

## СОДЕРЖАНИЕ

Состав рабочей группы Минздрава России и авторский коллектив . . . . .	4
Список сокращений и условных обозначений . . . . .	5
Введение . . . . .	6
Скрининг на гепатит С . . . . .	9
Диагностика гепатита С . . . . .	11
Пункционная биопсия печени . . . . .	14
Неинвазивная диагностика фиброза печени . . . . .	16
Установление диагноза острого гепатита С . . . . .	18
Установление диагноза хронического гепатита С . . . . .	21
Лечение инфекции, вызванной вирусом гепатита С . . . . .	25
Лечение острого гепатита С . . . . .	25
Лечение хронического гепатита С . . . . .	26
Перспективы новых методов лечения . . . . .	84
Приложения . . . . .	85
Литература . . . . .	89

## **СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ МИНЗДРАВА РОССИИ И АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ**

### ***Сопредседатели рабочей группы***

**Ивашкин Владимир Трофимович** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра пропедевтики внутренних болезней

**Ющук Николай Дмитриевич** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии

### ***Ответственные исполнители***

**Климова Елена Анатольевна** — д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии

**Маевская Марина Викторовна** — д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра пропедевтики внутренних болезней

**Знойко Ольга Олеговна** — д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии

**Шестакова Ирина Викторовна** — д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии

**Павлов Чавдар Савович** — д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра пропедевтики внутренних болезней

**Чуланов Владимир Петрович** — д-р мед. наук, проф., ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора

**Сюткин Владимир Евгеньевич** — д-р мед. наук, проф., ИППО ФГБУ «Государственный научный центр Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России

**Никитин Игорь Геннадьевич** — д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Российский научный исследовательский медицинский университет» им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедра госпитальной терапии № 2

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ♦ — обозначение торговых наименований препаратов
- ® — обозначение не зарегистрированных в РФ препаратов
- АЛТ — аланинаминотрансфераза
- Анти-ВГС — антитела к вирусу гепатита С
- АСН — асунапревир
- АСТ — аспаргатаминотрансфераза
- ВГВ — вирус гепатита В
- ВГС — вирус гепатита С
- ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
- ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома
- ДАК — даклатасвир
- ДСВ — дасабувир
- ИФН — интерферон
- ИФН- $\alpha$  — интерферон альфа
- НВР — нарлапревир
- НВР/р — нарлапревир/ритонавир
- ОБВ — омбитасвир
- ОГС — острый гепатит С
- ПБП — пункционная биопсия печени
- ПВТ — противовирусная терапия
- ПегИФН — пегилированный интерферон
- ПегИФН- $\alpha$ 2a — пегилированный интерферон  $\alpha$ -2a
- ПегИФН- $\alpha$ 2b — пегилированный интерферон  $\alpha$ -2b
- ПППД — препараты прямого противовирусного действия
- ПТВ — паритапревир
- ПТВ/р — паритапревир/ритонавир
- РБВ — рибавирин
- РНК — рибонуклеиновая кислота
- СИМ — симепревир
- СОФ — софосбувир
- УВО — устойчивый вирусологический ответ
- УЗИ — ультразвуковое исследование
- ХГС — хронический гепатит С
- ЦеПегИФН- $\alpha$ 2b — цепегинтерферон  $\alpha$ -2b
- ЦП — цирроз печени
- HbsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В

## ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени накоплен большой опыт ведения и лечения пациентов с гепатитом С. Этот опыт положен в основу представленных рекомендаций.

Вирус гепатита С (ВГС) был открыт более 20 лет назад и является одним из наиболее частых этиологических агентов, вызывающих хронические заболевания печени.

В наши дни абсолютно очевидны серьезные проблемы, связанные с данной инфекцией: высокая частота формирования хронических форм, длительное бессимптомное течение, манифестация заболевания на поздних стадиях ЦП (цирроза печени), четкая ассоциация с развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Ассамблея Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2016 г. определила глобальную стратегию по борьбе с вирусными гепатитами, предполагающую элиминацию этих инфекций к 2030 г. Важнейшей целью программы, принятой 194 странами мира, является сокращение количества новых случаев заражения вирусными гепатитами на 90% и количества случаев смерти от него на 65% по сравнению с уровнем 2016 г. [130].

В результате проведения комплекса многоплановых профилактических мероприятий, в том числе в рамках национального приоритетного проекта в сфере здравоохранения, в Российской Федерации заболеваемость острым гепатитом С (ОГС) снижается, о чем свидетельствуют следующие данные: в 2016 г. в России заболеваемость ОГС составила 1,47 на 100 тыс. населения, в то время как в 2000 г. этот показатель составлял 22,2 на 100 тыс. населения. Заболеваемость хроническим гепатитом С (ХГС), напротив, увеличивается: 39,26 на 100 тыс. населения (в абсолютных числах — 58 123 человека) в 2016 г. против 32,0 на 100 тыс. населения в 2005 г. В общей структуре хронических вирусных гепатитов доля ХГС составляет около 80%. По данным официальной статистики, в ряде регионов число беременных с наличием в крови антител к ВГС (анти-ВГС) выросло в 3–5 раз по сравнению с 2000–2001 гг. Обращает на себя внимание, что среди регистрируемых больных ХГС в Российской Федерации половину составляли лица младше 40 лет [29, 32, 33].

Известно, что ВГС имеет 7 генотипов и большое число подтипов. В Российской Федерации распространены, по убывающей частоте, генотипы 1, 3, 2 [36]. Среди подтипов чаще встречается 1b (52,8%), чем 1a (2,1%), что аналогично европейской популяции, а также 3a (36,3%), генотип 2 — 8,1%.

Секвенирование генома вируса гепатита С показало, что на территории нашей страны циркулирует рекомбинантный вариант ВГС (RF2k/1b), геном которого содержит часть генов, присущих генотипу 2 вируса и часть генов, которые входят в состав субтипа 1b вируса. Рутинное генотипирование позволяет выявить нуклеотидные последовательности, характерные для генотипа 2, что является причиной выбора ошибочной тактики ведения пациента. Лишь дополнительные исследования, полное секвенирование генома позволяют обнаружить наличие рекомбинации, что позволяет оптимизировать схему противовирусной терапии (соответствующую пациенту с генотипом 1b). В настоящий момент в РФ доля рекомбинантного варианта RF2k/1b достигает 40–67% среди пациентов, у которых, по данным стандартного генотипирования, выявляется генотип 2 ВГС [7]. Генотипы 4–6 практически не встречаются в популяции на территории Российской Федерации.

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

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

Благодаря научным достижениям за последние 30 лет удалось значительно расширить представления о распространении вирусного гепатита С, об основных этапах развития этого заболевания и его исходах, об особенностях взаимодействия макроорганизма и вируса, о его строении и жизненном цикле, что в свою очередь позволило разработать эффективные методы скрининга и диагностики хронического гепатита С, определить основные терапевтические стратегии и значительно улучшить прогноз этого заболевания. На сессии Всемирной ассамблеи ВОЗ в 2016 г. была озвучена целевая задача по обеспечению лечения 80% больных к 2030 г. [130]. В настоящее время в мире продолжается интенсивная разработка новых групп лекарственных препаратов, позволяющих значительно повысить эффективность ПВТ вирусного гепатита С и перевести это заболевание в разряд излечиваемых.

Необходимость публикации 3-й редакции Рекомендаций по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С обусловлена прежде всего регистрацией в России новых противовирусных средств для лечения вирусного гепатита С: комбинированного препарата, содержа-

щего дасабувир, омбитасвир, паритапревир, ритонавир, нарлапревира, асунапревира, даклатасвира и софосбувира, используемых в комплексной терапии вирусного гепатита С в составе различных схем. Наличие большого числа возможных терапевтических опций требует детального освещения их преимуществ и недостатков при выборе практикующим врачом оптимальной тактики ведения пациента с ОГС и ХГС в зависимости от генотипа вируса, наличия или отсутствия цирроза печени (ЦП) и его компенсации, показаний к трансплантации печени или после нее, у пациентов особых групп и др.

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

**Таблица 1.** Уровни доказательности приводимых научных утверждений [57, 58]

<b>Уровень доказательности</b>	<b>Пояснения</b>	<b>Обозначения</b>
Высокий	Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение	А
Средний	Дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения	В
Низкий	Дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении	С
<b>Рекомендации</b>	<b>Пояснения</b>	
Высокой силы	Основаны на проведении высококачественных исследований	1
Слабой силы	Основаны на исследованиях, отражающих различные мнения. Соответственно, рекомендации выглядят как менее четкие и определенные	2

## СКРИНИНГ НА ГЕПАТИТ С

Глобальная стратегия по борьбе с вирусными гепатитами, принятая ВОЗ в 2016 г., предполагает, что к 2030 г. должны быть выявлены 90% инфицированных. В настоящее время количество таких пациентов, по мнению экспертов, составляет едва ли половину от всех инфицированных [130].

Поскольку гепатит С в большинстве случаев протекает без выраженных симптомов, для его выявления среди условно здорового населения необходимо применение скрининговых программ [31, 33, 36, 59]. Стратегия скрининга зависит от особенностей эпидемиологии данной инфекции в конкретном регионе. В Российской Федерации контингенты, подлежащие обязательному обследованию на гепатит С, определены санитарными правилами СП 3.1.3112-13 «Профилактика гепатита С». Как правило, с целью скрининга достаточно проведения обследования на наличие анти-ВГС, однако в ряде случаев при скрининге необходимо одновременное обследование на наличие антител и рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВГС. Это касается ситуаций, при которых важно выявить заболевание на раннем сроке, еще до появления антител (доноры крови и органов), или когда антитела могут не выявляться вовсе (лица с иммунодефицитом). Перечень контингентов, подлежащих обязательному обследованию на anti-HCV (антитела к вирусу гепатита С) и одновременному обследованию на анти-ВГС и РНК ВГС, приведен ниже. Методы, используемые с целью скрининга, описаны в разделе «Диагностика гепатита С».

### **Кому рекомендуется скрининговое обследование на гепатит С (A1).**

- Беременным (в I и III триместрах беременности).
- Реципиентам крови и ее компонентов, органов и тканей (при подозрении на инфицирование ВГС и в течение 6 мес после переливания компонентов крови).
- Персоналу медицинских организаций (при приеме на работу и далее 1 раз в год, дополнительно — по показаниям).
- Пациентам центров и отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно-сосудистой и легочной хирургии, гематологии (при поступлении и при необходимости по клиническим и эпидемиологическим показаниям).
- Пациентам перед поступлением на плановые хирургические вмешательства, перед проведением химиотерапии (не ранее 30 дней до поступления или начала терапии).

- Больным хроническими заболеваниями, в том числе с поражением печени (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования, дополнительно — по показаниям).
- Пациентам наркологических и кожно-венерологических диспансеров, кабинетов, стационаров, исключая больных дерматомикозами и чесоткой (при постановке на учет и далее не реже 1 раза в год, дополнительно — по показаниям).
- Опекаемым и персоналу учреждений с круглосуточным пребыванием детей или взрослых (при поступлении и далее не реже 1 раза в год, дополнительно — по показаниям).
- Контактным лицам в очагах ОГС и ХГС [не реже 1 раза в год; через 6 мес после разобщения или выздоровления (смерти) больного ХГС].
- Лицам, относящимся к группам риска по заражению ВГС (при выявлении факторов риска):
  - потребителям инъекционных наркотиков и их половым партнерам;
  - лицам, оказывающим услуги сексуального характера, и их половым партнерам;
  - мужчинам, практикующим секс с мужчинами;
  - лицам с большим количеством случайных половых партнеров.
- Лицам, находящимся в местах лишения свободы (при поступлении в учреждение, дополнительно — по показаниям).

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

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



## ДИАГНОСТИКА ГЕПАТИТА С

С целью диагностики гепатита С и мониторингования пациентов, страдающих гепатитом С, используются иммунохимические (для выявления антигенов вируса и антител к ним) и молекулярно-биологические (для выявления вирусной РНК, измерения ее количества — вирусной нагрузки, определения генетических характеристик вируса и пациента) лабораторные методы. Современные иммунохимические методы, к которым относят иммуноферментный анализ (ИФА), иммунохемилюминесцентный анализ, иммуноблоттинг и другие, широко распространены в клинической лабораторной диагностике и имеют высокую степень автоматизации. Главным диагностическим маркером ВГС являются анти-ВГС класса IgG. Диагностика проводится с использованием скрининговых и подтверждающих наборов реагентов. В подтверждающем тесте, как правило, проводится определение антител к индивидуальным белкам ВГС-core (сердцевинный протеин вируса гепатита), NS3, NS4, NS5 методом иммуноферментного анализа или иммуноблоттинга. Выявление анти-ВГС класса IgM в качестве маркера острой инфекции неинформативно, поскольку антитела данного класса могут отсутствовать при острой форме заболевания и обнаруживаться при хроническом гепатите С [31].

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

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

Вирусная нагрузка определяется с помощью количественных методов и измеряется в международных единицах на 1 мл плазмы крови (МЕ/

мл). По данным ряда исследований, граница между высокой и низкой вирусной нагрузкой лежит в диапазоне от 400 000 до 800 000 МЕ/мл. Уровень вирусной нагрузки перед началом противовирусной терапии является независимым фактором прогноза ее эффективности. Определение вирусной нагрузки используется для мониторинга эффективности противовирусной терапии.

Определение генотипа ВГС или генотипирование является одним из важнейших диагностических тестов и должно выполняться всем пациентам до начала ПВТ с целью подбора противовирусных препаратов, планирования продолжительности ПВТ, прогнозирования ее эффективности, в отдельных случаях — для расчета дозы противовирусных препаратов. Очень важно для генотипа 1 ВГС определять субтип вируса (1a или 1b), так как это также имеет значение для выбора оптимальной тактики лечения. Учитывая, что ВГС может быть представлен рекомбинантным вариантом, для генотипирования должны использоваться надежные тест-системы, определяющие генотип как минимум по двум участкам генома вируса (например, Core и NS5b). Наиболее частым рекомбинантным вариантом ВГС, циркулирующим в РФ, является 2k/1b [у которого область генома Core относится к генотипу 2k, а область неструктурных белков (NS) — к генотипу 1b]. Данный вариант ВГС в 2002 г. был идентифицирован как первый межгенотипный рекомбинантный вариант ВГС RF2k/1b, успешно распространяющийся в популяции, доля которого в РФ может достигать более 60% среди тех пациентов, у которых по данным стандартного генотипирования выявляется генотип 2 ВГС [7]. Следует учитывать, что рекомбинантный вариант ВГС RF2k/1b большинством зарегистрированных в РФ тест-систем определяется как генотип 2, что требует от лаборатории подтверждения такого результата секвенированием. Ошибочное отнесение рекомбинантного варианта к генотипу 2 может привести к выбору неоптимальной схемы ПВТ и неудаче лечения. Действительно, исследования последних лет показали, что у больных ХГС, инфицированных рекомбинантным вариантом ВГС, эффективность двойной терапии ПегИФН и РБВ очень низкая (УВО 22–25%), хотя ХГС, вызванный вирусом генотипа 2, длительное время ассоциировался с высокой частотой вирусологического ответа (80–90%) на стандартную терапию пегилированным интерфероном альфа-2a/2b (ПегИФН) и рибавирином (РБВ), даже при выполнении укороченного курса лечения 12–16 нед. В случае инфицирования RF2k/1b ВГС даже при применении схемы софосбувир (СОФ) + РБВ УВО регистрировался только у

12–25% больных [7, 41, 79, 127], поэтому у таких пациентов патогенетически обоснованной является безинтерфероновая терапия препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) с пангенотипной активностью.

Определение генотипа пациента по совокупности аллельных вариантов однонуклеотидных полиморфизмов rs12979860 и rs8099917 в гене *ИЛ-28В* целесообразно проводить, если планируется ПВТ, в состав которой входят препараты интерферона альфа (ИФН- $\alpha$ ) (двойная и тройная с использованием ингибиторов протеазы). В ряде исследований доказана высокая значимость определения полиморфизма гена *ИЛ-28В* в качестве предиктора достижения УВО при использовании схем ПВТ, в состав которых входит ИФН- $\alpha$  (двойной терапии ПегИФН и РБВ, тройной терапии с включением ингибиторов протеазы первой волны у пациентов с генотипом 1 ВГС). Ген *ИЛ-28В*, кодирующий интерферон  $\lambda$  типа 3, расположен на хромосоме 19. Высоким предсказательным значением в отношении достижения УВО обладает однонуклеотидный полиморфизм аллелей С (цитозин) или Т (тимин) в позиции rs12979860. Генотип СС приблизительно в 2 раза чаще встречается у пациентов со спонтанным клиренсом ВГС при ОГС в сравнении с теми, у которых инфекция приобрела хроническое течение. Среди пациентов с ХГС с генотипом 1 европеоидной расы, леченных ПегИФН и РБВ и имеющих генотипы СС, СТ и ТТ, УВО достигается в 69, 33 и 27%, соответственно. Предсказательное значение определения полиморфизма гена *ИЛ-28В* относительно достижения УВО на этапе планирования ПВТ выше предсказательной силы уровня вирусной нагрузки, стадии фиброза, возраста и пола пациента. Это служит основанием для включения данного теста в план обследования пациентов перед назначением ПВТ при генотипе 1 ВГС. Кроме того, результат анализа в гене *ИЛ-28В* полезен в отборе пациентов для назначения двойной схемы ПВТ с включением ПегИФН и РБВ или тройной схемы с включением одного из ингибиторов протеазы.

Генотип СС (полиморфизм rs12979860) распространен в России среди больных ХГС достаточно широко и встречается, согласно научным данным не менее чем у 30% пациентов в различных регионах страны [25]. В России получены данные о влиянии полиморфизма гена *ИЛ-28В* у пациентов с ХГС, инфицированных генотипом 1 ВГС, на результаты лечения ИФН- $\alpha$  и РБВ. Это дает основание рассматривать в случае необходимости (ограниченный экономический ресурс и показания для незамедлительного начала терапии) возможность проведения

лечения стандартным ИФН- $\alpha$  и РБВ пациентов молодого возраста с генотипом 1 ВГС при условии выявления генотипа СС (полиморфизм rs12979860) гена *ИЛ-28В* человека, низкой вирусной нагрузки, при отсутствии сопутствующих заболеваний/состояний, определяющих снижение эффективности ПБТ (например, ожирение, инсулинорезистентность, стеатоз, фиброз печени III или IV стадии) (С2).

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

### Пункционная биопсия печени

Пункционная биопсия печени (ПБП) — широкодоступный и безопасный метод оценки морфологических изменений печени у пациентов с ХГС. ПБП позволяет оценить локализацию и распространенность фибротического процесса и некрвоспалительных изменений. Результаты ПБП легко интерпретируются и поддаются полуколичественной оценке. ПБП проводится в динамике с целью оценки прогрессирования поражения печени при ХГС. ПБП — единственный доступный метод, позволяющий оценить вклад сопутствующих заболеваний (сте-

атогепатит, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и т.д.) в патологический процесс и их влияние на течение и эффективность лечения ХГС. Необходимо помнить, что ПБП имеет ряд ограничений: в частности имеет значение опыт врача, проводящего пункцию, и морфолога, оценивающего морфологические изменения, малый объем образцов ткани печени; инвазивность и дискомфорт для пациентов; риск развития осложнений.

ПБП как «золотой стандарт» диагностики хронических гепатитов требует строгого выполнения ее правил в условиях специализированных отделений и наличия квалифицированных морфологов.

#### **Проведение ПБП требует соблюдения следующих правил.**

- Перед проведением биопсии необходимо четко сформулировать показания к ее выполнению. Объем и качество информации, полученной при биопсии печени, должны оправдывать потенциальный риск, который может быть нанесен здоровью пациента.
- Всем пациентам перед биопсией печени должно быть выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости. Данное исследование позволяет выявить анатомический вариант строения печени и наличие очаговых образований в ее паренхиме, что может потребовать проведения биопсии под визуальным контролем.
- В течение недели перед проведением пункции необходимо определить количество тромбоцитов и протромбиновое время (ПВ) либо протромбиновый индекс.
- Если количество тромбоцитов  $90 \times 10^9/\text{л}$ , то манипуляцию можно выполнить рутинным способом (чрескожная слепая биопсия печени).
- Если количество тромбоцитов меньше указанной цифры, решение о выполнении биопсии печени принимается на индивидуальной основе, после взвешивания пользы и риска от планируемой манипуляции.
- Если протромбиновое время удлинено менее чем на 3 с по сравнению с контрольным значением (предоставляется лабораторией, в которой выполняется исследование образца крови), протромбиновый индекс не менее 70%, тромбиновое время (ТВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) не превышают 1,5 нормы, биопсию можно проводить чрескожным доступом. Во всех других случаях решение о выполнении биопсии печени принимается на индивидуальной основе, после взвешивания пользы и риска от планируемой манипуляции. В случае необходи-

мости проведения биопсии печени у пациента с гипокоагуляцией или низким количеством тромбоцитов необходима заместительная терапия.

- Перед биопсией необходимо получить у пациента информированное согласие, в котором доступно описаны методика манипуляции и возможные осложнения.
- Во время выполнения биопсии врач и пациент должны быть в постоянном контакте. Больной четко и своевременно должен выполнять команды врача. При повышенной возбудимости пациента и отсутствии признаков печеночной недостаточности возможно назначение седативных препаратов.
- Выбор иглы для биопсии целесообразно осуществлять с учетом личного опыта оператора. В повседневной практике удобны в применении иглы Менгини и иглы типа Tru-cut.
- Врачи, личный опыт которых не превышает 20 манипуляций, выполняют биопсию в присутствии и под контролем более опытного доктора в условиях специализированного гепатологического центра.
- В случае «пустой» биопсии (не удастся получить ткань, или ее количество недостаточно для морфологического исследования), особенно у больных с выраженным фиброзом ткани или ЦП, возможно одномоментное проведение повторного забора, что не сопровождается увеличением риска осложнений.
- Активное наблюдение пациентов в течение 8 ч и первой ночи после манипуляции должно проводиться в условиях медицинского учреждения согласно правилам его внутреннего распорядка.

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

### **Неинвазивная диагностика фиброза печени**

На основании результатов исследований, проведенных за рубежом и в России, доказана диагностическая точность эластометрии (эластографии) и лабораторных тестов крови, основанных на определении биомаркеров в образцах сыворотки крови, в неинвазивной оценке стадий фиброза печени [14, 27, 28, 46, 131]. Комбинация эластометрии и лабораторных тестов повышает точность оценки стадии фиброза.

**Эластометрия** — исследование проводится на аппарате FibroScan и позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и последующего их компьютерного анализа. Применение эластографии возможно на всех стадиях фиброза печени (F0–F4) у больных ХГС.

К преимуществам метода относят:

- неинвазивность;
- воспроизводимость;
- больший, чем при биопсии, оцениваемый объем ткани печени (в 100–200 раз больше);
- быстрота и удобство применения (обследование занимает в среднем 5 мин);
- немедленный ответ;
- оценка эффективности терапии;
- возможность обследования детей.

Интерпретация результатов эластометрии затруднена в случаях:

- избыточного веса (индекс массы тела  $>35$  кг/м<sup>2</sup>) и выраженного стеатоза печени;
- высокой биохимической активности [АЛТ/АСТ (аланинаминотрансфераза /аспартатаминотрансфераза) выше верхнего лимита нормы в 3 раза и более].

Критерии успешного результата исследования:

- интерквартильный коэффициент (IQR) — не более 30% показателя эластичности;
- не менее 10 достоверных измерений в одной точке исследования;
- не менее 60% успешных измерений.

Рекомендованные пороговые значения для выявления выраженного фиброза и цирроза печени составляют: фиброз Ф3 = 9,5 кПа; фиброз Ф4 = 12,5 кПа [59].

### **Эластометрия селезенки и печени у пациентов с циррозом печени в исходе вирусного гепатита С**

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

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

Отношение правдоподобия (LR=0,22) отрицательного результата не позволяет исключить наличие варикозно расширенных вен пище-

вода у пациентов с плотностью печени  $<26$  кПа и плотностью селезенки  $<50$  кПа [99].

Оценивать выраженность фиброза и дифференцировать фиброз (F1–F3) от цирроза печени (F4) у пациентов с ХГС возможно:

1. По результатам математической обработки таких биохимических показателей крови, как  $\alpha_2$ -макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1,  $\gamma$ -глутамилтрансфераза, общий билирубин и АЛТ, с помощью дискриминантной функции.

Интерпретация результатов ФиброТеста затруднена в случаях:

- острого гепатита любой этиологии;
- внепеченочного холестаза (рак поджелудочной железы, холедохолитиаз);
- острого гемолиза;
- доброкачественной гипербилирубинемии;
- острого воспалительного заболевания;
- после трансплантации печени.

2. По результатам математической обработки таких показателей биохимического и клинического анализа крови, как  $\alpha_2$ -макроглобулин,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза, мочевины, протромбиновый индекс (в %), тромбоциты, АЛТ, АСТ, с помощью дискриминантной функции.

Интерпретация результатов ФиброМетра затруднена в случаях:

- детского возраста (до 18 лет);
- острого гепатита любой этиологии;
- в период лечения заболевания печени (допускается только для динамического наблюдения);
- почечной недостаточности;
- беременности.

## Установление диагноза острого гепатита С

**Острый гепатит С (В17.1)** — вирусный гепатит с контактным механизмом передачи возбудителя — ВГС, характеризующийся высокой частотой формирования хронических форм болезни (50–80%) и возможностью последующего развития у части больных ЦП и ГЦК. Большинство пациентов с ОГС не демонстрируют никаких симптомов заболевания, у некоторых из них наступает спонтанная элиминация вируса, с которой ассоциируются следующие факторы: женский пол, молодой возраст, течение заболевания с клинической



симптоматикой, клиренс РНК ВГС в течение 4 нед от начала клинической манифестации заболевания, генотип интерлейкина 28В (ИЛ-28В) СС. Однако ни один из этих параметров не может лечь в основу предсказания характера течения заболевания у каждого конкретного пациента.

Острый гепатит С диагностируют на основании:

- длительности инфекции (менее 6 мес);
- данных эпидемиологического анамнеза о событиях, произошедших в сроки, соответствующие инкубационному периоду: наличие парентеральных манипуляций медицинского и немедицинского характера, сопровождающихся нарушением целостности кожного покрова и слизистых оболочек, включая внутривенное введение психоактивных препаратов; переливание крови или ее компонентов; половые контакты (значительно реже, чем при гепатите В);
- клинической картины (длительность преджелтушного периода составляет 1–2 нед). Однако в 80% случаев при ОГС желтуха не развивается; заболевание характеризуется постепенным началом болезни, может сопровождаться астеновегетативным синдромом, слабостью, быстрой утомляемостью, диспептическими расстройствами в виде снижения аппетита, дискомфорта в правом подреберье, тошноты и рвоты; артралгия и экзантема, в отличие от острого гепатита В, встречаются существенно реже; возможны кратковременное возникновение субфебрилитета; умеренное увеличение размеров печени, имеющей эластическую консистенцию, чувствительную при пальпации, реже — увеличение селезенки;
- лабораторных данных: повышение уровня активности АЛТ и АСТ больше 10 норм, повышение уровня общего билирубина при желтушном варианте течения болезни, обнаружение серологических маркеров ОГС (наличие впервые выявленных маркеров гепатита С — анти-ВГС, РНК ВГС). Особую диагностическую ценность для установления диагноза ОГС имеет обнаружение анти-ВГС в динамике болезни (через 4–6 нед) при отрицательном результате исследования этого маркера в ранние сроки болезни, а также исключение гепатита иной природы. Наличие РНК ВГС в фазе «серологического окна» (в период отсутствия анти-ВГС) — важный критерий диагноза среди комплекса диагностических признаков ОГС.

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

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

Лабораторные показатели	Кратность обследования в течение острого периода болезни	Комментарии
Билирубин общий связанный и свободный АЛТ, АСТ Общий анализ крови Общий анализ мочи Протромбиновый индекс/ международное нормализованное отношение Глутамилтранспептидаза Щелочная фосфатаза	1 раз в 10 дней	При тяжелом течении заболевания — по мере необходимости
Общий белок и белковые фракции	—	В случае дифференциальной диагностики с аутоиммунным гепатитом
Глюкоза плазмы крови Амилаза сыворотки крови	1	—
HbsAg (поверхностный антиген вируса гепатита В)	1	—
РНК ВГС	1	Критерий диагноза ОГС в фазе «серологического окна»
Анти-ВГД IgM (антитела к вирусу гепатита D класса иммуноглобулинов М) Анти-ВГД суммарные	1	При наличии у больного в крови HBSAg
Анти-ВГС	1	Критерий диагноза ОГС — обнаружение анти-ВГС в динамике болезни при отрицательном результате исследования этого маркера в ранние сроки болезни
Анти-ВГА IgM (антитела к вирусу гепатита А класса иммуноглобулинов М)	1	Критерий диагноза острого гепатита А

Окончание табл. 2

Лабораторные показатели	Кратность обследования в течение острого периода болезни	Комментарии
Анти-ВГЕ IgM (антитела к вирусу гепатита E класса иммуноглобулинов M)	—	В случае отсутствия маркеров вирусных гепатитов А, В, С у больного острым гепатитом
Анти-ВИЧ (антитела к вирусу иммунодефицита человека)	1	—

### Установление диагноза хронического гепатита С

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

Диапазон исходов инфекции, вызванной ВГС, широк и колеблется от минимального до тяжелого поражения печени, включая развитие ЦП и ГЦК. Через 20–30 лет после инфицирования ВГС вероятность развития ЦП колеблется от 4 до 45%. Прогрессирование фиброза печени имеет нелинейный характер и длится, как правило, в течение 20–40 лет от момента инфицирования. У части больных этот процесс происходит чрезвычайно медленно.

Выделен ряд факторов, которые могут оказывать отрицательное влияние на естественное течение гепатита С: возраст старше 40 лет к моменту инфицирования, мужской пол, раса (не европеоидная), злоупотребление алкоголем, ожирение, нарушение обмена железа, метаболический синдром и др.

Хронический гепатит С диагностируют на основании выявления следующих показателей.

- Определение анти-ВГС (скрининговый тест) в крови.
- РНК ВГС определяется в сыворотке крови и плазме качественным (определяется ее наличие) и количественным (измеряется уровень виремии) методами. Специфичность используемых тестов достигает 98–99%. Большинство доступных сегодня диагностических тест-систем позволяют определять ВГС в количестве более 50 МЕ/мл.

- Определение генотипа и субтипа ВГС — общепринятая практика, поскольку от результата этого исследования зависят выбор противовирусных препаратов и продолжительность терапии.

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

Кроме того, нужно помнить о необходимости дифференциального диагноза ХГС и ОГС, который в 80% случаев протекает в безжелтушной форме. РНК ВГС может определяться в крови уже через 2 нед от момента заражения, еще до появления анти-ВГС; последние могут не отмечаться в течение первых 8–12 нед. Дифференциальный диагноз ОГС и ХГС обязательно должен включать анализ клинических, биохимических и эпидемиологических данных, например симптомы интоксикации и появление желтухи, высокая активность АЛТ и АСТ, особенно в сочетании с данными о недавнем переливании крови, инъекционном введении наркотических средств или других факторах риска инфицирования.

Следует помнить, что анти-ВГС и РНК ВГС могут обнаруживаться в крови в различных сочетаниях, и это требует дополнительной оценки клинических данных (табл. 3).

**Таблица 3.** Сочетания маркеров вируса гепатита С в различных клинических ситуациях

Клиническая ситуация	Анти-ВГС	РНК ВГС
ОГС при указаниях на известный риск инфицирования в недавнем времени. ХГС (если РНК ВГС персистирует в сыворотке крови более 6 мес)	+	+
ОГС в период клиренса РНК ВГС. Ложнопозитивные или ложнонегативные результаты исследования. Разрешение ОГС. Для подтверждения разрешения ОГС показано повторное исследование РНК ВГС через 6 мес в течение 2 лет. Пациенты с ОГС либо ХГС в анамнезе, которым была проведена успешная противовирусная терапия (ПВТ)	+	–
Ранняя стадия ОГС (до синтеза анти-ВГС). ХГС у пациентов с иммуносупрессией. Ложноположительный результат на РНК ВГС (встречается редко). Во всех случаях рекомендуется повторное исследование анти-ВГС и РНК ВГС через 46 мес)	–	+
Отсутствие у пациента инфекции вирусом гепатита С	–	–

Для формирования окончательного диагноза целесообразно, особенно при выявлении только одного из двух маркеров ХГС, проводить повторное тестирование анти-ВГС и РНК ВГС.

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

### Морфологическая диагностика хронического гепатита С

Данные, полученные при ПБП, позволяют определить стадию заболевания (степень выраженности фиброза), что имеет решающее значение в выборе лечебной тактики: врачебное решение о проведении противовирусной терапии (ПВТ) или динамическое наблюдение за пациентом [14, 33, 58, 59]. Кроме того, при гистологическом исследовании определяется активность заболевания, а также могут быть обнаружены морфологические признаки, потенциально влияющие на течение ХГС: стеатоз, избыточное накопление железа и т.д. Для интерпретации результатов ПБП используются полуколичественные шкалы определения активности патологического процесса в печени и фиброза (Knodell, Ishak, METAVIR) (табл. 4, 5).

**Таблица 4.** Морфологическая диагностика степени некрзовоспалительной активности гепатита

Диагноз гистологический	METAVIR	Knodell (IV)	Ishak
Хронический гепатит минимальной активности	A1	0–3	0–3
Хронический гепатит слабовыраженной активности	A1	4–5	4–6
Хронический гепатит умеренной активности	A2	6–9	7–9
Хронический гепатит выраженной активности	A3	10–12	10–15
Хронический гепатит выраженной активности с мостовидными некрозами	A3	13–18	16–18

**Таблица 5.** Морфологическая диагностика стадии заболевания печени (выраженности фиброза)

Диагноз гистологический	METAVIR	Knodell (IV)	Ishak
Нет фиброза	F0	0	0
Портальный фиброз нескольких портальных трактов	F1	1	1
Портальный фиброз большинства портальных трактов	F1	1	2
Несколько мостовидных фиброзных септ	F2	3	3
Много мостовидных фиброзных септ	F3	3	4
Неполный цирроз	F4	4	5
Полностью сформировавшийся цирроз	F4	4	6

Для определения стадии заболевания печени чаще применяется шкала METAVIR.

В последние годы предприняты и внедрены в клиническую практику неинвазивные методы оценки фиброза, прежде всего — эластометрия. Информативность этих методов зависит от соблюдения правил их выполнения (см. выше).

**Показания к проведению пункционной биопсии печени при хроническом гепатите С:**

- определение стадии заболевания и прогноза при отсутствии ПВТ вне зависимости от генотипа ВГС;
- решение вопроса о назначении ПВТ, преимущественно — пациентам с генотипом 1 ВГС;
- невозможность выполнения инвазивных исследований;
- выполнение ПБП необязательно (решение принимает врач на индивидуальной основе) в следующих случаях:
  - больным с генотипами 2 и 3 ВГС, так как при ПВТ более чем в 70–80% случаев можно достичь элиминации ВГС;
  - у больных с генотипом 1 при выраженной стойкой мотивации к лечению.

## ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

Глобальная стратегия по борьбе с вирусными гепатитами, принятая ВОЗ в 2016 г., предполагает, что 80% больных в мире к 2030 г. должны быть обеспечены противовирусной терапией [130].

### Лечение острого гепатита С

При ОГС показанием для проведения противовирусной терапии является подтвержденная вирусемия.

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

- Больным ОГС целесообразно назначать противовирусную монотерапию препаратами интерферонового ряда (В1).
- Противовирусная терапия может быть отложена на 8–12 нед от дебюта заболевания (отсрочка лечения допустима в связи с возможностью спонтанного выздоровления), но, если выздоровление не наступило, начинать терапию необходимо не позднее 12-й недели.
- Монотерапия стандартными ИФН (интерферонами) обладает высокой эффективностью (В1), однако предпочтение может быть отдано ПегИФН, учитывая меньшую кратность их введения (В1).
- Оптимальная длительность курса лечения составляет 24 нед; при лечении пегилированным интерфероном альфа-2а (ПегИФН- $\alpha$ 2а) доза составляет 180 мкг 1 раз в неделю, пегилированным интерфероном альфа-2b (ПегИФН- $\alpha$ 2b) — 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю, цеpegинтерфероном  $\alpha$ -2b (ЦеПегИФН- $\alpha$ 2b) — 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю (назначение off-label), препараты вводятся подкожно. При назначении стандартных интерферонов применяют следующие схемы: а) по 5 млн МЕ ежедневно в течение 4 нед, затем по 5 млн МЕ через день в течение 20 нед; б) по 3 млн МЕ через день в течение 24 нед.
- Добавление РБВ к ИФН при лечении ОГС не рекомендуется, так как использование комбинированной противовирусной терапии не улучшает результатов лечения.
- Комбинация софосбувира и даклатасвира в течение 8 нед (назначение off-label) для всех генотипов ВГС. Курс лечения может быть

удлинен до 12 нед для пациентов с ОГС и ВИЧ-инфекцией и/или исходным уровнем РНК ВГС  $>1$  млн МЕ/мл. УВО следует оценивать через 12 и 24 нед после лечения, так как сообщалось о возможности поздних рецидивов болезни.

- В случае отсутствия эффекта от проводимой ПВТ должна назначаться повторная терапия в соответствии со стандартом лечения ХГС и с учетом результатов проведенной ранее терапии.

Базисная терапия ОГС включает:

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

## Лечение хронического гепатита С

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

### Критерии отбора пациентов для противовирусного лечения

Решение о назначении ПВТ пациенту с ХГС должно быть индивидуализировано и основано на степени поражения печени (стадии заболевания), анализе вероятности успеха и потенциальных рисков развития нежелательных явлений ПВТ, наличия сопутствующих заболеваний и готовности пациента начать лечение. Причинная связь между заболеванием печени и инфекцией ВГС должна быть доказана [31, 33, 58, 59, 118].



Перед началом ПВТ необходимо оценить тяжесть поражения печени (стадию заболевания) и базовые вирусологические параметры (уровень вирусной нагрузки, генотип ВГС и субтип генотипа 1 ВГС), так как они определяют выбор схемы терапии и ее продолжительность. Особого внимания требует стадия заболевания, поскольку жизненный прогноз и вероятность ответа на ПВТ у пациента с ЦП существенно отличаются от таковых у пациентов без ЦП. На начальном этапе стадия фиброза печени может быть оценена неинвазивными методами, биопсия печени применяется в случаях недостоверности результатов неинвазивных исследований и вероятности наличия дополнительных причин поражения печени (А1). В связи с тем, что заболевание печени может прогрессировать у больных с постоянно нормальной активностью АЛТ, оценка тяжести поражения печени должна проводиться без учета этого показателя.

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

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

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

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

Позиция аминокислоты в NS5a белке	Генотип 1a	Генотип 1b	Генотип 3
28	M28T/A/G/S/V	L28T/M	M28T
30	Q30E/H/R/D/G/K/L/T	R30G/H/P/Q	A30K/S

Окончание табл. 6

Позиция аминокислоты в NS5a белке	Генотип 1a	Генотип 1b	Генотип 3
31	L31M/V/F/I/	L31M/V/F/I	L31M/V/I
32	P32L/S	P32F/L/S/Δ	–
58	H58D/L/R	P58D/S	–
93	Y93C/H/N/F/L/R/S/T/W	Y93H/C/N/S	Y93H

\* Наиболее значимые замены выделены; Δ — делеция.

В настоящее время установить индивидуальный для пациента риск развития прогрессирующего заболевания печени невозможно, поэтому все пациенты с компенсированным и декомпенсированным хроническим поражением печени, этиологически связанным с ВГС, ранее получавшие или не получавшие терапию, вне зависимости от исходной биохимической активности (уровень АЛТ/АСТ), готовые получать ее и не имеющие противопоказаний, должны рассматриваться как кандидаты на лечение. Современные рекомендации определяют лишь сроки начала ПВТ в зависимости от степени морфологических изменений в ткани печени (стадии фиброза): можно или нельзя в настоящий момент времени отложить назначение ПВТ. Так, незамедлительное начало ПВТ показано пациентам с выраженным фиброзом (METAVIR F3) или ЦП (METAVIR F4), в том числе и с декомпенсированным; пациентам, находящимся в предтрансплантационном периоде или после трансплантации печени; пациентам с клинически значимыми внепеченочными проявлениями; пациентам, коинфицированным ВИЧ или ВГВ; пациентам с изнуряющей слабостью вне зависимости от стадии фиброза печени; лицам из групп риска передачи ВГС, включая лиц, употребляющих инъекционные наркотики, мужчин, имеющих секс с мужчинами и практикующих сексуальное поведение высокого риска, женщин детородного возраста, желающих забеременеть; пациентам, нуждающимся в гемодиализе; заключенным.

Пациентам с умеренным фиброзом (METAVIR F2) проведение ПВТ очень желательно. При менее выраженной степени фиброза (METAVIR F0–F1) решение о начале лечения принимается индивидуально и может быть отсрочено по согласованию с пациентом.

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

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

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

### **Исследования, которые необходимо выполнить пациентам до начала противовирусной терапии**

Помимо вирусологических тестов (определение уровня РНК ВГС, генотипа и субтипа ВГС), определения стадии заболевания печени (выполнение биопсии печени или применение методов неинвазивной диагностики фиброза), пациент — кандидат для проведения ПВТ — должен быть обследован для исключения сопутствующих заболеваний с тем, чтобы обеспечить максимальную эффективность и безопасность проводимой терапии (табл. 7).

**Таблица 7.** План обследования пациента перед началом противовирусной терапии

<b>История заболевания (для пациентов с опытом ПВТ — тщательный анализ ответа на нее)</b>
<b>Наследственность и вредные привычки (прием алкоголя в анамнезе)</b>
<b>Физикальное исследование</b>
<b>Молекулярные и иммунохимические тесты:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• анти-ВГС;</li> <li>• РНК ВГС (количественный тест) — исходный уровень;</li> <li>• генотип/субтип ВГС;</li> <li>• HBsAg (поверхностный антиген вируса гепатита В); анти-НВс (иммуноглобулины к ядерному антигену вируса гепатита В);</li> <li>• антитела к вирусу гепатита D) — исследуется в тех случаях, когда определяется HBsAg;</li> <li>• анти-ВИЧ (антитела к вирусу иммунодефицита человека).</li> </ul> <b>Генетические исследования пациента при инфицировании генотипом 1 ВГС:</b> анализ варианта <i>ИЛ-28В</i> , если планируются интерферонсодержащие схемы лечения анализ варианта полиморфизма гена <i>ИЛ-28</i>
<b>Клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• абсолютное количество нейтрофилов и тромбоцитов</li> </ul>
<b>Биохимические показатели сыворотки крови:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Na<sup>+</sup>;</li> <li>• K<sup>+</sup>;</li> <li>• АЛТ;</li> </ul>

Окончание табл. 7

<ul style="list-style-type: none"> <li>• АСТ;</li> <li>• глутамилтранспептидаза;</li> <li>• щелочная фосфатаза;</li> <li>• общий билирубин и его фракции;</li> <li>• глюкоза;</li> <li>• креатинин;</li> <li>• альбумин (оценка функции печени);</li> <li>• протромбиновый индекс или протромбиновое время или международное нормализованное отношение — оценка функции печени;</li> <li>• гамма-глобулины (скрининг аутоиммунного гепатита);</li> <li>• IgG (иммуноглобулины класса G) — скрининг аутоиммунного гепатита;</li> <li>• альфа-глобулины (скрининг дефицита <math>\alpha_1</math>-антитрипсина)</li> </ul>
<b>Общий анализ мочи</b>
<b>Кал на скрытую кровь</b>
<b>Оценка стадии заболевания печени (выраженность фиброза):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ПБП или неинвазивная диагностика фиброза</li> </ul>
<b>Рентгенологическое исследование легких</b>
<b>Электрокардиограмма</b>
<b>УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (исключить очаговые образования печени, признаки портальной гипертензии, сопутствующую патологию)</b>
<b>Осмотр офтальмологом (в том числе исследование глазного дна) при планировании интерферонсодержащих схем ПВТ</b>
<b>АФП (<math>\alpha</math>-фетопrotein)</b>
<b>ТТГ (тиреотропный гормон)</b>
<b>Фиброзофагогастродуоденоскопия (по показаниям, особое значение исследование имеет у пациентов с циррозом печени с целью выявления и/или определения состояния вен пищевода и/или желудка)</b>
<b>Заполнение шкалы Бека (скрининговый тест для выявления депрессии) — при планировании интерферонсодержащих схем ПВТ (см. Приложение 2)</b>

### Лекарственные средства и основные схемы лечения гепатита С

Использование ИФН- $\alpha$  в составе ПВТ ХГС явилось важнейшей вехой в развитии лечебных схем этого заболевания. В течение почти 15 лет стандартом терапии ХГС являлось использование ПегИФН и РБВ, однако эффективность применения этих препаратов составляла в среднем 50% (при первом генотипе — 40%, при не первом — до 80%), при этом при ЦП эффективность была еще ниже, курс лечения составлял 48 нед для пациентов, инфицированных генотипом 1, а нежелательные явления часто затрудняли лечение.

Дальнейшая оптимизация терапии привела к созданию новых подходов к лечению ХГС. В 2011 г. эффективность ПВТ наиболее сложных для лечения больных с генотипом 1 удалось существенно повысить за счет включения в стандартную схему (ПегИФН и РБВ) боцепревира и телапревира — ПППД, относящихся к I поколению ингибиторов протеазы NS3/4A. В 2014 г. в России зарегистрирован симепреви́р, активный в отношении генотипов 1 и 4 ВГС ингибитор протеазы NS3/4A второй волны [17], который, входя в состав тройной терапии и сохраняя высокую по сравнению с двойной терапией эффективность, имеет фармакокинетические преимущества и обладает лучшим профилем безопасности, чем телапреви́р и боцепреви́р. В 2015–2016 гг. в России зарегистрировано еще несколько ПППД [18–22]: комбинированный препарат дасабуви́р; омбитасви́р + паритапреви́р + ритонави́р, даклатасви́р, асунапреви́р, софосбуви́р и нарлапреви́р. ПППД с различными механизмами действия, позволяющими подавлять репликацию вируса на разных этапах жизненного цикла — омбитасви́р (ингибитор комплекса NS5A), паритапреви́р (ингибитор протеазы NS3/4A), бустированный ритонави́ром, и дасабуви́р (ненуклеозидный ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса, кодируемой геном NS5B) — зарегистрированы в России в виде их комбинации (Викейра Пак<sup>®</sup>), которая эффективна в отношении генотипа 1 ВГС. Ритонави́р выступает как фармакокинетический усилитель, который увеличивает пиковую концентрацию паритапреви́ра в плазме крови и концентрацию паритапреви́ра, измеряемую непосредственно перед приемом его очередной дозы, и увеличивает общую экспозицию препарата. Даклатасви́р (ДАК) — пангенотипический ингибитор NS5A, софосбуви́р (СОФ) — пангенотипический нуклеотидный аналог, ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы (NS5B) ВГС. Асунапреви́р (АСН) является ингибитором комплекса сериновой протеазы белков NS3/4A ВГС. Комбинация ДАК и АСН применяется для лечения ХГС 1b генотипа. Нарлапреви́р (НВР) — первый отечественный ингибитор NS3 сериновой протеазы ВГС I поколения (второй волны) для лечения ХГС, вызванного вирусом генотипа 1. Нарлапреви́р бустирован ритонави́ром, что дает возможность уменьшить кратность приема нарлапреви́ра и обеспечить его более стабильную концентрацию в крови.

Симепреви́р, софосбуви́р и нарлапреви́р могут использоваться в комбинации с ПегИФН и РБВ (тройная терапия), даклатасви́р и асунапреви́р — в составе двойной и квадратапии, при этом частота УВО составляет от 60 до 90% в зависимости от используемой схемы

лечения, генотипа и субтипа ВГС, опыта предыдущего лечения, наличия или отсутствия исходных мутаций в геноме вируса, определяющих резистентность к используемому ПППД, и тяжести поражения печени.

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

**Таблица 8.** Препараты, одобренные для лечения вирусного гепатита С в РФ

Название препарата	Лекарственная форма	Дозирование. Способ применения
<b>Интерфероны</b>		
ИФН- $\alpha$ 2a	Раствор для п/к введения, содержащий 3, 4,5, 6 и 9 млн МЕ ИФН- $\alpha$ 2a	Подкожно или внутримышечно, 3 раза в неделю, по 3 млн МЕ (доза и режим введения могут быть изменены в зависимости от показаний)
ИФН- $\alpha$ 2b	Лиофилизат для приготовления раствора для п/к и в/м введения (0,5, 1, 3, 5, 6, 9, 10, 15, 18 млн МЕ ИФН- $\alpha$ 2b)	Подкожно или внутримышечно, 3 раза в неделю, по 3 млн МЕ (доза и режим введения могут быть изменены в зависимости от показаний)
ПегИФН- $\alpha$ 2a	Раствор для п/к введения, содержащий 180, 135 мкг ПегИФН- $\alpha$ 2a; шприц-тюбик	Подкожно 180 мкг (доза может быть снижена) 1 раз в неделю
ПегИФН- $\alpha$ 2b	Лиофилизат для приготовления раствора для п/к введения, содержащий 50, 80, 100, 120 или 150 мкг ПегИФН- $\alpha$ 2b; в шприц-ручках	Подкожно 1,0–1,5 мкг/кг (доза может быть снижена) 1 раз в неделю
ЦеПегИФН- $\alpha$ 2b	Раствор для подкожного введения, 200 мкг/мл ЦеПегИФН- $\alpha$ 2b — по 0,4, 0,5, 0,6, 0,8 или 1,0 мл; в шприцах	Подкожно 1,5 мкг/кг (доза может быть снижена) 1 раз в неделю
<b>Ингибиторы протеазы NS3/4A</b>		
Симепревив	Капсулы, содержащие 150 мг симепревира	Внутрь, по 1 капсуле в сутки
Нарлапревив	Таблетки, содержащие 100 мг нарлапревира	Внутрь, по 2 таблетки (200 мг) 1 раз в сутки, во время еды в составе комбинированной терапии (с ритонавиром, ПегИФН- $\alpha$ и РБВ)

Окончание табл. 8

Название препарата	Лекарственная форма	Дозирование. Способ применения
Асунапревир	Капсулы, содержащие 100 мг асунапревира	Внутрь, по 1 капсуле 2 раза в сутки вне зависимости от приема пищи
<b>Ингибиторы NS5A комплекса</b>		
Даклатасвир	Таблетки, содержащие 30 или 60 мг даклатасвира	Внутрь, по 1 таблетке 60 мг (стандартная дозировка) в день независимо от приема пищи
<b>Ингибиторы полимеразы</b>		
Софосбувир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира	Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в день (утром)
<b>Комбинированный препарат</b>		
Дасабувир	Таблетка, содержащая 250 мг дасабувира — нуклеозидного ингибитора NS5B (РНК-полимеразы)	В составе комбинированной терапии: дасабувир — внутрь, по 1 таблетке 2 раза в сутки (утром и вечером)
Омбитасвир + паритапревир + ритонавир	Таблетка, содержащая 12,5 мг омбитасвира, 75 мг паритапревира и 50 мг ритонавира. Омбитасвир — ингибитор NS5A; паритапревир — ингибитор протеазы ВГС NS3/4A	2 таблетки, 1 раз в сутки (утром), внутрь, с пищей. Омбитасвир/паритапревир/ритонавир (12,5 мг/75 мг/50 мг в 1 таблетке)
<b>Рибавирин</b>		
Рибавирин	Капсулы, содержащие 200 мг рибавирина	Внутрь, по 2 капсулы утром и 3 вечером при массе тела <75 кг или по 3 капсулы утром и 3 вечером при массе тела ≥75 кг
<b>Ритонавир</b>		
Ритонавир (фармакокинетический бустер, не обладает противовирусной активностью в отношении ВГС)	Таблетки, капсулы, содержащие 100 мг ритонавира	Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки (утром), с пищей, в составе комбинированной терапии (с нарлапревиром, ПегИФН-α и РБВ)

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

**Таблица 9.** Схемы противовирусной терапии хронического гепатита С в Российской Федерации

<b>Схемы противовирусной терапии вирусного гепатита С</b>	
<b>Интерферонсодержащие</b>	<b>Безинтерфероновые</b>
<b>Стандартный ИФН-α + рибавирин</b> (при отсутствии возможности использования других схем лечения и наличии благоприятных предикторов ответа)	<b>Паритапревир/ритонавир + омбитасвир + дасабувир</b> (генотип 1)
<b>ПегИФН-α + рибавирин</b> (при генотипе не 1; при генотипе 1 — при отсутствии возможности использования других схем лечения и наличии благоприятных предикторов ответа)	<b>Софосбувир + симепревир +/- рибавирин</b> (генотип 1)
<b>ПегИФН-α + рибавирин + симепревир</b> (генотипы 1, 4)	<b>Софосбувир + рибавирин</b> (генотипы 2, 4–6)
<b>ПегИФН-α + рибавирин + нарлапревир</b> (генотип 1)	<b>Даклатасвир + асунапревир</b> (генотип 1b)
<b>ПегИФН-α + рибавирин + софосбувир</b> (генотипы 1, 3–6)	<b>Даклатасвир + софосбувир +/- рибавирин</b> (все генотипы)
<b>ПегИФН-α + рибавирин + даклатасвир + асунапревир</b> (генотип 1)	

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

В настоящее время внедрение новых стратегий лечения ХГС (безинтерфероновых схем с использованием различных сочетаний ПППД) затруднено в связи со слишком высокой стоимостью этих препаратов. По данным ВОЗ, в странах с низким или средним уровнем доходов 80% инфицированных вирусами гепатитов и нуждающихся в терапии людей по-прежнему не получают лечения из-за трудностей в доступе к лекарствам. Поэтому, несмотря на возможные нежелательные явления, нередко возникающие при применении схем лечения, содержащих пегилированный интерферон, эти терапевтические схемы по-прежнему остаются актуальными как наиболее экономичные и доступные.

Интерферонсодержащие варианты терапии представлены двойной (ИФН-α/ПегИФН-α и РБВ), тройной и квадросхемами (ПегИФН-α, рибавирин и один или два ПППД). Данные режимы такой ПВТ хорошо изучены, эффективны и, несмотря на нежелательные явления, кото-



рые в некоторых случаях затрудняют лечение, по-прежнему сохраняют свою актуальность благодаря их экономичности и большей доступности для пациентов. Следует также учитывать, что результаты многочисленных исследований демонстрируют регрессию фиброза и снижение риска развития ГЦК у пациентов, получавших ИФН- $\alpha$ , в то время как на фоне препаратов с ПППД данные о риске рецидивов ГЦК противоречивы и требуют дальнейшего уточнения. В России, в соответствии с действующими рекомендациями по лечению вирусного гепатита С у взрослых, интерферонсодержащие схемы терапии включают, помимо других, и ЦеПегИФН- $\alpha$ 2b [33, 133, 134].

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

- Генотип вируса не 1, а в случае инфекции ВГС генотипа 1 — субтип не 1a.
- Вариант полиморфизма гена *ИЛ-28* (генотип CC rs12979860) для больных с генотипом 1 ВГС.
- Вирусная нагрузка менее 400 000 МЕ/мл.
- Женский пол.
- Возраст моложе 40 лет.
- Европеоидная раса.
- Масса тела менее 75 кг.
- Отсутствие резистентности к инсулину.
- Повышенная активность аминотрансфераз.
- Отсутствие выраженного фиброза или ЦП по данным морфологического исследования печени.

### **Противопоказания для интерферонсодержащих схем противовирусной терапии гепатита С**

К противопоказаниям для назначения ИФН- $\alpha$ /ПегИФН- $\alpha$  относят неконтролируемые медицинскими вмешательствами депрессию, психозы или эпилепсию; неконтролируемые медицинскими вмешательствами аутоиммунные заболевания; признаки декомпенсации функции печени (количество баллов по Чайлд–Пью  $>7$ ); беременность; отсутствие возможности у партнеров придерживаться контрацепции в период ПВТ и последующего наблюдения в течение 24 нед; тяжелые сопутствующие заболевания (плохо контролируемая артериальная гипертензия, декомпенсированный сахарный диабет, сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких).

**Таблица 10.** Рекомендации по лечению пациентов с хроническим гепатитом С, пациентов, не достигших клинического эффекта от лечения пегилированными

Терапевтическая схема	Генотип ВГС		
	1a		1b
	Не леченные прежде	Неудача предыдущей терапии	Не леченные прежде
ПегИФН/РБВ	48 нед	–	48 нед
ПегИФН/РБВ/НВР/р (нарлапревир/ритонавир)	12 нед ПегИФН/РБВ/НВР, далее еще 12 нед ПегИФН/РБВ, всего 24 нед у ранее не леченных и при рецидиве		
ПегИФН/РБВ/СИМ	12 нед ПегИФН/РБВ/СИМ, далее еще 12 нед ПегИФН/РБВ, всего 24 нед	12 нед ПегИФН/РБВ/СИМ, далее еще 12 нед ПегИФН/РБВ, всего 24 нед при рецидиве; 12 нед ПегИФН/РБВ/СИМ, далее еще 36 нед ПегИФН/РБВ, всего 48 нед при частичном ответе или отсутствии ответа в прошлом	12 нед ПегИФН/РБВ/СИМ, далее еще 12 нед ПегИФН/РБВ, всего 24 нед
	Не рекомендовано при наличии исходной мутации Q80K		–
ПегИФН/РБВ/СОФ	12 нед		
ПегИФН/РБВ/ДАК/АСН	24 нед		
ДАК/АСН	–	–	24 нед
ОБВ (омбитасвир)/ПТВ/р (паритапревир/ритонавир)/ДСВ (дасабувир), «3D»	12 нед с РБВ		8–12 нед без РБВ

без цирроза печени, включая пациентов, не получавших ранее лечения, и пинтерферонами и рибавирином [33, 59]

Генотип ВГС					
1b	2	3		4	
Неудача предыдущей терапии	Не леченные прежде/неудача предыдущей терапии	Не леченные прежде	Неудача предыдущей терапии	Не леченные прежде	Неудача предыдущей терапии
—	24 нед	24 нед	—	48 нед	—
—	—	—	—	—	—
12 нед ПегИФН/РБВ/СИМ, далее еще 12 нед ПегИФН/РБВ, всего 24 нед в случае рецидива; 12 нед ПегИФН/РБВ/СИМ, далее еще 36 нед ПегИФН/РБВ, всего 48 нед при частичном ответе или отсутствии ответа в прошлом	—	—	—	12 нед ПегИФН/РБВ/СИМ, далее еще 12 нед ПегИФН/РБВ, всего 24 нед	12 нед ПегИФН/РБВ/СИМ, далее еще 12 нед ПегИФН/РБВ, всего 24 нед в случае рецидива; 12 нед ПегИФН/РБВ/СИМ, далее еще 36 нед ПегИФН/РБВ, всего 48 нед при частичном ответе или отсутствии ответа в прошлом
—					
—	—	12 нед		12 нед	
—	—	—	—	24 нед <sup>1</sup>	
—	—	—	—	—	—
12 нед без РБВ	—	—	—	—	—

Терапевтическая схема	Генотип ВГС		
	1a		1b
	Не леченные прежде	Неудача предыдущей терапии	Не леченные прежде
СИМ/СОФ	12 нед без РБВ		
СОФ/РБВ	—		
ДАК/СОФ	12 нед без РБВ	12 нед без РБВ <sup>3</sup>	12 нед без РБВ

**Примечания.**

«—» не рекомендуется.

<sup>1</sup> Рекомендации по применению комбинации ПегИФН/РБВ/ДАК/АСН для генотипа 4 не зарегистрированы в РФ.

<sup>2</sup> При исключении рекомбинанта ВГС.

<sup>3</sup> Согласно Европейским рекомендациям 2016 г., при генотипе 1a у пациентов с неудачей предыдущей терапии возможна комбинация ДАК и СОФ с РБВ в течение 12 нед, или курс лечения может составлять 24 нед с использованием комбинации ДАК и СОФ без РБВ.

**Таблица 11.** Рекомендации по лечению пациентов с хроническим гепатитом С и энтов, не получавших ранее лечения, и пациентов, не достигших клинического

Терапевтическая схема	Генотип ВГС			
	1a		1b	
	Не леченные прежде	Неудача предыдущей терапии	Не леченные прежде	Неудача предыдущей терапии
ПегИФН/РБВ	ПегИФН/РБВ 48 нед	—	ПегИФН/РБВ 48 нед	—
ПегИФН/РБВ/СИМ	12 нед ПегИФН/РБВ/СИМ, далее еще 12 нед ПегИФН/РБВ, всего 24 нед	12 нед ПегИФН/РБВ/СИМ, далее еще 12 нед ПегИФН/РБВ у больных с рецидивом, всего 24 нед; 12 нед ПегИФН/РБВ/СИМ,	12 нед ПегИФН/РБВ/СИМ, далее еще 12 нед ПегИФН/РБВ, всего 24 нед	12 нед ПегИФН/РБВ/СИМ, далее еще 12 нед ПегИФН/РБВ у больных с рецидивом, всего 24 нед; 12 нед ПегИФН/РБВ/СИМ,

Окончание табл. 10

Генотип ВГС					
1b	2	3		4	
Неудача предыдущей терапии	Не леченные прежде/неудача предыдущей терапии	Не леченные прежде	Неудача предыдущей терапии	Не леченные прежде	Неудача предыдущей терапии
—	—	—	—	12 нед без РБВ	
—	12 нед <sup>2</sup>	—	—	24 нед	
—	12 нед без РБВ	12 нед без РБВ	12 нед без РБВ <sup>4</sup>	12 нед без РБВ <sup>5</sup>	

<sup>4</sup> Согласно Европейским рекомендациям 2016 г., при генотипе 3 у пациентов с неудачей предыдущей терапии применяется комбинация ДАК и СОФ с РБВ в течение 12 нед, или курс лечения ДАК и СОФ без РБВ может составлять 24 нед.

<sup>5</sup> Согласно Европейским рекомендациям 2016 г., при генотипе 4 у пациентов с неудачей предыдущей терапии возможна комбинация ДАК и СОФ с РБВ в течение 12 нед, или курс лечения ДАК и СОФ без РБВ может составлять 24 нед.

компенсированным циррозом печени (класс А по Чайлд–Пью), включая паци-эффекта от лечения ПегИФН-α и рибавирином (РБВ) [33, 59]

Генотип ВГС					
2		3		4	
Не леченные прежде/неудача предыдущей терапии	Не леченные прежде	Неудача предыдущей терапии	Не леченные прежде	Неудача предыдущей терапии	Не леченные прежде
ПегИФН/РБВ 24 нед	—	ПегИФН/РБВ 24 нед	—	ПегИФН/РБВ 48 нед	—
—	—	—	—	12 нед ПегИФН/РБВ/СИМ, далее еще 12 нед ПегИФН/РБВ, всего 24 нед	12 нед ПегИФН/РБВ/СИМ, далее еще 12 нед ПегИФН/РБВ у больных с рецидивом, всего 24 нед; 12 нед ПегИФН/РБВ/СИМ,

Терапев- тическая схема	Генотип ВГС			
	1а		1в	
	Не леченные прежде	Неудача предыдущей терапии	Не леченные прежде	Неудача предыдущей терапии
		далее еще 36 нед ПегИФН/ РБВ при ча- стичном от- вете или его отсутствии, всего 48 нед		далее еще 36 нед ПегИФН/РБВ при частичном ответе или его отсутствии, всего 48 нед
	Не рекомендовано при нали- чии исходной мутации Q80K		—	
ПегИФН/РБВ/ СОФ	12 нед			
ПегИФН/РБВ/ ДАК/АСН	24 нед			
ДАК/АСН	—	—	24 нед без РБВ	
ОБВ/ПТВ/р/ ДСВ «3D»	24 нед с РБВ		12 нед без РБВ	
СИМ/СОФ	12 нед с РБВ или 24 нед без РБВ			
СОФ/РБВ	—			
ДАК/СОФ	12 нед с РБВ	12 нед с РБВ <sup>2</sup>	12 нед с РБВ	12 нед с РБВ

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

«—» — не рекомендуется.

<sup>1</sup> При исключении рекомбинанта ВГС.

<sup>2</sup> Согласно Европейским рекомендациям 2016 г., при генотипе 1а у пациентов с неудачей предыдущей терапии курс лечения ДАК и СОФ без РБВ может быть продлен до 24 нед.

<sup>3</sup> Согласно Европейским рекомендациям 2016 г., при генотипе 2 возможно использование ДАК и СОФ 12 нед без РБВ.

Окончание табл. 11

Генотип ВГС					
2		3		4	
Не леченные прежде/ неудача предыдущей терапии	Не леченные прежде	Неудача предыдущей терапии	Не леченные прежде	Неудача предыдущей терапии	Не леченные прежде
					далее еще 36 нед ПегИФН/РБВ при частичном ответе или его отсутствии, всего 48 нед
—					
—		12 нед		12 нед	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	12 нед с РБВ или 24 нед без РБВ; 12 нед без РБВ у пациентов с предполагаемым низким риском прогрессии заболевания	
12 нед, возможно продление до 16–20 нед <sup>1</sup>		—		24 нед	
12 нед с РБВ <sup>3</sup>		12 нед с РБВ <sup>4</sup>		12 нед с РБВ <sup>5</sup> , возможно продление терапии до 24 нед, с РБВ или без	

<sup>4</sup> Согласно Европейским рекомендациям 2016 г., при генотипе 3 для пациентов без опыта лечения и с предшествующей неудачей лечения комбинация ДАК и СОФ применяется с РБВ в течение 24 нед.

<sup>5</sup> Согласно Европейским рекомендациям 2016 г., при генотипе 4 у пациентов без опыта лечения применяется комбинация ДАК и СОФ без РБВ в течение 12 нед; у пациентов с неудачей предыдущей терапии курс лечения комбинацией ДАК и СОФ без РБВ может быть продлен до 24 нед.

Относительными противопоказаниями к назначению двойной ПВТ считаются отклонения в гематологических показателях (гемоглобин  $<130$  г/л для мужчин и  $<120$  г/л для женщин, количество нейтрофилов  $<1,5 \times 10^9$ /л, количество тромбоцитов  $<90 \times 10^9$ /л), уровень сывороточного креатинина  $>1,5$  мг/дл; клинически значимые заболевания сердечно-сосудистой системы, нелеченные заболевания щитовидной железы. Пациенты с ЦП и количеством баллов  $<7$  по классификации Чайлд—Пью должны проходить лечение в медицинских учреждениях, имеющих опыт ведения таких пациентов, а его безопасность и эффективность необходимо особенно тщательно мониторировать.

### **Варианты лечения пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным генотипом 1 вируса гепатита С<sup>1</sup>**

#### **Интерферонсодержащая схема № 1**

**Двойная терапия хронического гепатита С ПегИФН- $\alpha$  и РБВ** (может быть рекомендована при наличии благоприятных предикторов ответа на интерферонсодержащую терапию и отсутствии возможности использования других схем лечения).

В настоящее время ПегИФН- $\alpha$ 2а, ПегИФН- $\alpha$ 2b или ЦеПегИФН- $\alpha$ 2b в сочетании с рибавирином могут использоваться у пациентов с генотипом 1 ВГС. Инъекции ПегИФН- $\alpha$ 2а/2b проводятся 1 раз в неделю подкожно, рибавирин назначается ежедневно внутрь.

Схема дозирования пегилированного интерферона: ПегИФН- $\alpha$ 2а — 180 мкг/нед, ПегИФН- $\alpha$ 2b и ЦеПегИФН- $\alpha$ 2b — из расчета 1,5 мкг/кг в неделю.

Схема дозирования РБВ: у пациентов с генотипами 1, 4–6 РБВ назначается в дозе 15 мг на 1 кг массы тела в сутки при наличии факторов, снижающих прогнозируемую эффективность терапии (например, инсулинорезистентность, тяжелый фиброз и т.п.). Возможен также иной расчет суточной дозы РБВ для генотипа 1, исходя из массы тела пациента (при использовании ПегИФН- $\alpha$ 2b и ЦеПегИФН- $\alpha$ 2b):  $\leq 65$  кг — 800 мг;  $>65$ –85 кг — 1000 мг;  $>85$ –105 кг — 1200 мг;  $>105$  кг — 1400 мг. При использовании ПегИФН- $\alpha$ 2а:  $<75$  кг — 1000 мг;  $\geq 75$  кг — 1200 мг.

Длительность курса лечения определяется согласно вирусологическому ответу [56] и может составлять 24–72 нед для генотипа 1 (табл. 12, 13).

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



Целесообразность использования этих схем терапии была подтверждена регистрационными клиническими исследованиями эффективности и безопасности ПегИФН- $\alpha$ 2а и ПегИФН- $\alpha$ 2b в сочетании с РБВ при лечении больных ХГС (AI), в которых УВО был зарегистрирован у 42% больных с генотипом 1 и у 80% больных с генотипами 2 и 3 [102]. Возможные нежелательные явления данной схемы ПВТ должны тщательно мониторироваться для своевременного их выявления и коррекции проводимого лечения [33, 56, 57, 58].

Двойная ПВТ может проводиться также с использованием ЦеПегИФН- $\alpha$ 2b (AI). Согласно данным регистрационного исследования по оценке эффективности и безопасности ЦеПегИФН- $\alpha$ 2b в сравнении с ПегИФН- $\alpha$ 2b, в рамках комбинированной терапии хронического гепатита С УВО у пациентов с генотипом 1 вируса гепатита С (НСV), получавших ЦеПегИФН- $\alpha$ 2b и РБВ, составила 67,9% [25, 133, 134]. Статистически значимых различий в эффективности ЦеПегИФН- $\alpha$ 2b и препарата сравнения ПегИФН- $\alpha$ 2b не получено. Зарегистрированные нежелательные явления были характерны для всех вводимых парентерально ПегИФН- $\alpha$  и РБВ. Частота и тяжесть нежелательных явлений при использовании ЦеПегИФН- $\alpha$ 2b были аналогичны таковым при применении препарата сравнения ПегИФН- $\alpha$ 2b.

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

## **Интерферонсодержащая схема № 2**

### **Тройная терапия хронического гепатита С ПегИФН- $\alpha$ , рибавирином и симепревином**

Пациентов с ХГС, вызванным генотипом 1 ВГС, с компенсированным заболеванием печени (включая ЦП), ранее не получавших лечение или у которых предшествующее лечение на основе ИФН с РБВ или без него было неэффективным, можно лечить комбинацией ПегИФН- $\alpha$ , вводимого 1 раз в неделю, РБВ, применяемого ежедневно в соответ-

ствии с массой тела пациента (1000 или 1200 мг у пациентов с массой тела <75 или ≥75 кг соответственно), и СИМ 150 мг в сутки (А1).

Рекомендуемая продолжительность лечения СИМ в комбинации с ПегИФН-α и РБВ составляет 12 нед [17].

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

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

СИМ в комбинации с ПегИФН-α и РБВ наиболее эффективен у пациентов с субтипом 1b ВГС без опыта терапии или с рецидивом после двойной терапии (ПегИФН-α и РБВ). Данная комбинация препаратов не рекомендуется для пациентов с субтипом 1a ВГС и мутацией Q80K (А1).

Эффективность тройной схемы выше в сравнении со стандартной двойной терапией ПегИФН-α и РБВ, при этом добавление СИМ к двойной терапии не увеличивает количество нежелательных явлений и позволяет в 2 раза сократить длительность терапии с 48 до 24 нед (А1).

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

- ПегИФН-α2a — 180 мкг 1 раз в неделю подкожно;
- ПегИФН-α2b — 1,5 мкг на 1 кг массы тела больного 1 раз в неделю подкожно.

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

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

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

**Пропуск дозы.** Если опоздание в приеме СИМ составило менее 12 ч, пропущенную дозу следует как можно быстрее принять вместе с пищей и возобновить обычный режим дозирования. Если опоздание в приеме

СИМ превысило 12 ч, то пропущенную дозу принимать не следует; следующая доза принимается в обычное время.

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

Использование тройной терапии ПегИФН и РБВ в сочетании с СИМ позволило увеличить частоту достижения УВО у больных ХГС с генотипом 1 без опыта терапии или с рецидивом после двойной терапии, до 87–90% при длительности курса лечения 24 нед.

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

Эффективность комбинации данных препаратов оценивалась в III фазе клинических исследований QUEST-1 и QUEST-2 в группе пациентов, не получавших ранее лечения, и PROMISE (пациенты с рецидивом после двойной терапии ПегИФН+РБВ) [67, 68, 72, 85, 104].

При объединенном анализе исследований QUEST-1 и QUEST-2 выявлено, что УВО<sub>24</sub> был достигнут у 90% прежде не леченных пациентов, инфицированных генотипом 1b ВГС, в исследовании PROMISE — у 87% пациентов с генотипом 1b ВГС и с рецидивом после двойной терапии. Частота достижения не зависела от стадии фиброза печени у наивных пациентов, инфицированных генотипами 1a и 1b ВГС (88% при F2, 81% — при F3, 71% — при F4 по шкале METAVIR), и у пациентов с рецидивом после двойной терапии (88% при F2, 87% — F3, 85% — F4 по шкале

МЕТАВИР). У 70% пациентов (101/145), ранее частично ответивших на лечение двойной терапией ПегИФН и РБВ, был достигнут УВО24 после применения тройной терапии с СИМ; в том случае, если ответа на двойную терапию в прошлом не было, УВО24 наблюдался у 44% (102/234) пациентов. При анализе исследований QUEST-1 и QUEST-2 было выявлено, что частота УВО составила 64% (9/14) при исходном выявлении мутации Q80K и 82% (56/68) при исходном отсутствии мутации.

В проведенных международных исследованиях СИМ применялся в составе тройной терапии с использованием ПегИФН- $\alpha$ 2a и ПегИФН- $\alpha$ 2b. В России проводилось наблюдательное исследование, целью которого была оценка эффективности и безопасности применения комбинированной терапии ХГС препаратами ЦеПегИФН- $\alpha$ 2b, РБВ и СИМ (BVI) у пациентов, инфицированных генотипом 1 ВГС, в реальной клинической практике. Проведен анализ результатов лечения 37 пациентов. Большинство пациентов (76%) ранее не получали ПВТ. У 78% ранее леченных пациентов имел место рецидив после предшествующей ПВТ ИФН-содержащей схемой. По данным эластометрии, у большинства пациентов фиброз отсутствовал или был слабо выражен. ЦП (стадия F4 по МЕТАВИР) был диагностирован у 2 пациентов. Частота УВО составила 94,6%. Зарегистрированные нежелательные реакции были ожидаемыми, характерными для применения ИФН и РБВ, в большинстве случаев — умеренно выраженными. Случаев досрочного прекращения курса терапии по причине развития нежелательных реакций не зарегистрировано. Наиболее частыми нежелательными явлениями были гриппоподобный синдром и лихорадка [11]. В другом наблюдении реальной клинической практики 22 пациента получали ПВТ с включением ЦеПегИФН- $\alpha$ 2b, РБВ и СИМ. Преобладали пациенты, ранее не получавшие ПВТ (68,2%). Вариант C/C полиморфизма гена *ИЛ-28В* был обнаружен у 4 из 22 пациентов. У 64% пациентов был диагностирован выраженный фиброз/ЦП (F3–F4 по МЕТАВИР). УВО достигли 71,4% больных. Зафиксированные нежелательные явления были ожидаемы и характерны для применявшихся режимов терапии, носили временный и обратимый характер и не приводили к преждевременной отмене терапии или коррекции доз применяемых препаратов [4].

### **Интерферонсодержащая схема № 3**

#### **Тройная терапия хронического гепатита С ПегИФН- $\alpha$ , рибавирином и нарлапревиром**

Пациентов с ХГС, вызванным генотипом 1 ВГС, с компенсированным поражением печени как ранее не получавших противовирусную

терапию, так и тех, у которых предшествующее двухкомпонентное лечение ПегИФН- $\alpha$ 2 и РБВ было неэффективным, можно лечить комбинацией ПегИФН- $\alpha$ 2, вводимого 1 раз в неделю, РБВ, применяемого ежедневно в соответствии с массой тела пациента (1000 или 1200 мг у пациентов с массой тела <75 кг или  $\geq$ 75 кг соответственно), нарлапревиром (200 мг 1 раз в сутки) и ритонавиром (100 мг 1 раз в сутки) [20] (A2).

Эффективность тройной схемы выше в сравнении со стандартной двойной терапией.

Нарлапревир (НВР) — ингибитор NS3/4a-сериновой протеазы ВГС. НВР применяется только в комбинации с препаратами ПегИФН и РБВ и только у пациентов с генотипом 1 ВГС без цирроза печени — как ранее не леченных, так и имевших неудачный опыт при лечении двойной схемой (ПегИФН и РБВ). ПегИФН- $\alpha$ , РБВ и НВР/ритонавир применяются в течение 12 нед, затем лечение продолжается с использованием ПегИФН- $\alpha$  и РБВ в течение еще 12 нед. Общая продолжительность лечения составляет 24 нед.

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

- ПегИФН- $\alpha$ 2a — 180 мкг 1 раз в неделю подкожно;
- ПегИФН- $\alpha$ 2b — 1,5 мкг на 1 кг массы тела больного 1 раз в неделю подкожно.

РБВ назначают в дозе в зависимости от массы тела (1000 мг в сутки, если масса тела <75 кг, или 1200 мг в сутки, если  $\geq$  5 кг), ежедневно, внутрь, в 2 приема.

НВР с ритонавиром следует принимать во время еды в одно и то же время (ритонавир не обладает противовирусным действием, но при одновременном приеме с НВР увеличивает его концентрацию в крови, что позволяет использовать НВР 1 раз в сутки). Снижение дозы НВР и/или ритонавира во время терапии не допускается. В случае отмены терапии НВР по причине развития нежелательных реакций или неадекватного вирусологического ответа возобновление терапии НВР не допускается.

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

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

- при сывороточном уровне РНК ВГС  $>100$  МЕ/мл через 12 нед лечения, свидетельствующем о недостаточной эффективности лечения и малой вероятности достижения стойкого вирусологического ответа;
- при развитии декомпенсированного застоя печени (ЦП класса В или С по классификации Чайлд–Пью).

Противопоказаниями для назначения данной схемы лечения являются повышенная чувствительность к НВР, тяжелая нейтропения (уровень нейтрофилов  $<500$ /мкл), печеночная недостаточность, предшествующее лечение хронического гепатита С ингибиторами протеазы вируса гепатита С, беременность или период кормления грудью, возраст до 18 лет, соответствующие противопоказания к применению ритонавира, ПегИФН- $\alpha$  и РБВ, так как НВР следует применять только в комбинации с этими препаратами [20, 51, 117, 124, 126].

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

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

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

В группе пациентов, получавших НВР/ритонавир, у 7 пациентов, включенных в исследование, были зарегистрированы серьезные нежелательные явления, которые были расценены как не связанные с приемом исследуемых препаратов и не были причиной прекращения их приема. В целом добавление НВР/ритонавира к двойной терапии

ПегИФН- $\alpha$  и РБВ не приводило к ухудшению профиля безопасности по сравнению с группой больных, получавших терапию ПегИФН- $\alpha$  и РБВ.

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

#### **Интерферонсодержащая схема № 4**

##### **Тройная терапия хронического гепатита С пегилированным ПегИФН- $\alpha$ , рибавирином и софосбувиром**

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

При генотипе 1 используется схема: ПегИФН- $\alpha$ , РБВ и СОФ в течение 12 нед [19].

Софосбувир — пангенотипический нуклеотидный аналог, ингибитор NS5В РНК-зависимой полимеразы ВГС, в составе различных схем может применяться для лечения хронического гепатита С, вызванного всеми генотипами ВГС.

- ПегИФН- $\alpha$ 2a — 180 мкг 1 раз в неделю подкожно;
- ПегИФН- $\alpha$ 2b — 1,5 мкг на 1 кг массы тела больного 1 раз в неделю подкожно.

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

СОФ принимают ежедневно по 400 мг внутрь, не разжевывая, 1 раз в сутки во время еды. Если у пациента возникла рвота в течение 2 ч после приема СОФ, следует принять еще одну дозу препарата; если рвота возникла спустя 2 ч после приема, нет необходимости в приеме дополнительной дозы.

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

Если опоздание в приеме СОФ составило менее 18 ч, пациенту необходимо как можно скорее принять пропущенную дозу, а затем продолжить обычный прием препарата. Если опоздание в приеме препарата

составило более 18 ч, пациенту следует подождать, а прием препарата осуществить уже в обычное время.

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

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

Комбинация ПегИФН- $\alpha$ , РБВ и СОФ была оценена в III фазе исследования NEUTRINO у пациентов, ранее не получавших лечения. Средняя частота УВО составляла 89% (259/291), 92% (207/225) — для субтипа 1a ВГС и 82% (54/66) — для субтипа 1b ВГС. У пациентов с ЦП частота достижения УВО была ниже по сравнению с пациентами без ЦП (80% против 92 соответственно). У пациентов, не достигших эффекта после данного режима терапии, не происходило селекции вариантов ВГС, резистентных к СОФ [94, 109].

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

### **Интерферонсодержащая схема № 5**

#### **Квадратерапия хронического гепатита С ПегИФН- $\alpha$ , рибавирином, даклатасвиром и асунапревиром**

Пациентов, инфицированных генотипом 1 ВГС, можно лечить в течение 24 нед комбинацией ПегИФН- $\alpha$ , вводимого 1 раз в неделю, РБВ,



применяемого ежедневно в соответствии с массой тела пациента (1000 или 1200 мг у пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг, соответственно), ДАК в дозе 60 мг в сутки 1 раз в сутки и АСН в дозе 100 мг 2 раза в сутки ежедневно (АП).

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

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

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

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

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

ДАК и АСН не должны применяться в виде монотерапии.

В исследовании D. Jensen и соавт. [88] показано, что УВО12 на фоне квадротерапии хронического гепатита С с включением ДАК и АСН составил 92,9% у пациентов с генотипом 1 (87% у пациентов с генотипом 1a и 99% у пациентов с генотипом 1b) и 97,7% — у пациентов с генотипом 4. Уровень УВО12 был высоким вне зависимости от наличия обычно неблагоприятных для ответа на ПегИФН/РБВ факторов, таких как возраст, пол, генотип по *ИЛ28В*, исходно высокий уровень РНК ВГС, наличие или отсутствие цирроза и тип предшествующей неудачи на ПегИФН-α и РБВ для обеих групп (генотип 1 и генотип 4) пациентов. Уровень УВО12 у пациентов с генотипом 1 с ЦП исходно (90,4%; 66/73) был сравним с ответом у пациентов без ЦП (93,6%; 263/281). Частота нежелательных реакций у пациентов, получавших квадротерапию, не отличалась от таковой у пациентов, получавших двойную терапию ПегИФН и РБВ [88].

### **Безинтерфероновая схема № 1**

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

Пациентам с генотипом 1 ВГС может назначаться терапия комбинированным препаратом, содержащим 75 мг омбитасвира (ОБВ), 12,5 мг

паритапревира (ПТВ) и 50 мг ритонавира в одной таблетке (принимают по 2 таблетки в день однократно вместе с пищей), и ДСВ (дасабувир) (250 мг) (принимается по 1 таблетке 2 раза в день) (A1).

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

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

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

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

Согласно результатам исследования SAPPNIRE-II, пациенты, получавшие ранее лечение, не страдающие ЦП (не достигшие ранее клинического эффекта от лечения ПегИФН-α и РБВ), принимали данные препараты в сочетании с РБВ в течение 12 нед, частота УВО12 составила 96% (166/173) у пациентов с генотипом 1a и 97% (119/123) пациентов с генотипом 1b. В целом частота УВО12 регистрировалась у 95% (82/86) пациентов с рецидивом заболевания в прошлом, у 100% (65/65) пациентов, ранее частично отвечавших на лечение, и у 95% (139/146) пациентов, ранее не отвечавших на лечение. По результатам исследования PEARL-II после приема «3D» у пациентов с генотипом 1b ВГС УВО12

был достигнут в 100% (91/91) случаев без РБВ и в 97% (85/88) случаев с применением РБВ.

По результатам исследования TURQUOISE-II у пациентов с компенсированным ЦП, независимо от того, получали ли они лечение прежде или нет, частота достижения УВО наблюдалась в 92% (191/208) после 12 нед лечения и в 96% (165/172) случаев после 24 нед лечения ОБВ, ПТВ/р и ДСВ вместе с РБВ. УВО12 достигли 92% (239/261) пациентов с генотипом 1a ВГС и 99% (118/119) пациентов с генотипом 1b ВГС. После TURQUOISE-II было проведено дополнительное исследование эффективности и безопасности данного препарата у пациентов с ЦП с попыткой исключения РБВ из схемы лечения пациентов с ЦП, инфицированных вирусом субтипа 1b, для повышения безопасности терапии. Это исследование получило название TURQUOISE-III [63] и включило 60 пациентов. В результате 12-недельного курса все пациенты (100%) достигли УВО12, безопасность при этом ожидаемо возросла. Результаты исследования легли в основу изменений инструкции по применению препарата, в соответствии с которыми у пациентов с циррозом печени и субтипом 1b ВГС комбинация применяется в течение 12 нед без РБВ.

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

Так, по данным немецких авторов [82], средняя эффективность ОБВ, ПТВ/р, ДСВ±РБВ у пациентов с генотипом 1b ВГС без ЦП составила 97% (246/254), а у той же категории с ЦП — 96% (93/97). В работе итальянских исследователей, посвященной результатам лечения пациентов по программе раннего доступа [44], эффективность ОБВ, ПТВ/р, ДСВ±РБВ составила 98% (41/42); в польском исследовании AMBER [66], включившем 209 пациентов, из которых 57% исходно имели ЦП, включая 7% с оценкой по шкале Чайлд–Пью, была показана эффективность в 99% (207/209) случаев по данным УВО12. Такая же частота УВО (99%) была показана в израильской когорте из 416 пациентов, более половины из которых имели ЦП на момент начала лечения, при этом эффективность в группе с ЦП ( $n=253$ ) и без ЦП ( $n=163$ ) не различалась, составляя упомянутые 99% [135]. Интересен опыт Венгрии

[83], который включал лечение схемой ОБВ, ПТВ/р, ДСВ пациентов, ранее не ответивших на тройную терапию с ингибиторами протеазы. Эффективность режима у этой категории составила 98% (60/61). Аналогичный опыт перелечивания опубликован и специалистами других стран (США, Германия, Польша), разброс значений УВО в этих анализах составил 94–100% [82, 66, 107]. Если суммировать доступные на текущий момент результаты применения комбинированного препарата ОБВ, ПТВ/р, ДСВ в реальной практике, средняя эффективность схемы у различных категорий пациентов с генотипом 1, включая пациентов с ЦП, составляет 97% ( $n=5856$ ), что соответствует результатам клинических исследований, показавших ту же среднюю эффективность 97% на выборке более 2500 пациентов.

## **Безинтерфероновая схема № 2**

### **Терапия хронического гепатита С даклатасвиром в комбинации с асунапревиром**

Пациентам с генотипом 1b ВГС может назначаться терапия ДАК в комбинации с АСН: как пациентам с компенсированным поражением печени (включая ЦП), не получавшим ранее лечение, так и после неудачи двойной терапии ПегИФН/РБВ (A1).

Курс лечения составляет 24 нед.

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

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

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

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

ДАК и АСН не должны применяться в виде монотерапии.

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

Фармакокинетика препаратов ДАК и АСН позволяет применять данную комбинацию у пациентов с ХГС вне зависимости от степени

нарушения функции почек. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации  $<30$  мл/мин), не получающих гемодиализ, рекомендуется уменьшить кратность приема АСН до 100 мг 1 раз в сутки; для пациентов, находящихся на гемодиализе, доза не меняется.

По данным международного исследования III фазы HALLMARK DUAL, эффективность терапии комбинации ДАК и АСН (в том числе у пациентов с ЦП) в группе ранее не леченных пациентов составляла 91%; у пациентов, не ответивших на терапию ПегИФН и РБВ, — 82%; в группе пациентов, имевших исходно противопоказания или непереносимость ИФН, — 83%. Эффективность и переносимость терапии достоверно не различалась в группах пациентов с наличием и отсутствием ЦП. При отсутствии исходно мутаций резистентности ВГС в регионе NS5A в позициях L31 и Y93 эффективность терапии достигала 97, 92,4, 91,4, соответственно, в упомянутых группах [90, 105, 106].

Данные реальной клинической практики, в целом, подтверждают результаты, полученные в клинических исследованиях. Так в наблюдении Н. Sezaki и соавт. (Япония) 604 пациента с генотипом 1b ВГС получали терапию ДАК и АСН в течение 24 нед. Среди пациентов, условно отвечающих критериям клинических исследований (возраст  $\leq 75$  лет, отсутствие ГЦК, уровень гемоглобина  $\geq 85$  г/л, тромбоциты  $\geq 50 \times 10^9$ /л, альбумин  $\geq 35$  г/л, РНК ВГС  $\geq 5 \log$  МЕ/мл, отсутствие терапии ПППД ранее), УВО4 и УВО8 достигли 91 и 89% пациентов, в группе пациентов, не отвечающих выше описанным критериям, — 85 и 81% соответственно. Среди пациентов, исходно не имевших мутаций резистентности ВГС в регионах NS3 и NS5A генома ВГС (мутации резистентности ВГС в регионах NS3 и NS5A), 97% достигли УВО4 [120].

В исследовании Н. Toyoda и соавт. оценивались безопасность и эффективность терапии комбинацией ДАК и АСН у пациентов ХГС, инфицированных генотипом 1 [125]. Первую группу составили 28 пациентов, получающих гемодиализ, группу сравнения — 56 пациентов без нарушения функции почек, сопоставимые по полу, возрасту и степени выраженности фиброза. Исчезновение РНК вируса гепатита С из сыворотки крови произошло значительно раньше у пациентов, получающих гемодиализ, чем у пациентов без нарушения функции почек. У пациентов, получающих гемодиализ, частота УВО12 составила 100%, у пациентов без нарушения функции почек — 94,6%. Умеренное повышение уровня АЛТ (известное нежелательное явление при приеме этих

препаратов) наблюдалось с одинаковой частотой в обеих группах пациентов.

G. Suda и соавт. [122] оценивали эффективность и безопасность ДАК и АСН у 21 пациента с ХГС, инфицированного генотипом 1b и находящегося на гемодиализе, у четверых из которых исходно имел место компенсированный ЦП, у троих исходно определялись мутации резистентности ВГС в регионе NS5A. У 20 из 21 пациента (96%) был достигнут УВО12. Следует отметить, что все пациенты, исходно имевшие ЦП или мутации резистентности в регионе NS5A, достигли УВО12. В общей сложности 20 пациентов (95,5%) завершили 24-недельную терапию. У одного пациента лечение было прекращено на 12-й неделе из-за повышения уровня АЛТ, однако и он достиг УВО12.

В исследовании Kondo с соавт. [91] приняли участие 226 пациентов с нарушением функции почек различной степени, получавших терапию комбинацией даклатасвир/асунапревир в течение 24 нед. Из них у 136 пациентов были доступны данные для оценки УВО8. Исходно мутации резистентности в регионе NS5A Y93H определялись у 7 пациентов. Показатель скорости клубочковой фильтрации был  $<50$  у 22 пациентов,  $<30$  — у 7 пациентов и  $<10$  — у пяти. УВО8 составлял 84,6% (115/136) пациентов. Следует отметить, что среди пациентов с исходно тяжелой степенью нарушения почечной функции УВО8 достигли 100% (22 пациента со скоростью клубочковой фильтрации  $<50$ , 7 — со скоростью клубочковой фильтрации  $<30$  и 5 из 5 пациентов — со скоростью клубочковой фильтрации  $<10$ , у которых был начат гемодиализ). У пациентов с почечной патологией при лечении комбинацией ДАК и АСН не наблюдалось нежелательных явлений, связанных с дисфункцией печени.

В России также проводилась программа раннего индивидуального доступа по лечению пациентов с ХГС по жизненным показаниям. Данные об эффективности ДАК и АСН у пациентов с ХГС и компенсированным ЦП, ожидаемая продолжительность жизни которых составляла менее 12 мес, получены при анализе результатов терапии 76 больных, получавших лечение в рамках указанной выше программы [84]. У всех, кроме одного пациента, был ЦП класса А по Чайлд–Пью, курс лечения составил 24 нед. Два пациента имели в анамнезе трансплантацию легких. УВО12 зарегистрирован у 92% пациентов. Неэффективное лечение было связано с вирусологическим прорывом у 5 больных. Не было ни одного серьезного нежелательного явления, связанного с проводимым лечением, как и досрочного прерывания лечения. Таким образом, в ус-

ловиях реальной клинической практики была подтверждена высокая эффективность и безопасность лечения ДАК и АСН у больных ХГС с ЦП, имеющих тяжелый жизненный прогноз в связи с тяжелой сопутствующей патологией и/или при неудаче предыдущего курса ПВТ.

### **Безинтерфероновая схема № 3**

#### **Терапия хронического гепатита С даклатасвиром в комбинации с софосбувиром**

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

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

По данным исследования А1444-040 [123], эффективность терапии комбинацией ДАК, СОФ±РБВ у пациентов с генотипом 1 ВГС (субтипы 1а и 1b), ранее не леченных, без ЦП, составила 100% (12 или 24 нед терапии). В группе пациентов, ранее не ответивших на тройную терапию с телупревирином или боцепревирином, УВО24 достигли 100% пациентов.

В исследовании ALLY-1 [114] при терапии комбинацией ДАК, СОФ и РБВ в течение 12 нед пациенты с ЦП (классов А, В и С по Чайлд–Пью) достигали УВО в 100% случаев при генотипе 1b, 76% — при генотипе 1a.

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

рибавирин или нет, при генотипе 1 УВО12 наблюдался у 98% пациентов [129].

В рамках программы раннего доступа, проводимой в Великобритании [74], 467 пациентов с ХГС 12 нед получали терапию ДАК и СОФ±РБВ либо ледипасвир<sup>®</sup> и СОФ±РБВ [из них 409 пациентов (89,6%) — с декомпенсированным ЦП и 192 (41,1%) — с генотипом 3]. В целом, при лечении ДАК, СОФ и РБВ 77% пациентов достигли УВО12, 73% — при терапии ДАК и СОФ. При назначении комбинации ДАК, СОФ и РБВ в течение 12 нед пациентам с декомпенсированным циррозом и генотипом 1 УВО составил 88% [113].

#### **Безинтерфероновая схема № 4**

#### **Терапия хронического гепатита С симепревиrom в комбинации с софосбувиром**

Пациентам, инфицированным генотипом 1 ВГС, можно назначать терапию, включающую сочетание СОФ (400 мг) и СИМ (150 мг), которые нужно принимать 1 раз в день ежедневно в течение 12 нед (А1).

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

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

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



ответивших на лечение, с показателями F3–F4 по шкале METAVIR, проходивших лечение с РБВ или без него в течение 12 или 24 нед, частота УВО12 была также отмечена у 100% [97].

У пациентов без ЦП был достигнут УВО12 в 95–97% случаев независимо от опыта предыдущего лечения [92], у пациентов с ЦП и исходным уровнем альбумина более 40 г/л УВО12 — 94%, а с плотностью печеночной ткани менее 20 кПа по данным эластометрии — 100% [98].

Результаты клинических исследований не показали преимуществ добавления РБВ к СИМ и СОФ у пациентов с ЦП. Данные реальной клинической практики также подтвердили, что высокая эффективность СИМ в сочетании с СОФ не зависит от наличия или отсутствия РБВ в схеме ПВТ. Так, в наблюдательном исследовании HCV TARGET 2.0 анализировали эффект терапии у больных ХГС без ЦП. УВО был достигнут у 93% пациентов, леченных СИМ и СОФ без РБВ, и у 94% пациентов, к лечению которых добавляли РБВ. Среди пациентов с ЦП и генотипом 1b частота достижения УВО также не зависела от наличия или отсутствия РБВ в схеме лечения и составила 88 и 87% соответственно [зарегистрированный УВО был несколько ниже, чем в исследовании COSMOS, что связано, по-видимому, с большим количеством пожилых пациентов (до 83 лет) и пациентов с ЦП, более трети из которых имели эпизоды декомпенсации ЦП в анамнезе]. Аналогичная закономерность прослеживалась и в многоцентровом исследовании STiLy [75], в котором наблюдалось 345 пациентов: добавление РБВ к СИМ и СОФ не увеличивает частоту достижения УВО (терапия была эффективна у 98% пациентов, которых лечили комбинацией СИМ и СОФ без добавления РБВ, и у 95% — с добавлением РБВ). В соответствии с данными клинических исследований, в которых выполнялся субанализ эффективности терапии в зависимости от клинико-лабораторных данных пациентов, больным ХГС с ЦП показано лечение СИМ и СОФ без добавления РБВ в случае исходного количества альбумина >40 г/л и плотности ткани печени менее 20 кПа.

### **Варианты лечения пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным генотипом 2**

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

## Интерферонсодержащая схема № 1

### Двойная терапия хронического гепатита С с использованием ПегИФН- $\alpha$ и рибавирина

Пациентов, инфицированных генотипом 2 ВГС, можно лечить комбинацией ПегИФН- $\alpha$ , вводимого 1 раз в неделю, и РБВ, применяемого ежедневно внутрь в 2 приема.

Схема дозирования ПегИФН- $\alpha$ : ПегИФН- $\alpha$ 2а — 180 мкг/нед, ПегИФН- $\alpha$ 2b и ЦеПегИФН- $\alpha$ 2b — из расчета 1,5 мкг/кг в неделю.

РБВ назначается в дозе 15 мг на 1 кг массы тела в сутки при наличии факторов, снижающих прогнозируемую эффективность терапии (например, инсулинорезистентность, тяжелый фиброз и т.п.), или в фиксированной дозе 800 мг/сут (при отсутствии неблагоприятных факторов, а также при индексе массы тела  $<25$  кг/м<sup>2</sup>) (A1).

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

Данные рекомендации основаны на результатах регистрационных исследований эффективности и безопасности ПегИФН- $\alpha$ 2а и ПегИФН- $\alpha$ 2b в сочетании с РБВ при лечении больных ХГС, в которых УВО был зарегистрирован у 80% больных с генотипами 2 и 3 [101]. Возможные нежелательные явления данной схемы ПВТ должны тщательно мониторироваться для своевременного их выявления и коррекции проводимого лечения [33, 56, 57, 58].

Двойная ПВТ может проводиться также с использованием ЦеПегИФН- $\alpha$ 2b (AII). Согласно данным регистрационного исследования по оценке эффективности и безопасности ЦеПегИФН- $\alpha$ 2b в сравнении с ПегИФН- $\alpha$ 2b в рамках комбинированной с РБВ терапии ХГС, частота УВО у пациентов с генотипами 2 и 3 ВГС, получавших ЦеПегИФН- $\alpha$ 2b и РБВ, составила 83% по сравнению с 81,8% среди пациентов с генотипами 2 и 3, получавших препарат сравнения ПегИФН- $\alpha$ 2b [26, 133, 134]. Зарегистрированные нежелательные явления были характерны для всех ПегИФН- $\alpha$ 2b и РБВ. Частота и тяжесть нежелательных явлений при использовании ЦеПегИФН- $\alpha$ 2b были аналогичны таковым при применении препарата сравнения ПегИФН- $\alpha$ 2b. Наиболее часто на фоне лечения отмечались гриппоподобный синдром, лихорадка, слабость. Как и при применении других ПегИФН- $\alpha$ 2 в комбинации с РБВ, при лечении ЦеПегИФН- $\alpha$ 2b у ряда пациентов были зафиксированы анемия, нейтропения, тромбоцитопения, в боль-

шинстве случаев лабораторные отклонения были умеренно выраженными. Каких-либо непредвиденных и нехарактерных для ПегИФН- $\alpha$  реакций при применении ЦеПегИФН- $\alpha$ 2b не наблюдалось.

В пострегистрационном наблюдении эффективность и безопасность комбинации ЦеПегИФН- $\alpha$ 2b и РБВ у пациентов с ХГС оценивалась у пациентов, не имеющих прежде опыта ПВТ (CVI). В настоящее время проанализированы данные о 36 больных ХГС, из них у 5 пациентов заболевание было вызвано генотипом 2. Все больные с генотипом 2 ВГС достигли УВО (100%). В целом, частота и тяжесть зарегистрированных нежелательных явлений соответствовали ранее опубликованным данным клинических исследований [10].

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

### **Безинтерфероновая схема № 1**

#### **Терапия хронического гепатита С даклатасвиром в комбинации с софосбувиром**

Пациентов, инфицированных генотипом 2 ВГС, как ранее не леченных, так и имевших неудачный опыт при лечении двойной схемой (ПегИФН- $\alpha$  и РБВ), без ЦП можно лечить комбинацией ДАК (60 мг) и СОФ (400 мг) без РБВ в течение 12 нед, а при наличии ЦП применяются ДАК, СОФ и РБВ в течение 12 нед (B1).

Оценка эффективности и безопасности комбинации ДАК и СОФ проводилась в исследовании A1444-040 [123]. Комбинация ДАК+СОФ±РБВ применялась у больных ХГС с F0–F3, ранее не получавших лечения, в течение 24 нед. Частота УВО12 в группе пациентов, получавших ДАК и СОФ без РБВ, составила 100%, частота УВО12 в группе пациентов, получавших схему лечения ДАК и СОФ с РБВ, составила 98%. В исследовании ALLY-1 эту схему получали пациенты с тяжелым ЦП (1 пациент — с компенсированным ЦП и 4 — с декомпенсированным ЦП) или после пересадки печени [114]. Пять пациентов с генотипом 2 с ЦП получали терапию ДАК, СОФ и РБВ в течение 12 нед. Частота УВО12 в данной когорте составила 80% (4 пациента из 5 достигли УВО). Во всех исследованиях терапия комбинацией ДАК и СОФ показала хороший профиль безопасности во всех вышеописанных группах пациентов.

Эффективность и безопасность комбинации ДАК и СОФ без РБВ была оценена у 19 пациентов с ХГС генотипа 2, которым РБВ не мог быть назначен, но они нуждались в неотложном лечении. Все пациенты имели ЦП классов А и В по Чайлд–Пью или выраженный фиброз. Пациенты с выраженным фиброзом получали 12 нед лечения, а с циррозом — 24 нед лечения. Все пациенты, получившие терапию, достигли УВО12 вне зависимости от длительности лечения. В целом лечение переносилось хорошо, не было зарегистрировано случаев прерывания лечения по причине нежелательных явлений [101].

### **Безинтерфероновая схема № 2**

#### **Терапия хронического гепатита С софосбувиром в комбинации с рибавирином**

Данная схема может быть использована у больных с генотипом 2 только в тех случаях, когда путем проведения полного секвенирования генома исключен рекомбинантный вариант ВГС.

Пациентов, инфицированных генотипом 2 ВГС без ЦП можно лечить комбинацией СОФ (400 мг) и РБВ (1000 мг при весе больного <75 кг или 1200 мг при весе ≥75 кг) в течение 12 недель (A1).

У пациентов с циррозом печени, особенно при неудаче предшествующего противовирусного лечения, возможно увеличение длительности терапии до 16 или 20 недель у (B1).

Эффективность и безопасность комбинации СОФ и РБВ изучались в четырех исследованиях III фазы. В исследовании FISSION изучался режим СОФ + РБВ в течение 12 нед у ранее не получавших противовирусной терапии больных [95], УВО был достигнут в 95% (69/73) случаев. Частота достижения УВО была выше у больных без ЦП (97 и 83% у больных без ЦП и с ЦП, соответственно). В исследовании POSITRON пациенты, не переносящие ИФН или с противопоказаниями к его назначению, получали лечение СОФ с РБВ в течение 12 нед [87]. УВО был достигнут у 93% (101/109) больных. При сравнении 12-недельного и 16-недельного курсов противовирусной терапии СОФ с РБВ в исследовании FUSION [87] УВО был достигнут у 82% (32/39) и 89% (31/35) больных, соответственно, у 60% (6/10) и у 78% (7/9) больных ЦП, соответственно. Эти результаты свидетельствуют в пользу того, что у пациентов с циррозом удлинение курса терапии более 12 нед может способствовать увеличению частоты достижения УВО. В исследовании VALENCE [132] после 12 нед лечения СОФ и РБВ частота достижения УВО составила 97% (29/30) у больных без ЦП, ранее

не получавших противовирусную терапию, 100% (2/2) у больных ЦП, ранее не получавших лечения, 91% (30/33) у больных без ЦП с неудачей предшествующего курса противовирусной терапии и 88% (7/8) у больных ЦП с неудачей предшествующего курса противовирусной терапии. В другом исследовании 2 пациента с рецидивом на предшествующее лечение СОФ с РБВ получали повторное лечение СОФ и РБВ в течение 24 нед, и у 1 из 2 больных был достигнут УВО [61]. Комбинация СОФ с РБВ хорошо переносилась больными во всех приведенных исследованиях. Не зарегистрировано случаев вирусологического прорыва у пациентов, соблюдавших режим терапии, а случаи рецидива вируса не были связаны с селекцией вариантов ВГС с резистентностью к терапии.

В исследовании HCV-TARGET в реальной клинической практике общая частота достижения УВО у больных с генотипом 2, получавших лечение СОФ и РБВ в течение 12 нед, составила 88% (225/256) [128].

### **Варианты лечения пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным генотипом 3**

#### **Интерферонсодержащая схема № 1**

#### **Двойная терапия хронического гепатита С с использованием ПегИФН- $\alpha$ и рибавирина**

Пациентов, инфицированных генотипом 3 ВГС, можно лечить комбинацией ПегИФН- $\alpha$ , вводимого 1 раз в неделю, и РБВ, применяемого ежедневно внутрь в два приема.

Схема дозирования ПегИФН- $\alpha$ : ПегИФН- $\alpha$ 2а — 180 мкг/нед, ПегИФН- $\alpha$ 2б и ЦеПегИФН- $\alpha$ 2б — из расчета 1,5 мкг/кг в неделю.

РБВ назначается в дозе 15 мг на 1 кг массы тела в сутки при наличии факторов, снижающих прогнозируемую эффективность терапии (например, инсулинорезистентность, тяжелый фиброз и т.п.), или в фиксированной дозе 800 мг/сут (при отсутствии неблагоприятных факторов, а также при индексе массы тела  $<25$  кг/м<sup>2</sup>) (A1).

Продолжительность курса лечения составляет 24 нед. Лечение может проводиться в соответствии с вирусологическим ответом, регистрируемым в процессе лечения, согласно которому длительность курса терапии может быть изменена (см. табл. 10) [33, 56–58].

Данные рекомендации основаны на результатах регистрационных клинических исследований эффективности и безопасности ПегИФН- $\alpha$ 2а и ПегИФН- $\alpha$ 2б в сочетании с РБВ при лечении больных ХГС, в которых УВО был зарегистрирован у 80% больных с генотипами 2 и 3 [102].

Возможные нежелательные явления данной схемы ПВТ должны тщательно мониторироваться для своевременного их выявления и коррекции проводимого лечения [33, 56–58].

Двойная ПВТ может проводиться также с использованием ЦеПегИФН- $\alpha 2b$  и РБВ (А2). Согласно данным регистрационного исследования по оценке эффективности и безопасности ЦеПегИФН- $\alpha 2b$  в сравнении с ПегИФН- $\alpha 2b$  в рамках комбинированной терапии хронического гепатита С [25], частота УВО у пациентов с генотипами 2 и 3 ВГС, получавших ЦеПегИФН- $\alpha 2b$  и РБВ, составила 83% по сравнению с 81,8% среди пациентов с генотипами 2 и 3, получавших препарат сравнения ПегИФН- $\alpha 2b$  [25, 133, 134].

Зарегистрированные нежелательные явления были характерны для всех получавших ПегИФН- $\alpha 2b$  и РБВ. Частота и тяжесть нежелательных явлений при использовании ЦеПегИФН- $\alpha 2b$  были аналогичны таковым при применении препарата сравнения ПегИФН- $\alpha 2b$ . Наиболее часто на фоне лечения отмечались гриппоподобный синдром, лихорадка, слабость. Как и при применении других ПегИФН- $\alpha 2$  в комбинации с РБВ, при лечении ЦеПегИФН- $\alpha 2b$  у ряда пациентов были зафиксированы анемия, нейтропения, тромбоцитопения, в большинстве случаев лабораторные отклонения были умеренно выраженными. Каких-либо непредвиденных и нехарактерных для ПегИФН- $\alpha$  реакций при применении ЦеПегИФН- $\alpha 2b$  не наблюдалось.

Данные об эффективности и безопасности комбинации ЦеПегИФН- $\alpha 2b$  и рибавирина у пациентов с ХГС получены в рамках пострегистрационного исследования ЦеПегИФН- $\alpha 2b$  (36 больных), не имевших опыта ПВТ, у большинства из которых (80,6%) уровень фиброза соответствовал F0–F2 METAVIR. Среди 20 пациентов, заболевание которых было вызвано генотипом 3, частота УВО составила 89,5% [10].

В наблюдении реальной клинической практики при назначении ЦеПегИФН- $\alpha 2b$  и РБВ пациентам с генотипом 3 HCV, ранее не получавшим ПВТ, со слабо или умеренно выраженным фиброзом частота УВО составила 94,7% [26].

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

## Интерферонсодержащая схема № 2

### Терапия хронического гепатита С ПегИФН- $\alpha$ , рибавирином и софосбувиром

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

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

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

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

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

В исследовании HCV-TARGET в реальной клинической практике при лечении больных с генотипом 3 ВГС ПегИФН- $\alpha$ , рибавирином и софосбувиром в течение 12 нед УВО был достигнут у 86% (31/36) пациентов без ЦП, ранее не получавших лечение, и у 87% (20/23) пациентов без ЦП с неудачей предшествующей терапии. У больных с ЦП частота

достижения УВО была существенно ниже: 62% (16/26) — у ранее не получавших противовирусного лечения больных и 44% (20/45) — у больных с неэффективной предшествующей ПВТ [128].

### **Безинтерфероновая схема № 1**

#### **Терапия хронического гепатита С даклатасвиром в комбинации с софосбувиром**

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

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

Пациентам с ЦП классов А и В по Чайлд–Пью рекомендуется лечение комбинацией ДАК, СОФ и РБВ в течение 12 нед. Для лечения больных с ЦП класса А может рассматриваться комбинация ДАК и СОФ без РБВ. Возможно продление терапии до 24 нед с применением РБВ или без него. Пациенты с ЦП класса С по Чайлд–Пью должны получать 24-недельный курс ДАК, СОФ и РБВ. Если прием РБВ невозможен у пациентов с циррозом класса С по Чайлд–Пью, назначается комбинация ДАК и СОФ в течение 24 нед без РБВ [21].

В исследовании ALLY-3 [110] терапия ДАК и СОФ в течение 12 нед была эффективна у 94–97% пациентов с генотипом 3 и стадией фиброза печени F0–F3. В исследовании ALLY-3+ при наличии исходно выраженного фиброза (F3) или ЦП (F4) у пациентов с генотипом 3 УВО12 достигли 88 и 92% пациентов при терапии ДАК и СОФ+РБВ в течение 12 и 16 нед соответственно [99].

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



В европейской программе раннего доступа терапию комбинацией ДАК и СОФ±РБВ в течение 24 (12) нед получали пациенты с ХГС, инфицированные различными генотипами в возрасте  $\geq 18$  лет, с высоким риском печеночной декомпенсации или смерти в течение ближайших 12 мес и с отсутствием других опций терапии (применение РБВ и длительность терапии определялись лечащим врачом). В целом, 91% пациентов (419/460) достиг УВО12 [129].

В рамках программы раннего доступа, проводимой в Великобритании [74], 467 пациентов с ХГС получали терапию ДАК и СОФ±РБВ либо ледипасвир<sup>®</sup> и СОФ±РБВ [из них 409 пациентов (89,6%) — с декомпенсированным ЦП и 192 (41,1%) — с генотипом 3]. В целом при терапии ДАК, СОФ и РБВ 77% пациентов достигли УВО12, 73% — при лечении ДАК и СОФ и РБВ в течение 12 нед.

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

Комбинация СОФ и РБВ для лечения больных с генотипами 2 и 3 признана как субоптимальная и не рекомендована для использования при лечении ХГС [59].

### **Лечение пациентов с декомпенсированным циррозом печени**

Основная цель ПВТ пациентов с декомпенсированным ЦП (Чайлд–Пью В или С), не состоящих в листе ожидания трансплантации печени, — улучшение функции органа и выживаемости. В нескольких исследованиях было показано, что частота УВО аналогична у пациентов с ЦП классов В и С по Чайлд–Пью, клиренс ВГС оказывает выраженное положительное влияние на функцию печени, значительно улучшает показатели билирубина, альбумина и международное нормализованное отношение. В результате этого у  $1/3$ – $1/5$  пациентов отмечается положительная динамика по шкалам MELD и Чайлд–Пью. Похожие результаты получены в исследованиях реальной клинической практики. Однако данные по долговременному динамическому наблюдению за такими пациентами отсутствуют.

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

В связи с ограниченным количеством данных по безопасности лечения пациентов с декомпенсированным ЦП необходимо их тщательное мониторирование (**B2**) [59].

- Пациенты с декомпенсированным ЦП (Чайлд–Пью В или С), не состоящие в листе ожидания трансплантации печени и не имеющие сопутствующих заболеваний, которые самостоятельно протекают с плохим жизненным прогнозом, должны незамедлительно получать противовирусное лечение (**A1**).
- Ингибиторы протеазы не должны применяться у пациентов с ЦП класса В по Чайлд–Пью и противопоказаны пациентам с декомпенсированным ЦП класса С по Чайлд–Пью (**A1**).
- Пациенты с декомпенсированным ЦП, не состоящие в листе ожидания трансплантации печени, должны получать терапию комбинацией ДАК и СОФ вместе с РБВ. Прием РБВ может начинаться с дозы 600 мг ежедневно с ее последующим повышением в зависимости от переносимости (**A1**). При генотипах 1, 4, 5 или 6 лечение проводится ДАК и СОФ в течение 12 нед в сочетании с РБВ (**A1**). При генотипе 2 лечение проводится ДАК и СОФ в течение 12 нед в сочетании с РБВ (**A1**). При генотипе 3 лечение проводится ДАК и СОФ в течение 24 нед в сочетании с РБВ (**A1**). При ЦП класса С по Чайлд–Пью курс лечения комбинацией ДАК, СОФ+РБВ при любом генотипе составляет 24 нед.
- Пациенты с декомпенсированным ЦП, не входящие в лист ожидания на трансплантацию печени, с противопоказаниями к применению РБВ или его плохой переносимостью должны получать лечение комбинацией ДАК и СОФ (все генотипы) в течение 24 нед без РБВ (**B2**).

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

При коинфекции ВГС/ВГВ должны быть исследованы маркеры репликации — РНК ВГС, дезоксирибонуклеиновая кислота ВГВ и РНК вируса гепатита D. Активность хронического гепатита чаще бывает обусловлена репликацией вируса гепатита С; в этом случае проводится противовирусная терапия по тем же правилам, как и при моноинфекции ВГС.

При коинфекции ВГС и ВГВ на фоне лечения ХГС с использованием препаратов ПППД возможна реактивация вирусного гепатита В [50, 52, 62]. В процессе терапии ХГС и после ее окончания необходим мониторинг биохимических показателей (уровня активности АЛТ и АСТ, билирубина) и при необходимости — дезоксирибонуклеиновая кислота ВГВ для выявления признаков реактивации ВГВ-инфекции и назначения специфической терапии аналогами нуклеоти(зи)дов.

### **Противовирусная терапия возвратного гепатита С трансплантата печени**

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

#### **Схема № 1**

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

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

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

Данный режим ПВТ совместим с приемом такролимуса, циклоспорина, эверолимуса, микофеноловой кислоты, глюкокортикоидов и не требует коррекции дозы этих препаратов [54].

Применение СОФ противопоказано при значительном нарушении функции почек (скорость клубочковой фильтрации  $< 30$  мл/мин) [19].

Эти рекомендации основаны на результатах исследования ALLY-1, в котором больные возвратным ХГС получали терапию СОФ, ДАК и РБВ в течение 12 нед. Частота УВО составила 95% (39/41) в подгруппе больных с генотипом 1 и 91% (10/11) — с генотипом 3 ВГС [115].

### Схема № 2

При начальном или умеренном фиброзе трансплантата (F0–F2 METAVIR), вызванном генотипом 1 ВГС, применяется комбинация ОБВ и ПТВ/р однократно в сутки в сочетании с ДСВ, принимаемым два раза в сутки с РБВ, дозированным по массе тела, в течение 24 нед (**В1**) [47].

Эта рекомендация основана на результатах исследования CORAL-1, в котором УВО был получен у 33 (97%) из 34 реципиентов печени, получавших указанную выше фиксированную комбинацию с РБВ в течение 24 нед [93].

При назначении этого режима терапии суточную дозу циклоsporина снижают в 5 раз, суточную дозу такролимуса — в 57 раз, начиная с приема препарата 0,5 мг/нед.

Лечение следует проводить под тщательным контролем концентраций циклоsporина и такролимуса. Данный режим ПБТ несовместим с приемом эверолимуса [59]. При декомпенсированном циррозе трансплантата применение этого режима противопоказано (**В3**), при фиброзирующем холестатическом гепатите не изучено.

### Схема № 3

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

Данный режим совместим с применением такролимуса, микофеноловой кислоты, глюкокортикоидов; не требуется коррекции доз. Не совместим с приемом циклоsporина, на фоне которого наблюдается увеличение концентрации СИМ и возрастает риск развития токсических реакций [112].

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

Данная рекомендация основана на результатах исследования GALAXY, в которое были включены 46 больных без ЦП, получавшие комбинацию СОФ и СИМ в течение 12/24 нед с или без РБВ [111]. Частота УВО составила 100% в подгруппе больных, получавших СОФ и

СИМ в течение 12 нед; 81,8% — в подгруппе больных, получавших софосбувир и СИМ без РБВ, и 91,7% — с РБВ в течение 24 нед. По данным ретроспективного многоцентрового анализа, эффективность комбинации СИМ и СОФ у 77 реципиентов печени составила 92% [116].

Частота УВО у реципиентов печени с компенсированной болезнью трансплантата, получивших запланированный курс ПВТ, составляет более 90% [48, 49, 115].

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

Основным осложнением современных режимов ПВТ является анемия, связанная с применением рибавирина. Помимо уменьшения дозы рибавирина, для коррекции анемии применяют эпоэтин бета. Дозы эпоэтина бета должны составлять 30 000–40 000 МЕ в неделю (В2).

### **Наблюдение за пациентами в процессе противовирусного лечения (А1)**

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

### **Оценка эффективности противовирусной терапии**

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

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

**Быстрый вирусологический ответ (БВО)<sup>1</sup>** — отрицательный тест на РНК ВГС в крови после 4-й недели терапии, сохраняющийся до окончания лечения.

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

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

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

**Частичный ответ** — уровень РНК ВГС снизился более чем на  $2 \log_{10}$  МЕ/мл от исходного уровня после 12-й недели терапии, но РНК ВГС определяется и на 12-й, и на 24-й неделе терапии.

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

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

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

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

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

Вирусологический ответ	Длительность противовирусного лечения
<b>Генотипы 1, 4</b>	
Быстрый вирусологический ответ	24 нед (при исходно низкой вирусной нагрузке, отсутствии неблагоприятных факторов прогноза УВО)
	48 нед (при исходно высокой вирусной нагрузке и наличии факторов, снижающих прогнозируемую эффективность лечения)
Ранний вирусологический ответ	48 нед
Медленный вирусологический ответ	72 нед
Отсутствие ответа/частичный ответ	Прекращение терапии

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

Вирусологический ответ	Длительность противовирусного лечения
<b>Генотипы 2, 3</b>	
Быстрый вирусологический ответ	12–16 нед (при исходно низкой вирусной нагрузке, при отсутствии негативных прогностических факторов)
	24 нед (при исходно высокой вирусной нагрузке)
Ранний вирусологический ответ	48 нед
Медленный вирусологический ответ	72 нед
Отсутствие ответа/частичный ответ	Прекращение терапии

### **Стандартный интерферон альфа в сочетании с рибавирином в лечении хронического гепатита С**

В России в условиях ограниченного экономического ресурса на основании полученного в реальной клинической практике опыта [5, 6, 15] может применяться комбинированная терапия ХГС стандартным ИФН- $\alpha$  (3 млн МЕ 3 раза в неделю внутримышечно или подкожно) в сочетании

с РБВ (из расчета по массе тела, как было указано выше при описании режима лечения с включением ПегИФН- $\alpha$  — 15 мг на 1 кг массы тела пациента), несмотря на то, что эффективность такой схемы лечения ниже, чем при применении ПегИФН- $\alpha$  в сочетании с РБВ. Длительность лечения и оценка эффективности аналогичны таковым при применении ПегИФН- $\alpha$ . Этот вид ПВТ может применяться в соответствии с принципом «терапия согласно вирусологическому ответу» (аналогично ПВТ с использованием ПегИФН- $\alpha$  и РБВ) для особой группы пациентов: генотип 2 и 3 (не 1), молодой возраст (менее 40 лет), отсутствие выраженного фиброза/цирроза печени, отсутствие сопутствующих заболеваний и факторов неблагоприятного прогноза в достижении УВО (аналогично ПВТ с использованием ПегИФН- $\alpha$  и РБВ), при условии достижения быстро вирусологического ответа и раннего вирусологического ответа (В2). При соблюдении описанных выше условий частота УВО составляет 84–94%. Правила наблюдения за пациентами в процессе ПВТ стандартным ИФН- $\alpha$ /РБВ аналогичны таковым для ПегИФН- $\alpha$ /РБВ.

При лечении ХГС безинтерфероновыми схемами РНК ВГС следует определять до начала лечения, на 2-й неделе (оценка приверженности лечению), на 4-й, 12-й или 24 неделях (в конце лечения для пациентов, получавших лечение 12 или 24 нед, соответственно) и на 12-й или 24 неделе после окончания лечения (A2).

### **Мониторинг нежелательных явлений при проведении противовирусной терапии**

#### **Нежелательные явления, регистрируемые при лечении интерферонсодержащими схемами**

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

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

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



Исследование клинического анализа крови с подсчетом абсолютно числа нейтрофилов, определением уровня гемоглобина, количества эритроцитов и тромбоцитов необходимо выполнять через 2 нед от начала лечения, 4 нед от начала лечения, далее — 1 раз в 4 нед до окончания ПВТ. Это связано с тем, что наиболее частыми гематологическими побочными действиями проводимого лечения являются нейтропения, анемия и тромбоцитопения.

В период ПВТ пациенту необходимо исследовать уровень тиреотропного гормона и свободного тироксина каждые 3 мес.

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

### **Пегилированный и стандартный интерферон**

Наиболее распространены гриппоподобные симптомы (слабость, головная боль, температура) и психиатрические нарушения (депрессия, раздражительность, бессонница), которые отмечаются у 22–31% пациентов. Среди лабораторных изменений наиболее часто встречается нейтропения (18–20%). При выраженном снижении количества нейтрофилов инфекционные осложнения крайне редки, поэтому применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов показано лишь в отдельных случаях. При развитии психиатрической симптоматики показана консультация психиатра.

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

### **Рибавирин**

Наиболее частый побочный эффект РБВ — гемолитическая анемия. Модификация дозы РБВ требуется для 9–15% пациентов. Эритроцитарные факторы роста (эпоэтин бета) несколько улучшают самочувствие больных и уменьшают необходимость в снижении дозы РБВ, но их благоприятное влияние на частоту достижения УВО доказано не было, а безопасность окончательно не установлена. Их применение, хотя и редко, может сопровождаться такими побочными эффектами, как тромбоз, тромбоэмболия, красноклеточная аплазия, прогрессирование ряда

онкологических заболеваний, а также привести к смерти. В настоящее время применение факторов роста на фоне комбинированной противовирусной терапии ХГС не может быть рекомендовано к широкому практическому использованию. Предпочтительным методом коррекции цитопений остается модификация дозы соответствующих препаратов.

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

### **Коррекция дозы/прекращение лечения при использовании двойной схемы противовирусной терапии хронического гепатита С**

В настоящее время четко определены показания для изменения дозы препаратов и прекращения лечения вследствие ожидаемых побочных действий (нежелательных явлений).

Снижение дозы ПегИФН- $\alpha$  необходимо при развитии следующих побочных эффектов:

- депрессия;
- снижение абсолютного числа нейтрофилов ниже  $750/\text{мм}^3$ ;
- снижение уровня тромбоцитов менее  $50\,000/\text{мм}^3$ .

Депрессия оценивается по шкале Бека (см. Приложение 2) на каждом визите:

- выявление депрессии средней тяжести (16–19 баллов) должно сопровождаться снижением дозы ПегИФН- $\alpha$ ;
- при отсутствии улучшения в течение 4 нед необходимо дальнейшее снижение дозы ПегИФН- $\alpha$ , как это описано выше; при улучшении показателей (уменьшение выраженности депрессии) следует увеличить дозу ИФН (действия в обратном порядке);
- при депрессии тяжелой степени ( $>20$  баллов по шкале Бека), и/или высказывании суицидальных мыслей, и/или при попытке суицида — полная отмена противовирусной терапии.

Дозу ПегИФН- $\alpha$  рекомендуется снижать ступенчато:

- ПегИФН- $\alpha 2a$ : 180 мкг/нед — 135 мкг/нед — 90 мкг/нед;
- ПегИФН- $\alpha 2b$ : 1,5 мг/кг в неделю — 1,0 мг/кг в неделю — 0,5 мг/кг в неделю;
- ЦеПегИФН- $\alpha 2b$ : 1,5 мг/кг в неделю — 1,0 мг/кг в неделю — 0,5 мг/кг в неделю.

Отмена ПегИФН- $\alpha$  необходима:

- при снижении абсолютного числа нейтрофилов ниже  $0,5 \times 10^9$ /л;
- снижении уровня тромбоцитов менее  $25 \times 10^9$ /л.

В последующем в случае увеличения числа нейтрофилов и тромбоцитов лечение может быть возобновлено с применением более низкой дозы ПегИФН- $\alpha$ .

Уменьшение дозы РБВ (на 200 мг) необходимо при снижении уровня гемоглобина менее 100 г/л. Прекратить прием РБВ следует при снижении уровня гемоглобина до 85 г/л и менее.

В качестве альтернативной лечебной тактики для сохранения дозы противовирусных препаратов могут быть применены факторы роста, назначение которых врачом выполняется на основании индивидуальных особенностей каждого пациента.

### **Нежелательные явления, регистрируемые при лечении противовирусными препаратами прямого действия**

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

#### **Симепревил**

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

В исследовании COSMOS [97] были зарегистрированы наиболее распространенные побочные реакции после 12 нед лечения СИМ в сочетании с СОФ без РБВ — усталость (25%), головная боль (21%), тошнота (21%), бессонница (14%), зуд (11%). Сыпь и фоточувствительность наблюдалась у 11 и 7% пациентов, соответственно. В течение 24 нед лечения СИМ в сочетании с СОФ у пациентов были отмечены такие побочные эффекты как головокружение (16%) и диарея (16%).

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

### **Даклатасвир**

К наиболее распространенным побочным эффектам от лечения ДАК в сочетании с СОФ и РБВ или без него или в сочетании с ПегИФН- $\alpha$  и РБВ относятся усталость, головная боль, тошнота.

### **Омбитасвир, паритапревир, усиленный ритонавиром, и дасабувир**

По результатам клинических исследований наиболее распространенными побочными эффектами у пациентов, принимавших данную комбинацию препаратов, были зуд, усталость, тошнота, слабость и бессонница. Наиболее распространенные побочные эффекты связаны с применением рибавирина, но зуд относится к эффектам лечения данными тремя ПППД. Тяжелые побочные эффекты наблюдались менее чем в 2,5% случаев. Частота прекращения лечения во время исследования из-за побочных реакций составила 1–2%. Снижение уровня гемоглобина было обусловлено гемолизом, вызванным рибавирином, и в основном прекращалось через 4 нед после завершения терапии. Снижение уровня гемоглобина может потребовать уменьшения дозы РБВ. Бессимптомное повышение активности АЛТ в сыворотке крови обычно происходит в течение первых 4 нед лечения и нормализуется без какого-либо вмешательства и при продолжении лечения ПППД; ни в одном случае это не было отмечено одновременно с повышением уровня билирубина. У пациентов, принимавших РБВ, транзиторное повышение непрямого билирубина в сыворотке, и развитие ассоциированного с ним гемолиза наблюдались вследствие ингибирования транспортера билирубина ОАТР1В1 и ОАТР1В3 паритапревиром. У пациентов с ЦП чаще отмечалось повышение количества общего билирубина.

### **Мониторинг межлекарственных взаимодействий при проведении противовирусной терапии препаратами прямого действия**

Вследствие фармакокинетических и фармакодинамических особенностей циркуляции в организме человека препаратов с ПППД на ВГС противопоказано их одновременное назначение с приемом целого ряда лекарственных средств, особенно тех, клиренс которых зависит от цитохрома Р450. Особенности межлекарственного взаимодействия должны быть обязательно учтены при одновременном применении

пациентом лекарственных препаратов различных фармакологических групп, они отражены в соответствующих инструкциях к препаратам [17–22]. В том случае, если это возможно, необходимо на время лечения ХГС отменить другие лекарственные препараты или выбрать препарат другой фармакологической группы с меньшим потенциалом взаимодействия. Дополнительную информацию о межлекарственных взаимодействиях можно получить на специализированном сайте <http://www.hep-druginteractions.org/> [136].

**Таблица 14.** Наблюдение за пациентами с хроническим гепатитом С в процессе противовирусного лечения

Мониторинг	РНК ВГС-диагностика с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с нижним пределом обнаружения <15 МЕ/мл	
	ИФН-содержащие схемы	Безинтерфероновые схемы
Мониторинг эффективности лечения	До начала терапии. Через 4, 12, 24/48 нед лечения. 12, 24 нед после окончания лечения	До начала терапии. Между 2-й и 4-й неделями лечения (оценка приверженности лечению). В конце лечения (через 8, 12, 16 или 24 нед для пациентов, леченных 8, 12, 16 или 24 нед). Через 12 и 24 нед после окончания лечения (УВО12 и УВО24)
Мониторинг безопасности и побочных эффектов терапии	ПегИФН	Гриппоподобные симптомы, выраженная усталость, депрессия, раздражительность, нарушение сна, одышка, изменение уровня тиреотропного гормона, нейтропения, анемия, тромбоцитопения и лимфопения
	Рибавирин	Снижение уровня гемоглобина, кашель, тератогенный эффект
	Симепревив	Сыпь, фоточувствительность, гипербилирубинемия
	Нарлапревив	Астения, снижение уровня гемоглобина
	Омбитасвир, паритапревив/ритонавир, дасабувир	Зуд, усталость, тошнота, астения и бессонница, повышение уровня АЛТ, билирубина (чаще при циррозе)
	Софосбувир	Усталость, головная боль, тошнота, бессонница
	Даклатасвир	Усталость, головная боль, тошнота

Окончание табл. 14

Мониторинг	РНК ВГС-диагностика с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с нижним пределом обнаружения <15 МЕ/мл	
	ИФН-содержащие схемы	Безинтерфероновые схемы
Мониторинг межлекарственного взаимодействия препаратов	Инструкция по применению противовирусного препарата; <a href="http://www.hep-druginteractions.org">http://www.hep-druginteractions.org</a>	

### Наблюдение за пациентами, завершившими курс противовирусной терапии (А1)

Пациенты, достигшие УВО после курса противовирусной терапии, без цирроза печени должны быть повторно обследованы через 48 нед после окончания терапии, а затем еще раз через год с определением у них уровня АЛТ и РНК ВГС в крови. Если уровень АЛТ остается в пределах нормальных значений, а тест на РНК ВГС отрицательный, то можно считать, что пациент вылечен от гепатита С. Поскольку даже после завершения ПВТ у пациентов может развиваться гипотиреоз, уровень тиреотропного гормона и свободного тироксина пациентам необходимо исследовать через год после завершения ПВТ. При отсутствии РНК ВГС при динамическом лабораторном обследовании в течение 2 лет с периодичностью не реже одного раза в 6 мес пациенты считаются реконвалесцентами и подлежат снятию с диспансерного наблюдения [25]. Пациенты с ЦП даже в случае достижения УВО в результате противовирусного лечения должны оставаться под наблюдением врача, поскольку сохраняется риск формирования ГЦК (скрининг ГЦК необходимо выполнять 1 раз в 6 мес с проведением УЗИ печени и определением уровня  $\alpha$ -фетопротеина; методом фиброэзофагогастро-дуоденоскопии необходимо контролировать состояние вен пищевода каждые 1–2 года).

### Наблюдение за пациентами с неудачным опытом противовирусной терапии (не достигшие устойчивого вирусологического ответа)

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

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

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

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

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

**Таблица 15.** Возможности проведения повторной противовирусной терапии в та при использовании терапевтических схем, содержащих один или несколько

Схема ПВТ для повторного лечения / Схема ПВТ, не приведшая к достижению УВО	Генотип ВГС	Паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир	Софосбувир + симепревир
ПегИФН-α, РБВ и либо теллапревир, либо боцепревир, либо симепревир	1	нет	нет
Монотерапия софосбувиром, софосбувир в комбинации с РБВ, или софосбувир в комбинации с ПегИФН-α и РБВ	1	12 нед с РБВ (F0–F2) или 24 нед с РБВ (F3–F4)	12 нед с РБВ (F0–F2) или 24 нед с РБВ (F3–F4)
	2	нет	нет
	3	нет	нет
	4	нет	12 нед с РБВ (F0–F2) или 24 нед с РБВ (F3–F4)
Софосбувир и симепревир	1, 4	нет	нет
Схемы терапии, содержащие NS5 ингибиторы (омбитасвир, даклатасвир)	1a	нет	нет
	1b	нет	нет

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



России у больных ХГС, которые ранее не достигли устойчивого вирусного ответа препаратов прямого противовирусного действия [59]

<b>Софосбувир + даклатасвир</b>	<b>Софосбувир + паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвиром и дасабувиром</b>	<b>Софосбувир + даклатасвир + симепревир</b>
12 нед с РБВ	нет	нет
12 нед с РБВ (F0–F2) или 24 нед с РБВ (F3–F4)	нет	нет
12 нед с РБВ (F0–F2) или 24 нед с РБВ (F3–F4)	нет	нет
12 нед с РБВ (F0–F2) или 24 нед с РБВ (F3–F4)	нет	нет
12 нед с РБВ (F0–F2) или 24 нед с РБВ (F3–F4)	нет	нет
12 нед с РБВ (F0–F2) или 24 нед с РБВ (F3–F4)	нет	нет
нет	24 нед с РБВ	24 нед с РБВ
нет	12 нед с РБВ (F0–F2) или 24 нед с РБВ (F3–F4)	12 нед с РБВ (F0–F2) или 24 нед с РБВ (F3–F4)

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

## ПЕРСПЕКТИВЫ НОВЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

В ближайшее время в России предполагается регистрация новых ПППД [они уже прошли регистрацию регуляторными органами США и Европы: Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (EMA)]. Это:

- комбинированный препарат с фиксированной дозой СОФ (400 мг) и ледипасвира<sup>®</sup> (90 мг) +/-РБВ. Используется для лечения пациентов с ХГС с генотипами 1, 4–6, без ЦП или с ЦП (в том числе декомпенсированным, вызванным генотипом 1), после трансплантации печени при генотипах 1 и 4, как ранее не получавших ПВТ, так и имеющих опыт неудачи предыдущей терапии ПегИФН-α и РБВ. Препарат назначается по одной таблетке 1 раз в день вне зависимости от приема пищи в течение 12 нед без РБВ (у некоторых категорий пациентов курс лечения может составлять 8 или 24 нед);
- комбинированный препарат с фиксированной дозой элбасвира<sup>®</sup> (50 мг) и grazопревира<sup>®</sup> (100 мг). Используется для лечения пациентов с ХГС, без ЦП или с компенсированным ЦП (класс А) с генотипом 1 и 4, ранее не получавших ПВТ или имеющих опыт неудачи предыдущей терапии ПегИФН-α и РБВ или ПППД. Препарат назначается по одной таблетке 1 раз в день вне зависимости от приема пищи в течение 12 нед без РБВ (у некоторых категорий пациентов курс лечения может составлять 8 или 16 нед, в том числе с РБВ). Кроме того, комбинация элбасвира<sup>®</sup> и grazопревира<sup>®</sup> в сочетании с СОФ может использоваться для лечения пациентов с ХГС с генотипом 3, как ранее не получавших ПВТ, так и имеющих опыт неудачи предыдущей терапии ПегИФН-α и РБВ;
- комбинированный препарат с фиксированной дозой СОФ (400 мг) и велпатасвира<sup>®</sup> (400 мг). Применяется для лечения ХГС, вызванного любым генотипом ВГС. Препарат назначается по 1 таблетке в день. При ХГС без ЦП и при компенсированном ЦП (класс А по Чайлд–Пью) продолжительность терапии составляет 12 нед, без использования РБВ. При декомпенсированном ЦП (классы В и С) рекомендовано увеличение продолжительности курса лечения до 24 нед в комбинации с РБВ.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1

#### Классификация степени тяжести цирроза печени по классификации Чайлд–Пью (Child–Pugh)

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Небольшой	Умеренный/большой
Энцефалопатия	Нет	Небольшая/умеренная	Умеренная/выраженная
Уровень билирубина, мг/дл	<2,0	2–3	>3,0
Уровень альбумина, г/л	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Удлинение ПВ, с	1–3	4–6	>6,0
Общее количество баллов			Класс
5–6			А
7–9			В
10–15			С

### Приложение 2

#### Инструкция

Этот вопросник состоит из 21 группы утверждений. Прочтите внимательно каждую группу, а затем выберите **одно утверждение** в каждой группе, наилучшим образом отражающее Ваше самочувствие в течение **последних 2 нед, включая сегодняшний день**. Обведите кружком номер рядом с выбранным Вами утверждением. Если несколько утверждений в одной группе представляются Вам одинаково подходящими, обведите утверждение с самым большим номером в этой группе. Проследите за тем, чтобы не выбрать больше одного утверждения для любой группы, включая группу 16 («Изменения характера сна») и группу 18 («Изменения аппетита»).

#### Шкала Бека по оценке депрессивных проявлений (BDI–II)

1. Грусть	2. Пессимизм
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Мне не грустно.</li><li>2. Мне грустно большую часть времени.</li><li>3. Мне все время грустно.</li><li>4. Я чувствую себя настолько грустным или несчастным, что не могу этого вынести.</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Мое будущее не приводит меня в уныние.</li><li>2. Я смотрю на свое будущее с большим унынием, чем раньше.</li><li>3. Я не предполагаю, что обстоятельства сложатся благоприятно для меня.</li><li>4. Я чувствую, что у меня нет надежд на будущее, что все идет только к худшему.</li></ol>

Продолжение табл.

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

*Окончание табл.*

<p><b>13. Нерешительность</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Я принимаю решения примерно так же хорошо, как всегда.</li> <li>2. Мне труднее принимать решения, чем обычно.</li> <li>3. Мне гораздо труднее принимать решения, чем было раньше.</li> <li>4. Любое решение я принимаю с трудом.</li> </ol>	<p><b>14. Бесполезность</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Я не ощущаю себя бесполезным.</li> <li>2. Я не считаю себя таким же нужным и полезным, как было раньше.</li> <li>3. В сравнении с другими я чувствую себя более бесполезным.</li> <li>4. Я чувствую себя совершенно бесполезным.</li> </ol>
<p><b>15. Утрата способности к активной деятельности</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Я настолько же энергичен, как и раньше.</li> <li>2. Я не настолько энергичен, каким я был раньше.</li> <li>3. У меня не хватает сил, чтобы сделать многое.</li> <li>4. У меня не хватает сил, чтобы сделать что бы то ни было.</li> </ol>	<p><b>16. Изменения характера сна</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>0. Я не испытывал никаких изменений в характере сна.</li> <li>1а. Я сплю несколько больше, чем обычно.</li> <li>1б. Я сплю несколько меньше, чем обычно.</li> <li>2а. Я сплю значительно больше, чем обычно.</li> <li>2б. Я сплю значительно меньше, чем обычно.</li> <li>3а. Я сплю почти весь день.</li> <li>3б. Я просыпаюсь на час или два раньше и больше не могу уснуть.</li> </ol>
<p><b>17. Раздражительность</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Я не более раздражителен, чем обычно.</li> <li>2. Я более раздражителен, чем обычно.</li> <li>3. Я немного более раздражителен, чем обычно.</li> <li>4. Я постоянно раздражен.</li> </ol>	<p><b>18. Изменения аппетита</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>0. У меня не было никаких изменений аппетита.</li> <li>1а. У меня аппетит несколько меньше, чем обычно.</li> <li>1б. У меня аппетит несколько больше, чем обычно.</li> <li>2а. У меня аппетит намного меньше, чем обычно.</li> <li>2б. У меня аппетит намного больше, чем обычно.</li> <li>3а. У меня вообще нет аппетита.</li> <li>3б. Мне все время страшно хочется есть.</li> </ol>
<p><b>19. Снижение способности сосредоточиваться</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Я могу сосредоточиться так же, как и всегда.</li> <li>2. Я могу сосредоточиться, но не так хорошо.</li> <li>3. Мне трудно надолго сконцентрироваться на чем-либо.</li> <li>4. Я обнаружил, что не могу ни на чем сосредоточиться.</li> </ol>	<p><b>20. Усталость или утомляемость</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Я устаю или утомляюсь не больше, чем обычно.</li> <li>2. Я устаю или утомляюсь больше, чем обычно.</li> <li>3. Я слишком устал или утомлен, чтобы делать так много, как раньше.</li> <li>4. Я слишком устал или утомлен, чтобы делать большую часть того, что я делал раньше.</li> </ol>

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманов Д.Т. и др. Эффективность нового отечественного ингибитора протеазы нарлапревира у первичных и ранее леченных больных хроническим гепатитом С 1 генотипа без цирроза печени (исследование 3 фазы, PIONEER) // Тезисы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания». — Сочи, 2016. — С. 3–5.
2. Бакулин И.Г., Абдурахманов Д.Т. и др. Цирроз печени HCV-этиологии: современные возможности безинтерфероновой терапии // Фарматека. — 2016. — Т. 2. — С. 7–11.
3. Бакулин И.Г. и др. Предварительные результаты исследования 3 фазы нового отечественного ингибитора протеазы нарлапревира у первичных и ранее леченных больных хроническим гепатитом С 1 генотипа (исследование PIONEER) // Сборник тезисов 42-й Научной сессии ЦНИИГ «Принципы доказательной медицины в клиническую практику», 02–03.03.2016. — С. 21.
4. Блохина Н.П., Нурмухаметова Е.А. и др. Эффективность и безопасность применения цеpegинтерферона альфа 2b в составе двойной (цеpegинтерферон альфа-2b и рибавирин) и тройной (симепревивер, цеpegинтерферон альфа-2b и рибавирин) схемы противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С // Опыт реальной клинической практики. Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8 (2). — С. 48–55.
5. Богомолов П.О., Буеверов А.О. Эффективность и безопасность комбинированной терапии отечественными противовирусными препаратами (интераль и рибавег) хронического гепатита С // Фарматека. — 2006. — № 5. — С. 28–32.
6. Богомолов П.О., Буеверов А.О. и др. Эффективность лечения больных хроническим гепатитом С с генотипом 1 вируса стандартным интерфероном альфа // Клинический перспект. гастроэнтерол. гепатол. — 2011. — № 6. — С. 17–22.
7. Дементьева Н.Е., Калинина О.В. и др. Циркулирующая рекомбинантная форма вируса гепатита С гf2k/1b: проблемы диагностики и терапии // ВИЧ-инфекции и иммуносупрессии. — 2016. — Т. 8. — №1. — С. 42.
8. Дерябин П.Г., Шахгильдян И.В. Гепатит С: фундаментальные и прикладные проблемы // Изучение эволюции вирусов в рамках проблемы безопасности и социально значимых инфекций. — М., 2011. — С. 88–98.
9. Ершова О.Н., Шахгильдян И.В. Естественные пути передачи вируса гепатита С — современный взгляд на проблему // Детские инфекции. — 2006. — № 1. — С. 16–18.
10. Знойко О.О., Климова Е.А. и др. Оценка эффективности и безопасности применения цеpegинтерферона альфа-2b в комбинации с рибавирином у пациентов с хроническим гепатитом С в рамках пострегистрационного исследования IV фазы // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2016. — Т. 4. — С. 112–118.
11. Знойко О.О., Линькова Ю.Н. и др. Клинический опыт применения схемы тройной терапии, включающей цеpegинтерферон альфа-2b, симепревивер и рибавирин, у пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2016. — Т. 2. — С. 100–109.
12. Зуева Л.П., Рахманова А.Г. и др. Эпидемиологическая оценка распространенности вирусных гепатитов В и С у персонала и пациентов в стационарах Санкт-Петербурга // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2012. — № 2. — С. 41–45.

13. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. и др. Современные схемы лечения хронического гепатита С // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2012. — Т. 22. — № 1. — С. 36–44.
14. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 168 с.
15. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. и др. Результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования ОРИОН: оценка эффективности отечественных препаратов Альтевир и Фосфоглив в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2012. — Т. 22. — № 6. — С. 27–37.
16. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. и др. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии. — М.: МЕДпресс-информ, 2016. — 163 с.
17. Инструкция по медицинскому применению препарата симепревив. — [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=17e9ef63-ea93-4c5a-8cc3-0e83bead0b61&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=17e9ef63-ea93-4c5a-8cc3-0e83bead0b61&t=)
18. Инструкция по медицинскому применению препарата дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир. — [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=6cd682d-e3be-426a-906d-685921f037af&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6cd682d-e3be-426a-906d-685921f037af&t=)
19. Инструкция по медицинскому применению препарата софосбувир. — [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=354729ed-4d65-4c32-9af1-4799a7104d2c&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=354729ed-4d65-4c32-9af1-4799a7104d2c&t=)
20. Инструкция по медицинскому применению препарата нарлапревир. — [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=f60ec227-9db2-4c73-9b6a-fd1694cfl1d6&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f60ec227-9db2-4c73-9b6a-fd1694cfl1d6&t=)
21. Инструкция по медицинскому применению препарата даклатасвир. — [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=de1dd06c-e526-4e30-b8d8-794c2ade02f9&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=de1dd06c-e526-4e30-b8d8-794c2ade02f9&t=)
22. Инструкция по медицинскому применению препарата асунапревир. — [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=a907895c-278f-4851-ba75-e5259ba75359&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a907895c-278f-4851-ba75-e5259ba75359&t=)
23. Лапшин А.В., Маевская М.В. и др. Влияние генетических полиморфизмов гена IL-28В на эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С стандартным интерфероном // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2013. — Т. 23. — № 1. — С. 23.
24. Львов Д.К., Шахильдян И.В. и др. Гепатит С (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика) // Медицинская вирусология: руководство для врачей. — М.: Медицинское информационное агентство, 2008. — С. 483–490.
25. Маевская М.В., Знойко О.О. и др. Лечение больных хроническим гепатитом С препаратом цеpegинтерферон альфа-2b в сочетании с рибавирином (итоговые результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования) // РЖГГК. — 2014. — № 2. — С. 53–64.
26. Павлов А.И., Кириллов С.М. и др. Эффективность и безопасность применения цеpegинтерферона альфа-2b в составе двойной схемы (цеpegинтерферон альфа-2b и рибавирин) противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С, генотипами 2 и 3: опыт реальной клинической практики // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8 (3). — С. 92–99.
27. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В. и др. Современные возможности эластометрии, фибро- и актиста в диагностике фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2008. — Т. XVIII. — № 4. — С. 43–52.

28. Павлов Ч.С., Коновалова О.Н. и др. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре // *Клин. мед.* — 2009. — Т. 87. — № 11. — С. 40–44.
29. Пименов Н.Н., Чуланов В.П. и др. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 2012. — № 3. — С. 4–9.
30. Пименов Н.Н., Вдовин А.В. и др. Актуальность и перспективы внедрения в России единого федерального регистра больных вирусными гепатитами В и С // *Терапевтический архив.* — 2013. — № 11. — С. 4–9.
31. Профилактика вирусного гепатита С. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3112–13. Зарегистрировано в Минюсте России 19.03.2014, рег. № 31646.
32. Рахманова А.Г., Яковлев А.А. Хронические вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция. — СПб.: Изд-во ВВМ, 2011. — С. 164.
33. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С / Под ред. В.Т. Ивашкина, Н.Д. Ющука. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 302 с.
34. Слепцова С.С., Рахманова А.Г. и др. Вирусные гепатиты как основные факторы формирования цирроза и первичного рака печени в Республике Саха (Якутия) // *ВИЧ-инфекции и иммуносупрессии.* — 2012. — № 2. — С. 109–116.
35. Хазанов А.И., Плюснин С.В. и др. Использование российских противовирусных препаратов в лечении хронического гепатита С // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2005. — Т. XV. — № 1. — С. 32.
36. Чуланов В.П., Пименов Н.Н. и др. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра // *Терапевтический архив.* — 2015. — № 11. — С. 5–10.
37. Шахгильдян И.В., Ершова О.Н. и др. Активность перинатальной передачи вируса гепатита С. Степень влияния на ее интенсивность отдельных факторов. — Материалы XVI Конгресса педиатров России с международным участием. — М., 2012. — С. 851–853.
38. Шахгильдян И.В., Ершова О.Н. и др. Современная характеристика острого и хронического гепатита С в России. Материалы международного симпозиума. — Брест, 2011. — С. 184–186.
39. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И. и др. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). — М.: ГОУ ВЦНМУ МЗ РФ, 2003. — 380 с.
40. Юшук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 143 с.
41. Юшук Н.Д., Знойко О.О. и др. Эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С, инфицированных вирусами гепатита С рекомбинантных вариантов // *Терапевтический архив.* — 2016. — № 6. — С. 101–105.
42. Юшук Н.Д., Знойко О.О. и др. Методические рекомендации «Медицинская технология определения фармакоэкономически оправданной тактики лечения больных ХГС, инфицированных генотипом 1 ВГС, с учетом «портрета пациента»: фармакоэкономический калькулятор». — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — <http://ia-rf.ru/calculator/>
43. Abdurakhmanov D.T. et al. Final results from a phase III study of the Narpaprevir, a novel Russian protease inhibitor in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 chronic hepatitis C (the PIONEER trial) // *Hepatology Int.* — 2017. — N 11 (Suppl 1). — P. 305–306.



44. Aghemo A., Cologni G., Maggilo F. et al. Safety and efficacy of directly acting antivirals in 2432 HCV patients with advanced fibrosis: an interim Analysis of the Lombardia regional network for viral Hepatitis // *EASL*. — 2016. — LBP500.
45. Belli L.S., Volpes R., Graziadei I. et al. Antiviral therapy and fibrosis progression in patients with mild-moderate hepatitis C recurrence after liver transplantation. A randomized controlled study // *Dig Liver Dis*. — 2012. — N 44(7). — P. 603–609.
46. Boursier J., de Ledinghen V., Zarski J.P. et al. Comparison of eight diagnostic algorithms for liver fibrosis in hepatitis C: new algorithms are more precise and entirely noninvasive // *Hepatology*. — 2012. — Vol. 55. — N 1. — P. 58–67.
47. Carrion J.A., Navasa M., Garcia-Retortillo M. et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study // *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 132(5). — P. 1746–1756.
48. Charlton M., Gane E., Manns M.P. et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation // *Gastroenterology*. — 2015. — Vol. 148(1). — P. 108–117.
49. Coilly A., Fougerou-Leurent C., De Ledinghen V. et al. Multicentre experience using daclatasvir and sofosbuvir to treat hepatitis C recurrence after liver transplantation — The CO23 ANRS CUPILT study // *J. Hepatol*. — 2016. — Vol. 65(4). — P. 711–718.
50. Collins J.M. et al. Hepatitis B Virus Reactivation During Successful Treatment of Hepatitis C Virus With Sofosbuvir and Simeprevir // *Clinical Infectious Diseases*. — 2015. — Vol. 61(8). — P. 1304–1306.
51. De Bruijne J. et al. Antiviral activity of narlaprevir combined with ritonavir and pegylated interferon in chronic hepatitis C patients // *Hepatology*. — Vol. 52(5). — P. 1590–1599 (2010). — doi: 10.1002/hep.23899.
52. De Monte A., Courjon J., Anty R. Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge // *J. Clin. Virol*. — 2016, May. — Vol. 78. — P. 27–30. — doi: 10.1016/j.jcv.2016.02.026. — Epub. 2016 Mar 3.
53. Deterding K. et al. Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection (HepNet Acute HCVIV): an open-label, single-arm, phase 2 study // *The Lancet Infectious Diseases*. — 2017. — Vol. 17. — N 2. — P. 215–222.
54. Dick T.B., Lindberg L.S., Ramirez D.D. et al. A clinician's guide to drug-drug interactions with direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C viral infection. — *Hepatology*. — 2016. — Vol. 63(2). — P. 634–643.
55. Dieterich D., Bacon B.R., Flamm S.L. et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population // *Hepatology*. — 2014. — Vol. 60. — P. 220A.
56. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // *Journal of Hepatology*. — 2011. — Vol. 55. — Issue 2. — P. 245–264. — <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.02.023>.
57. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis 2014. — April 2014. — <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf>.
58. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // *J. Hepatol*. — 2015 Jul. — Vol. 63(1). — P. 199–236.
59. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016: European Association for the Study of the Liver // *J. Hepatol*. — 2016 Sep 12. — pii: S0168-8278(16)30489-5. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.001.

60. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis // *Journal of Hepatology*. — 2015. — Vol. 63. — P. 237–246.
61. Esteban R., Nyberg L., Lalezari J., Ni L., Doehle B., Kanwar B. et al. Successful retreatment with sofosbuvir-containing regimens for HCV genotype 2 or 3 infected patients who failed prior sofosbuvir plus ribavirin therapy. *J. Hepatol.* — 2014. — Vol. 60. — P. S4.
62. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about the risk of hepatitis B reactivating in some patients treated with direct-acting antivirals for hepatitis C. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm522932.htm>.
63. Feld J., Kowdley K.V., Coakley E. et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — Vol. 370. — P. 1594–1603.
64. Feld J.J., Shah H. MScCH HPTE, in Practice R Hepatology 1–8 Management of Hepatitis C Infection. — [http://www.clinicaloptions.com/inPractice/Hepatology/Hepatology/ch8\\_Mgmt\\_of\\_Hep\\_C\\_Infection.aspx](http://www.clinicaloptions.com/inPractice/Hepatology/Hepatology/ch8_Mgmt_of_Hep_C_Infection.aspx).
65. Ferenci P., Bernstein D., Lalezari J. et al. ABT-450/ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — Vol. 370. — P. 1983–1992.
66. Flisiak R., Jaroszewicz J., Janczewska E. et al. Predictors of fast response to ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in real life AMBER study in genotype 1 and 4 HCV infected patients as a rationale for shortening of treatment // *J. Hepatol.* — 2016. — Vol. 64(2). — S815; SAT-252 & SAT-253.
67. Forns X. et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in European patients who relapsed after previous interferon-based therapy: the PROMISE trial. EASL 2014: Oral presentation O13 // *J. Hepatol.* — Vol. 60(1). — P. 6–7.
68. Forns X. et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial // *Gastroenterology*. — 2014. — Vol. 146(7). — P. 1669–1679.
69. Fried M., Forns X., Reau N. et al. TURQUOISE-II: Regimens of ABT-450/r/Ombitasvir and Dasabuvir With Ribavirin Achieve High SVR12 Rates in HCV Genotype 1-infected Patients With Cirrhosis, Regardless of Baseline Characteristics. — AASLD 65th Annual Meeting. — Abstracts. — 2014. — P. 81.
70. Fried M.W., Shiffman M., Sterling R.K. et al. A multicenter, randomized trial of daily high-dose interferon-alfa 2b for the treatment of chronic hepatitis c: pretreatment stratification by viral burden and genotype // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95. — P. 3225–3229.
71. Fried M.W. et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study // *Hepatology*. — 2013. — Vol. 58. — P. 1918–1929.
72. Foster G. et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naïve European patients in the QUEST-1 and QUEST-2 Phase III trials. EASL 2014; Poster P1127 // *J. Hepatol.* — 2014, April. — Vol. 60(1). — P. 456.
73. Foster G.R., Pianko S., Brown A. et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection // *Gastroenterology*. — 2015 Nov. — Vol. 149(6). — P. 1462–1470. — doi:10.1053/j.gastro.2015.07.043. — [Epub 2015 Aug 4].

74. Foster G. et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis // *J. Hepatol.* — 2016 Jun. — Vol. 64(6). — P. 1224–1231.
75. Gaeta G.B. et al. Effectiveness of simeprevir treatment for hepatitis C in real practice: preliminary results from the STILy Italian observational study // *J. Hepatol.* — 2016. — Vol. 64. — P. 631–832.
76. Ghany M., Nelson D., Strader D. et al. An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology.* — 2011. — Vol. 54. — N 4. — P. 1433–1444.
77. Guedj J., Daharl H., Pohl R. et al. Understanding silibinin's modes of action against HCV using viral kinetic modeling // *J. Hepatol.* — 2012. — Vol. 56. — Issue 5. — P. 1019–1024.
78. HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. — Available from: <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>
79. Hedskog C., Doehle B., Chodavarapu K. et al. Characterization of hepatitis C virus intergenotypic recombinant strains and associated virologic response to sofosbuvir/ribavirin // *Hepatology.* — 2015 Feb. — Vol. 61(2). — P. 471–480. — doi: 10.1002/hep.27361.
80. HEP Drug Interaction. — University of Liverpool. — <http://www.hep-druginteractions.org>
81. Hezode C. et al. Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin in genotype 3 patients from a large French multicenter compassionate use program. — AASLD 2015. — Abstract 206.
82. Hinrichsen H., Wedemeyer H., Christensen S. et al. Real-world safety and effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with dasabuvir and/or ribavirin in the German hepatitis C registry // *J. Hepatol.* — 2016. — Vol. 64(2). — P. 159–307.
83. Hunyady B., Abonyi M., Gervain J. et al. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirin (3D + RBV) treatment of hepatitis c (HCV) genotype 1 (Gt1) infected patients (pts) after failure to previous first generation protease-inhibitor (pi) therapy interim analysis // *J. Hepatol.* — 2016. — Vol. 64(2). — P. 750. — SAT–120.
84. Ivashkin V., Maevskaya M., Abdurakhmanov D. et al. Daclatasvir-based treatment for patient with HCV-related end-stage liver disease and comorbidities. — Interim results of Russian Multicentral Compassionate Use Program Poster № PP1693, APASL 2017.
85. Jacobson I.M., Gordon S.C., Kowdley K.V. et al. Positron Study; Fusion Study. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options // *N. Engl. J. Med.* 2013. — Vol. 368. — P. 1867–1877.
86. Jacobson I.M. et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2014. — Vol. 384(9941). — P. 403–413.
87. Jensen D.M., O'Leary J.G., Pockros P.J. et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: realworld experience in a diverse, longitudinal observational cohort. — *Hepatology.* — 2014. — Vol. 60. — P. 219A.
88. Jensen D., Sherman K.E., Hézode C. et al. Daclatasvir and asunaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin in HCV genotype 1 and 4 non-responders // *J. Hepatol.* — 2015 Jul. — Vol. 63(1). — P. 30–37. — doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.018. Epub 2015 Feb 19.
89. Feld J.J., Moreno C., Trinh R. et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir for 12 weeks // *J. Hepatol.* — 2016 Feb. — Vol. 64(2). — P. 301–307.

90. Kao J.-H. et al. Efficacy and Safety of Daclatasvir in Combination With Asunaprevir in Cirrhotic and Non-Cirrhotic Patients With HCV Genotype 1b: Results of the HALLMARK-DUAL Study. — EASL 2014. — Poster 1300.
91. Kondo C. et al. Efficacy of daclatasvir/asunaprevir for chronic hepatitis C patients with renal insufficiency. — APASL 2016. — Oral Presentation O-046.
92. 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. — Vol. 371(25). — P. 2375–2382.
93. Kwo P. et al. Simeprevir Plus Sofosbuvir (12 and 8 Weeks) in HCV Genotype 1-Infected Patients Without Cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study // *Hepatology.* — 2016 Aug. — Vol. 64(2). — P. 370–380.
94. Lawitz E., Lalezari J., Hassanein T. et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial // *Lancet Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 13(5). — P. 401–408.
95. Lawitz E., Mangia A., Wyles D. et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. — *N. Engl. J. Med.* 2013, May 16. — Vol. 368(20). — P. 1878–1887.
96. 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. — Vol. 58. — P. 1380A.
97. Lawitz E. et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study // *Lancet.* — 2014. — Vol. 384(9956). — P. 1756–1765.
98. Lawitz E. et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A phase 3 study (OPTIMIST-2) // *Hepatology.* — 2016 Aug. — Vol. 64(2). — P. 360–369.
99. Leroy V. et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+) // *Hepatology.* — 2016 May. — Vol. 63(5). — P. 1430–1441.
100. Liusina E.O., Pavlov C.S., Ivashkin V.T. Liver and spleen stiffness measurement for predicting varices bleeding and prognosis in Russian patients with HCV and alcohol related cirrhosis // *J. Hepatol.* — 2015. — Vol. 62. — Suppl. N2. — P. 863.
101. Mangia A., Arleo A., Copetti M. et al. The combination of daclatasvir and sofosbuvir for curing genotype 2 patients who cannot tolerate ribavirin // *Liver Int.* — 2016 Jul. — Vol. 36(7). — P. 971–976. — doi: 10.1111/liv.13069.
102. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // *Lancet.* — 2001. — Vol. 358. — P. 958–965.
103. Manns M.P., Wedemeyer H., Singer A. et al. The European SNMC Study Group Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks // *J. Viral. Hepat.* — 2012. — Vol. 19. — N 18. — P. 537–546. — doi: 10.1111/j.1365–2893.2011.01579.x. — Epub. 2012 Feb 24.
104. Manns M.P. et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet.* — 2014. — Vol. 384(9941). — P. 414–426.

105. Manns M.P. et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study // *Lancet*. — 2014. — Vol. 384. — P. 1597–1606.
106. McPhee F. et al. High Sustained Virologic Response to Daclatasvir Plus Asunaprevir in Elderly and Cirrhotic Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1b Without Baseline NS5A Polymorphisms // *Adv Ther*. — 2015. — Vol. 32. — P. 637–649.
107. McCombs J., McGinnis J., Fox S. et al. Analysis of the real-world effectiveness of direct acting antiviral treatments for hepatitis C in a large population // *J. Hepatol*. — 2016. — Vol. 64(2). — P. 217–218. — LBP510.
108. Mitchell O., Gurakar A. Management of Hepatitis C Post-liver Transplantation: a Comprehensive Review // *J. Clin. Translat. Hepatol*. — 2015. — Vol. 3(2). — P. 140–148.
109. Mishra P., Florian J., Qi K. et al. FDA perspective on sofosbuvir therapy for patients with chronic hepatitis C, virus genotype 1 infection who did not respond to treatment with pegylated interferon and ribavirin // *Gastroenterology*. — 2014. — Vol. 147. — P. 1196–1200.
110. Nelson D.R. et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study // *Hepatology*. — 2015 Apr. — Vol. 61(4). — P. 1127–1135.
111. O’Leary J.B.K., Burton J. et al. Efficacy and safety of simeprevir and sofosbuvir with and without ribavirin for 12 weeks in subjects with recurrent genotype 1 hepatitis C post-orthotopic liver transplant: The GALAXY study // *J. Hepatology*. — 2016. — Vol. 64 (Suppl. 2). — P. 540.
112. Ouwerkerk-Mahadevan S., Snoeys J., Peeters M. et al. Drug-Drug Interactions with the NS3/4A Protease Inhibitor Simeprevir // *Clinical Pharmacokinetics*. — 2016. — Vol. 55(2). — P. 197–208.
113. Pol S., Bourliere M., Lucier S. et al. Safety and efficacy of the combination daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients from the French observational cohort ANRS CO22 HEPATHER. — Abstract L03 presented at 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. — Vienna, Austria, April 22–26, 2015.
114. Poordad F., Hezode C., Trinh R. et al. ABT-450/rombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis // *N. Engl. J. Med*. — 2014. — Vol. 370. — P. 1973–1982.
115. Poordad F. et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence // *Hepatology*. — 2016 May. — Vol. 63(5). — P. 1493–1505.
116. 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. — Vol. 61(6). — P. 1880–1886.
117. Reesink H.W. et al. Safety and antiviral activity of SCH 900518 administered as monotherapy and in combination with peginterferon alfa-2b to naive and treatment-experienced HCV-1 infected patients // *J. Hepatol*. — 2009. — Vol. 50. — P. 35–36.
118. Robaey G., Bielen R., Azar D.G. et al. Global genotype distribution of hepatitis C viral infection among people who inject drugs // *J. Hepatol*. — 2016 Dec. — Vol. 65(6). — P. 1094–1103. — doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.042. — Epub. 2016 Aug 9.
119. Sarrazin C., Hezode Ch., Zeuzem S. et al. Antiviral strategies in hepatitis C virus infection // *J. Hepatol*. — 2012. — P. 88–100.
120. Sezaki H. et al. Evaluation of the efficacy and safety to dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir in Japanese real-life settings. — AASLD 2015. — Abs. 1191.

121. Sherman K.E. et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 365. — P. 1014–1024. — Erratum in. P. 1551.
122. Suda G. et al. Efficacy and safety of daclatasvir and asunaprevir combination therapy in chronic hemodialysis patients with chronic hepatitis C // *J. Gastroenterol.* — 2016 Jul. — Vol. 51(7). — P. 733–740.
123. Sulkowski M.S., Gardiner D.F., Rodriguez T.M., et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — Vol. 370(3). — P. 211–221.
124. Tong X. et al. Preclinical Characterization of the Antiviral Activity of SCH 900518 (Narlaprevir), a Novel Mechanism-Based Inhibitor of Hepatitis C Virus NS3 Protease // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2010. — Vol. 54. — P. 2365–2370.
125. Toyoda H. et al. Safety and efficacy of dual direct-acting antiviral therapy (daclatasvir and asunaprevir) for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients on hemodialysis // *J. Gastroenterol.* — 2016 Jul. — Vol. 51(7). — P. 741–747.
126. Vierling J. et al. Once daily Narlaprevir (NVR; SCH 900518) and Ritonavir (RTV) in combination with peginterferon alfa-2b/ribavirin (PR) for 12 weeks plus 12 weeks PR in treatment-naïve patients with HCV genotype 1 (G1): SVR results from NEXT-1, a phase 2 study // *Hepatology.* — 2011. — Vol. 54. — P. 1439A.
127. Waldenström J., Färkkilä M., Rembeck K. et al. Short interferon and ribavirin treatment for HCV genotype 2 or 3 infection: NORDynamIC trial and real-life experience // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2016 Mar. — Vol. 51(3). — P. 337–343. — doi: 10.3109/003665521.2015.1087588.
128. Welzel T.M., Nelson D.R., Morelli G. et al. Safety and Efficacy of Sofosbuvir and Ribavirin for the Treatment of HCV Genotype 2 and 3: Results of the HCV-TARGET Study. — Poster 1057. — Paper presented at: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); 13–17 November, 2015; San Francisco, CA.
129. Wetzel T.M. et al. Daclatasvir Plus Sofosbuvir With or Without Ribavirin for Treatment of Chronic HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease: Results of a European Compassionate 30.
130. World Health Assembly (Sixty-ninth, May 2016). — <http://www.who.int/mediacentre/events/2016/wha69/en>
131. Zarski J.P., Sturm N., Guechot J. et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: the ANRS HCEP-23 study // *J. Hepatol.* — 2012. — Vol. 56. — N 1. — P. 55–62.
132. Zeuzem S., Dusheiko G.M., Salupere R., Mangia A., Flisiak R., Hyland R.H. et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N. Engl. J. Med.* — 2014. — Vol. 370. — P. 1993–2001.
133. Znoyko O., Maevskaya M., Klimova E. et al. Early virologic response (EVR) in treatment-naïve mono-infected chronic hepatitis C (CHC) patients treated with cepeginterferon-alfa-2b (cePEG-IFNa-2b) plus ribavirin. *Journal of Hepatology.* — 2013. — Vol. 58, Suppl. 1. — P. 348–349.
134. Znoyko O., Mayevskaya M.V., Klimova E. et al. Rapid and early virologic response to cepeginterferon-alfa-2b in combination with ribavirine in treatment-naïve patients with chronic HCV // *Hepatology.* — October 2012. — Vol. 56. — N 4 (suppl.). — P. 586A.
135. Zuckerman E., Ashkenasi E., Kovalev Y. et al. The real-world Israeli experience of treating chronic hepatitis C, genotype 1 patients with advanced fibrosis with paritaprevir/ritonavir/ombitasvir, dasabuvir with or without ribavirin: a large multicenter J. *Hepatol.* — 2016. Vol. 64(2). — S137; PS004.
136. <http://www.hep-druginteractions.org>.