

В.Т.Ивашкин, М.В.Маевская, М.С.Жаркова,
И.Н.Тихонов, Е.А.Федосына, Ч.С.Павлов

Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии

СОДЕРЖАНИЕ

- 1 Алгоритм обследования пациента с бессимптомным повышением сывороточных трансаминаз
- 2 Хронический гепатит С
- 3 Хронический гепатит В
- 4 Неалкогольная жировая болезнь печени
- 5 Алкогольная болезнь печени
- 6 Холестатические заболевания печени
- 7 Аутоиммунный гепатит
- 8 Цирроз печени и его осложнения
- 9 Острая печеночная недостаточность
- 10 Метаболические заболевания печени
- 11 Печень при беременности
- 12 Лекарственные поражения печени
- 13 Тромбоз воротной вены

2 ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С

Определение

Хронический гепатит С – хроническое заболевание печени, продолжающееся более 6 мес., в основе которого лежат инфицирование и поражение печени вирусом гепатита С; манифестирует морфологически некротическими, воспалительными и фибротическими изменениями печеночной ткани различной степени тяжести.

Диагностика

Таблица 2.1. Сочетания маркеров вируса гепатита С в различных клинических ситуациях

Клиническая ситуация	Антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV)	РНК вируса гепатита С (HCV RNA)
<ul style="list-style-type: none">Острый гепатит С при указаниях на определенный риск инфицирования в недавнем времениХронический гепатит С, если HCV RNA персистирует в сыворотке крови более 6 мес.	+	+
<ul style="list-style-type: none">Острый гепатит С в период клиренса HCV RNA (разрешение острого гепатита С)Ложноположительные или ложноотрицательные результаты исследования <p><i>Для подтверждения разрешения острого гепатита С показано повторное исследование HCV RNA с интервалом 6 мес. в течение 2 лет</i></p> <ul style="list-style-type: none">Пациенты с острым или хроническим гепатитом С после успешной противовирусной терапии	+	–

Клиническая ситуация	Антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV)	РНК вируса гепатита С (HCV RNA)
<ul style="list-style-type: none"> Ранняя стадия острого гепатита С (до продукции anti-HCV) Хроническая инфекция вирусом гепатита С у пациентов с иммуносупрессией Ложноположительный результат исследования HCV RNA (встречается редко) <p><i>Во всех случаях рекомендуется повторное исследование anti-HCV и HCV RNA через 4–6 мес.!</i></p>	–	+
<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие у пациента инфекции вирусом гепатита С 	–	–

Источник: Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С, 2014; с изменениями.

Таблица 2.2. Морфологическая диагностика степени некрвоспалительной активности хронического гепатита

Степень активности	Шкала		
	METAVIR	Knodell (IV)	Ishak
Минимальная	A1	0–3	0–3
Слабовыраженная	A1	4–5	4–6
Умеренная	A2	6–9	7–9
Выраженная	A3	10–12	10–15
Выраженная, с мостовидными некрозами	A3	13–18	16–18

Источник: Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С, 2014; с изменениями.

Таблица 2.3. Морфологическая диагностика стадии повреждения печени (фиброза)

Стадия (фиброз)	Шкала		
	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

Таблица 2.4. Соответствие данных измерения плотности печени методом эластографии стадии повреждения печени (фиброзу) по шкале METAVIR

Стадия фиброза (METAVIR)	Плотность, кПа	Описание
F0	<6,2	Нет фиброза
F1	6,2–8,3	Минимальный фиброз
F2	8,3–10,8	Слабовыраженный фиброз
F3	10,8–14,5	Умеренно выраженный фиброз
F4	>14,5	Цирроз

Варианты вирусологического ответа (были разработаны применительно к двойной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином)

- Быстрый вирусологический ответ (БВО) – отрицательный тест на HCV RNA в крови после 4-й недели терапии, сохраняющийся до окончания лечения.
- Ранний вирусологический ответ (РВО) – отрицательный тест на HCV RNA в крови после 12-й недели терапии, сохраняющийся до окончания лечения.
- Медленный вирусологический ответ (МВО) – снижение уровня HCV RNA в крови на $2\log_{10}$ (в 100 раз) ниже исходного уровня после 12-й недели терапии, но отрицательный тест на HCV RNA через 24 нед. лечения, что сохраняется до окончания терапии.
- Отсутствие ответа на лечение – после 12-й недели терапии уровень HCV RNA снизился менее чем на $2\log_{10}$ МЕ/мл (менее чем в 100 раз) от исходного уровня.
- Частичный ответ – уровень HCV RNA снизился более чем на $2\log_{10}$ МЕ/мл от исходного уровня после 12-й недели терапии, но HCV RNA определяется и на 12-й, и на 24-й неделе терапии.
- Вирусологический прорыв – повторное появление HCV RNA в крови после достижения вирусологического ответа в любое время в процессе противовирусной терапии.
- Рецидив заболевания – появление HCV RNA в крови после окончания успешного курса терапии (достижение неопределяемого уровня HCV RNA на момент окончания лечения).
- Устойчивый вирусологический ответ (УВО-24) – неопределяемый уровень HCV RNA в крови через 24 нед. после окончания терапии.

Лечение

Таблица 2.5. Рекомендации по лечению HCV-моноинфицированных или HCV/HIV-коинфицированных пациентов с хроническим гепатитом С без цирроза, включая ранее не леченных пациентов и пациентов, не ответивших на комбинированную терапию пегилированным интерфероном альфа (ПегИФН-альфа) и рибавирином (РБВ)

Пациенты	ПегИФН-альфа, РБВ и софосбувир	ПегИФН-альфа, РБВ и симепревир	Софосбувир и РБВ	Софосбувир и ледипасвир*
Генотип 1а	12 нед.	12 нед., далее еще 12 нед. ПегИФН-альфа, РБВ <i>у нелеченых или с рецидивом</i> 12 нед., далее еще 36 нед. ПегИФН-альфа, РБВ <i>при частичном ответе или его отсутствии</i>	Нет	12 нед. без РБВ
Генотип 1b				
Генотип 2	12 нед.	Нет	12 нед. (суб-оптимальная схема)	Нет
Генотип 3	12 нед.	Нет	24 нед.	Нет
Генотип 4	12 нед.	12 нед., далее еще 12 нед. ПегИФН-альфа, РБВ <i>у нелеченых или с рецидивом</i> 12 нед., далее еще 36 нед. ПегИФН-альфа, РБВ <i>при частичном ответе или его отсутствии</i>	Нет	12 нед. без РБВ
Генотип 5 или 6	12 нед.	Нет	Нет	12 нед. без РБВ

* Препарат не зарегистрирован в РФ.

Пациенты	Паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир	Софосбувир и симепревир	Софосбувир и даклатасвир	Даклатасвир и асунапревир	Даклатасвир и асунапревир, ПегИФН-альфа, РБВ
Генотип 1a	12 нед. с РБВ	12 нед. без РБВ	12 нед. без РБВ	Нет	24 нед.
Генотип 1b	12 нед. без РБВ			24 нед. без РБВ	
Генотип 2	Нет	Нет	12 нед. без РБВ	Нет	Нет
Генотип 3	Нет	Нет	12 нед. без РБВ	Нет	Нет
Генотип 4	12 нед. с РБВ (без дасабувира)*	12 нед. без РБВ	12 нед. без РБВ	Нет	Нет
Генотип 5 или 6	Нет	Нет	12 нед. без РБВ	Нет	Нет

Таблица 2.6. Рекомендации по лечению HCV-моноинфицированных или HCV/HIV-коинфицированных пациентов с хроническим гепатитом С и компенсированным (класса А по классификации Чайлда–Пью) циррозом, включая ранее не леченных пациентов и пациентов, не ответивших на комбинированную терапию пегилированным интерфероном альфа (ПегИФН-альфа) и рибавирином (РБВ)

Пациенты	ПегИФН-альфа, РБВ и софосбувир	ПегИФН-альфа, РБВ и симепревир	Софосбувир и РБВ	Софосбувир и ледипасвир**
Генотип 1a	12 нед.	12 нед., далее еще 12 нед. ПегИФН-альфа, РБВ у <i>нелеченых или с рецидивом</i> 12 нед., далее еще 36 нед. ПегИФН-альфа, РБВ <i>при частичном ответе или его отсутствии</i>	Нет	12 нед. с РБВ, или 24 нед. без РБВ, или 24 нед. с РБВ при негативных прогностических признаках ответа
Генотип 1b				

* Режим не зарегистрирован в РФ.

** Препарат не зарегистрирован в РФ.

Пациенты	ПегИФН-альфа, РБВ и софосбувир	ПегИФН-альфа, РБВ и симепревир	Софосбувир и РБВ	Софосбувир и ледипасвир*
Генотип 2	12 нед.	Нет	16–20 нед.	Нет
Генотип 3	12 нед.	Нет	Нет	Нет
Генотип 4	12 нед.	12 нед., далее еще 12 нед. ПегИФН-альфа, РБВ у <i>нелеченых или с рецидивом</i> 12 нед., далее еще 36 нед. ПегИФН-альфа, РБВ <i>при частичном ответе или его отсутствии</i>	Нет	12 нед. с РБВ, или 24 нед. без РБВ, или 24 нед. с РБВ при негативных прогностических признаках ответа
Генотип 5 или 6	12 нед.	Нет	Нет	12 нед. с РБВ, или 24 нед. без РБВ, или 24 нед. с РБВ при негативных прогностических признаках ответа

Пациенты	Паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир	Софосбувир и симепревир	Софосбувир и даклатасвир	Даклатасвир и асунапревир	Даклатасвир и асунапревир, ПегИФН-альфа, РБВ
Генотип 1a	24 нед. с РБВ**	12 нед. с РБВ или 24 нед. без РБВ	12 нед. с РБВ или 24 нед. без РБВ	Нет	24 нед.
Генотип 1b	12 нед. с РБВ***			24 нед. без РБВ	

* Препарат не зарегистрирован в РФ.

** Схема применения препарата Викеира Пак в комбинации с рибавирином в течение 12 недель может быть рассмотрена для некоторых пациентов на основе предшествующей терапии. Инструкция по медицинскому применению препарата Викеира Пак. Апрель 2016.

*** В инструкции США, ЕС режим показан без РБВ; схема без РБВ подана на рассмотрение Минздрава России в апреле 2016.

Пациенты	Паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир	Софосбувир и симепревир	Софосбувир и даклатасвир	Даклатасвир и асунапревир	Даклатасвир и асунапревир, ПегИФН-альфа, РБВ
Генотип 2	Нет	Нет	12 нед. без РБВ	Нет	Нет
Генотип 3	Нет	Нет	24 нед. с РБВ	Нет	Нет
Генотип 4	24 нед. с РБВ (без дасабувира)*	12 нед. с РБВ или 24 нед. без РБВ	12 нед. с РБВ или 24 нед. без РБВ	Нет	Нет
Генотип 5 или 6	Нет	Нет	12 нед. с РБВ или 24 нед. без РБВ	Нет	Нет

Таблица 2.7. Рекомендации по повторному лечению HCV-моноинфицированных или HCV/HIV-коинфицированных пациентов с хроническим гепатитом С, не достигших УВО на ранее проводившуюся противовирусную терапию, включавшую один из прямых противовирусных препаратов

Неэффективная терапия	Генотип	Софосбувир и ледипасвир**	Паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир	Софосбувир и симепревир	Софосбувир и даклатасвир
ПегИФН-альфа, РБВ и либо телапревир, либо боцепревир	1	12 нед. с РБВ	Нет	Нет	12 нед. с РБВ

* Режим не зарегистрирован в РФ.

** Препарат не зарегистрирован в РФ.

Неэффективная терапия	Генотип	Софосбувир и ледипасвир*	Паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир	Софосбувир и симепревир	Софосбувир и даклатасвир
Монотерапия софосбувиром, софосбувир в комбинации с РБВ или софосбувир в комбинации с ПегИФН-альфа и РБВ	1	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз
	2 или 3	Нет	Нет	Нет	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз
	4	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз	12 нед. с РБВ (без дасабувира) или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз (без дасабувира)	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз
	5 или 6	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз	Нет	Нет	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз

* Препарат не зарегистрирован в РФ.

Неэффективная терапия	Генотип	Софосбувир и ледипасвир*	Паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир	Софосбувир и симепревир	Софосбувир и даклатасвир
ПегИФН-альфа, РБВ и симепревир	1 или 4	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз	Нет	Нет	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз
ПегИФН-альфа, РБВ и даклатасвир	1	Нет	Нет	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз	Нет
	2 или 3	Нет	Нет	Нет	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз
	4	Нет	Нет	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз	Нет
	5 или 6	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз	Нет	Нет	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз

* Препарат не зарегистрирован в РФ.

Неэффективная терапия	Генотип	Софосбувир и ледипасвир*	Паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир	Софосбувир и симепревир	Софосбувир и даклатасвир
Софосбувир и симепревир	1 или 4	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз	Нет	Нет	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз
Софосбувир и даклатасвир или софосбувир и ледипасвир	1	Нет	Нет	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз	Нет
	2 или 3	Нет	Нет	Нет	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз
	4	Нет	Нет	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз	Нет
	5 или 6	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз	Нет	Нет	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз

* Препарат не зарегистрирован в РФ.

Неэффективная терапия	Генотип	Софосбувир и ледипасвир*	Паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир	Софосбувир и симепревир	Софосбувир и даклатасвир
Паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир	1	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз	Нет	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз
Паритапревир, усиленный ритонавиром, и омбитасвир	4	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз	Нет	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз	12 нед. с РБВ или 24 нед. с РБВ, если есть F3 или цирроз
Даклатасвир и асунапревир	1	Данные только <i>in vitro</i> , дозировка не прописана	Нет	Нет	Данные только <i>in vitro</i> , дозировка не прописана

* Препарат не зарегистрирован в РФ.

В настоящее время существуют только ограниченные данные, твердо подтверждающие эти рекомендации по повторному лечению, которые основаны на непрямых доказательствах и принятии во внимание генотипа HCV, известных профилях резистентности к ранее применявшимся препаратам, количестве использованных препаратов, применении РБВ, длительности лечения. Таким образом, рекомендации могут изменяться при получении новых данных.

В определенных экономических и клинических ситуациях для лечения хронического гепатита С могут использоваться следующие схемы:

- **Генотип 1:**

- ранее не леченные пациенты: ПегИФН-альфа с РБВ в течение 48 нед. согласно вирусологическому ответу;

- ранее не леченные больные и пациенты с опытом неудачи двойной противовирусной терапии: ПегИФН-альфа, РБВ в сочетании либо с телапревиром, либо с боцепревиром согласно правилам проведения и продолжительности терапии (см. инструкции к указанным выше препаратам).
- **Генотипы 2 и 3:**
 - ранее не леченные пациенты: ПегИФН-альфа с РБВ в течение 24–48 нед. согласно вирусологическому ответу и исходным характеристикам каждого пациента.

Подробную информацию об особенностях назначения каждой терапевтической схемы, побочных действиях, лекарственном взаимодействии необходимо получить из соответствующих рекомендаций МЗ РФ (2014), Европейской ассоциации по изучению печени (EASL, 2015, 2016), Общества по инфекционным болезням США (IDSA, 2015). При назначении противовирусной терапии необходимо следовать инструкциям к назначаемым лекарственным препаратам.

Литература

Рекомендации МЗ РФ по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. – М., 2014. http://www.rsls.ru/images/Рекомендации_по_диагностике_и_лечению_зрослых_больных_гепатитом_С.pdf

Friborg J., Zhou N., Han Z. et al. In Vitro Assessment of Re-treatment Options for Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1b Infection Resistant to Daclatasvir Plus Asunaprevir // Infect. Dis. Ther. – 2015. – Vol. 4. – P. 137–144.
<http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2015>

<http://www.hcvguidelines.org>

Инструкция по применению лекарственного препарата Даклинза (даклатасвир).

Инструкция по применению лекарственного препарата Сунвепра (асунапревир).

Полезные ссылки и рекомендуемые источники

<http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

<http://www.hep-druginteractions.org>

HEP iChart – мобильное приложение.