

DOI 10.34883/Pl.2021.24.4.011
УДК [616.36-002:578.891]-07-08(061)

Данилов Д.Е.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Danilau D.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Обзор рекомендаций Европейской ассоциации изучения печени (EASL) 2020 года по лечению пациентов с вирусным гепатитом С

The Review of Recommendations of the European Association for the Study of the Liver (EASL) 2020 on Treatment of Hepatitis C

Резюме

В статье проведено сравнение протоколов лечения Европейской ассоциации изучения печени (EASL) пациентов с хроническим гепатитом С, а также циррозом печени в его исходе за 2018 и 2020 годы, а также анализ необходимости имплементации новых данных и рекомендаций в существующие национальные рекомендации: Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 19 от 19.03.2019 «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хроническими вирусными гепатитами В и С». Приведен перечень рекомендуемых лекарственных препаратов, даны рекомендации по диагностике и схемам лечения по упрощенному (без определения генотипа) и с определением генотипа лечению у пациентов без цирроза печени, с компенсированным и декомпенсированным циррозом печени. Представлены рекомендации по лечению особых групп пациентов (ВГС-инфекция у беременных; лечение ВГС-инфекции у пациентов с почечной недостаточностью, в том числе у пациентов, находящихся на гемодиализе; лечение ВГС-инфекции у пациентов с ко-инфекцией ВГВ), а также схемы для повторного лечения у пациентов с неэффективным курсом лекарственных препаратов прямого противовирусного действия в анамнезе.

Ключевые слова: вирус гепатита С, цирроз печени, пангенотипические схемы, софосбувир, велпатасвир, глекапревир, пибрентасвир, перелечивание.

Abstract

In the article, there are compared the treatment guidelines for chronic hepatitis C of the European Association for the Study of the Liver (EASL) 2018 and 2020, highlighting the need to implement new data and recommendations into the existing national guidelines: Resolution of the Ministry of Health of the Republic Belarus No. 19 of 03/19/2019 "Diagnosis and treatment of patients (adults) with chronic viral hepatitis B and C". The article provides information on the recommended antiviral drugs, diagnostic approach and treatment in patients with various stages of liver disease (including simplified regimens without determining the genotype). Recommendations are presented for the treatment of special groups of patients (HCV infection in pregnant women; treatment of HCV infection in patients with renal failure, including patients on hemodialysis; treatment of HCV infection in patients with HBV co-infection), as well as the regimens for re-treatment of DAA failures.

Keywords: hepatitis C virus, liver cirrhosis, pangenotypic regimens, sofosbuvir, velpatasvir, glecaprevir, pibrentasvir, re-treatment.

В 2015 г. установлено около 71 миллиона пациентов с хронической формой инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), многие из которых не знали о своем заболевании. ВГС-инфекция по-прежнему остается одной из основных причин хронического заболевания печени во всем мире [1–3]. Долгосрочное естественное течение ВГС-инфекции сильно варьирует: от минимальных некровоспалительных изменений до выраженного фиброза и цирроза печени с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) или без нее.

Основная цель лечения ВГС – достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО), определяемого как недетектируемая РНК ВГС методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) после завершения лечения.

УВО соответствует излечению от ВГС-инфекции, поскольку поздний рецидив происходит менее чем в 0,2% случаев после 6 месяцев наблюдения [4]. УВО обычно ассоциируется с нормализацией ферментов печени и улучшением или регрессом некровоспаления и фиброза печени, а также улучшением функции печени [5–7]. Риск ГЦК и связанной с заболеванием печени смертности значительно снижается, но не устраняется полностью у пациентов с циррозом, у которых элиминирован ВГС, по сравнению с нелечеными пациентами и пациентами с неустойчивым вирусологическим ответом, особенно при наличии дополнительных заболеваний печени, в частности метаболического синдрома, злоупотребления алкоголем и/или ко-инфекции, вызванной вирусом гепатита В (ВГВ) [8–13]. ВГС также ассоциирован с рядом внепеченочных проявлений, но элиминация вируса может снизить общую смертность [14–16].

С учетом актуальности проблемы ВГС у нас в стране, накопленного опыта, а также значительных материальных затрат со стороны системы здравоохранения и общества в целом для решения данной проблемы, представляется очень важным оценить изменения в протоколах лечения пациентов с ВГС-инфекцией Европейской ассоциации изучения печени (EASL) 2018 г. [17] и 2020 г. [18], а также анализ необходимости имплементации новых данных и рекомендаций в существующие национальные рекомендации (Постановление № 19 от 19.03.2019 Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хроническими вирусными гепатитами В и С» (далее – национальные рекомендации)) [19].

Приведенные доказательства и рекомендации EASL 2020 года оцениваются в соответствии с системой разработки и оценки GRADE [20], в которой отражается качество основных доказательств: высокое (А), среднее (В) или низкое (С). Кроме того, система оценки предлагает 2 уровня рекомендаций: сильный (1) или слабый (2) (табл. 1). Таким образом, в этих рекомендациях учитывается качество доказательств: чем выше качество доказательств, тем более вероятно, что сильная рекомендация обоснована; чем больше вариативность в ценностях и предпочтениях или чем больше неопределенность, тем более вероятно обоснование в виде слабой рекомендации. Все рекомендации одобрены правлением EASL.

В качестве лекарственных средств, доступных в Европе в протоколах лечения пациентов с ВГС EASL 2020 года, указаны следующие:

Таблица 1
Используемые доказательства (адаптировано из системы GRADE)

Table 1
The used evidence (adapted from the GRADE system)

Качество доказательств	Примечание	Оценка
Высокое	Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке эффекта.	A
Среднее	Дальнейшие исследования, вероятно, окажут важное влияние на уверенность в оценке эффекта и могут изменить оценку.	B
Низкое	Дальнейшие исследования, скорее всего, окажут важное влияние на уверенность в оценке эффекта и могут изменить оценку. Любое изменение оценки под сомнением	C
Уровень рекомендации	Примечание	Оценка
Сильный	Факторы, влияющие на силу рекомендации, включали качественные доказательства, предполагаемые исходы, важные для пациента, и стоимость.	1
Слабый	Вариативность предпочтений и ценностей или большая неопределенность. Рекомендация сделана с меньшей уверенностью, более высокой стоимостью или потреблением ресурсов	2

софосбувир, софосбувир/велпатасвир, софосбувир/велпатасвир/воксиплапревир (отсутствует регистрация в Республике Беларусь), глекапревир/пибрентасвир, grazопревир/эльбасвир (отсутствует регистрация в Республике Беларусь).

При этом нужно отметить появление новых педиатрических форм (с уменьшенными количествами действующих веществ от уже зарегистрированных ранее форм для удобства дозировки): таблетки софосбувир, содержащие половинную дозу активного вещества – 200 мг; таблетки софосбувир/велпатасвир, содержащие половинную дозу активных веществ – 200 мг софосбувира и 50 мг велпатасвира (на момент публикации протоколов лечения в процессе одобрения), гранулы софосбувир/велпатасвир, содержащие 1/8 дозу активных веществ – 50 мг софосбувира и 12,5 мг велпатасвира (на момент публикации протоколов лечения в процессе одобрения); гранулы глекапревир/пибрентасвир, покрытые пленочной оболочкой в пакетиках, содержащие половинную дозу активных веществ – 50 мг глекапревира и 20 мг пибрентасвира, смешанных вместе (на момент публикации протоколов лечения в процессе одобрения).

Ранее присутствующие в протоколе лечения пациентов с ВГС EASL 2018 года лекарственные комбинации софосбувир/ледипасвир и паритапревир/омбитасвир/ритонавир + дасабувир исключены (по всей вероятности, в связи с невозможностью их использования у пациентов с любым генотипом вируса).

Лекарственная комбинация в виде таблеток глекапревир 100 мг / пибрентасвир 40 мг зарегистрирована в Республике Беларусь, при этом имеется необходимость внесения коррекций в существующие национальные рекомендации для уточнения порядка назначения и использования данной комбинации.

Диагностика недавно перенесенного гепатита С, хронического гепатита С и повторного инфицирования ВГС

Все пациенты с подозрением на недавнее инфицирование ВГС должны быть проверены на наличие антител к ВГС (anti-HCV) и РНК ВГС или сердцевинного антигена ВГС в сыворотке или плазме (A1).

Пациенты с выявляемыми anti-HCV, но при этом ВГС РНК-негативные или негативные по сердцевинному антигену ВГС с подозрением на недавнее инфицирование ВГС должны пройти повторное тестирование на РНК ВГС через 12 и 24 недели для подтверждения окончательного клиренса (A1).

Все пациенты с подозрением на хроническую ВГС-инфекцию должны быть тестированы на anti-HCV в сыворотке или плазме в качестве диагностического теста первой линии (A1).

Если anti-HCV обнаруживаются у пациентов с подозрением на хроническую ВГС-инфекцию, необходимо определить либо РНК ВГС, либо сердцевинный антиген ВГС (A1).

Следует подозревать реинфекцию ВГС в случае повторного появления РНК ВГС или сердцевинного антигена ВГС после достижения УВО у лиц с факторами риска инфицирования; в качестве подтверждения возможно установление другого генотипа вируса либо после секвенирования вируса установление с помощью филогенетического анализа отдаленно родственного изолята того же генотипа от первоначально выделенного вируса (A1).

Антитела к ВГС следует определять в сыворотке или плазме с помощью иммуноферментного анализа (A1).

РНК ВГС следует определять в сыворотке или плазме чувствительным молекулярным методом с нижним пределом обнаружения ≤ 15 МЕ/мл (A1).

Серцевинный антиген ВГС в сыворотке или плазме, выявленный с помощью иммуноферментного анализа, является маркером репликации ВГС и может использоваться в качестве альтернативы РНК ВГС для диагностики виремии ВГС (A1).

Если чувствительные анализы РНК ВГС отсутствуют и/или недоступны по цене, можно использовать качественный анализ РНК ВГС с нижним пределом обнаружения ≤ 1000 МЕ/мл ($3,0 \text{ Log}_{10}$ МЕ/мл) для расширения доступа к диагностике и лечению ВГС (B1).

Показания к лечению имеют все пациенты, ранее не получавшие противовирусное лечение и с опытом лечения, с недавно приобретенной или хронической ВГС-инфекцией, то есть лечение должно быть предложено всем инфицированным (A1).

Следует рассмотреть возможность неотложного лечения: у пациентов с выраженным фиброзом или циррозом печени (по шкале METAVIR F2, F3 или F4), включая компенсированный (Чайлд – Пью А) и декомпенсированный (Чайлд – Пью В или С) цирроз; у пациентов с клинически значимыми внепеченочными проявлениями (например, симптоматический васкулит, связанный со смешанной ВГС-обусловленной криоглобулинемией, нефропатией, связанной с иммунными комплексами ВГС, неходжкинской В-клеточной лимфомой); у пациентов с рецидивом ВГС после трансплантации печени; у пациентов с риском быстрого развития заболевания печени из-за сопутствующих заболеваний (не относящиеся

к заболеванию печени реципиенты трансплантатов солидных органов или стволовых клеток, ко-инфекции с ВГВ и ВИЧ, диабет); и у лиц с риском передачи ВГС (лица, употребляющие инъекционные наркотики (ЛУИН); мужчины, практикующие секс с мужчинами с сексуальной практикой высокого риска; женщины детородного возраста, желающие забеременеть; пациенты, находящиеся на гемодиализе; лица, находящиеся в заключении) (A1).

Лечение обычно не рекомендуется пациентам с ограниченной продолжительностью жизни вследствие сопутствующих заболеваний, не связанных с печенью (B2).

С учетом вышеприведенных рекомендаций, возможно, в пункт 18 национальных рекомендаций необходимо внести пациентов с диабетом.

С учетом возможного более широкого использования в будущем лекарственной комбинации в виде таблеток глекапревир 100 мг / пибрентасвир 40 мг актуальным для добавления в национальные рекомендации будет следующее противопоказание к лечению: «схемы лечения, включающие ингибитор протеазы ВГС, например grazoprevir, глекапревир или воксилапревир, противопоказаны пациентам с декомпенсированным циррозом печени (по Чайлд – Пью В или С) и пациентам с предыдущими эпизодами декомпенсации (A1)».

Стадия фиброза до начала противовирусного лечения должна оцениваться неинвазивными методами, включая измерение жесткости печени или биомаркеры сыворотки, включая APRI и FIB-4, которые являются недорогими и надежными панелями биомаркеров (A1). Биопсию печени следует проводить в случаях, когда есть неопределенность в диагнозе или потенциальная дополнительная этиология (A1).

Впервые добавлен пункт – неинвазивные методы не следует использовать для оценки стадии фиброза после противовирусного лечения, поскольку они ненадежны для такой оценки (B1).

Лечение пангенотипическими схемами лекарственных препаратов прямого противовирусного действия (ЛПППД), включая софосбувир/велпатасвир или глекапревир/пибрентасвир, может быть начато без уточнения генотипа и подтипа с высокой вероятностью успеха (A1). При этом существует оговорка, что отмена генотипирования проводится с целью улучшения доступности лечения ВГС-инфекции, а также в странах с имеющимися по каким-то причинам ограничениями в определении генотипа/подтипа.

По-прежнему полезно определять генотип и подтип ВГС, если такое определение доступно и не ограничивает доступ к медицинской помощи, для выявления пациентов, которым может быть полезен индивидуальный подход к лечению (A1).

Мигрантам из стран, где, как известно, преобладают отдельные, менее восприимчивые к лечению подтипы ВГС, может быть полезно определение генотипа и подтипа с помощью популяционного или глубокого секвенирования NS5B или другой кодирующей области с последующим филогенетическим анализом для выявления подтипов ВГС, изначально устойчивых к ингибиторам NS5A (такие как подтипы 11, 4r, 3b, 3d, 6u, 6v и другие неуставленные подтипы), чтобы избежать неудачи лечения (B1).

В географических регионах или условиях, где присутствуют подтипы ВГС, которые по своей природе устойчивы к ингибиторам NS5A (например, подтипы 1l, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v и другие неустановленные подтипы), генотип и подтип ВГС следует по возможности определять с помощью популяционного или глубокого секвенирования NS5B или другой кодирующей области с последующим филогенетическим анализом (но методы популяционного или глубокого секвенирования недоступны для пациентов в большинстве стран с низким и средним уровнем дохода, где присутствуют эти подтипы ВГС) (B2).

Таким образом, с учетом доступности генотипирования в Республике Беларусь, а также достаточно широкого распространения схем лечения, помимо схем софосбувир/велпатасвир или глекапревир/пибрен-тасвир, рекомендации отказа от генотипирования представляются преждевременными, особенно для пациентов с выраженным фиброзом/циррозом печени.

Тестирование на мутации резистентности ВГС перед лечением первой линии не рекомендуется (A1).

В странах, где доступны только схемы, требующие оптимизации на основе тестирования устойчивости к лечению, и врачи имеют легкий доступ к надежному тесту, который оценивает устойчивость ВГС к ингибиторам NS5A (охватывающий аминокислоты с 24 по 93), эти исследования могут помочь в принятии правильных решений (B2).

С учетом нашей текущей ситуации секвенированию и выявлению мутаций резистентности подлежат вирусы, выделенные от пациентов, получавших лекарственные препараты прямого противовирусного действия, у которых лечение было неэффективно, у пациентов с выявлением нескольких генотипов вируса, а также пациентов, генотип которых не определяется обычными тест-системами.

В связи с вирусологической эффективностью, простотой использования, безопасностью и переносимостью схемы на основе ЛПППД без интерферона и без рибавирина предпочтительны для пациентов с ВГС-инфекцией без цирроза или с компенсированным циррозом (класс А по Чайлд – Пью), включая пациентов, не получавших лечения, и пациентов с противовирусным лечением в анамнезе (определяемые как пациенты, которые ранее получали лечение пегилированным интерфероном-α (ИФН-α) и рибавирином; или пегилированным ИФН-α, рибавирином и софосбувиром, или софосбувиром и рибавирином) (по сравнению с протоколами лечения 2018 года, в 2020 году уровень доказательности изменен с B1 на A1).

Протокол лечения пациентов с ВГС EASL 2020 года рекомендует следующие пангенотипические схемы (A1):

- комбинация фиксированных доз софосбувира (400 мг) и велпатасвира (100 мг) в одной таблетке, принимаемой один раз в день;
- комбинация фиксированных доз глекапревира (300 мг) и пибрен-тасвира (120 мг) в 3 таблетках, содержащих 100 мг глекапревира и 40 мг пибрен-тасвира, принимаемых один раз в день во время еды;
- комбинация фиксированных доз софосбувира (400 мг), велпатасвира (100 мг) и воксилапревира (100 мг) в одной таблетке, принимаемой один раз в день во время еды (отсутствует регистрация в Республике Беларусь).

Непангенотипическая комбинация фиксированных доз grazoprevira (100 мг) и elbasivira (50 мг) в одной таблетке, принимаемой один раз в день, также может использоваться у пациентов, инфицированных генотипом 1b (A1) ВГС (отсутствует регистрация в Республике Беларусь).

У пациентов с ко-инфекцией ВИЧ следует использовать те же схемы лечения без интерферона (ИФН) и без рибавирина, что и для пациентов без ВИЧ-инфекции, поскольку вирусологические результаты лечения идентичны (A1).

Пациентам с ко-инфекцией ВИЧ следует изменить лечение или скорректировать дозы в случае лекарственного взаимодействия с антиретровирусными препаратами (A1).

В условиях, когда ни один из вариантов без ИФН и без рибавирина, предложенных в данных рекомендациях, недоступен, варианты, предложенные в предыдущих версиях этих рекомендаций, остаются приемлемыми для пациентов, которые могут лечиться этими схемами до тех пор, пока пангенотипические схемы ЛПППД не станут доступными (A1).

Можно использовать непатентованные лекарственные средства при условии соблюдения требований контроля качества и гарантии их поставщика (A1).

В странах с низким и средним уровнем доходов, где варианты без ИФН и без рибавирина, предложенные в этом документе, недоступны, пангенотипическая комбинация генерического софосбувира и генерика даклатавира безопасна, очень эффективна и доступна; должна использоваться в соответствии с Рекомендациями EASL по лечению гепатита С от 2016 г. (A1) [21].

У пациентов с выраженным фиброзом (F3) или компенсированным (Чайлд – Пью А) циррозом (F4) после достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) необходимо обеспечить наблюдение для возможного выявления ГЦК и оказания необходимой медицинской помощи в лечении ГЦК (A1).

В настоящее время национальные рекомендации включают в себя протокол использования комбинации софосбувира и даклатавира, софосбувира/велпатасвира, а с учетом наличия регистрации – необходимо включение глекапревира/пибрентасвира.

Рекомендации EASL 2020 по упрощенному (без определения генотипа/подтипа) лечению для взрослых пациентов (в том числе при ко-инфекции ВГС-ВИЧ) и детей в возрасте старше 12 лет с хроническим ВГС и компенсированным (Чайлд – Пью А) циррозом печени (как без лечения в анамнезе, так и ранее лечившихся пегилированным ИФН в сочетании с рибавирином; пегилированным ИФН, рибавирином и софосбувиром; софосбувиром и рибавирином) представлены в табл. 1.

Рекомендации предназначены для ситуаций, когда определение генотипа и подтипа ВГС недоступно или ограничивает доступ к противовирусному лечению.

С целью улучшения результатов лечения определение генотипа и подтипа все же рекомендуется.

Рекомендации EASL 2020 по лечению с определением генотипа/подтипа для взрослых пациентов (в том числе при ко-инфекции ВГС-ВИЧ) и детей в возрасте старше 12 лет с хроническим ВГС и компенсированным (Чайлд – Пью А) циррозом печени (как без лечения в анамнезе, так

и ранее лечившихся пегилированным ИФН в сочетании с рибавирином; пегилированным ИФН, рибавирином и софосбувиром; софосбувиром и рибавирином) представлены в табл. 2.

С учетом представленной информации необходимо внести уточнения в национальные рекомендации по использованию схемы

Таблица 2

Рекомендации EASL 2020 по лечению ВГС без определения генотипа/подтипа

Table 2
EASL 2020 guidelines for HCV treatment without genotyping/subtyping

Гено-тип	Цирроз печени	Лечение в анамнезе	Софосбувир/велпатасвир	Глекапревир/пибрентасвир	Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир*	Гразопревир/эльбасвир*
Любой	Без цирроза	«-»	12 недель	8 недель	Нет	Нет
		«+»		12 недель		
	Компенсированный (Чайлд – Пью А)	«-»				
		«+»				

Примечание: * не зарегистрированы в Республике Беларусь.

Таблица 3

Рекомендации EASL 2020 по лечению ВГС с определением генотипа/подтипа

Table 3
EASL 2020 HCV genotype/subtype-based Treatment Guidelines

Генотип	Цирроз печени	Лечение в анамнезе	Софосбувир/ велпатасвир	Глекапревир/ пибрентасвир	Софосбувир/ велпатасвир/ воксилапревир*	Гразопревир/эльбасвир*							
1a, 1b, 2, 4, 5, 6	Без цирроза	«—»	12 недель	8 недель	Нет	12 недель (только для генотипа 1b)							
		«+»		12 недель									
	Компенсированный (Чайлд – Пью А)	«—»											
		«+»											
3	Без цирроза	«—»	12 недель	8 недель	Нет	Нет							
		«+»		12 недель									
	Компенсированный (Чайлд – Пью А)	«—»	12 недель с рибавирином (дозировка по массе тела) ²	8–12 недель ³	12 недель ²								
		«+»		16 недель									
							Подтипы 1i, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v или любой другой подтип с RAS ¹	Без цирроза	«—»	Неизвестно	Неизвестно	12 недель	Нет
									«+»				
Компенсированный (Чайлд – Пью А)	«—»												
	«+»												

Примечания: * не зарегистрированы в Республике Беларусь;

¹ RAS (resistance-associated substitutions) – наличие одной или нескольких замен NS5A, связанных с резистентностью (на основе анализа последовательности области NS5A посредством секвенирования популяции или глубокого секвенирования);

² если проводится тестирование на резистентность, только пациенты с NS5A Y93H RAS на исходном уровне должны получать софосбувир/велпатасвир плюс рибавирин или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир, тогда как пациентов без Y93H RAS следует лечить только софосбувиром/велпатасвиром;

³ у пациентов без лечения в анамнезе, инфицированных генотипом 3 с компенсированным циррозом (Чайлд – Пью А), лечение глекапревиром/пибрентасвиром можно сократить до 8 недель, но для закрепления этой рекомендации необходимы дополнительные данные.

софосбувир/велпатасвир у ранее лечившихся пациентов без цирроза печени: возможный новый вариант «12 недель, без рибавирина», а также добавить информацию по использованию схемы глекапревир/пибрентасвир.

Пациенты с декомпенсированным циррозом (В или С по шкале Чайлд – Пью) должны лечиться в специализированных центрах с возможностью трансплантации печени (A1).

Во время лечения необходимо тщательное наблюдение за пациентами с декомпенсированным циррозом (В или С по шкале Чайлд – Пью) с возможностью прекращения терапии, если есть признаки ухудшения или декомпенсации во время лечения (A1).

Схемы, содержащие ингибитор протеазы, противопоказаны пациентам с декомпенсированным циррозом печени (Чайлд – Пью В или С) и пациентам с компенсированным циррозом (Чайлд – Пью А) с предыдущими эпизодами декомпенсации (A1).

Пациенты с декомпенсированным циррозом (Чайлд – Пью В или С) и пациенты с компенсированным циррозом (Чайлд – Пью А) с предыдущими эпизодами декомпенсации должны лечиться комбинацией фиксированных доз софосбувира и велпатасвира с рибавирином в зависимости от веса (1000 или 1200 мг для пациентов с массой тела менее 75 кг или более 75 кг соответственно) в течение 12 недель (A1).

У пациентов с декомпенсированным циррозом печени (Чайлд – Пью В или С) начальная доза рибавирина может составлять 600 мг в сутки с последующей коррекцией в зависимости от переносимости (B1).

Пациенты с декомпенсированным (Чайлд – Пью В или С) циррозом печени и пациенты с компенсированным (Чайлд – Пью А) циррозом печени с предыдущими эпизодами декомпенсации и противопоказаниями к применению рибавирина или с плохой переносимостью рибавирина должны лечиться комбинацией фиксированных доз софосбувира и велпатасвира в течение 24 недель без рибавирина (A1).

Пациентам с декомпенсированным циррозом (В или С по шкале Чайлд – Пью), не включенным в список ожидания трансплантации печени и не имеющим сопутствующих заболеваний, которые могут повлиять на их выживаемость, необходимо срочно назначать противовирусное лечение (A1).

Пациенты с декомпенсированным циррозом (В или С по шкале Чайлд – Пью) без ГЦК, ожидающие трансплантации печени, с показателем MELD <18–20 должны пройти курс противовирусного лечения до трансплантации печени (A1).

Пациенты с декомпенсированным циррозом (В или С по шкале Чайлд – Пью) с показаниями к лечению должны получать комбинацию фиксированных доз софосбувира и велпатасвира с рибавирином в зависимости от веса (1000 или 1200 мг для пациентов с массой тела менее 75 кг или более 75 кг соответственно) в течение 12 недель. Начальная доза рибавирина может составлять 600 мг в сутки с последующей коррекцией в зависимости от переносимости (A1).

Пациенты с декомпенсированным циррозом печени (Чайлд – Пью В или С) с показаниями к лечению и противопоказаниями к рибавирину или с плохой переносимостью рибавирина должны получать комбинацию фиксированных доз софосбувира и велпатасвира в течение 24 недель без рибавирина (B1).

Пациентам с декомпенсированным циррозом (В или С по шкале Чайлд – Пью) без ГЦК, ожидающим трансплантации печени, с оценкой MELD ≥ 18 –20 следует сначала провести трансплантацию печени, а ВГС-инфекцию следует лечить после трансплантации печени (B1).

Если время в листе ожидания трансплантата превышает 6 месяцев, пациенты с декомпенсированным циррозом (В или С по шкале Чайлд – Пью) без ГЦК, ожидающие трансплантации печени с показателем MELD ≥ 18 –20, должны пройти лечение до трансплантации, в зависимости от локальных обстоятельств (B1).

По сравнению с протоколами лечения 2018 года, в 2020 году для пациентов с декомпенсированным циррозом печени исключена схема лечения софосбувир/ледипасвир, с единственной опцией софосбувир/велпатасвир; возможно, следует внести соответствующие уточнения в национальные рекомендации по лечению данной группы пациентов.

Пациенты с посттрансплантационным рецидивом ВГС (после трансплантации печени) без цирроза или с компенсированным циррозом (по шкале Чайлд – Пью А) должны лечиться либо комбинацией фиксированных доз софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель (без необходимости корректировки дозы иммунодепрессанта), либо комбинацией фиксированных доз глекапревира и пибрентасвира в течение 12 недель (с необходимостью мониторинга уровней иммунодепрессантов и корректировки по мере необходимости во время и после окончания лечения) (B1).

Пациенты с посттрансплантационным рецидивом ВГС (после трансплантации печени) с декомпенсированным циррозом (по шкале Чайлд – Пью В или С) должны лечиться комбинацией фиксированных доз софосбувира и велпатасвира с рибавирином в зависимости от веса (1000 или 1200 мг для пациентов с массой тела менее 75 кг или более 75 кг соответственно) в течение 12 недель (B1).

По сравнению с протоколами лечения 2018 года, в 2020 году для пациентов с рецидивом ВГС после трансплантации печени исключена схема лечения софосбувир/ледипасвир, с вариантами лечения схемами софосбувир/велпатасвир или глекапревир/пибрентасвир; возможно, следует внести соответствующие уточнения в национальные рекомендации по лечению данной группы пациентов.

После трансплантации реципиенты трансплантата солидных органов (исключая пересадку печени), включая почки, сердце, легкие, поджелудочную железу или тонкий кишечник, должны получать комбинацию фиксированных доз софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель без необходимости корректировки дозы иммунодепрессантов (B1).

После трансплантации реципиентов трансплантата солидных органов (исключая пересадку печени), включая почки, сердце, легкие, поджелудочную железу или тонкий кишечник, можно лечить комбинацией фиксированных доз глекапревира и пибрентасвира в течение 12 недель с необходимостью мониторинга уровней иммунодепрессантов и корректировки по мере необходимости во время и после окончания лечения (B1).

Таким образом, по сравнению с протоколами лечения 2018 года, в 2020 году для пациентов, являющихся реципиентами трансплантата

солидных органов (исключая пересадку печени), исключена схема лечения софосбувир/ледипасвир, а для схемы глекапревир/пибрентасвир исключена рекомендация использования у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м², то есть обе схемы (софосбувир/велпатасвир или глекапревир/пибрентасвир) могут использоваться у пациентов с любой СКФ при соблюдении условий, описанных выше.

Пациенты без цирроза или с компенсированным (А по Чайлд – Пью) циррозом с ГЦК, которые подходят для потенциально радикальной терапии с резекцией или абляцией печени, должны отложить противовирусное лечение ЛПППД до завершения лечения ГЦК (А1).

Пациенты с излеченной ГЦК должны получать противовирусное лечение ВГС-инфекции в соответствии с общими рекомендациями для пациентов без ГЦК (А1).

Пациенты с излеченной ГЦК, достигшие УВО, имеют постоянный риск рецидива ГЦК и нуждаются в длительном мониторинге ГЦК в течение неопределенного времени после УВО с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) каждые 6 месяцев (А1).

Пациенты с паллиативным лечением ГЦК могут лечиться от ВГС-инфекции в зависимости от общего прогноза и потенциальной пользы (В2).

Лечение особых групп пациентов. Далее приводятся только разделы, в которых появилась обновленная информация в сравнении протоколов лечения пациентов с ВГС EASL 2018 года и 2020 года.

Лечение ВГС-инфекции у беременных. Лечение гепатита С во время беременности не рекомендуется из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности (С2).

Лечение может быть рассмотрено во время беременности или в случае случайного зачатия во время лечения только в индивидуальном порядке после тщательного обсуждения с пациенткой потенциальных рисков и преимуществ совместно специалистами в области гепатологии и акушерства (С2).

Грудное вскармливание не противопоказано женщинам с ВГС-инфекцией, за исключением случаев кровотечения или трещин на сосках, в таких случаях следует обращаться к специалисту (В1).

Лечение ВГС-инфекции у пациентов с почечной недостаточностью, в том числе у пациентов, находящихся на гемодиализе. Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) и пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, находящиеся на гемодиализе, должны проходить лечение в экспертных центрах под тщательным наблюдением во время и после лечения многопрофильной командой (В1).

У пациентов с ВГС-инфекцией и легкой или умеренной (рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м²) или тяжелой (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) почечной недостаточностью, в том числе с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, следует лечить ВГС-инфекцию в соответствии с общими рекомендациями, без корректировки дозы ЛПППД (А1).

Комбинация фиксированных доз глекапревира и пибрентасвира, а для пациентов, инфицированных только генотипом 1b HCV, фиксированная доза grazoprevira и elbasvira являются предпочтительным

выбором для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (pСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) и у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей гемодиализа (B1).

Пациенты с декомпенсированным циррозом (В или С по шкале Чайлд – Пью) и почечной недостаточностью от легкой до умеренной (pСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м²) должны получать комбинацию фиксированных доз софосбувира и велпатасвира с рибавирином в течение 12 недель. Начальная доза рибавирина может составлять 600 мг в сутки с последующей коррекцией в зависимости от переносимости и уровня гемоглобина (B1).

Пациенты с декомпенсированным циррозом (В или С по шкале Чайлд – Пью) и тяжелой почечной недостаточностью (pСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) должны получать комбинацию фиксированных доз софосбувира и велпатасвира без рибавирина в течение 24 недель (B1).

Риски и преимущества лечения пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и показания к трансплантации почки до или после лечения требуют индивидуальной оценки (B1).

Следует внести соответствующие уточнения в национальные рекомендации по лечению данной группы пациентов: с учетом отсутствия регистрации в Республике Беларусь схемы grazопревира и эльбасвира, у данной группы пациентов возможно использование либо глеапревира и бибрентасвира, либо софосбувира и велпатасвира.

Лечение ВГС-инфекции у пациентов с ко-инфекцией ВГВ. Пациенты с ко-инфекцией ВГС и ВГВ должны пройти тестирование на ВИЧ, если их ВИЧ-статус неизвестен (A1).

Пациенты с ко-инфекцией ВГС и ВГВ должны получать те же схемы лечения ВГС с соблюдением тех же правил, что и пациенты с моноинфекцией ВГС (A1).

Пациенты с ко-инфекцией ВГС и ВГВ, отвечающие стандартным критериям лечения ВГВ, должны получать лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов в соответствии с Руководством по клинической практике EASL 2017 по лечению ВГВ-инфекции (A1).

Пациенты, у которых выявлен HBsAg, должны получать профилактику нуклеозидными/нуклеотидными аналогами по крайней мере в течение 12 недель после завершения противовирусного лечения ВГС-инфекции, и ежемесячно наблюдаться, если лечение ВГВ прекращено (B1).

У пациентов с отсутствием HBsAg, но выявлением anti-HBcore (суммарных) уровень АЛТ в сыворотке крови следует контролировать ежемесячно для выявления возможной реактивации ВГВ-инфекции (B1).

Повторное лечение у пациентов с неэффективным курсом ЛПППД в анамнезе. Пациенты, у которых не удалось добиться результата после любой из схем лечения, содержащих ЛПППД, должны пройти курс повторного лечения под наблюдением мультидисциплинарной команды, в которую входят опытные лечащие врачи и вирусологи (B1).

Тестирование на резистентность ВГС перед курсом повторного лечения у пациентов с неэффективным лечением в анамнезе любой из схем, содержащих ЛПППД, полезно для определения вероятности ответа на повторное лечение в соответствии с имеющимся профилем резистентности (B1).

Пациентам без цирроза или с компенсированным (А по Чайлд – Пью) циррозом, у которых не удалось добиться результата после лечения схемой, содержащей ЛПППД (ингибитор протеазы и/или ингибитор NS5A), следует повторно лечиться фиксированной комбинацией софосбувира, велпатасвира и воксилапревира в течение 12 недель (A1) (не зарегистрирован в Республике Беларусь).

Пациенты без цирроза или с компенсированным циррозом (А по Чайлд – Пью), у которых не удалось добиться результата после лечения схемой, содержащей ЛПППД (ингибитор протеазы и/или ингибитор NS5A), и у которых есть негативные предикторы ответа (цирроз/выраженный фиброз печени, несколько неэффективных курсов лечения с использованием ЛПППД, комплексный профиль NS5A RAS), могут повторно лечиться сочетанием софосбувира и комбинации фиксированных доз глекапревира и пибрентасвира в течение 12 недель на основании индивидуального мультидисциплинарного решения (B1).

У очень трудноизлечимых пациентов (пациенты с RAS NS5A, которым дважды или более не удалось достичь УВО после комбинированного лечения, включающего протеазу и/или ингибитор NS5A) возможно использование тройной комбинации софосбувира, велпатасвира и воксилапревира (не зарегистрирован в Республике Беларусь) или тройной комбинации софосбувира, глекапревира и пибрентасвира в течение 12 недель с рибавирином в зависимости от веса (1000 или 1200 мг для пациентов с массой тела менее 75 кг или более 75 кг соответственно), и/или продолжительность лечения может быть увеличена до 16–24 недель на основании индивидуального мультидисциплинарного решения (B1).

Пациентам, которым не удалось достичь УВО после повторного лечения тройной комбинацией софосбувира, велпатасвира и воксилапревира (не зарегистрирован в Республике Беларусь), можно использовать тройную комбинацию софосбувира, глекапревира и пибрентасвира в течение 24 недель с рибавирином в зависимости от веса (1000 или 1200 мг для пациентов с массой тела менее 75 кг или более 75 кг соответственно) (B1).

Пациенты с декомпенсированным циррозом (В или С по шкале Чайлд – Пью), у которых не удалось добиться результата после курса лечения, содержащего ЛПППД (ингибитор протеазы и/или ингибитор NS5A), имеют противопоказания к применению ингибиторов протеазы, и поэтому им следует повторно назначить лечение фиксированными дозами софосбувира и велпатасвира с рибавирином в зависимости от веса (1000 или 1200 мг для пациентов с массой тела менее 75 кг или более 75 кг соответственно) в течение 24 недель на основании индивидуального многопрофильного решения (B1).

С учетом представленной выше информации необходимо рассмотреть внесение соответствующих изменений и дополнений в национальные рекомендации по лечению данной группы пациентов.

Лечение недавно перенесенного гепатита С. Пациенты с недавним инфицированием ВГС должны лечиться комбинацией софосбувира и велпатасвира или комбинацией глекапревира и пибрентасвира в течение 8 недель (B1).

УВО следует оценивать через 12 и 24 недели после лечения, поскольку имеется информация о поздних рецидивах (B2).

Нет показаний для противовирусного лечения в качестве постконтактной профилактики при отсутствии документально подтвержденной передачи ВГС (В1).

С учетом представленной выше информации необходимо рассмотреть внесение соответствующих изменений и дополнений в национальные рекомендации по лечению данной группы пациентов.

Последующее наблюдение после лечения пациентов, достигших УВО. Пациенты с отсутствием фиброза или фиброзом средней степени (по шкале METAVIR F0–F2) с УВО и без продолжающегося рискованного поведения должны быть сняты с учета при условии, что у них нет других сопутствующих заболеваний (А1).

Пациенты с выраженным фиброзом (F3) или циррозом (F4) с УВО должны проходить скрининг на ГЦК каждые 6 месяцев с помощью УЗИ, так как риск развития ГЦК в первый раз или повторное возникновение ГЦК снижается, но не устраняется с достижением УВО (А1).

У пациентов с циррозом печени следует проводить эндоскопическое наблюдение за варикозным расширением вен пищевода, если варикозное расширение вен присутствовало при эндоскопии перед лечением или если количество тромбоцитов падает ниже 150 000, а жесткость печени при эластографии увеличивается до более чем 20 кПа (А1).

Риск повторного инфицирования должен объясняться пациенту с целью положительно повлиять на рискованное поведение в группах риска (В1).

После достижения УВО следует проводить мониторинг повторного инфицирования ВГС с помощью двух или по крайней мере ежегодной оценки РНК ВГС у ЛУИН или мужчин, практикующих секс с мужчинами с продолжающимся рискованным поведением (А1).

Повторное лечение должно предлагаться без стигматизации и промедления повторно инфицированным пациентам (А1).

С учетом представленной выше информации допустимо рассмотрение возможных коррекций в п. 29 национальных рекомендаций.

Таким образом, изменения в протоколе лечения пациентов с ВГС-инфекцией Европейской ассоциации изучения печени в 2020 году не носят принципиальный характер по сравнению с рекомендациями 2018 года. При этом имеется ряд существенных уточнений, основанных на улучшении доказательной базы, накоплении опыта реальной клинической практики, которые могут значительно улучшить оказание помощи данной категории пациентов, повлиять на отдаленные результаты лечения и способствовать элиминации ВГС-инфекции как одной из основных проблем современного здравоохранения. Необходимо рассмотреть полученные новые данные на предмет возможной имплементации в существующие национальные рекомендации с учетом зарегистрированных лекарственных схем в Республике Беларусь.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Blach S. (2017) Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, vol. 2, no 3, pp. 161–176.
2. Razavi H. (2017) Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, vol. 2, no 5, pp. 325–336.
3. Pimpin L. (2018) Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *Journal of Hepatology*, vol. 69, no 3, pp. 718–735.
4. Sarrazin C. (2017) Late relapse versus HCV reinfection in patients with sustained virologic response after sofosbuvir-based therapies. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, vol. 64, no 1, pp. 44–52.
5. Carrat F. (2019) Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet (London, England)*, vol. 393, no 10179, pp. 1453–1464.
6. Mandorfer M. (2020) Changes in Hepatic Venous Pressure Gradient Predict Hepatic Decompensation in Patients Who Achieved Sustained Virologic Response to Interferon-Free Therapy. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, vol. 71, no 3, pp. 1023–1036.
7. Mauro E. (2018) Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, vol. 67, no 5, pp. 1683–1694.
8. Arase Y. (2013) Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, vol. 57, no 3, pp. 964–973.
9. Bruno S. (2016) Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *Journal of Hepatology*, vol. 64, no 6, pp. 1217–1223.
10. Nahon P. (2017) Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. *Gastroenterology*, vol. 152, no 1, pp. 142–156.e2.
11. Kanwal F. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With. 1005.e1.
12. Calvaruso V. (2018) Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV-Associated Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*, vol. 155, no 2, pp. 411–421.e4.
13. Kanwal F. (2020) Long-Term Risk of Hepatocellular Carcinoma in HCV Patients Treated With Direct Acting Antiviral Agents. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, vol. 71, no 1, pp. 44–55.
14. Caviglia G.P. (2015) Chronic hepatitis C virus infection and lymphoproliferative disorders: mixed cryoglobulinemia syndrome, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 30, no 4, pp. 742–747.
15. Younossi Z.M. (2017) Hepatitis C Infection: A Systemic Disease. *Clinics in Liver Disease*, vol. 21, no 3, pp. 449–453.
16. Mahale P. (2018) The effect of sustained virological response on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Gut*, vol. 67, no 3, pp. 553–561.
17. Pawlotsky J.-M. (2018) EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. *Journal of Hepatology*, vol. 0, no 0.
18. Pawlotsky J.-M. (2020) EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *Journal of Hepatology*, vol. 73, no 5, pp. 1170–1218.
19. Karpov I.A. (2019) Diagnostika i lechenie pacientov (vzrosloe naselenie) s hronicheskimi virusnymi gepatitami B i C: klin. protokol, utv. Postanovleniem M-va zdravooohranenija Resp. Belarus' no 19 ot 19.03.19 [Diagnostics and treatment of patients (adult population) with chronic viral hepatitis B and C: clinical protocol approved by the Decree of the Ministry of health of the Republic of Belarus no 19 of March 19, 2019]. Minsk, 30 p.
20. Andrews J. (2013) GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of Clinical Epidemiology*, vol. 66, no 7, pp. 719–725.
21. (2017) EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of Hepatology*, vol. 66, no 1, pp. 153–194.

Подана/Submitted: 10.06.2021

Принята/Accepted: 16.06.2021

Контакты/Contacts: infections@bsmu.by