

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф.ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

ПРОВЕРИЛ

«___» _____ 201_ г.

Доцент, к.м.н. кафедры
внутренних болезней №1
Николаева Л.В.

Реферат на тему:

Диагностика и лечение гепатита С

Выполнила ординатор
Найдешкина А.А.

Красноярск, 2017

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

В настоящее время абсолютно очевидны серьезные проблемы, связанные с данной инфекцией: высокая частота формирования хронических форм, длительное бессимптомное течение, манифестация заболевания на поздних стадиях (цирроз печени, ЦП), четкая ассоциация с развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Ассамблея ВОЗ в 2016 г определила глобальную стратегию по борьбе с вирусными гепатитами, предполагающую элиминацию этих инфекций к 2030 г. Важнейшими целями этой программы, принятой 194 странами мира, являются сокращение числа новых случаев заражения вирусными гепатитами на 90% и числа случаев смерти от него на 65% по сравнению с уровнем 2016 г.

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 вирусу гепатита С (анти-ВГС) выросло в 3–5 раз по сравнению с 2000–2001 гг. Обращает на себя внимание, что среди регистрируемых больных с ХГС в Российской Федерации половину составляли лица младше 40 лет.

Известно, что вирус гепатита С (ВГС) имеет 7 генотипов и большое число подтипов. В Российской Федерации распространены по убывающей частоте генотипы 1, 3, 2. Среди подтипов чаще встречается 1b (52,8%), чем 1a (2,1%), что аналогично европейской популяции, а также 3a (36,3%), генотип 2 - в 8,1%. ХГС, вызванный вирусом генотипа 2, длительное время ассоциировался с высокой частотой вирусологического ответа на стандартную терапию пегилированным интерфероном (ПегИФН) и рибавирином (РБВ). Однако, по мере накопления клинического опыта стало ясно, что существует значительная категория пациентов, заболевание которых вызвано вирусом генотипа 2, у которых стандартный курс противовирусной терапии (ПегИФН и рибавирин в течение 24 недель) оказывался не эффективным. Секвенировании 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 что является причиной

выбора ошибочной тактики ведения пациента. Лишь дополнительные исследования, полное секвенирование генома позволяет обнаружить участок, свидетельствующий о наличии рекомбинации. В настоящий момент доля рекомбинантного варианта среди всех случаев ХГС, которые относят к инфицированию генотипом ВГС, на территории РФ составляет от 40% до 67% (7). Таким образом, стандартными методами диагностики, используемыми до настоящего времени, рекомбинантный вариант всегда определяется как ВГС генотипа 2 и только выполнение углубленного обследования или применение современных тест-систем, учитывающих возможность наличия рекомбинации, позволяет определить, каким вариантом инфицирован пациент, и, как следствие, выбрать для него оптимальную схему ПВТ, поскольку данный рекомбинантный вариант характеризуется устойчивостью к стандартному курсу ПВТ с использованием ПЕГ ИФН и РИБ (22% достижения УВО по сравнению с 87-97% эффективностью для больных, инфицированных генотипом 2) и лечению комбинацией софосбувира и рибавирина. Генотипы 4–6 практически не встречаются в популяции на территории Российской Федерации.

Выявлена значительная частота коинфекции ВГС и вирусом гепатита В (ВГВ). Маркеры вируса гепатита В (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 перинатальная передача ВГС составляет 14–16%.

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 включена целевая задача по обеспечению лечения 80% больных к 2030 году. 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.

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.

ДИАГНОСТИКА ГЕПАТИТА С

С целью диагностики гепатита С и мониторингирования 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), иммунохемилюминисцентный анализ, иммуноблоттинг и др., 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, NS3, NS4, NS5 методом ИФА 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, является полимеразная цепная реакция (ПЦР), в том числе ПЦР с гибридизационно-флюоресцентной детекцией в режиме реального времени. Для определения генетических характеристик вируса и пациента часто используются другие, дополнительные методы, например, секвенирование – определение генетической последовательности. Для выявления РНК ВГС используют качественные методы. Они могут значительно отличаться 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.

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 вируса в 2002 г. был идентифицирован как первый межгенотипный рекомбинантный вариант ВГС RF2k/1b, успешно распространяющийся в популяции, доля которого в РФ достигает 40 - 67% среди пациентов, у которых по данным стандартного генотипирования выявляется генотип 2 ВГС (7). Кроме того, рекомбинантный вариант ВГС RF2k/1b большинством зарегистрированных в РФ тест-систем определяется как генотип 2, что может привести к выбору неоптимальной схемы ПВТ и неудаче лечения. Исследования последних лет показали, что у больных ХГС, инфицированных рекомбинантными вариантами ВГС, эффективность двойной терапии ПегИФН и РИБ очень низкая (УВО 22-25%), в отличие от частоты достижения УВО у больных ХГС, инфицированных генотипом 2 ВГС, составляющей 80-90%, даже при выполнении укороченного курса лечения 12-16 недель. Поскольку эффективность лечения не только двойной терапией, но и применение схемы софосбувир (СОФ) + РИБ в случае инфицирования RF2k/1b ВГС не превышает 12% - 25%, то 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-α) (двойная и тройная с использованием ингибиторов протеазы). По результатам проведенных исследований, для пациентов с генотипом 1 ВГС данный тест служит надежным предиктором достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО).

В некоторых случаях перед назначением ПВТ на основе ПППД проводят исследование на мутации лекарственной устойчивости ВГС – выявление нуклеотидных замен в области генома ВГС, кодирующий 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). Он позволяет выявлять вариант вируса с мутацией, если его доля в общей популяции составляет более 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%.

Определение полиморфизма гена интерлейкина-28В

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-α (двойной терапии ПегИФН и РБВ, тройной терапии с включением ингибиторов протеазы первой волны у пациентов с генотипом 1 ВГС). Ген ИЛ-28В, кодирующий интерферон лямбда 3-го типа, 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, УВ 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 ИЛО-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 данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, у 39–82% пациентов в различных регионах страны.

В России в одном исследовании получены аналогичные данные о влиянии полиморфизма гена ИЛ-28В у пациентов с ХГС, инфицированных генотипом 1 ВГС, на результаты лечения ИФН-α и РБВ. Это дает основание рассматривать в случае необходимости (ограниченный экономический ресурс и показания для незамедлительного начала терапии) возможность проведения лечения стандартным ИФН-α и РБВ пациентов молодого возраста с генотипом 1 ВГС при условии выявления генотипа СС (полиморфизм rs12979860) гена ИЛ-28В человека, низкой вирусной нагрузки, отсутствии сопутствующих заболеваний/состояний, определяющих снижение эффективности ПВТ (например, ожирение, инсулинорезистентность, стеатоз, фиброз печени 3-й или 4-й стадии) (С-2).

Пункционная биопсия печени

- Пункционная биопсия печени (ПБП) — широкодоступный и безопасный метод оценки морфологических изменений печени у пациентов ХГС. ПБП позволяет оценить локализацию и распространенность фибротического процесса и некровоспалительных 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 (стеатогепатит, 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 полученной при биопсии печени информации должны оправдывать потенциальный риск, который может быть нанесен здоровью пациента.
- Всем пациентам перед выполнением биопсии печени должно быть выполнено УЗИ брюшной полости. Данное исследование позволяет выявить анатомический вариант строения печени и наличие очаговых образований в ее паренхиме, что может потребовать проведение биопсии под визуальным контролем.
- В течение недели перед проведением пункции необходимо определить количество тромбоцитов и протромбиновое время (ПВ) либо протромбиновый индекс (ПИ)
- Если количество тромбоцитов 90 тыс. мм³, то манипуляцию можно выполнить рутинным способом (чрескожная слепая биопсия печени).
- Если количество тромбоцитов меньше указанной цифры, то решение о выполнении биопсии печени принимается на индивидуальной основе, после взвешивания пользы и риска от планируемой манипуляции.
- Если ПВ удлинено менее чем на 3 с по сравнению с контрольным значением (предоставляется лабораторией, в которой выполняется исследование образца крови), ПИ 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, взвешивания пользы и риска

от планируемой манипуляции. В случае необходимости 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 удается 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 (табл. 4 и 5) проводится с применением полуколичественных шкал описания степени некрзовоспалительных изменений и стадии фиброза в ткани печени -Knodel, Ishak, METAVIR и др.

Неинвазивная диагностика фиброза печени

На основании результатов исследований, проведенных за рубежом и в России доказана диагностическая точность эластометрии (эластографии) и лабораторных тестов крови — ФиброТест и ФиброМетр V, в неинвазивной оценке стадий фиброза 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 (ИМТ >35 кг/м²) и выраженного стеатоза печени;
- высокой биохимической активности (АЛТ/АСТ 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 >F3= 9,5 кПа; фиброз F4= 12,5 кПа (59).

Эластометрия селезенки и печени у пациентов с циррозом печени в исходе ВГС

Эластометрию селезенки и печени можно использовать для оценки наличия портальной гипертензии у пациентов с ЦП в исходе ХГС. Диагностическая значимость положительного результата для выявления ВРВП 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 пищевода у пациентов с плотностью печени < 26 кПа и плотностью селезенки < 50 кПа.

ФиброТест (компонент диагностической панели Фибро-АктиТест и ФиброМакс) включает 5 не коррелирующих между собой биохимических показателей: α -2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, гамма-глутамилтранспептидазу (ГГТП) и общий билирубин, которые позволяют оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. ФиброТест позволяет дифференцировать фиброз (F1–F3) от цирроза печени (F4) у пациентов с ХГС.

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.

ФиброМетр (компонент диагностической панели ФиброМетр V) включает 5 показателей биохимического и клинического анализа крови: альфа-2-

макроглобулин, ГГТП, мочевины, ПИ (в процентах), тромбоциты, которые позволяют оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. ФиброМетр позволяет дифференцировать умеренный фиброз (F1–F2) от выраженного фиброза (F3) и от ЦП (F4) у пациентов с ХГС.

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.

ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ 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.

Лечение острого гепатита С.

При ОГС показанием для проведения противовирусной терапии является подтвержденная виремия.

Своевременно начатое лечение может сопровождаться развитием УВО более чем у 90% больных ОГС (B2). Подобная закономерность отмечается при назначении «коротких», пегилированных ИФН, а также ПППД. На основании накопленных к настоящему времени данных, рекомендации по специфическому лечению больных ОГС, вне зависимости от генотипа ВГС, можно свести к следующему

- Больным ОГС целесообразно назначать противовирусную монотерапию препаратами интерферонового ряда (B1).
- Противовирусная терапия может быть отложена на 8–12 нед. от дебюта заболевания (отсрочка лечения допустима в связи с возможностью спонтанного выздоровления), но если выздоровления не наступило, начинать терапию необходимо не позднее 12-й недели.
- Монотерапия стандартными ИФН обладает высокой эффективностью (B1), однако предпочтение может быть отдано ПегИФН, учитывая меньшую кратность их введения (B1).
- Оптимальная длительность курса лечения составляет 24 нед.; при лечении ПегИФНа2а доза составляет 180 мкг 1 раз в неделю, ПегИФНа2b — 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю, ЦеПЭГ-ИФНа2b — 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю, 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 даклатавира в течение 8 недель для всех генотипов ВГС. Курса лечения может быть удлинён до 12 недель для пациентов с ОГС и ВИЧ-инфекции и / или исходного уровня РНК ВГС > 1 млн МЕ / мл. УВО следует оценивать через 12 и 24 недели после лечения, так как сообщалось о возможности поздних рецидивов болезней.
- В случае отсутствия эффекта от проводимой ПВТ должна назначаться повторная терапия в соответствии со стандартом лечения ХГС и учетом результатов проведенной ранее терапии.

Базисная терапия ОГС включает:

- охранительный режим (избегать перегрузок, больше отдыхать);
- соблюдение диеты, щадящей 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) недели 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.

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 не инвазивными методами, биопсия печени применяется в случаях недостоверности результатов неинвазивных исследований и вероятности наличия дополнительных причины поражения печени (A1). 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 ПегИФНа 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 современныхПППД чрезвычайно высока, строгой необходимости в этом исследовании до начала ПВТ у пациентов без опыта лечения нет. Исключение составляет категория больных с генотипом 1a ВГС, которым планируется терапия СИМ в сочетании с ПегИФНа и РИБ: 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%).

В случае 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 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): а именно — 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 поведением высокого риска, женщин детородного возраста, желающих забеременеть, пациентам, нуждающимся в гемодиализе, заключенным.

Пациентам с умеренным фиброзом (METAVIR F2) проведение ПБТ очень желательно. При менее выраженной степени фиброза (METAVIR F0- F1) решение о начале лечения принимается индивидуализировано 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.

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 ЦП (исследование 3 фазы, PONEER). Тезисы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания", г. Сочи, 2016, стр.3-5.
2. Бакулин И.Г., Абдурахманов Д.Т. и др. ЦП HCV-этиологии: современные возможности безинтерфероновой терапии. Фарматека, 2016; 2: 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-ой научной сессии ЦНИИГ «Принципы доказательной медицины в клиническую практику», 02-03.03.2016, стр.21.
4. Блохина Н.П., Нурмухаметова Е.А. и др. Эффективность и безопасность применения цепэгинтерферона альфа 2b в составе двойной (цепэгинтерферон альфа 2b и рибавирин) и тройной (симепревил, цепэгинтерферон альфа 2b и рибавирин) схемы противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С. Опыт реальной клинической практики. Журнал инфектологии. 2016; 8 (2): 48-55.
5. Богомолов П.О., Бугаев А.О. Эффективность и безопасность комбинированной терапии отечественными противовирусными препаратами (интераль и рибавирин) хронического гепатита С // Фарматека. — 2006. — № 5. — С. 28–32.
6. Богомолов П.О., Бугаев 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 rf2k/1b: проблемы диагностики и терапии. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, 2016 г., ТОМ 8, № 1 стр. 42.
8. Дерябин П.Г., Шахгильдян И.В. Гепатит С: фундаментальные и прикладные проблемы / В кн.: «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 цепагинтерферона альфа-2b в комбинации с рибавирином у пациентов с хроническим гепатитом С в рамках пострегистрационного исследования IV фазы. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2016; 4: 112-118.

11. Знойко О.О. и др. Клинический опыт применения схемы тройной терапии, включающей цепагинтерферон альфа-2b, симепревир и рибавирин, у пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2016;(2):100-109.

12. Aghemo A., Cologni G., Maggiolo 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.

13. 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. 44(7): p. 603-609

Рецензия

Реферат «Диагностика и лечение гепатита С», выполненный ординатором кафедры внутренних болезней № 1 Найдешкиной А.А.

Актуальность темы: проблема вирусных гепатитов одна из самых значимых в современной медицине, решение которой имеет огромное значение для всего человеческого общества. Гепатит С характеризуется высокой частотой формирования хронической инфекции (до 70% - 80% острых форм переходят в хронический гепатит) и широким спектром клинических проявлений. Тяжесть заболевания варьирует от бессимптомного носительства до тяжелых форм с повреждением печени, прогрессирующим в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному.

В реферате подробно описана диагностика HCV, а также современное эффективное лечение острого и хронического вариантов течения заболевания. При написании работы использовались отечественные и зарубежные источники информации.

Найдешкина А.А.