

Об утверждении клинического протокола

На основании абзаца седьмого части первой статьи 1 Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. «О здравоохранении», подпункта 8.3 пункта 8 и подпункта 9.1 пункта 9 Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446, Министерство здравоохранения Республики Беларусь **ПОСТАНОВЛЯЕТ**:

1. Утвердить клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хроническими вирусными гепатитами В и С» (прилагается).
2. Настоящее постановление вступает в силу после его официального опубликования.

Министр

В.А.Малашко

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
19.03.2019 № 19

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

«Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хроническими вирусными гепатитами В и С»

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к диагностике и лечению пациентов в возрасте старше 18 лет с хроническими вирусными гепатитами:

хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом (шифр по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра – В18.0);

хронический вирусный гепатит В без дельта-агента шифр по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра – В18.1);

хронический вирусный гепатит С шифр по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра – В18.2).

2. Требования настоящего клинического протокола являются обязательными для юридических лиц и индивидуальных предпринимателей, осуществляющих медицинскую деятельность в порядке, установленном законодательством.

3. Для целей настоящего клинического протокола используются основные термины и их определения в значениях, установленных Законом Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-ХП «О здравоохранении», а также следующие термины, их определения, сокращения терминов:

вирус гепатита В (далее – ВГВ);

вирус гепатита С (далее – ВГС);

вирус гепатита D (далее – ВГD);

поверхностный антиген ВГВ (HBsAg Hepatitis B virus) (далее – HbsAg);

антиген ВГВ (HBeAg Hepatitis B virus) (далее – HbeAg);

антитела к HBeAg (далее – anti-HBe);

антитела к HBsAg (далее – anti-HBs);

антитела к ядерному антигену ВГВ (HBcAg Hepatitis B virus) (далее – anti-HBc);

антитела к ВГС (далее – anti-HCV);
аланинаминотрансфераза (далее – АЛТ);
аспартатамиотрансфераза (далее – АСТ);
вирусная нагрузка (далее – ВН) – концентрация РНК (ДНК) вируса в плазме крови;
гамма-глутамилтранспептидаза (далее – ГГТП);
гепатоцеллюлярная карцинома (далее – ГЦК);
лекарственное средство (далее – ЛС);
ЛС прямого противовирусного действия (далее – ЛС ППД);
международное нормализованное отношение (далее – МНО);
модель конечной стадии заболевания печени (Model for End-Stage Liver Disease) (далее – MELD);
непосредственный вирусологический ответ (далее – НВО) – отсутствие РНК ВГС по результатам молекулярно-биологического исследования крови на вирусный гепатит С на момент окончания противовирусного лечения;
нуклеоз(т)идные аналоги (далее – НА);
приверженность лечению – поведение пациента, проявляющееся строгим соблюдением рекомендаций врача по приему назначенных ЛС;
скорость клубочковой фильтрации, (далее – СКФ);
тенофовир дизопроксил (далее – тенофовир);
хронический вирусный гепатит В (далее – ХВГВ);
HBeAg-положительный ХВГВ – когда по результатам иммуноферментного анализа (далее – ИФА) обнаруживается HBe-антиген вируса;
HBeAg-негативный ХВГВ – когда по результатам ИФА не обнаруживается HBe-антиген вируса;
хронический вирусный гепатит, вызванный сочетанием ВГВ и ВГД (далее – ХВГВ+D);
хронический вирусный гепатит, вызванный сочетанием ВГВ и ВГС (далее – ХВГВ+С);
хронический вирусный гепатит С (далее – ХВГС);
цирроз печени (далее – ЦП), вызванный ВГВ (далее – ЦП (ВГВ));
ЦП, вызванный ВГС (далее – ЦП (ВГС));
ЦП, вызванный сочетанием ВГВ и ВГД (далее – ЦП (ВГВ+ВГД));
ЦП, вызванный сочетанием ВГВ и ВГС (далее – ЦП (ВГВ+ВГС));
устойчивый вирусологический ответ (далее – УВО) – отсутствие РНК ВГС по результатам молекулярно-биологического исследования крови на вирусный гепатит С через 12 недель (далее – УВО12) или 24 недели (далее – УВО24) после окончания противовирусного лечения;
ультразвуковое исследование (далее – УЗИ);
щелочная фосфатаза (далее – ЩФ).

4. Оценку стадии заболевания у пациентов с хроническим вирусным поражением печени осуществляют путем определения выраженности фиброза (F0–F4) согласно шкале METAVIR (Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis, 1996 г.).

5. Класс тяжести ЦП (А, В, С) определяют согласно классификации Чайлд-Пью.

6. Фармакотерапию назначают в соответствии с настоящим клиническим протоколом, с учетом всех индивидуальных особенностей пациента, тяжести заболевания, наличия сопутствующей патологии и клинико-фармакологической характеристики ЛС. При этом необходимо учитывать наличие индивидуальных противопоказаний, аллергологический и фармакологический анамнез.

Доза, способ введения и кратность применения ЛС определяется инструкцией по медицинскому применению ЛС.

ГЛАВА 2

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХВГВ

7. Целью лечения пациентов с ХВГВ является предотвращение смертности и улучшение качества жизни пациентов за счет снижения вероятности прогрессирования

заболевания и развития ГЦК, развития внепеченочных проявлений ХВГВ и передачи ВГВ от матери ребенку.

8. Показания для назначения противовирусного лечения пациентам с НВеАg-позитивным и НВеАg-негативным ХВГВ и ЦП (ВГВ) определяются:

уровнем вирусной нагрузки ДНК ВГВ;

уровнем АЛТ;

стадией фиброза печени (для определения стадии фиброза можно использовать неинвазивные методы исследования).

9. Показания для назначения противовирусного лечения:

9.1. уровень ДНК ВГВ более 2000 МЕ/мл, АЛТ выше верхней границы нормы, фиброз печени F2 и выше по шкале METAVIR;

9.2. уровень ДНК ВГВ более 20 000 МЕ/мл, АЛТ превышающий верхнюю границу нормы в 2 и более раза вне зависимости от стадии фиброза;

9.3. семейный анамнез ГЦК или внепеченочные проявления ХВГВ (лечение назначают независимо от уровня ДНК ВГВ, АЛТ и стадии фиброза печени);

9.4. у пациентов с ЦП (ВГВ) при любом определяемом уровне ДНК ВГВ и независимо от уровня АЛТ.

10. Консультация врача-трансплантолога с целью наблюдения, формирования программы лечения в ожидании трансплантации печени и своевременного выполнения хирургического вмешательства показана пациентам с ЦП (ВГВ) в следующих случаях:

наличие любого очагового или очагово-подобного образования в печени по данным УЗИ органов брюшной полости (комплексного), компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости;

наличие данных за ГЦК (в том числе и у пациентов с ХВГВ);

ухудшение функции печени до класса тяжести В и С или MELD более 12 баллов;

наличие асцита, гепаторенального синдрома или эпизода спонтанного бактериального перитонита;

наличие в анамнезе кровотечения из варикозных вен пищевода и желудка;

наличие печеночной энцефалопатии или гепатопульмонального синдрома.

11. Пациентам с НВеАg-позитивным и НВеАg-негативным ХВГВ назначают:

НА – ламивудин, энтекавир, тенофовир;

пегинтерферон альфа-2а.

12. Лечение пациентов с ХВГВ и ЦП (ВГВ) НА.

12.1. Целью лечения является достижение неопределяемой ДНК ВГВ и длительное подавление вирусной репликации до подпорогового уровня по результатам молекулярно-биологического исследования крови на ДНК ВГВ.

12.2. ЛС выбора для лечения пациентов с ХВГВ являются НА при любом генотипе ВГВ.

Тенофовир и энтекавир обладают выраженным противовирусным действием, характеризуются низкой частотой формирования мутаций резистентности ВГВ, являются ЛС выбора для монотерапии.

Ламивудин в виде монотерапии назначают при наличии противопоказаний к назначению тенофовира или энтекавира. Ламивудин характеризуется высокой частотой формирования мутаций резистентности ВГВ (особенно при определяемой ВН).

Пациентам с ХВГВ и ЦП (ВГВ), ранее не получавшим противовирусное лечение, не назначают энтекавир в сочетании с тенофовиром.

У пациентов с риском развития костной или почечной патологии ЛС выбора является энтекавир. При развитии костной или почечной патологии на фоне приема тенофовира, последний отменяют и назначают энтекавир.

У пациентов с неполным подавлением вирусной репликации оценивают приверженность к лечению НА. При установлении факта неэффективности проводимого противовирусного лечения (тенофовиром или энтекавиром) и высокой приверженности пациента к лечению осуществляют коррекцию текущей схемы лечения: замену одного ЛС на другое (энтекавир на тенофовир или тенофовир на энтекавир), или назначение двух ЛС (энтекавир и тенофовир) одновременно.

12.3. Пациенты с ХВГВ и ЦП (ВГВ) находятся на диспансерном учете пожизненно.

12.4. Пациентам с ХВГВ и ЦП (ВГВ) 1 раз в 6 месяцев выполняют скрининг на ГЦК (исследование уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови и УЗИ органов брюшной полости (комплексное)). Пациентам с ЦП (ВГВ) скрининг ГЦК проводят даже после достижения УВО и исчезновения HBsAg.

12.5. Пациентам с ХВГВ НА назначают на длительный период.

Критерии для отмены НА у пациентов с ХВГВ:

у пациентов с HBe-положительным ХВГВ – достижение HBe-сероконверсии и отсутствие ДНК ВГВ в крови на протяжении 12 месяцев с момента достижения HBe-сероконверсии. Пациенты данной категории находятся в диспансерной группе учета. После достижения HBe-сероконверсии каждые 12 месяцев определяют HBsAg в крови. HBe-сероконверсия в дальнейшем может иметь обратимый характер;

у пациентов с HBeAg-негативным ХВГВ – отсутствие в крови ДНК ВГВ не менее 3 лет на фоне проводимого противовирусного лечения НА. Пациенты данной категории находятся в диспансерной группе учета;

у пациентов с HBeAg-положительным и HBeAg-негативным ХВГВ – исчезновение HBsAg в крови (независимо от наличия или отсутствия anti-HBs).

12.6. Пациентам с ЦП (ВГВ) НА назначают пожизненно.

12.7. Контроль эффективности и безопасности лечения НА:

физикальные исследования – не реже 1 раза в 3 месяца;

общий (клинический) анализ крови развернутый с исследованием уровня тромбоцитов в крови – не реже 1 раза в 3 месяца;

анализ мочи общий – не реже 1 раза в 3 месяца;

анализ крови биохимический (исследование уровня общего билирубина в крови (фракций билирубина), креатинина, мочевины, глюкозы, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП) – не реже 1 раза в 3 месяца;

у пациентов с хронической патологией почек исследование уровня креатинина, мочевины, а также исследование функции нефронов (клиренс креатинина, СКФ) выполняют не реже 1 раза в 2 месяца;

молекулярно-биологическое исследование крови на ДНК ВГВ, после достижения отрицательного результата исследование крови выполняют не реже 1 раза в 6 месяцев;

у пациентов, получающих тенофовир, определение СКФ – не реже 1 раза в 3 месяца; серологические исследования:

у пациентов с HBeAg-положительным ХВГВ – определение HBsAg в крови 1 раз в 6 месяцев; определение HBeAg в крови, при достижении отсутствия HBeAg – определение anti-HBe в крови (1 раз в 6 месяцев);

у пациентов с HBeAg-негативным ХВГВ и ЦП (ВГВ) – определение HBsAg в крови – 1 раз в 6 месяцев.

13. Пегинтерферон альфа-2а при лечении пациентов с ХВГВ и ЦП (ВГВ) класса тяжести А.

13.1. Пегинтерферон альфа-2а не является ЛС выбора при лечении пациентов с ХВГВ и ЦП (ВГВ), а является альтернативным ЛС. Однако может быть назначен при необходимости проведения короткого курса противовирусного лечения у пациентов с HBeAg-положительным с низкой или умеренной степенью клинко-биохимической активности и HBeAg-негативным ХВГВ или ЦП (ВГВ) класса тяжести А (например, женщинам, планирующим беременность в ближайшие 5 лет, но не ранее 12 месяцев).

13.2. Противопоказания к назначению пегинтерферон альфа-2а.

13.2.1. Абсолютные противопоказания к назначению пегинтерферон альфа-2а:

повышение уровня АЛТ в 5 раз и более от верхней границы нормы до начала лечения. В таких случаях пациентам назначают противовирусное лечение НА;

беременность, в том числе беременность у женщины-партнера мужчины, которому предполагается назначить лечение;

тяжелое психическое заболевание или выраженные психические нарушения, в частности тяжелая депрессия, суицидальные мысли или попытки самоубийства, в том числе в анамнезе;

обострение аутоиммунных заболеваний;

СКФ менее 50 мл/мин;

тяжелые сопутствующие заболевания;
ЦП (ВГВ) класса тяжести В и С;
низкая приверженность пациента лечению (нежелание или невозможность соблюдать назначения врача).

13.2.2. Относительные противопоказания к назначению пегинтерферон альфа-2а:
уровень гемоглобина менее 130 г/л у мужчин (120 г/л у женщин);
количество нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$;
количество тромбоцитов менее $90 \times 10^9/\text{л}$;
тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы в анамнезе, нестабильные или неконтролируемые сердечно-сосудистые заболевания в предшествующие 6 месяцев;
заболевания щитовидной железы.

13.3. Противовирусное лечение пегинтерфероном альфа-2а назначают длительностью 48 недель.

13.4. Мониторинг эффективности противовирусного лечения пегинтерфероном альфа-2а у пациентов с ХВГВ и ЦП (ВГВ) класса тяжести А:

НВеАg-позитивный и НВеАg-негативный ХВГВ – молекулярно-биологическое исследование крови на вирусный гепатит В (при положительном результате выполняют количественное определение ДНК ВГВ) на 12, 24 и 48 неделе лечения, а также через 24 и 48 недель после отмены лечения;

НВеАg-позитивный ХВГВ – определение НВеАg в крови, при достижении отсутствия НВеАg – определение anti-НВе каждые 12 недель во время лечения, а также на 12 и 24 неделях после отмены лечения;

НВеАg-позитивный ХВГВ – при достижении отсутствия НВеАg и появлении anti-НВе – определение наличия НВsАg каждые 12 месяцев;

количественное определение НВsАg, при наличии возможности, выполняют на 12 и 24 неделях противовирусного лечения;

НВеАg-позитивный и НВеАg-негативный ХВГВ – после исчезновения НВsАg определяют anti-НВs;

НВеАg-позитивный и НВеАg-негативный ХВГВ – при исчезновении НВsАg, появлении anti-НВs и при отсутствии в плазме крови ДНК ВГВ, НВsАg определяют каждые 12 месяцев.

13.5. Критерии эффективности лечения пегинтерфероном альфа-2а пациентов с ХВГВ и ЦП (ВГВ) класса тяжести А:

стойкая НВе-сероконверсия (для НВеАg-позитивного ХВГВ), нормализация уровня АЛТ, отсутствие или снижение количества ДНК ВГВ менее 2000 МЕ/мл;

стойкая НВе-сероконверсия (для НВеАg-позитивного ХВГВ), нормализация уровня АЛТ, отсутствие или снижение количества ДНК ВГВ менее 2000 МЕ/мл в течение 48 недель после отмены противовирусного лечения (расценивается, как достижение устойчивого ответа).

13.6. Лабораторный мониторинг возможных нежелательных реакций при лечении пегинтерферона альфа-2а:

общий анализ крови развернутый с определением уровня тромбоцитов – не реже 1 раза в 4 недели;

анализ крови биохимический (исследование уровня общего билирубина в крови (фракций билирубина), креатинина, мочевины, глюкозы, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП) не реже 1 раза в 4 недели в процессе лечения, а также на 12 и 24 неделях после завершения лечения;
исследование тиреотропина сыворотки крови каждые 12 недель во время лечения.

13.7. Пациентам с ХВГВ и ЦП (ВГВ) пегинтерферон альфа-2а в сочетании с НА не назначают.

14. Рекомендации для отдельных групп пациентов с ХВГВ и ЦП (ВГВ).

14.1. Пациенты с ХВГВ или ЦП (ВГВ) в сочетании с ВИЧ-инфекцией:

всем назначают антиретровирусное лечение (вне зависимости от количества у них CD4⁺ клеток), в состав которого входит тенофовир.

14.2. У пациентов с ХВГВ или ЦП (ВГВ) для диагностики ко-инфекции ВГD выполняют молекулярно-биологическое исследование крови на вирусный гепатит D. При отсутствии возможности выполнения молекулярно-биологического исследования крови на

вирусный гепатит D, возможно определение антител классов M, G (IgM, IgG) к ВГD в крови.

Пациентам с ХВГВ+D или ЦП (ВГВ+ВГD) (только для класса тяжести А) назначают пегинтерферон альфа-2а в течение 48 недель, независимо от наличия или отсутствия в плазме крови РНК ВГD.

Мониторинг эффективности противовирусного лечения пегинтерфероном альфа-2а у пациентов с ХВГВ+D или ЦП (ВГВ+ВГD):

НВеAg-положительный и НВеAg-негативный ХВГВ+D или ЦП (ВГВ+ВГD) – молекулярно-биологическое исследование крови на вирусные гепатиты В и D (при положительном результате выполняют количественное определение ДНК ВГВ) на 12, 24 и 48 неделе лечения, а также через 24 и 48 недель после отмены лечения;

НВеAg-положительный ХВГВ+D или ЦП (ВГВ+ВГD) – определение НВеAg в крови, при достижении отсутствия НВеAg – определение anti-НВе каждые 12 недель во время лечения, а также на 12 и 24 неделях после отмены лечения;

НВеAg-положительный ХВГВ+D или ЦП (ВГВ+ВГD) – при достижении отсутствия НВеAg и появлении anti-НВе – определение наличия НВsAg каждые 12 месяцев;

количественное определение НВsAg (при наличии возможности), выполняют на 12 и 24 неделях противовирусного лечения;

НВеAg-положительный и НВеAg-негативный ХВГВ+D или ЦП (ВГВ+ВГD) – после исчезновения НВsAg определяют anti-НВs;

НВеAg-положительный и НВеAg-негативный ХВГВ+D или ЦП (ВГВ+ВГD) – при исчезновении НВsAg, появлении anti-НВs и при отсутствии в плазме крови ДНК ВГВ, НВsAg определяют каждые 12 месяцев.

14.2.1. Критерии эффективности лечения пегинтерфероном альфа-2а пациентов с ХВГВ+D или ЦП (ВГВ+ВГD) (только для класса тяжести А):

стойкая НВе-сероконверсия (для НВеAg-положительного ХВГВ), нормализация уровня АЛТ, отсутствие или снижение количества ДНК ВГВ менее 2000 МЕ/мл, отсутствие РНК ВГD;

стойкая НВе-сероконверсия (для НВеAg-положительного ХВГВ), нормализация уровня АЛТ, отсутствие или снижение количества ДНК ВГВ менее 2000 МЕ/мл, отсутствие РНК ВГD в течение 48 недель после отмены противовирусного лечения (расценивается как достижение устойчивого ответа).

14.2.2. Лабораторный мониторинг возможных нежелательных реакций при лечении пегинтерферона альфа-2а:

общий анализ крови развернутый с определением уровня тромбоцитов – не реже 1 раза в 4 недели;

анализ крови биохимический (исследование уровня общего билирубина в крови (фракций билирубина), креатинина, мочевины, глюкозы, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП) не реже 1 раза в 4 недели в динамике лечения, а также на 12 и 24 неделях после завершения лечения;

исследование тиреотропина сыворотки крови каждые 12 недель во время лечения.

14.3. Пациентам с ХВГВ+С или ЦП (ВГВ+ВГC):

для лечения ХВГВ назначают НА;

для лечения ХВГC или ЦП (ВГC) назначение ЛС ППД может привести к реактивации ВГВ;

получающим ЛС ППД против ВГC, и в плазме крови которых определяется НВsAg, назначают лечение НА (направленное против ВГВ) на весь период приема ЛС ППД, а также в течение 12 недель после отмены ЛС ППД с мониторингом эффективности и безопасности лечения;

получающим ЛС ППД для лечения ХВГC, в плазме крови которых определяется anti-НВс и отсутствует НВsAg, проводят контроль уровня АЛТ каждые 4 недели, а в случае повышения – выполняют молекулярно-биологическое исследование крови на ДНК вируса гепатита В.

14.4. Лечение ХВГВ у беременных женщин и профилактика передачи ВГВ от матери ребенку:

всех беременных женщин в первом триместре беременности, а также в сроке гестации 28–30 недель обследуют на наличие НВsAg в плазме крови;

пациенткам с ХВГВ в стадии фиброза F3 или ЦП (ВГВ) класса тяжести А, планирующим беременность в ближайшие 5 лет (но не ранее 12 месяцев), которые согласны отложить запланированную беременность, допустимо назначение короткого курса противовирусного лечения пегинтерфероном альфа-2а;

на период лечения пегинтерфероном альфа-2а необходима эффективная контрацепция, а в случае наступления беременности пегинтерферон альфа-2а отменяют;

при наличии противопоказаний или отказе пациентки от лечения пегинтерфероном альфа-2а назначают НА;

ЛС выбора является тенофовир (обладает большей эффективностью, высоким порогом резистентности и доказательствами безопасности применения у беременных);

в случае наступления беременности на фоне приема тенофовира, лечение следует продолжить. В случае наступления беременности на фоне приема других НА, необходима немедленная замена ЛС на тенофовир;

при наличии фиброза печени F0–F2, возможно назначение противовирусного лечения после родов;

беременным женщинам с уровнем ВН ВГВ более 200 000 МЕ/мл или концентрацией HBsAg более 10 000 МЕ/мл с 24–28 недели беременности в целях профилактики передачи ВГВ от матери ребенку назначают тенофовир. Лечение продолжают 12 недель после родоразрешения;

грудное вскармливание детей, рожденных от матерей с ХВГВ и ЦП (ВГВ), в том числе от матерей, получающих лечение или профилактику тенофовиром, не противопоказано.

14.5. Лабораторный мониторинг и лечение ХВГВ и ЦП (ВГВ) у реципиентов почки и пациентов, находящихся на гемодиализе:

14.5.1. Лабораторный мониторинг:

всем реципиентам почки (HBsAg, anti-HBc IgM, IgG, молекулярно-биологическое исследование крови на ДНК ВГВ качественным методом – в процессе первичного клиничко-лабораторного обследования, далее – по медицинским и эпидемическим показаниям);

у реципиентов почки, в крови которых выявлены anti-HBc и отсутствует HBsAg, по причине длительной иммуносупрессии необходим тщательный лабораторный мониторинг (определение уровня АЛТ, АСТ, ВН) для исключения реактивации ВГВ;

пациентам, находящимся на гемодиализе показано обследование на ВГВ (HBsAg – в процессе первичного клиничко-лабораторного обследования, далее – по медицинским и эпидемическим показаниям, но не реже двух раз в год; anti-HBc IgM, IgG в процессе первичного клиничко-лабораторного обследования, далее – по медицинским и эпидемическим показаниям; молекулярно-биологическое исследование крови на ДНК ВГВ качественным методом – в процессе первичного клиничко-лабораторного обследования, далее – по медицинским и эпидемическим показаниям);

реципиентам почки, а также пациентам, находящимся на гемодиализе при отсутствии у них иммунитета к ВГВ, проводят вакцинацию против ВГВ;

пациентам, находящимся на гемодиализе, у которых выявлена концентрация anti-HBc менее 10 мМЕ/мл после курса профилактических прививок, проводят курс ревакцинации.

14.5.2. При назначении лечения ХВГВ и ЦП (ВГВ) реципиентам почки, а также пациентам, находящимся на гемодиализе ЛС выбора является энтекавир;

реципиентам почки не назначают пегинтерферон альфа-2а в связи с риском отторжения трансплантата.

14.6. При лечении пациентов с ХВГВ или ЦП (ВГВ), которым предстоит противоопухолевое медикаментозное лечение и (или) лечение иммуносупрессивными ЛС, включая биологические ЛС и кортикостероиды:

при назначении ритуксимаба в виде монотерапии, а также в сочетании с кортикостероидами имеется высокий риск реактивации ВГВ;

ЛС выбора являются НА (с целью профилактики реактивации ВГВ и прогрессирования печеночной недостаточности);

с HBsAg-позитивным ХВГВ до назначения противоопухолевого медикаментозного лечения и (или) лечения иммуносупрессивными ЛС, включая биологические ЛС и кортикостероиды, определяют ВН ВГВ;

при наличии ДНК ВГВ в крови, назначают энтекавир или тенофовир на протяжении всего курса иммуносупрессивной терапии. Лечение продолжают в течение 12 месяцев после окончания иммуносупрессивной терапии;

в плазме крови которых определяется anti-HBc и отсутствует HBsAg, выполняют молекулярно-биологическое исследование крови на ДНК ВГВ. В случае реактивации ВГВ (наличие определяемой ВН ВГВ) назначают энтекавир или тенофовир на протяжении всего курса иммуносупрессивной терапии. Лечение продолжают в течение 12 месяцев после окончания иммуносупрессивной терапии;

в плазме крови которых определяются anti-HBc, отсутствует HBsAg и ДНК ВГВ (независимо от наличия или отсутствия anti-HBs) мониторинг уровня АЛТ и ВН ВГВ осуществляют не реже 1 раза в 3 месяца.

14.7. У пациентов с ХВГВ или ЦП (ВГВ) и внепеченочными проявлениями ВГВ (васкулит, кожные проявления (пурпура), узелковый полиартериит, артралгии, периферические нейропатии и гломерулонефрит, неходжкинская В-клеточная лимфома) при определяемой ВН ВГВ противовирусными ЛС выбора являются НА. Патогенетическое лечение (плазмаферез, кортикостероиды) назначают по медицинским показаниям.

ГЛАВА 3

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХВГС

15. Цель лечения вирусного гепатита С – предотвращение ЦП (ВГС), декомпенсации ЦП (ВГС), ГЦК, тяжелых внепеченочных проявлений и смерти, улучшения качества жизни и профилактики распространения ВГС.

16. Критерием эффективности лечения является достижение УВО12 и УВО24.

17. Противовирусное лечение показано всем пациентам с ХВГС и ЦП (ВГС).

18. Пациенты, которым назначение противовирусного лечения должно быть рассмотрено в наиболее ранний срок:

пациенты с выраженным фиброзом печени (F2–F3) или ЦП (ВГС) (F4);

пациенты с ко-инфекцией ВИЧ или ХВГВ (ЦП (ВГВ)) независимо от стадии фиброза печени;

пациенты, которым предстоит трансплантация печени, а также после выполненной трансплантации печени;

пациенты с внепеченочными проявлениями (криоглобулинемия, связанная с ВГС; нефропатия, обусловленная ВГС; неходжкинская В-клеточная лимфома), а также пациенты с выраженной общей слабостью и быстрой утомляемостью;

пациенты, перенесшие трансплантацию солидных органов (кроме печени) и стволовых гемопоэтических клеток вне зависимости от стадии фиброза печени;

пациенты с сахарным диабетом;

пациенты, находящиеся на лечении гемодиализом;

пациенты с гемофилией и другими гемостазиопатиями;

пациентки детородного возраста, планирующие беременность;

пациенты из группы повышенного риска заболевания и передачи ВГС (лица, употребляющие инъекционные наркотики; мужчины, имеющие секс с мужчинами; работники коммерческого секса; лица, находящиеся в учреждениях пенитенциарной системы) вне зависимости от стадии фиброза печени;

медицинские работники и лица, инфицированные вирусом гепатита С при выполнении ими работ, связанных с профессиональным контактом.

19. Схемы лечения пациентов с ХВГС и ЦП (ВГС) (в том числе с ко-инфекцией ВИЧ), в зависимости от генотипа ВГС и анамнеза предыдущего противовирусного лечения, представлено в таблицах 1 и 2 приложения.

20. Консультация врача-трансплантолога с целью наблюдения, формирования программы лечения в ожидании трансплантации печени и своевременного выполнения хирургического вмешательства показана пациентам с ЦП (ВГС) в следующих случаях:

наличие любого очагового или очагово-подобного образования в печени по данным УЗИ органов брюшной полости (комплексное), компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости;

наличие данных за ГЦК;

ухудшение функции печени до класса тяжести В и С или MELD более 12 баллов;
наличие асцита, гепаторенального синдрома или эпизода спонтанного бактериального перитонита;

наличие в анамнезе кровотечения из варикозных вен пищевода и желудка;

наличие печеночной энцефалопатии или гепатопульмонального синдрома.

21. Противовирусное лечение у пациентов с ЦП (ВГС) (без ГЦК) в стадии декомпенсации (класс тяжести В и С).

21.1. Противовирусное лечение назначают до трансплантации печени пациентам с баллами по шкале MELD менее 18.

21.1.1. При генотипе 1 ВГС назначают одну из схем:

софосбувир/ледипасвир в сочетании с рибавирином (1000 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела менее 75 кг; 1200 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела более 75 кг) в течение 12 недель;

софосбувир/ледипасвир в течение 24 недель (при наличии противопоказаний к назначению рибавирина);

софосбувир/велпатасвир в сочетании с рибавирином (1000 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела менее 75 кг; 1200 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела более 75 кг) в течение 12 недель;

софосбувир/велпатасвир в течение 24 недель (при наличии противопоказаний к назначению рибавирина);

софосбувир и даклатасвир в сочетании с рибавирином (1000 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела менее 75 кг; 1200 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела более 75 кг) в течение 12 недель;

софосбувир и даклатасвир в течение 24 недель (при наличии противопоказаний к назначению рибавирина).

21.1.2. При генотипе 3 ВГС назначают одну из схем:

софосбувир/велпатасвир в сочетании с рибавирином (1000 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела менее 75 кг; 1200 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела более 75 кг) в течение 12 недель;

софосбувир/велпатасвир в течение 24 недель (при наличии противопоказаний к назначению рибавирина);

софосбувир и даклатасвир в сочетании с рибавирином (1000 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела менее 75 кг; 1200 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела более 75 кг) в течение 12 недель;

софосбувир/даклатасвир в течение 24 недель (при наличии противопоказаний к назначению рибавирина).

21.1.3. При генотипе 2 ВГС назначают одну из схем:

софосбувир/велпатасвир в сочетании с рибавирином (1000 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела менее 75 кг; 1200 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела более 75 кг) в течение 12 недель;

софосбувир/велпатасвир в течение 24 недель (при наличии противопоказаний к назначению рибавирина);

софосбувир и даклатасвир в сочетании с рибавирином (1000 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела менее 75 кг; 1200 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела более 75 кг) в течение 12 недель;

софосбувир/даклатасвир в течение 24 недель (при наличии противопоказаний к назначению рибавирина).

Стартовая доза рибавирина может составлять 600 мг/сут с дальнейшим возможным повышением в зависимости от переносимости.

21.2. Пациентам с баллами по шкале MELD 18 и более показана трансплантация печени. Противовирусное лечение назначают в случае, если время нахождения в листе ожидания трансплантации печени превышает 6 месяцев или после выполненной трансплантации печени.

22. Противовирусное лечение пациентов с ХВГС и ЦП (ВГС) в стадии компенсации (класса тяжести А) с ГЦК начинают в максимально ранние сроки. Схемы лечения представлены в таблицах 1 и 2 приложения.

23. Всем пациентам с рецидивом вирусного гепатита С после трансплантации печени в максимально ранние сроки назначают противовирусное лечение.

23.1. При генотипе 1 ВГС у пациентов с ХВГС и ЦП (ВГС) в стадии компенсации (класс тяжести А) назначают одну из схем:

софосбувир/ледипасвир в сочетании с рибавирином (1000 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела менее 75 кг; 1200 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела более 75 кг) в течение 12 недель;

софосбувир/ледипасвир в течение 24 недель (при наличии противопоказаний к назначению рибавирина);

софосбувир/велпатасвир в сочетании с рибавирином (1000 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела менее 75 кг; 1200 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела более 75 кг) в течение 12 недель;

софосбувир/велпатасвир в течение 24 недель (при наличии противопоказаний к назначению рибавирина);

софосбувир и даклатасвир в сочетании с рибавирином (1000 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела менее 75 кг; 1200 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела более 75 кг) в течение 12 недель;

софосбувир и даклатасвир в течение 24 недель (при наличии противопоказаний к назначению рибавирина).

23.2. При генотипе 3 ВГС назначают одну из схем:

софосбувир/велпатасвир в сочетании с рибавирином (1000 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела менее 75 кг; 1200 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела более 75 кг) в течение 24 недель;

софосбувир и даклатасвир в сочетании с рибавирином (1000 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела менее 75 кг; 1200 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела более 75 кг) в течение 12 недель.

23.3. При генотипе 2 ВГС назначают одну из схем:

софосбувир/велпатасвир в сочетании с рибавирином (1000 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела менее 75 кг; 1200 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела более 75 кг) в течение 12 недель;

софосбувир/велпатасвир в течение 24 недель (при наличии противопоказаний к назначению рибавирина);

софосбувир и даклатасвир в сочетании с рибавирином (1000 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела менее 75 кг; 1200 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела более 75 кг) в течение 12 недель;

софосбувир и даклатасвир в течение 24 недель (при наличии противопоказаний к назначению рибавирина).

Стартовая доза рибавирина может составлять 600 мг/сут с дальнейшим возможным повышением в зависимости от переносимости.

24. Пациентам с ЦП (ВГС) в стадии декомпенсации (класс тяжести В и С) при отсутствии показаний к трансплантации печени в максимально ранние сроки назначают противовирусное лечение.

При наличии показаний к трансплантации печени пациентам с ЦП (ВГС) в стадии декомпенсации (класс тяжести В и С) противовирусное лечение назначают с целью стабилизации или улучшения функции печени в ожидании трансплантации печени и (или) улучшения прогноза результата трансплантации.

24.1. При генотипе 1 ВГС назначают одну из схем:

софосбувир/ледипасвир в сочетании с рибавирином (1000 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела менее 75 кг; 1200 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела более 75 кг) в течение 12 недель;

софосбувир/ледипасвир в течение 24 недель (при наличии противопоказаний к назначению рибавирина);

софосбувир/велпатасвир в сочетании с рибавирином (1000 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела менее 75 кг; 1200 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела более 75 кг) в течение 12 недель;

софосбувир/велпатасвир в течение 24 недель (при наличии противопоказаний к назначению рибавирина);

софосбувир и даклатасвир в сочетании с рибавирином (1000 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела менее 75 кг; 1200 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела более 75 кг) в течение 12 недель;

софосбувир и даклатасвир в течение 24 недель (при наличии противопоказаний к назначению рибавирина).

24.2. При генотипе 3 ВГС назначают одну из схем:

софосбувир/велпатасвир в сочетании с рибавирином (1000 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела менее 75 кг; 1200 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела более 75 кг) в течение 12 недель;

софосбувир и даклатасвир в сочетании с рибавирином (1000 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела менее 75 кг; 1200 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела более 75 кг) в течение 12 недель;

софосбувир и велпатасвир в течение 24 недель (при наличии противопоказаний к назначению рибавирина);

софосбувир и даклатасвир в течение 24 недель (при наличии противопоказаний к назначению рибавирина).

24.3. При генотипе 2 ВГС назначают одну из схем:

софосбувир/велпатасвир в сочетании с рибавирином (1000 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела менее 75 кг; 1200 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела более 75 кг) в течение 12 недель;

софосбувир/велпатасвир в течение 24 недель (при наличии противопоказаний к назначению рибавирина);

софосбувир и даклатасвир в сочетании с рибавирином (1000 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела менее 75 кг; 1200 мг/сут внутрь для пациентов с массой тела более 75 кг) в течение 12 недель;

софосбувир и даклатасвир в течение 24 недель (при наличии противопоказаний к назначению рибавирина).

Стартовая доза рибавирина может составлять 600 мг/сут с дальнейшим возможным повышением в зависимости от переносимости.

25. Рекомендации для отдельных групп пациентов с ХВГС или ЦП (ВГС).

25.1. Пациентам с ко-инфекцией ХВГВ или ЦП (ВГВ) противовирусное лечение назначают согласно таблицам 1 и 2 приложения.

25.2. У пациентов с ХВГС или ЦП (ВГС) и внепеченочными проявлениями ВГС (васкулит, кожные проявления (пурпура), узелковый полиартериит, артралгии, периферические нейропатии и гломерулонефрит, неходжкинская В-клеточная лимфома) при определяемой ВН ВГС противовирусное лечение назначают согласно таблицам 1 и 2 приложения.

Патогенетическое лечение (плазмаферез, назначение кортикостероидов) назначают по медицинским показаниям.

25.3. Лечение пациентов с почечной недостаточностью, а также находящихся на гемодиализе.

25.3.1. Пациентам с хронической болезнью почек 1-3 стадии (СКФ 30 мл/мин/1,73 м² и более) противовирусное лечение назначают согласно таблицам 1 и 2 приложения.

25.3.2. Пациентам с хронической болезнью почек 4 и 5 стадии (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м²) схемы, содержащие софосбувир, назначают с осторожностью при отсутствии альтернативных ЛС.

25.3.3. Пациентам с генотипом 1b ВГС с выраженным снижением функции почек (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м²), а также пациентам с терминальной стадией хронической болезни почек, находящимся на гемодиализе, назначают паритапревир/ритонавир/омбитасвир в сочетании с дасабувиром в течение 12 недель.

25.3.4. Пациентам, находящимся на гемодиализе показано обследование на anti-HCV в процессе первичного клинико-лабораторного обследования, далее – по медицинским и эпидемическим показаниям, но не реже двух раз в год.

25.4. Пациентам с ХВГС и ЦП (ВГС), употребляющим инъекционные психоактивные вещества или получающим заместительное лечение метадонот с высокой приверженностью к противовирусному лечению назначают противовирусное лечение согласно таблицам 1 и 2 приложения. Пациентам, употребляющим инъекционные психоактивные вещества, после достижения УВО выполняют молекулярно-биологическое исследование крови на вирусный гепатит С не реже 1 раза в год (с целью выявления возможного реинфицирования).

25.5. Пациентам с гемоглинопатиями и нарушениями свертываемости крови (в том числе с гемофилией) противовирусное лечение назначают согласно таблицам 1 и 2 приложения.

25.6. При отсутствии эффекта от проведенного ранее противовирусного лечения с использованием ЛС ППД, повторно назначают одну из схем лечения согласно таблице 3 приложения.

25.7. Всем беременным женщинам в первом триместре беременности, а также в сроке гестации 28–30 недель выполняют лабораторное исследование на наличие anti-HCV в плазме крови. Беременным с ХВГС или ЦП (ВГС) противовирусное лечение не назначают. Вопрос о назначении противовирусного лечения рассматривают после родоразрешения и завершения грудного вскармливания.

26. Перечень обследований, мониторинг эффективности и безопасности противовирусного лечения у пациентов с ХВГС и ЦП (ВГС) ЛС ППД представлены в таблицах 1 и 2 приложения.

27. Показания к досрочному прекращению противовирусного лечения в результате развития нежелательных явлений при назначении ЛС ППД:

развитие жизнеугрожающих нежелательных явлений или повышение уровня АЛТ на фоне проводимого лечения в 10 раз и более верхней границей нормы;

повышение уровня АЛТ на фоне проводимого лечения менее чем в 10 раз от верхней границы нормы, сопровождаемое слабостью, тошнотой, рвотой, желтушностью кожных покровов и слизистых или значительное повышение уровня билирубина, ЩФ, МНО в плазме крови.

При повышении уровня АЛТ на фоне проводимого лечения менее чем в 10 раз от верхней границы нормы, не сопровождающегося клиническими проявлениями проводят мониторинг уровня АЛТ и клинических проявлений не реже 2 раз в неделю на протяжении 2 недель. В случае сохраняющегося повышения уровня АЛТ, при повышении уровня АЛТ на фоне проводимого лечения в 10 раз и более верхней границей нормы, появлении слабости, тошноты, рвоты, желтушности кожных покровов и слизистых или значительном повышении уровня билирубина, ЩФ, МНО отменяют противовирусное лечение.

28. Коррекция дозы рибавирина у пациентов при снижении уровня гемоглобина:

при снижении уровня гемоглобина менее 100 г/л, суточную дозу рибавирина снижают на 200 мг ежедневно (вплоть до полной отмены), до стабилизации уровня гемоглобина;

при снижении уровня гемоглобина 85 г/л и менее рибавирин отменяют.

29. После окончания противовирусного лечения:

у пациентов с ХВГС и стадией фиброза печени F0–F2, достигших УВО24, продолжают диспансерное наблюдение в течение 2 лет после окончания противовирусного лечения (осуществляют осмотр пациента не реже 1 раза в 3 месяца; определяют уровень АЛТ, АСТ не реже 1 раза в 3 месяца; выполняют молекулярно-биологическое исследование крови на вирусный гепатит С 1 раз в 6 месяцев);

у пациентов с ХВГС и стадией фиброза печени F3, а также с ЦП (ВГС), достигших УВО24, продолжают диспансерное наблюдение пожизненно (УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и почек 1 раз в 6 месяцев; исследование уровня альфа-фетопротейна в сыворотке крови 1 раз в 6 месяцев; а также другие клиничко-лабораторные исследования, установленные Министерством здравоохранения).

30. После достижения УВО у пациентов с ХВГС и ЦП (ВГС), возможно повторное инфицирование ВГС.

Таблица 1

Схемы лечения хронического вирусного гепатита С лекарственными средствами прямого противовирусного действия

Генотип вируса	Анамнез лечения (предшествующий прием стандартного и пегилированного интерферона)	Софосбувир/ледипасвир	Омбитасвир/паритапревир/ритонавир в сочетании с дасабувиром	Софосбувир в сочетании с даклатасвиром	Софосбувир/велпатасвир
1	2	3	4	5	6
Генотип 1a	без предшествующего лечения	8–12 недель (без рибавирина)	Не назначают	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)
Генотип 1a	ранее лечившиеся	12 недель (в сочетании с рибавирином) или 24 недели (без рибавирина)	Не назначают	12 недель (в сочетании с рибавирином) или 24 недели (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)
Генотип 1b	без предшествующего лечения	8–12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина) (при стадии фиброза печени F0–F2 возможно сокращение курса до 8 недель, без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)
Генотип 1b	ранее лечившиеся	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)
Генотип 2	без предшествующего лечения	Не назначают	Не назначают	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)
Генотип 2	ранее лечившиеся	Не назначают	Не назначают	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)
Генотип 3	без предшествующего лечения	Не назначают	Не назначают	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)
Генотип 3	ранее лечившиеся	Не назначают	Не назначают	12 недель (в сочетании с рибавирином) или 24 недели (без рибавирина)	12 недель (в сочетании с рибавирином) или 24 недели (без рибавирина)

Таблица 2

Схемы лечения цирроза печени, вызванного вирусом гепатита С, в стадии компенсации (класса тяжести А по Чайлд-Пью) лекарственными средствами прямого противовирусного действия

Генотип вируса	Анамнез лечения (предшествующий прием стандартного и пегилированного интерферона)	Софосбувир/ледипасвир	Омбитасвир/паритапревир/ритонавир в сочетании с дасабувиром	Софосбувир в сочетании с даклатасвиром	Софосбувир/велпатасвир
1	2	3	4	5	6
Генотип 1a	без предшествующего лечения	12 недель (без рибавирина)	Не назначают	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)

Генотип 1a	ранее лечившиеся	12 недель (в сочетании с рибавирином) или 24 недели (без рибавирина)	Не назначают	12 недель (в сочетании с рибавирином) или 24 недели (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)
Генотип 1b	без предшествующего лечения	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)
Генотип 1b	ранее лечившиеся	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)
Генотип 2	без предшествующего лечения	Не назначают	Не назначают	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)
Генотип 2	ранее лечившиеся	Не назначают	Не назначают	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)
Генотип 3	без предшествующего лечения	Не назначают	Не назначают	24 недели (в сочетании с рибавирином)	12 недель (в сочетании с рибавирином) или 24 недели (без рибавирина)
Генотип 3	ранее лечившиеся	Не назначают	Не назначают	24 недели (в сочетании с рибавирином)	12 недель (в сочетании с рибавирином) или 24 недели (без рибавирина)

Таблица 3

Схемы повторного противовирусного лечения у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С или циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С, после предшествующего неэффективного лечения, включающего лекарственные средства прямого противовирусного действия

Схема предшествующего противовирусного лечения	Генотип вируса	Софосбувир/ледипасвир	Омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир в сочетании с дасабувиром	Софосбувир в сочетании с даклатасвиром	Софосбувир в сочетании с омбитасвиром/ паритапревиром/ ритонавиром в сочетании с дасабувиром	Софосбувир/велпатасвир
1	2	3	4	5	6	7
Пегилированный интерферон и рибавирин в сочетании с боцепревиром (телапревиром, симепревиром)	Генотип 1	12 недель (в сочетании с рибавирином)	Не назначают	12 недель (в сочетании с рибавирином)	Не назначают	12 недель (в сочетании с рибавирином)
Софосбувир (монотерапия); софосбувир в сочетании с рибавирином; софосбувир в сочетании с пегилированным интерфероном и рибавирином	Генотип 1	При F0–F2 – 12 недель (в сочетании с рибавирином). При F3–F4 – 24 недели (в сочетании с рибавирином)	При F0–F2 – 12 недель (в сочетании с рибавирином). При F3–F4 – 24 недели (в сочетании с рибавирином)	При F0–F2 – 12 недель (в сочетании с рибавирином). При F3–F4 – 24 недели (в сочетании с рибавирином)	Не назначают	При F0–F2 – 12 недель (в сочетании с рибавирином). При F3–F4 – 24 недели (в сочетании с рибавирином)
Софосбувир (монотерапия); софосбувир в сочетании с рибавирином; софосбувир в сочетании с пегилированным интерфероном и рибавирином	Генотип 2	Не назначают	Не назначают	При F0–F2 – 12 недель (в сочетании с рибавирином). При F3–F4 – 24 недели (в сочетании с рибавирином)	Не назначают	При F0–F2 – 12 недель (в сочетании с рибавирином). При F3–F4 – 24 недели (в сочетании с рибавирином)
Софосбувир (монотерапия); софосбувир в сочетании с рибавирином; софосбувир в	Генотип 3	Не назначают	Не назначают	При F0–F2 – 12 недель (в сочетании с рибавирином). При F3–F4 – 24 недели	Не назначают	При F0–F2 – 12 недель (в сочетании с рибавирином). При F3–F4 – 24 недели

сочетании с пегилированным интерфероном и рибавирином				(в сочетании с рибавирином)		(в сочетании с рибавирином)
Софосбувир в сочетании с симепревиrom	Генотип 1	При F0–F2 – 12 недель (в сочетании с рибавирином). При F3–F4 – 24 недели (в сочетании с рибавирином)	Не назначают	При F0–F2 – 12 недель (в сочетании с рибавирином). При F3–F4 – 24 недели (в сочетании с рибавирином)	Не назначают	При F0–F2 – 12 недель (в сочетании с рибавирином). При F3–F4 – 24 недели (в сочетании с рибавирином)
Схемы, содержащие ледипасвир или омбитасвир, или даклатасвир	Генотип 1a	Не назначают	Не назначают	Не назначают	24 недели (в сочетании с рибавирином)	Не назначают
Схемы, содержащие ледипасвир или омбитасвир, или даклатасвир	Генотип 1b	Не назначают	Не назначают	Не назначают	При F0–F2 – 12 недель (в сочетании с рибавирином). При F3–F4 – 24 недели (в сочетании с рибавирином)	Не назначают
Схемы, содержащие даклатасвир	Генотип 2	Не назначают	Не назначают	Не назначают	Не назначают	24 недели (в сочетании с рибавирином)
Схемы, содержащие даклатасвир	Генотип 3	Не назначают	Не назначают	Не назначают	Не назначают	24 недели (в сочетании с рибавирином)

Таблица 4

Перечень обследований и необходимых медицинских вмешательств у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С, до начала лечения лекарственными средствами прямого противовирусного действия

Категории пациентов	Перечень обследований и необходимых медицинских вмешательств
1	2
ХВГС	Уточнение наличия сопутствующих заболеваний и их значение в активности и стадии ХВГС; общий (клинический) анализ крови развернутый с исследованием уровня тромбоцитов; анализ крови биохимический (исследование уровня общего билирубина в крови (фракций билирубина), креатинина, мочевины, глюкозы, общего белка, альбумина, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП); определение протромбинового индекса и МНО в плазме крови; определение антител к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1) и ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV-2) в крови; определение антигена ВГВ (HBsAg Hepatitis B virus) в крови; определение антител классов G (IgG) или суммарных антител к антигену ВГВ (HBsAg Hepatitis B virus) в крови; определение антител классов M, G (IgM, IgG) к антигену ВГВ (HBsAg Hepatitis B virus) в крови; при отсутствии в крови всех перечисленных маркеров – выполняют вакцинацию против гепатита В; регистрация электрокардиограммы; молекулярно-биологическое исследование крови на вирусный гепатит С количественным методом; УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и почек; определение стадии фиброза (выполняют одним из перечисленных методов): эластография сдвиговой волны; транзиентная эластография; биохимические тесты фиброза; пункционная биопсия; а при отсутствии возможности – FIB-4, APRI (с целью исключения стадии F3, F4 фиброза печени). определение генотипа ВГС (при выявлении генотипа 1 вируса – определение субтипа (1a/1b); до начала противовирусного лечения необходимо оценить риск взаимодействий ЛС ППД с другими ЛС, биологическими и пищевыми добавками, принимаемыми пациентом (инструкция по медицинскому применению ЛС; электронный ресурс https://www.hep-druginteractions.org/)

ЦП (ВГС)	Уточнение наличия сопутствующих заболеваний и их значение в активности и стадии ХВГС; общий (клинический) анализ крови развернутый с исследованием уровня тромбоцитов; анализ крови биохимический (исследование уровня общего билирубина в крови (фракций билирубина), креатинина, мочевины, глюкозы, общего белка, альбумина, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП); определение протромбинового индекса и МНО в плазме крови; определение антител к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1) и ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV-2) в крови; определение антигена ВГВ (HBsAg Hepatitis B virus) в крови; определение антител классов G (IgG) или суммарных антител к антигену ВГВ (HBcAg Hepatitis B virus) в крови; определение антител классов M, G (IgM, IgG) к антигену ВГВ (HBsAg Hepatitis B virus) в крови; при отсутствии в крови всех перечисленных маркеров – выполняют вакцинацию против гепатита В; регистрация электрокардиограммы; молекулярно-биологическое исследование крови на вирусный гепатит С количественным методом; УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и почек; определение генотипа ВГС (при выявлении генотипа 1 вируса – определение субтипа (1a/1b); исследование уровня альфа-фетопroteина в сыворотке крови; эзофагогастродуоденоскопия; до начала противовирусного лечения необходимо оценить риск взаимодействий ЛС ППД с другими ЛС, биологическими и пищевыми добавками, принимаемыми пациентом (инструкция по медицинскому применению ЛС; электронный ресурс https://www.hep-druginteractions.org/)
----------	---

Таблица 5

Мониторинг эффективности и безопасности противовирусного лечения лекарственными средствами прямого противовирусного действия у пациентов с ХВГС и ЦП (ВГС)

Сроки выполнения	Методы исследования
1	2
После 2-й недели лечения	общий (клинический) анализ крови развернутый с исследованием уровня тромбоцитов; анализ крови биохимический (исследование уровня общего билирубина в крови (фракций билирубина), креатинина, мочевины, глюкозы, АЛТ, АСТ, ЩФ); определение протромбинового индекса и МНО в плазме крови
После 4-й недели лечения	общий (клинический) анализ крови развернутый с исследованием уровня тромбоцитов; анализ крови биохимический (исследование уровня общего билирубина в крови (фракций билирубина), креатинина, мочевины, глюкозы, АЛТ, АСТ, ЩФ); определение протромбинового индекса и МНО в плазме крови; молекулярно-биологическое исследование крови на вирусный гепатит С
После 8-й недели лечения	общий (клинический) анализ крови развернутый с исследованием уровня тромбоцитов; анализ крови биохимический (исследование уровня общего билирубина в крови (фракций билирубина), креатинина, мочевины, глюкозы, АЛТ, АСТ, ЩФ); определение протромбинового индекса и МНО в плазме крови (для пациентов с ЦП (ВГС))
После 12-й недели лечения	общий (клинический) анализ крови развернутый с исследованием уровня тромбоцитов; анализ крови биохимический (исследование уровня общего билирубина в крови (фракций билирубина), креатинина, мочевины, глюкозы, АЛТ, АСТ, ЩФ); определение протромбинового индекса и МНО в плазме крови (для пациентов с ЦП (ВГС)); молекулярно-биологическое исследование крови на вирусный гепатит С качественным методом (с порогом детекции тест-системы 15 МЕ/мл и менее)

После 16-й и 24-й недели лечения (для пациентов, получающих курс 16- или 24-недельного лечения, соответственно)	общий (клинический) анализ крови развернутый с исследованием уровня тромбоцитов; анализ крови биохимический (исследование уровня общего билирубина в крови (фракций билирубина), креатинина, мочевины, глюкозы, АЛТ, АСТ, ЩФ); определение протромбинового индекса и МНО в плазме крови (для пациентов с ЦП (ВГС); молекулярно-биологическое исследование крови на вирусный гепатит С качественным методом (с порогом детекции тест-системы 15 МЕ/мл и менее)
Через 12 и 24 недели после окончания терапии (констатация УВО12 и УВО24)	общий (клинический) анализ крови развернутый с исследованием уровня тромбоцитов; анализ крови биохимический (исследование уровня общего билирубина в крови (фракций билирубина), креатинина, мочевины, глюкозы, АЛТ, АСТ, ЩФ; для пациентов с ЦП (ВГС) – общего белка, альбумина); определение протромбинового индекса и МНО в плазме крови (для пациентов с ЦП (ВГС); молекулярно-биологическое исследование крови на вирусный гепатит С качественным методом (с порогом детекции тест-системы 15 МЕ/мл и менее)