией - Мирный и деловой Кавказ.

Публикация подготовлена Комитетом Помощи Грузии.  
Фонд Общественного Здравоохранения Грузии и Комитет Помощи Грузии полностью берут на себя ответственность за содержание.  
Содержание публикации может не отражать точку зрения Евросоюза.

## Общие сведения

**Гепатит** – это общий термин, обозначающий воспалительные заболевания печени.

По причинам, вызывающим воспалительные заболевания печени, гепатиты подразделяются на:

- Вирусные гепатиты А, В, С, D, E, G
- Бактериальные гепатиты
- Паразитарные гепатиты
- Гепатиты, как составляющие других инфекционных заболеваний
- Токсические гепатиты - из-за воздействия на печень: алкоголем, отравление ядами, лекарственными препаратами.
- аутоиммунный гепатит.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), предположительно 325 миллионов человек в мире живут с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В (HBV) или вирусом гепатита С (HCV). Ежегодно от гепатита и его осложнений умирает около 1,5 миллиона больных.

**Гепатит А** – это острое инфекционное заболевание, инкубационный период которого составляет до 28 дней. Ежегодно в мире им заражаются через воду и пищу около 10 миллионов человек.

**Гепатит В** - Инкубационный период гепатита В колеблется от 2 до 6 месяцев. Самыми распространенными способами передачи являются половой, внутривенное употребление

наркотиков, переливание крови, использование зараженных медицинских инструментов, бытовой путь - татуировки, использование зараженных маникюрных инструментов и т.п..

**Гепатит D** - имеет сходные с гепатитом В пути заражения, но протекает гепатит D гораздо тяжелее.

**Гепатит E** - Симптомы заболевания схожи с гепатитом А. Заболевание передается через воду и пищу. Инкубационный период - до 8 недель.

**Гепатит G** - остается самым малоизученным. Его возбудитель РНК-содержащий HGV - вирус, передается через кровь. HGV широко распространен среди групп населения, подверженных риску парентерально передаваемых вирусных агентов. Чаще всего гепатитом данного вида заражаются после переливания крови, половым контактом, внутривенным употреблением наркотиков и т.п.

**Гепатит С** - Вирус гепатита С (HCV- Hepatitis C Virus) является одной из основных причин хронических заболеваний печени в мире. Результаты воздействия HCV могут варьировать от минимальных изменений до выраженного фиброза и цирроза, или гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК, первичный рак печени). Количество хронически инфицированных HCV лиц в мире составляет около 72 миллионов.

Большинство инфицированных гепатитом - свыше 80% - не имеют доступа к средствам тестирования и лечения, поэтому реальное количество инфицированных может намного

превышать указанную. В 2017 г. о своем статусе т.е. о своей болезни знали 19% (13,1 млн. человек) от общего числа инфицированных гепатитом С, из которых 15% (2 млн. человек) прошли лечение в том же году. За период с 2014 по 2017 гг. лечение от гепатита С прошли 5 млн. человек во всем мире. Ежегодно от связанных с гепатитом С болезней печени умирают 350 000-500 000 человек.

Вирус гепатита С (ВГС) вызывает как острую, так и хроническую инфекцию. Острая инфекция ВГС обычно протекает без симптомов и лишь крайне редко ассоциируется с грозящей жизни болезнью. Примерно 15–45% инфицированных лиц спонтанно избавляются от вируса в течение 6 месяцев после заражения без всякого лечения. У остальных 55–85% лиц развивается хроническая инфекция ВГС. У лиц с хронической инфекцией ВГС риск цирроза печени составляет 15–30% в пределах 20 лет.

# 1. Эпидемиология

## Географическое распределение

Гепатит С встречается во всем мире. Приблизительно 72 миллионов человек хронически инфицированы HCV, то есть 1,0% мировой популяции. В наибольшей степени им затронуты страны средиземноморья, Европы, США, Северная Африка. По текущей оценке в Европейском регионе распространенность HCV составляет: 1,5% населения (14 миллионов).

В целом частота инфицирования HCV в Европе значительно варьирует в зависимости от географической зоны и составляет 0,4–3,5%, с более высокими показателями на юге и востоке.

Грузия имеет один из самых высоких ожидаемых показателей распространения ВГС в мире. По оценкам, 5,4% взрослого населения т.е. 150 000 человек, инфицированы HCV, с наибольшим бременем среди мужчин в возрасте 30–59 лет. Факторы риска, связанные с ВГС инфекции в Грузии включают употребление инъекционных наркотиков - приблизительно 50 000 человек.

## Передача Вируса гепатита С

Вирус гепатита С передается через кровь. Чаще всего он передается следующими путями:

- употребление инъекционных наркотиков при совместном использовании устройств для инъекций;

- в процессе оказания медицинской помощи из-за повторного использования или недостаточной стерилизации медицинского оборудования, особенно шприцов и игл;
- ВГС также может передаваться половым путем и от инфицированной матери ее ребенку, однако эти пути менее распространены.

Гепатит С не передается через грудное молоко, пищевые продукты или воду или при бытовых контактах, например объятиях, поцелуях и употреблении продуктов и напитков совместно с инфицированным лицом.

До 1990-х годов основными путями передачи HCV были переливание крови, небезопасные инъекционные процедуры и внутривенное употребление наркотиков. Эти пути передачи были ответственны приблизительно за 70% хронических случаев в развитых странах. Однако в настоящее время практически исключен гепатит С, ассоциированный с трансфузией, благодаря контролю препаратов крови на наличие HCV.

Риск перинатальной, или гетеросексуальной трансмиссии невелик, в то время как мужской гомосексуализм (мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами) стал основным путем трансмиссии в западных странах.

большая часть случаев заболевания HCV в странах, бедных природными ресурсами, связана с недостатком информационно-просветительской работы среди общества и

продолжающегося использования небезопасных медицинских инструментов.

### **Естественное течение болезни**

Острый вирусный гепатит С редко протекает тяжело, и симптоматика возникает в 10–50% случаев. Заболеваемость острыми HCV-инфекциями снизилась и теперь составляет около 1 случая на 100 000 вновь инфицированных год.

Прогрессирование заболевания в хроническую форму происходит приблизительно в 3/4 случаев, зависит от многих факторов и ассоциируется с хроническим гепатитом различной степени и с различной скоростью прогрессирования фиброза. Только в исключительных случаях возможно спонтанное выздоровление на стадии хронической инфекции.

Прогрессирование хронического гепатита С в цирроз происходит на протяжении нескольких десятилетий. В среднем у 10–20 % пациентов развивается цирроз за 20–30 лет течения инфекции. Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК, HCC) на стадии цирроза составляет приблизительно 1–5% в год.

Вероятность смертельного исхода в течение первого года после постановки диагноза у пациентов ГЦК составляет 33%. Прогрессирование гепатита С в цирроз сильно варьирует в зависимости от наличия кофакторов, способных ускорить фиброз. Подтвержденными кофакторами, влияющими на прогрессирование фиброза, являются:

- инфицирование в пожилом возрасте,
- мужской пол,



- хроническое потребление алкоголя,
- ожирение,
- инсулин резистентность и сахарный диабет 2-го типа,
- иммуносупрессия (ВИЧ-инфекция),
- Потребление кофе ассоциируется с более низкой воспалительной активностью, отсутствием выраженного фиброза и уменьшением риска развития ГЦК.

## 2. Диагностика острого и хронического гепатитов

Диагностика острой и хронической HCV-инфекции основывается на обнаружении РНК HCV и антител к HCV. Инкубационный период гепатита С составляет от 2 недель до 5 месяцев. После первоначального инфицирования примерно 80% людей не имеют симптомов.

Можно предположить **диагноз острого гепатита С**, если нет хронических заболеваний печени в анамнезе, в случае достоверной идентификации источника заражения гепатитом и если клинические симптомы и синдромы соответствуют клиническим проявлениям острого гепатита. У лиц с острыми симптомами может наблюдаться высокая температура, усталость, снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в области живота, потемнение мочи, осветленный кал, боли в суставах и желтуха, пожелтение кожи и белков глаз. АЛТ - аланин-аминотрансфераза более чем в 10 раз превышает верхнюю границу нормы и определяется HCV антитела и РНК HCV.

**Диагноз хронического гепатита С** основывается на определении HCV антител и РНК HCV при наличии признаков хронического гепатита, умеренного повышения уровня аминотрансфераз, гистологических, или инструментально выявленных признаков фиброза. Степень активности процесса определяется выраженностью клинических симптомов, изменений функциональных проб печени, белковых фракций и иммунологическими сдвигами.

### **Виды тестов на гепатит С**

Чтобы точно определить есть ли вирус в организме, нужно пройти ряд тестов.

Скрининг-тест - он показывает наличие, или отсутствие в крови антител к вирусу гепатита С - anti-HCV. Наличие антител к HCV показывает, что человек был инфицирован HCV, но не дает ответа на вопрос - была ли инфекция острой, хронической, или она разрешилась. Для скрининг-теста используется:

А) быстрый диагностический тест на HCV. Тест выдает результат в течение 20 минут.

В) иммуноферментный анализ (EIA).

Антитела остаются в крови, даже если организму удалось справиться с вирусом. При положительном скрининг-тесте врачи назначают дополнительные анализы крови.

Если в крови обнаружены антитела к вирусу гепатита С - anti-HCV+, необходимо определить РНК вируса гепатита С, или сердцевинный антиген вируса гепатита С, так называемый HCV-«коровый антиген» (HCV core antigen).

Самый чувствительный тест – полимеразная цепная реакция (ПЦР), которая является стандартным тестом, точно определяющим наличие РНК вируса гепатита С в крови. Рекомендуется провести анализ с нижним пределом обнаружения ( $\leq 15$  международных единиц (МЕ)/мл). Положительный результат ПЦР свидетельствует о наличии активной инфекции.

**Качественные ПЦР тесты определяют**, есть ли в крови человека РНК вируса гепатита С. Положительный результат говорит о наличии заболевания.

**Количественные ПЦР тесты** (тесты на вирусную нагрузку) измеряют количество вируса в крови. Они используются для выбора оптимального метода лечения и прогнозирования эффективности лечения.

Из-за потребности в дешевых диагностических анализах, применимых в странах с низким и средним уровнем дохода, вместо определения РНК HCV можно использовать определение «корового антигена» HCV (HCV core antigen), который менее чувствителен, чем анализ РНК HCV (нижний предел обнаружения 500-3000 МЕ/мл).

Одним из методов ПЦР также определяется генотип и подтип вируса. Известно 6 генотипов HCV, нумеруемых с 1-го до 6-го, и большое количество (67) подтипов. Наиболее распространённым является вирус 1-го генотипа, с преобладанием подтипа 1b в Европе и 1a в США. Вирус генотипа 3a широко распространен среди людей,

употребляющих инъекционные наркотики. Данная группа в настоящий момент испытывает рост заболеваемости. Вирус 2-го генотипа встречается в отдельных группах населения Средиземноморского региона, в то время как 5-й и 6-й генотипы редки в Европе.

Идентификация генотипов и подтипов HCV не только представляет эпидемиологический интерес, но и определяет тип и продолжительность противовирусного лечения, особенно 1b и 1a генотипов, и риск возникновения резистентных штаммов во время лечения. Редко, но возможно, что человек может быть заражен вирусами более чем одного генотипа.

При пангенотипических схемах лечения ВГС можно лечить людей без определения генотипа и подтипа ВГС. Это может быть особенно полезно в регионах, где вирусологические тесты недоступны, или их стоимость превышает стоимость противовирусного лечения, и для упрощения терапии.

### **Проведение тестирования**

Рекомендуют проводить скрининг людей, которые могут подвергаться повышенному риску инфекции. К числу групп населения повышенного риска инфицирования ВГС относятся:

- лица, употребляющие инъекционные наркотики;
- лица, подвергшиеся введению инфицированных продуктов крови или инвазивным процедурам в медицинских учреждениях с недостаточными методами контроля инфекции;
- дети, родившиеся у матерей с ВГС;

- лица, чьи сексуальные партнеры инфицированы ВГС; лица с ВИЧ-инфекцией;
- лица, использующие интраназальные препараты (кокаин); лица, сделавшие себе татуировку или проколы кожи.

### **3. Лечение гепатита с**

Гепатит С не всегда требует лечения, поскольку у некоторых людей благодаря иммунной реакции инфекция прекращается.

При необходимости лечения гепатита С главная цель - излечение. Показатель излечения зависит от ряда факторов, включая штамм вируса и тип предоставляемого лечения. До начала лечения необходимо провести тщательный скрининг, чтобы определить наиболее подходящий подход в отношении пациента.

До 2014 г. стандартное лечение гепатита С состояло в проведении комбинированной противовирусной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином, но излечиваемость была низкой. В 2015 появился новый препарат в лечении гепатита С - Софосбувир (Sofosbuvir; Sovaldi).

**Софосбувир** - ингибитор вирусной полимеразы NS5B, подавляет репликацию (размножение) вируса гепатита С. Софосбувир применяется для лечения хронического вирусного гепатита С в качестве основного компонента противовирусной терапии у взрослых пациентов в комбинации с другими медикаментами. Он показал отличную клиническую эффективность и устойчивый вирусологический ответ (УВО) у 96 % людей, инфицированных вирусом гепатита С. В 2015 -16 гг. арсенал противовирусной терапии пополнился новыми комбинированными препаратами.

**Харвони (Harvoni)** - это первый комбинированный препарат, включает в себя два противовирусных препарата - Sofosbuvir и Ledipasvir. Харвони имеет очень высокие показатели устойчивого вирусного ответа, особенно высокая эффективность препарата в отношении 1 генотипа и у пациентов с рецидивом.

#### **Комбинированные препараты:**

- комбинированный препарат «Epclusa» = Sofosbuvir + velpatasvir.
- комбинированный препарат Daklinza = Sofosbuvir + daclatasvir.
- комбинированные препараты «3D; Viekirax/Exviera, Viekira Pak или Viekira XR» = Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir.
- комбинированный препарат «Zepatier» = Grazoprevir + elbasvir

## **Предтерапевтическая оценка тяжести заболевания печени**

При диагностировании хронической инфекции гепатита С следует оценить степень (тяжесть) поражения печени (фиброз и цирроз), так как вероятность положительного ответа на лечение пропорциональна стадии фиброза. Выявление пациентов с циррозом имеет особое значение. Отсутствие выраженного фиброза может играть важную роль в выборе схемы и продолжительности лечения. Это можно сделать с помощью биопсии печени, или различных не инвазивных тестов. Эталонным методом остается биопсия печени. Риск тяжелых осложнений крайне низок (1:4000 – 1:10 000).

### Не инвазивные тесты:

- панель биомаркеров фиброза - определение соотношения тромбоцитов и аминотрансфераз - APRI и FIB-4 (Fibrosis-4) обычно доступны, просты и дешёвы, и информация, которую они предоставляют, является надёжной.
- Измерение жесткости печени. В настоящее время транзиторная эластография печени (фиброскан) - ведущий метод инструментальной диагностики фиброза и цирроза печени. Необходимо учитывать факторы, которые могут отрицательно повлиять на его показатели, такие как ожирение, высокий уровень АЛТ, или тестирование после приема пищи.

## количественная оценка HCV

Количественное определение в сыворотке РНК HCV показано для пациентов, которые подвергаются противовирусному лечению. Оценка РНК ВГС должна проводиться с помощью надежного чувствительного анализа.

Выявление и количественную оценку «корового» антигена HCV с помощью EIA можно проводить, когда тесты на РНК HCV недоступны и/или дороги.

### **Определение генотипа ВГС**

При пангенотипических схемах лечения ВГС можно лечить людей без определения их генотипа и подтипа ВГС. Это может быть особенно полезно в регионах, где вирусологические тесты недоступны, или их стоимость превышает стоимость противовирусного лечения, или для упрощения терапии в других регионах с целью улучшения доступа к медицинской помощи.

Вместе с предшествующим опытом лечения и наличием цирроза, определение генотипа HCV, включая подтип генотипа 1 (1a или 1b), все еще полезен для подстройки схемы лечения и его продолжительности. Появляются данные исследований, показывающие, что подтип 1a может быть менее чувствителен к лечению, чем подтип 1b.

### **Противопоказания к терапии**

Противопоказаний к лечению с помощью DAA мало. Софосбувир следует использовать с осторожностью у



пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл / мин / 1,73 м2), если нет альтернативного варианта лечения.

### **Показания к лечению: кого лечить?**

Следует лечить всех пациентов с диагнозом ВГС-инфекции в возрасте 12 лет и старше, вне зависимости от стадии заболевания, которые хотят лечиться и у которых нет противопоказаний к лечению, за исключением беременных женщин. Лечение должно рассматриваться незамедлительно у пациентов со значительным фиброзом (METAVIR F2 или F3), или циррозом печени (METAVIR F4), включая декомпенсированный цирроз печени.

### **Лечение должны получить:**

- пациенты с клинически значимыми внепеченочными проявлениями (например, симптоматический васкулит, связанный с смешанной криоглобулинемией, связанной с HCV; нефропатией, связанной с иммунным комплексом HCV, и неходжкинской В-клеточной лимфомой);
- пациенты с рецидивом ВГС после трансплантации печени;
- пациенты с риском быстрого развития заболеваний печени из-за сопутствующих заболеваний (реципиенты внепеченочных твердых органов или стволовых клеток, коинфекция ВГВ, диабет);
- лица с высоким риском передачи: ВИЧ-инфицированные +ВГС; мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами; женщины детородного возраста, желающие забеременеть, пациенты, находящиеся на гемодиализе, заключенные).
- PWID (инъекционные наркоманы) и MSM (мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами с сексуальной

практикой высокого риска) следует знать о риске повторного заражения и применять профилактические меры после успешного лечения.

- Пациентам с декомпенсированным циррозом печени и показаниями к трансплантации печени с оценкой MELD  $\geq 18-20$  следует произвести трансплантацию в начале и противовирусное лечение после трансплантации.
- Пациентам с MELD-оценкой  $\geq 18-20$  и временем ожидания до трансплантации, которое, как ожидается, может быть более 6 месяцев, следует лечиться вначале от ВГС инфекции.

Лечение обычно не рекомендуется пациентам с ограниченной продолжительностью жизни из-за не связанных с печенью сопутствующих заболеваний.

### **противовирусные препараты для лечения лиц с ВГС-инфекцией**

По состоянию на май 2018 г. FDA и EMA одобрили для лечения лиц с ВГС-инфекцией 13 противовирусных препаратов прямого действия (ПППД, DAA) принадлежащих к 4 классам, а также ряд комбинированных ПППД с фиксированной дозировкой.

**ТАБЛИЦА.** Противовирусные препараты прямого действия (ПППД) по классам

Ингибиторы (протеазы) NS3/4A	Ингибиторы NS5A	Ингибитор полимеразы NS5B (нуклеотидный аналог)	Ингибитор полимеразы NS5B (ненуклеозидный аналог)
Глекапревир	Даклатасвир	Софосбувир	Дасабувир
Воксилепревир		Велпатасвир	
Гразопревир		Ледипасвир	
Паритапревир		Омбитасвир	
Симепревир		Пибрентасвир	
Элбасвир			

ПППД рассматриваются как пангенотипные, если они обеспечивают высокую эффективность лечения по всем 6 основным генотипам ВГС.

**ТАБЛИЦА.** Дозировка противовирусных препаратов прямого действия

<b>Пангенотипические препараты или комбинации препаратов</b>		
Софосбувир Sofosbuvir	1 таблетка содержит: 400 mg SOF	1 таблетка один раз в день
<b>Эпклюза</b> = Софосбувир+ Велпатасвир. Epclosa= Sofosbuvir/velpatasvir	1 таблетка содержит: 400 mg SOF, 100 mg VEL	1 таблетка один раз в день
<b>Восеви</b> = софосбувир + велпатасвир+	1 таблетка содержит: 400 mg SOF, 100 mg VEL, 100	1 таблетка один раз в

воксилапреви). Vosevi=Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir	mg VOX	день
<b>Мавирет =</b> глекапревир+ пибрентасвир Maviret Glecaprevir/pibrentasvir	1 таблетка содержит: 100 mg GLE, 40 mg PIB	3 таблетки один раз в день
<b>Генотип-специфические препараты или комбинации препаратов</b>		
Харвони = софосбувир + ледипасвир Sofosbuvir/ledipasvir	1 таблетка содержит: 400 mg SOF, 90 mg LDV	1 таблетка один раз в день
омбитасвир- паритапревир- ритонавир (также известный как Вибекиракс) с, или без дасабувира (также известный как Эксвиера) ombitasvir–paritaprevir– ritonavir (also known as Viekirax) with or without dasabuvir (also known as Exviera)	1 таблетка содержит: 75 mg PTV, 12.5 mg OBV, 50 mg RTV	2 таблетки один раз в день
Dasabuvir	1 таблетка содержит: 250 mg DSV	1 tablet BID (am & pm)
Зепатир = Гразопревир+ элбасвир Zepatier Grazoprevir/elbasvir	1 таблетка содержит 100 mg GZR, 50 mg EBR	1 таблетка один раз в день

## **Схемы лечения, длительность лечения и его эффективность**

**N.B!** Все схемы современного лечения исключают применение Peg-IFN.

- **Упрощенное лечение хронического гепатита С с помощью пангенотипических схем лечения у пациентов без цирроза и у пациентов с компенсированным (Child-Pugh A) циррозом**

Первичных пациентов без цирроза, или с компенсированным (Child-Pugh A) циррозом можно лечить либо комбинацией фиксированной дозы софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель, либо комбинацией фиксированной дозы глекапревира и пибрентасвира (glecaprevir/pibrentasvir) 8 недель (Если цирроз печени можно надежно исключить ) или 12 недель, без тестирования генотипа. Учитывая высокие показатели SVR 12, проверка SVR через 12 недель после окончания лечения является необязательной.

- **Лечение пациентов с тяжелыми заболеваниями печени с указанием на трансплантацию печени или без таковых, а также пациентов в условиях после трансплантации печени**

Пациентов с декомпенсированным циррозом (Child-Pugh B или C) следует лечить в опытных центрах с легким доступом к

трансплантации печени и необходим тщательный мониторинг во время терапии, с возможностью прекращения терапии с признаками ухудшения декомпенсации во время лечения.

Пациенты с декомпенсированным (Child-Pugh В или С) циррозом печени без ГЦК, ожидающие трансплантации печени с оценкой MELD < 18–20, должны проходить лечение до трансплантации печени. Лечение следует начинать как можно скорее, чтобы завершить полный курс лечения перед трансплантацией, поскольку значительное улучшение функции печени может привести к исключению из списка в отдельных случаях.

Схемы, содержащие ингибиторы протеазы, противопоказаны пациентам с декомпенсированным (Child-Pugh В или С) циррозом печени.

Пациенты с декомпенсированным (Child-Pugh В или С) циррозом печени, без ГЦК, ожидающие трансплантации печени с оценкой MELD < 18–20, могут лечиться софосбувиром и ледипасвиром (генотипы 1, 4, 5 и 6) или софосбувиром и велпатасвиром (все генотипы) с суточным рибавирином в зависимости от веса (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥75 кг соответственно) в течение 12 недель.

У пациентов с декомпенсированным (Child-Pugh В или С) циррозом печени без ГЦК, ожидающих трансплантации печени с оценкой MELD < 18–20, получавших софосбувир/ледипасвир + рибавирин или софосбувир/велпатасвир + рибавирин,

рибавирин можно начинать с дозы 600 мг в день и доза впоследствии корректируется в зависимости от толерантности.

Пациенты с декомпенсированным (Child-Pugh В или С) циррозом печени с противопоказаниями к применению рибавирина или с плохой переносимостью рибавирина при лечении должны получать комбинацию фиксированных доз софосбувира и ледипасвира (генотипы 1, 4, 5 или 6), или комбинацию фиксированной дозы софосбувира и велпатасвира (все генотипы) в течение 24 недель без рибавирина.

Более высокий риск развития побочных эффектов у пациентов с декомпенсированным циррозом, ожидающих трансплантации печени, требует соответствующих частых клинических и лабораторных исследований во время и после терапии ВГС.

Пациенты с декомпенсированным циррозом печени без ГЦК, ожидающие трансплантации печени с оценкой MELD  $\geq 18-20$ , должны получить в первую очередь пересадку без противовирусного лечения. Инфекцию HCV следует лечить после трансплантации печени.

Пациентов с декомпенсированным циррозом печени без ГЦК, ожидающих трансплантации печени с оценкой MELD  $\geq 18-20$ , можно лечить до трансплантации, если время ожидания в списке трансплантатов превышает 6 месяцев.

- **Пациенты с ГЦК (гепатоцеллюлярная карцинома), без цирроза или с компенсированным циррозом, с указанием на пересадку печени**

У пациентов с ГЦК, ожидающих трансплантации печени с инфекцией ВГС, трансплантация печени должна рассматриваться в качестве основной терапевтической цели, и решение о противовирусном лечении должно приниматься в каждом конкретном случае путем многодисциплинарного обсуждения.

Противовирусное лечение может быть начато до трансплантации печени, чтобы предотвратить рецидив инфекции и пост-трансплантационные осложнения, при условии, что оно не мешает

ведению пациента в списке ожидания. Противовирусное лечение может быть отложено до окончания трансплантации с высокой вероятностью SVR.

Пациенты с ГЦК без цирроза, или с компенсированным (Child-Pugh A) циррозом, ожидающие трансплантации печени, должны проходить лечение до или после трансплантации печени в соответствии с общими рекомендациями у пациентов без ГЦК.

- **Пациенты с декомпенсированным циррозом печени без указания на пересадку печени**



Пациентов с декомпенсированным (до 12 баллов по шкале Чайлд-Пью) заболеванием, если их нет в списке ожидания для трансплантации печени, и без сопутствующих заболеваний, которые могут повлиять на их выживаемость, следует срочно лечить.

Схемы, содержащие ингибиторы протеазы, противопоказаны пациентам с декомпенсированным циррозом печени класса В и С по Чайлд-Пью.

Пациенты с декомпенсированным циррозом печени, которых нет в списке ожидания для трансплантации печени, могут лечиться с помощью комбинации фиксированных доз софосбувира и ледипасвира (генотипы 1, 4, 5 или 6) или комбинации фиксированных доз софосбувира и вельпатасвира (все генотипы) с рибавирином (1000 или 1200 мг у пациентов весом <75 кг или ≥75 кг соответственно). У этих пациентов прием рибавирина можно начинать с дозы 600 мг в день, а затем дозу корректировать в зависимости от переносимости.

Пациенты с декомпенсированным циррозом печени, которых нет в списке ожидания для трансплантации печени, должны лечиться софосбувиром и ледипасвиром (генотипы 1, 4, 5 или 6) или софосбувиром и вельпатасвиром (все генотипы) в течение 12 недель с рибавирином.

Пациенты с декомпенсированным циррозом печени, которых нет в списке ожидания для трансплантации печени с противопоказаниями для рибавирина или с плохой

переносимостью рибавирина при лечении, могут получить комбинацию фиксированных доз софосбувира и ледипасвира (генотипы 1, 4, 5 или 6) или комбинация фиксированных доз софосбувира и велпатасвира (все генотипы) в течение 24 недель.

Более высокий риск развития побочных эффектов у пациентов с декомпенсированным циррозом вызывает необходимость частых клинических и лабораторных исследований во время и после терапии ВГС.

**□ Пациенты с леченным ГЦК без указания на пересадку печени**

Не следует отказываться от лечения ВГС у пациентов с циррозом печени, и эти пациенты будут нуждаться в надзоре после СВР, поскольку риск развития новообразований (ГЦК) уменьшается, но не устраняется при УВО.

Приводит ли противовирусная терапия к долгосрочной пользе выживания за счет снижения риска рецидива ГЦК у пациентов с HCV ассоциированной ГЦК, неизвестно. Тем не менее, эти пациенты часто имеют прогрессирующий фиброз или цирроз печени и должны получать соответствующую противовирусную терапию при заболеваниях печени, в то время как у этих пациентов требуется тщательное наблюдение по поводу ГЦК.

## **Лечение острого гепатита С**

Пациентов с острым гепатитом С следует лечить комбинацией софосбувира и ледипасвира (генотипы 1, 4, 5 и 6), или комбинацией усиленного ритонавиrom паритапревира, омбитасвира и дасабувира (генотип 1b) в течение 8 недель.

Пациентов с острым гепатитом С можно лечить комбинацией софосбувира и велпатасвира (все генотипы), комбинацией глипапревира и пибрентасвира (все генотипы), или комбинацией grazопревира и эльбасвира (генотипы 1b) и 4) в течение 8 недель.

УВО следует оценивать через 12 и 24 недели после лечения, поскольку сообщалось о поздних рецидивах.

Нет показаний для противовирусной терапии в качестве постконтактной профилактики при отсутствии документированной передачи ВГС.

## **HBV коинфекция**

Пациенты с коинфекцией HBV-HCV должны получать те же схемы лечения HCV, следуя тем же правилам, что и пациенты с HCV моноинфекцией.

Пациенты с коинфекцией ВГС и ВГВ, отвечающие стандартным критериям лечения ВГВ, должны получать лечение нуклеозидом/нуклеотидным аналогом в соответствии с Руководством по клинической практике EASL 2017 по лечению вирусной инфекции гепатита В.

Пациенты с антиген-положительным (HBsAg+) должны лечиться аналогами нуклеозид/нуклеотидов, по крайней мере,

12 недель после окончания HCV терапии и ежемесячно контролироваться, после завершения HBV лечения.

У пациентов с антиген-негативным HBs, но положительным анти-HBc, уровни ALT в сыворотке крови должны контролироваться ежемесячно, HBs антиген и ДНК HBV должны тестироваться, если уровни ALT не нормализуются, или повышаются во время, или после анти-HCV терапии, и нуклеозидная / нуклеотидная аналоговая терапия должна быть начата, если выявляются HBsAg+ и / или ДНК HBV .

HBs-антиген-отрицательные, анти-HBc- -положительные пациенты, проходящие лечение против HCV, должны ежемесячно проверяться на ALT и тестироваться на HBs-антиген и ДНК HBV в случае повышения ALT.

Основным показателем успешности противовирусного лечения гепатита С является анализ вирусологического ответа, который проводится в конце лечения.

**Вирусологическими критериями оценки эффективности лечения являются:**

- 1. Устойчивый вирусологический ответ (SVR12)** - отсутствие детекции РНК ВГС через 12 недели после завершения лечения
- 2. Устойчивый вирусологический ответ (SVR24)** - отсутствие детекции РНК ВГС через 24 недели после завершения лечения

3. **Рецидив (Relapse)** - возврат вирусемии (повторная детекция РНК ВГС) после завершения лечения при достигнутом вирусологическом ответе во время и в конце лечения.

### **Цели и конечные точки лечения гепатита С**

Целью лечения является элиминация HCV-инфекции для предупреждения внепеченочных заболеваний и осложнений, связанных с HCV-связанным поражением печени, включая воспалительно-некротическое поражение печени, фиброз, цирроз, ГЦК и смерть.

Конечной точкой лечения является SVR, характеризующийся тем, что РНК HCV не определяется через 12-24 недели после окончания лечения, при оценке с помощью чувствительных молекулярных методов с нижним пределом определения < 15 МЕ/мл. Долгосрочные наблюдения показывают, что SVR соответствует окончательному излечению от HCV-инфекции более чем в 99% случаев.

У пациентов с циррозом элиминация HCV снижает скорость декомпенсации и может уменьшить, хотя и не исключает вероятности возникновения ГЦК. У этих пациентов скрининг ГЦК должен быть продолжен после элиминации HCV.

## 4. Профилактика

### Первичная профилактика

Вакцины против гепатита С не существует, поэтому профилактика инфекции ВГС зависит от уменьшение риска заражения вирусом в медицинских учреждениях, в группах населения повышенного риска, например среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики, и в результате половых контактов.

Следующий ограниченный перечень содержит примеры первичных профилактических мероприятий, рекомендуемых ВОЗ:

- соблюдение гигиены рук, включая хирургическую обработку рук, мытье рук и использование перчаток;
- безопасное обращение с отходами и острыми предметами и их удаление;
- безопасное очищение оборудования;
- проведение тестирования донорской крови;
- улучшение доступа к безопасной крови;
- обучение медицинского персонала.

### Вторичная и третичная профилактика

Для лиц, инфицированных гепатитом С, ВОЗ рекомендует следующие мероприятия:

- информирование и консультирование по вариантам медицинской помощи и лечения;

- иммунизация вакцинами от гепатита А и В с целью предотвращения ко-инфекции этими вирусами гепатита с целью защиты печени таких лиц;
- проведение соответствующего лечения на раннем этапе, включая противовирусную терапию, если это показано, и
- регулярное проведение мониторинга с целью раннего диагностирования хронической болезни печени.

Пациенты с поведением высокого риска и риском повторного заражения должны проходить тестирование на SVR12 и ежегодно после этого, когда это возможно (В1).

### **Государственная программа по борьбе с гепатитами в Грузии**

Грузия становится одним из глобальных лидеров в борьбе с гепатитом С.

Грузия имеет третий высокий показатель распространенности в мире гепатита С, после Египта и Монголии, с 5,4 процентов серопревалентности. Это примерно 150.000 человек.

В 2014 году была запущена масштабная программа, в рамках которой лечение по льготным ценам получили не менее 1000 человек.

С апреля 2015 года Министерство труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии поставило перед собой амбициозную цель - снизить уровень распространенности гепатита С на 90% 2020 году и к апрелю 2019 года около 60 000 человек получили лечение. Процент выздоровления по разным генотипам 90-97 %.

Этот успех, достигнутому на сегодняшний день, привел к тому, что страна, первой в мире, была названа Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) - Международным Центром повышения квалификации в области ликвидации вирусных гепатитов.

В 2016 г подписан меморандум с Gilead Sciences о сотрудничестве до 2020, до полной ликвидации гепатита С в Грузии. Gilead Sciences – поставщик лекарств Софосбувир, Харвони, Эпклюза.

Лечение гепатита С бесплатное для всех слоев населения, граждан Грузии. В июле 2017г. правительство утвердило программу для лечения пациентов с ВГС-инфекцией 1 или 4 генотипа и терминальной стадией заболевания почек, находящие на гемодиализе или перитонеальном диализе в рамках Государственной программы диализа и трансплантации почек (2-й и 3-й тип смешанной криоглобулинемии, протеинурия, нефротический синдром или мембранопролиферативный гломерулонефрит). Эти больные не могли быть включены ранее в программу элиминации С гепатита из-за возможного нефротоксичного действия Харвони. При поддержке со стороны донора - производителя был



доступен комбинированный препарат Zepatier (elbasvir/grazoprevir). Продолжительность лечения Зепатиером составляет 12 недель, по 100 мг (1 таблетка) день.

Обследование на наличие Гепатита С должно проводиться в специализированных медицинских центрах, которые в состоянии обеспечить полноценное исследование на наличие гепатита С согласно существующим Государственным Стандартам и включения их в Государственную Программу Лечения гепатита С.

### **Дополнительная информация**

Дополнительную информацию можете получить:

Комитетом Помощи Грузии

Тел: (+995) 599 552368 - Илья Бериулава, Ассистент проекта

эл. почта: [iberulava@geocor.ge](mailto:iberulava@geocor.ge)

Адрес – ул. Тандзия №7, блок «б», 6-ой этаж, кв. №7

Тбилиси 0194, Грузия.

