
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ С

4-е издание,
исправленное и дополненное



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ С

**4-е издание, исправленное
и дополненное**



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

СОДЕРЖАНИЕ

Авторский коллектив	4
Список сокращений и условных обозначений	5
Введение	7
Скрининг на гепатит С	12
Диагностика гепатита С	14
Пункционная биопсия печени	17
Неинвазивная диагностика фиброза печени	19
Установление диагноза «острый гепатит С»	22
Установление диагноза «хронический гепатит С»	25
Морфологическая диагностика хронического гепатита С	27
Лечение инфекции вирусом гепатита С	29
Критерии отбора пациентов для противовирусного лечения. . .	29
Исследования, которые необходимо выполнить пациентам до начала противовирусной терапии	32
Лекарственные средства и основные схемы лечения гепатита С	33
Противопоказания для интерферонсодержащих схем противовирусной терапии гепатита С	44
Пангенотипные схемы лечения хронического гепатита С	45
Интерферонсодержащие схемы противовирусной терапии хронического гепатита С	52
Безинтерфероновые схемы лечения хронического гепатита С, вызванного генотипом 1	62
Лечение пациентов с декомпенсированным циррозом печени	71
Противовирусная терапия возвратного гепатита С трансплантата печени	73
Лечение острого гепатита С	76
Наблюдение за пациентами в процессе противовирусного лечения (A1)	79
Мониторинг нежелательных явлений при проведении противовирусной терапии	82
Приложения	89
Литература	92

СКРИНИНГ НА ГЕПАТИТ С

Глобальная стратегия по борьбе с вирусными гепатитами, принятая ВОЗ в 2016 г., предполагает, что к 2030 г. должны быть выявлены 90% инфицированных. В настоящее время количество таких пациентов, по мнению экспертов, составляет едва ли половину от всех инфицированных [170].

Поскольку гепатит С в большинстве случаев протекает без выраженных симптомов, для его выявления среди условно здорового населения необходимо применение скрининговых программ [38, 40, 43, 79]. Стратегия скрининга зависит от особенностей эпидемиологии данной инфекции в конкретном регионе. В Российской Федерации контингенты, подлежащие обязательному обследованию на гепатит С, определены санитарными правилами СП 3.1.3112-13 «Профилактика гепатита С». Как правило, с целью скрининга достаточно проведения обследования на наличие антител к ВГС (анти-ВГС), однако в ряде случаев при скрининге необходимо одновременное обследование на наличие антител и рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВГС. Это касается ситуаций, при которых важно выявить заболевание на раннем сроке, еще до появления антител (доноры крови и органов), или когда антитела могут не выявляться вовсе [(лица с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)]. Перечень контингентов, подлежащих обязательному обследованию на anti-HCV (антитела к ВГС) и одновременному обследованию на анти-ВГС и РНК ВГС, приведен ниже. Методы, используемые с целью скрининга, описаны в разделе «Диагностика гепатита С».

Кому рекомендуется скрининговое обследование на гепатит С (A1)

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

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

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

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

ДИАГНОСТИКА ГЕПАТИТА С

С целью диагностики гепатита С и мониторингования пациентов, страдающих гепатитом С, используются иммунохимические (для выявления антигенов вируса и антител к ним) и молекулярно-биологические (для выявления вирусной РНК, измерения ее количества — вирусной нагрузки, определения генетических характеристик вируса и пациента) лабораторные методы. Современные иммунохимические методы, к которым относят иммуноферментный анализ, иммунохемилюминесцентный анализ, иммуноблоттинг и другие, широко распространены в клинической лабораторной диагностике и имеют высокую степень автоматизации. Главным диагностическим маркером ВГС являются анти-ВГС класса IgG. Диагностика проводится с использованием скрининговых и подтверждающих наборов реагентов. В подтверждающем тесте, как правило, проводится определение антител к индивидуальным белкам ВГС-core (сердцевинный протейн вируса гепатита), NS3, NS4, NS5 методом ИФА или иммуноблоттинга. Выявление анти-ВГС класса IgM в качестве маркера острой инфекции неинформативно, так как антитела данного класса могут отсутствовать при острой форме заболевания и обнаруживаться при ХГС [38].

Основным молекулярно-биологическим методом, используемым в современной диагностике для обнаружения РНК ВГС, является полимеразная цепная реакция, в том числе 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 генома ВГС.

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

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

(МЕ/мл). По данным ряда исследований, граница между высокой и низкой вирусной нагрузкой лежит в диапазоне от 400–800 тыс. МЕ/мл. Уровень вирусной нагрузки перед началом ПВТ с использованием ИФН является независимым фактором прогноза ее эффективности. Определение вирусной нагрузки используется для мониторинга эффективности ПВТ, принципы которого описаны в соответствующей главе.

Определение генотипа ВГС, или генотипирование, является одним из важнейших диагностических тестов и должно выполняться всем пациентам до начала ПВТ с целью подбора противовирусных препаратов, планирования продолжительности ПВТ, прогнозирования ее эффективности, в отдельных случаях — для расчета дозы противовирусных препаратов. Очень важно для генотипа 1 ВГС определять субтип вируса (1a или 1b), так как это также имеет значение для выбора оптимальной тактики лечения. Учитывая, что ВГС может быть представлен рекомбинантным вариантом, для генотипирования должны использоваться надежные тест-системы, определяющие генотип как минимум по двум участкам генома вируса (например, Core и NS5b). Наиболее частым рекомбинантным вариантом ВГС, циркулирующим в РФ, является 2k/1b (у которого область генома Core относится к генотипу 2k, а область неструктурных белков (NS) — к генотипу 1b). Данный вариант ВГС в 2002 г. был идентифицирован как первый межгенотипный рекомбинантный вариант ВГС RF2k/1b, успешно распространяющийся в популяции, доля которого в РФ может достигать более 60% среди тех пациентов, у которых, по данным стандартного генотипирования, выявляется генотип 2 ВГС [9]. Следует учитывать, что рекомбинантный вариант ВГС RF2k/1b большинством зарегистрированных в РФ тест-систем определяется как генотип 2, что требует от лаборатории подтверждения такого результата секвенированием. Ошибочное отнесение рекомбинантного варианта к генотипу 2 может привести к выбору неоптимальной схемы ПВТ и неудаче лечения. Действительно, исследования последних лет показали, что у больных ХГС, инфицированных рекомбинантным вариантом ВГС, эффективность двойной терапии ПегИФН и РБВ очень низкая (УВО 22–25%), хотя ХГС, вызванный вирусом генотипа 2, длительное время ассоциировался с высокой частотой вирусологического ответа (80–90%) на стандартную терапию пегилированным интерфероном альфа-2a/2b (ПегИФН- α 2a, ПегИФН- α 2b) и РБВ даже при выполнении укороченного курса лечения 12–16 нед. В случае инфицирования

RF2k/1b ВГС даже при применении схемы СОФ + РБВ УВО регистрировался только у 12–25% больных [9, 48, 107, 167], поэтому у таких пациентов патогенетически обоснованной является безинтерфероновая терапия 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). 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 λ типа 3, расположен на хромосоме 19. Высоким предсказательным значением в отношении достижения УВО обладает однонуклеотидный полиморфизм аллелей С (цитозин) или Т (тимин) в позиции rs12979860. Генотип СС приблизительно в 2 раза чаще встречается у пациентов со спонтанным клиренсом ВГС при ОГС в сравнении с теми, у которых инфекция приобрела хроническое течение. Среди пациентов с ХГС с генотипом 1 европеоидной расы, леченных ПегИФН и РБВ и имеющих генотипы СС, СТ и ТТ, УВО достигается в 69, 33 и 27% случаев 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.

Генотип СС (полиморфизм rs12979860) распространен в России среди больных ХГС достаточно широко и встречается, согласно данным Референс-центра по мониторингу за вирусными гепатитами Роспотребнадзора, у 39–82% пациентов в различных регионах страны. В России 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, при отсутствии сопутствующих заболеваний/состояний, определяющих снижение эффективности ПВТ (например, ожирение, инсулинорезистентность, стеатоз, фиброз печени 3-й или 4-й стадии) (С-2).

В некоторых случаях перед назначением ПВТ на основе ПППД проводят исследование на мутации лекарственной устойчивости ВГС — выявление нуклеотидных замен в области генома ВГС, кодирующего неструктурные белки NS3, NS5a и NS5b — основные мишени противовирусных препаратов, которые приводят к аминокислотным заменам в соответствующих белках и как результат — к 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 10–15%, поэтому в практике рекомендуется использовать методы выявления мутаций устойчивости на основе прямого секвенирования или массового параллельного секвенирования с порогом 15%.

ПУНКЦИОННАЯ БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ

Пункционная биопсия печени (ПБП) — метод оценки морфологических изменений печени у пациентов с 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 (стеатогепатита, 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 референсный метод диагностики хронических гепатитов требует строгого выполнения ее правил в условиях специализированных отделений и наличия квалифицированных морфологов.

Проведение ПБП требует соблюдения следующих правил.

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

пациента с гипокоагуляцией или с 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 Tgu-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 некрозовоспалительных изменений и стадии фиброза в ткани печени — Knodell, Ishak, METAVIR и др. [16, 78, 79, 80].

НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

На основании результатов исследований, проведенных за рубежом и в России, доказана диагностическая точность эластометрии (эластографии) и лабораторных тестов крови, основанных на определении биомаркеров в образцах сыворотки крови, в неинвазивной оценке стадий фиброза печени [16, 35, 40, 62, 171]. Комбинация эластометрии и лабораторных тестов повышает точность оценки стадии фиброза.

Эластометрия позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и последу-

ющего их компьютерного анализа. Применение эластографии возможно на всех стадиях фиброза печени (F0–F4) у больных ХГС.

К преимуществам метода транзIENTной эластографии относят:

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

Интерпретация результатов транзIENTной эластографии затруднена в случаях:

- избыточной массы тела (индекс массы тела >35 кг/м²) и выраженного стеатоза печени;
- высокой биохимической активности (АЛТ/АСТ (аланинаминотрансфераза/аспартатаминотрансфераза) выше верхнего лимита нормы в 3 раза и более).

Критерии успешного исследования методом транзIENTной эластографии:

- 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 ЦП: фиброз Ф3 = 9,5 кПа; фиброз Ф4 = 12,5 кПа [80].

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

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

Отношение правдоподобия (LR = 0,22) для отрицательного результата не позволяет исключить наличие варикозно расширенных вен пищевода у пациентов с плотностью печени <26 кПа и плотностью селезенки <50 кПа [135].

Оценивать выраженность фиброза и дифференцировать фиброз (F1–F3) от ЦП (F4) у пациентов с ХГС возможно по результатам:

- 1) математической обработки таких биохимических показателей крови, как α -2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, γ -глутамилтрансфераза, общий билирубин и АЛТ — с помощью дискриминантной функции. Интерпретация результатов затруднена в случаях:
 - острого гепатита любой этиологии;
 - внепеченочного холестаза (рак поджелудочной железы, холедохолитиаз);
 - острого гемолиза;
 - доброкачественной гипербилирубинемии;
 - острого воспалительного заболевания;
 - после трансплантации печени;
- 2) неинвазивная оценка фиброза и воспалительной активности в печени возможна при математической обработке таких показателей биохимического и клинического анализа крови, как α -2-макроглобулин, γ -глутамилтранспептидаза, мочевины, протромбиновый индекс (в процентах), тромбоциты, АЛТ, АСТ с помощью дискриминантной функции. Интерпретация результатов 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.

Кроме того, для выявления ЦП могут быть использованы такие простые тесты, как индекс APRI, вычисляемый по формуле:

$$\text{АСТ} / (\text{верхний предел АСТ}) \times 100 / \text{тромбоциты} (10^9/\text{л}).$$

Если значение индекса больше 1,0, то вероятность значительного фиброза велика; если меньше 0,5, то с большой вероятностью можно говорить об отсутствии значимого фиброза и тем более ЦП [80].

УСТАНОВЛЕНИЕ ДИАГНОЗА «ОСТРЫЙ ГЕПАТИТ С»

Острый гепатит С (В17.1) — вирусный гепатит С контактным механизмом передачи возбудителя, ВГС, характеризующийся высокой частотой формирования хронических форм болезни (50–80%) и возможностью последующего развития у части больных ЦП и ГЦК. Большинство пациентов с ОГС не демонстрируют каких-либо симптомов заболевания, у некоторых из них наступает спонтанная элиминация вируса, с которой ассоциируются следующие факторы: женский пол, молодой возраст, течение заболевания с клинической картиной, клиренс РНК ВГС в течение 4 нед от начала клинической манифестации заболевания, генотип интерлейкина 28В (*ИЛ-28В*) СС. Однако ни один из этих параметров не может лечь в основу предсказания характера течения заболевания у каждого конкретного пациента.

ОГС диагностируют на основании:

- длительности инфекции (<6 мес);
- данных эпидемиологического анамнеза о событиях, произошедших в сроки, соответствующие инкубационному периоду: наличие парентеральных манипуляций медицинского и немедицинского характера, сопровождающихся нарушением целостности кожного покрова и слизистых оболочек, включая внутривенное введение психоактивных препаратов; переливание крови или ее компонентов; половые контакты (значительно реже, чем при гепатите В);
- клинической картины (длительность преджелтушного периода составляет 1–2 нед). Однако в 80% случаев при ОГС желтуха не развивается; заболевание характеризуется постепенным началом болезни, может сопровождаться астеновегетативным синдромом, слабостью, быстрой утомляемостью, диспепсическими расстройствами в виде снижения аппетита, дискомфорта в правом подреберье, тошноты и рвоты; артралгия и экзантема, в отличие от острого гепатита В, возникают существенно реже, возможны кратковременное возникновение субфебрилитета; умеренное увеличение размеров печени, имеющей эластическую консистенцию, чувствительную при пальпации, реже — увеличение селезенки;
- лабораторных данных: повышение уровня активности АЛТ и АСТ больше 10 норм, повышение уровня общего билирубина при желтушном варианте течения болезни, обнаружение серологических маркеров ОГС (наличие впервые выявленных маркеров гепатита С — анти-ВГС, РНК ВГС). Особую диагностическую ценность

для установления диагноза ОГС имеет обнаружение анти-ВГС в динамике болезни (через 4–6 нед) при отрицательном результате исследования этого маркера в ранние сроки болезни, а также исключение гепатита иной природы. Наличие РНК ВГС в фазе «серологического окна» (в период отсутствия анти-ВГС) — важный критерий диагноза среди комплекса диагностических признаков ОГС.

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

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

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

Окончание табл. 2

Лабораторные показатели	Кратность обследования в течение острого периода болезни	Комментарии
Анти-ВГА IgM (антитела к вирусу гепатита А класса иммуноглобулинов М)	1	Критерий диагноза «острый гепатит А»
Анти-ВГЕ IgM (антитела к вирусу гепатита Е класса иммуноглобулинов М)	—	В случае отсутствия маркеров вирусных гепатитов А, В, С у больного острым гепатитом
Анти-ВИЧ (антитела к вирусу иммунодефицита человека)	1	—

УСТАНОВЛЕНИЕ ДИАГНОЗА «ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С»

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

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

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

ХГС диагностируют на основании выявления следующих показателей.

- Определение анти-ВГС (скрининговый тест) в крови.
- РНК ВГС определяется в сыворотке крови и плазме качественным (определяется ее наличие) и количественным (измеряется уровень вирусии) методами. Специфичность используемых тестов достигает 98–99%. Большинство доступных в настоящее время диагностических тест-систем позволяют определять ВГС в количестве более 50 МЕ/мл.
- Определение генотипа и субтипа ВГС — общепринятая практика, так как от результата этого исследования зависят выбор противовирусных препаратов и продолжительность терапии.

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

Кроме того, нужно помнить о необходимости дифференциального диагноза ХГС и ОГС, который в 80% случаев протекает в безжелтушной форме. РНК ВГС может определяться в крови уже через 2 нед от момента заражения, еще до появления анти-ВГС; последние могут не от-

мечаться в течение первых 8–12 нед. Дифференциальный диагноз ОГС и ХГС обязательно должен включать анализ клинических, биохимических и эпидемиологических данных, например симптомы интоксикации и появление желтухи, высокую активность АЛТ и АСТ, особенно в сочетании с данными о недавнем переливании крови, инъекционном введении наркотических средств или других факторах риска инфицирования.

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

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

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

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

Нередко ХГС протекает с нормальными значениями АЛТ и АСТ в сыворотке крови, при этом риск прогрессирования заболевания печени, как правило, низкий. Вместе с тем показано, что приблизительно у 25% пациентов с ХГС и нормальной активностью сывороточных ами-

нотрансфераз при проведении биопсии печени определяются признаки фиброза. Если у больного ХГС регистрируется постоянно повышенная активность АЛТ и АСТ, то риск прогрессирования заболевания и развития его осложнений (в первую очередь ЦП) существенно выше [72, 73].

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Данные, полученные при ПБП, позволяют определить стадию заболевания (степень выраженности фиброза), что имеет решающее значение в выборе лечебной тактики: врачебное решение о проведении ПВТ или динамическое наблюдение за пациентом [16, 40, 78, 79]. Кроме того, при гистологическом исследовании определяется активность заболевания, а также могут быть обнаружены морфологические признаки, потенциально влияющие на течение ХГС: стеатоз, избыточное накопление железа и т.д. Для интерпретации результатов ПБП используются полуколичественные шкалы определения активности патологического процесса в печени и фиброза (Knodell, Ishak, METAVIR) (табл. 4, 5).

Таблица 4. Морфологическая диагностика степени некротовоспалительной активности гепатита

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

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

Диагноз гистологический	METAVIR	Knodell (IV)	Ishak
Нет фиброза	F0	0	0
Портальный фиброз нескольких портальных трактов	F1	1	1
Портальный фиброз большинства портальных трактов	F1	1	2

Окончание табл. 5

Диагноз гистологический	METAVIR	Knodell (IV)	Ishak
Несколько мостовидных фиброзных септ	F2	3	3
Много мостовидных фиброзных септ	F3	3	4
Неполный цирроз	F4	4	5
Полностью сформировавшийся цирроз	F4	4	6

Для определения стадии заболевания печени чаще применяется шкала METAVIR.

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

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 ПВТ [170].

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), предотвращение дальнейшей передачи ВГС, что может быть достигнуто только при эрадикации вируса, в клинической практике соответствующей УВО. Это означает отсутствие РНК ВГС в крови через 12 (УВО12) или 24 (УВО24) нед после окончания лечения при оценке с помощью чувствительных молекулярно-биологических методов с нижним пределом определения <15 МЕ/мл. Долгосрочные наблюдательные исследования показывают, что УВО соответствует излечению от ВГС-инфекции более чем в 99% случаев.

КРИТЕРИИ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

ПВТ показана всем пациентам с инфекцией ВГС (при доказанной репликации вируса), не имеющим противопоказаний и готовым получить лечение [81].

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 F2 или F3) или ЦП (METAVIR F4), в том числе и с декомпенсированным;

- пациентам с клинически значимыми внепеченочными проявлениями;
- пациентам с риском быстрого развития заболевания печени из-за сопутствующих заболеваний (коинфекция ВИЧ или ВГВ, диабет и др.);
- пациентам с рецидивом ВГС после трансплантации печени;
- лицам из групп риска передачи ВГС, включая употребляющих инъекционные наркотики, мужчин, имеющих секс с мужчинами и практикующих сексуальное поведение высокого риска, женщин детородного возраста, желающих забеременеть;
- пациентам, нуждающимся в гемодиализе;
- заключенным.

Лечение обычно не рекомендуется у пациентов с ограниченной продолжительностью жизни из-за не связанных с заболеванием печени сопутствующих заболеваний.

При менее выраженной степени фиброза (METAVIR F0–F1) решение о начале лечения принимается индивидуально и может быть отсрочено по согласованию с пациентом.

После достижения УВО на фоне проведения противовирусной терапии возможно прекращение прогрессии фиброза печени и даже его регрессии, если до лечения регистрировалась доцирротическая стадия (<F3). У пациентов с выраженным фиброзом (F3) и ЦП элиминация ВГС снижает скорость развития декомпенсации и может уменьшить, хотя и не исключает, вероятность возникновения ГЦК. 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.

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, так как жизненный прогноз и вероятность ответа на ПВТ у пациента с ЦП существенно отличаются от таковых у пациентов без ЦП. Однако на фоне применения современных безинтерфероновых схем лечения перечисленные факторы имеют гораздо меньшее значение, так как указанные схемы терапии обладают не только пангенотипной активностью, но и исключительно высокой эффективностью и безопасностью.