



# Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Национального научного общества инфекционистов по диагностике и лечению хронического вирусного гепатита С

В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, В.П. Чуланов<sup>2</sup>, Н.А. Мамонова<sup>2</sup>, М.В. Маевская<sup>1</sup>, М.С. Жаркова<sup>1</sup>,  
И.Н. Тихонов<sup>1,\*</sup>, П.О. Богомолов<sup>3</sup>, Е.В. Волчкова<sup>1</sup>, А.С. Дмитриев<sup>1</sup>, **О.О. Знойко<sup>4</sup>**,  
Е.А. Климова<sup>4</sup>, К.В. Козлов<sup>5</sup>, И.Э. Кравченко<sup>6</sup>, Е.Ю. Малинникова<sup>7</sup>, Р.В. Масленников<sup>1</sup>,  
М.И. Михайлов<sup>8</sup>, К.Е. Новак<sup>9</sup>, И.Г. Никитин<sup>10</sup>, В.Е. Сюткин<sup>11,12</sup>, Е.В. Эсауленко<sup>9</sup>,  
А.А. Шептулин<sup>1</sup>, Е.Н. Широкова<sup>1</sup>, Е.Д. Ющук<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

<sup>7</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>8</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>9</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>10</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>11</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>12</sup> ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

**Цель исследования:** в клинических рекомендациях, предназначенных для врачей-терапевтов, врачей общей практики, гастроэнтерологов, инфекционистов, представлены современные положения по диагностике и лечению хронического гепатита С.

**Основное содержание.** Хронический вирусный гепатит С — социально значимая инфекция, заболеваемость которой в Российской Федерации остается высокой. За последние 10 лет достигнуты большие успехи в лечении гепатита С — появились препараты с прямым противовирусным действием. Спектр их эффективности позволяет достичь устойчивого вирусологического ответа более чем в 90 % случаев, даже в группах, которые ранее не рассматривались как кандидаты на терапию или были трудными для излечения: пациенты, получающие заместительную почечную терапию, после трансплантации печени и других органов, на стадии декомпенсированного цирроза печени, с коинфекцией ВИЧ и др. Из рекомендаций исключены препараты интерферонов ввиду их низкой эффективности и широкого спектра нежелательных явлений. Расширены показания к назначению лечения, а именно — факт подтверждения репликации вируса. Сокращены сроки диспансерного наблюдения пациентов без цирроза печени (до 12 недель после окончания терапии). Также в данных рекомендациях представлены подходы к активному скринингу гепатита в группах риска, профилак-

тические и реабилитационные мероприятия после окончания лечения.

**Заключение.** Достигнуты большие успехи в лечении хронического вирусного гепатита С. В большинстве случаев эрадикация вирусной HCV-инфекции — реальная задача даже у пациентов на стадии цирроза печени, с нарушением функции почек, коинфекцией ВИЧ, после трансплантации печени и других органов.

**Ключевые слова:** гепатит С, вирус, HCV-инфекция, цирроз печени, трансплантация печени, коинфекция, рак печени, препараты с прямым противовирусным действием, рибавирин

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Ивашкин В.Т., Чуланов В.П., Мамонова Н.А., Маевская М.В., Жаркова М.С., Тихонов И.Н., Богомолов П.О., Волчкова Е.В., Дмитриев А.С., Знойко О.О., Климова Е.А., Козлов К.В., Кравченко И.Э., Малинникова Е.Ю., Масленников Р.В., Михайлов М.И., Новак К.Е., Никитин И.Г., Сюткин В.Е., Эсауленко Е.В., Шептулин А.А., Широкова Е.Н., Ющук Е.Д. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Национального научного общества инфекционистов по диагностике и лечению хронического вирусного гепатита С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(1):84–124. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-84-124>

## Clinical Practice Guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, the Russian Gastroenterological Association, the National Scientific Society of Infectious Disease Specialists for the Diagnosis and Treatment of Chronic Hepatitis C

Vladimir T. Ivashkin<sup>1</sup>, Vladimir P. Chulanov<sup>2</sup>, Nina A. Mamonova<sup>2</sup>, Marina V. Maevskaya<sup>1</sup>, Maria S. Zharkova<sup>1</sup>, Igor N. Tikhonov<sup>1,\*</sup>, Pavel O. Bogomolov<sup>3</sup>, Elena V. Volchkova<sup>1</sup>, Alexander S. Dmitriev<sup>1</sup>, Olga O. Znojko<sup>4</sup>, Elena A. Klimova<sup>4</sup>, Konstantin V. Kozlov<sup>5</sup>, Irina E. Kravchenko<sup>6</sup>, Elena Yu. Malinnikova<sup>7</sup>, Roman V. Maslennikov<sup>1</sup>, Mikhail I. Mikhailov<sup>8</sup>, Ksenia E. Novak<sup>9</sup>, Igor G. Nikitin<sup>10</sup>, Vladimir E. Syutkin<sup>11,12</sup>, Elena V. Esaulenko<sup>9</sup>, Arkady A. Sheptulin<sup>1</sup>, Elena N. Shirokova<sup>1</sup>, Pyotr Y. Tkachenko<sup>1</sup>, Nikolay D. Yushchuk<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Center for Epidemiologically Significant Infectious Diseases, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>6</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

<sup>7</sup> Department of Virology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>8</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>9</sup> Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>10</sup> Pirogov Russian National Research University, Moscow, Russian Federation

<sup>11</sup> Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>12</sup> Russian State Research Center — Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

**Aim:** diagnosis and treatment algorithms in the clinical recommendations intended for general practitioners, gastroenterologists, infectious disease specialists, hepatologists on the of chronic hepatitis C are presented.

**Summary.** Chronic viral hepatitis C is a socially significant infection, the incidence of which in the Russian Federation remains significantly high. Over the past 10 years, great progress has been made in the treatment of hepatitis C — direct acting antiviral drugs have appeared. The spectrum of their effectiveness allows to achieve a sustained virological response in more than 90 % of cases, even in groups that were not previously considered even as candidates for therapy or were difficult to treat — patients receiving renal replacement therapy, after liver transplantation (or other organs), at the stage of decompensated liver cirrhosis, HIV co-infected, etc. Interferons are excluded from the recommendations due to their low effectiveness and a wide range of adverse events. The indications for the treatment have been expanded, namely, the fact of confirmation of viral replication. The terms of dispensary observation of patients without cirrhosis of the liver have been reduced (up to 12 weeks after the end of therapy). Also, these recommendations present approaches to active screening of hepatitis in risk groups, preventive and rehabilitation measures after the end of treatment.

**Conclusion.** Great success has been achieved in the treatment of chronic hepatitis C. In most cases, eradication of viral HCV infection is a real task even in patients at the stage of cirrhosis of the liver, with impaired renal function, HIV co-infection, after solid organs transplantation.

**Keywords:** hepatitis C, virus, HCV infection, liver cirrhosis, liver transplantation, co-infection, liver cancer, drugs with direct antiviral action, ribavirin

**Conflict of Interest:** the authors declare no conflicts of interest.

**For citation:** Ivashkin V.T., Chulanov V.P., Mamonova N.A., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Tikhonov I.N., Bogomolov P.O., Volchkova E.V., Dmitriev A.S., Znojko O.O., Klimova E.A., Kozlov K.V., Kravchenko I.E., Malinnikova E.Yu. 7, Maslennikov R.Vy., Mikhailov M.I., Novak K.E., Nikitin I.G., Syutkin V.E., Esaulenko E.V., Sheptulin A.A., Shirokova E.N., Tkachenko P.Ye., Yushchuk N.D. Clinical Practice Guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, the Russian Gastroenterological Association, the National Scientific Society of Infectious Disease Specialists for the Diagnosis and Treatment of Chronic Hepatitis C. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(1):84–124. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-84-124>

## Список сокращений

\*\* — указывается в конце названия лекарственного препарата или комбинации лекарственных препаратов, означает их принадлежность к списку ЖНЛВП

# — указывается в начале названия лекарственного препарата или схемы лекарственных препаратов, применяющихся не по медицинской инструкции (off-label)

**Anti-HCV** — антитела к вирусу гепатита С

**Anti-HBc** — антитела к ядерному антигену вируса гепатита В

**HBcAg** — hepatitis B core antigen, ядерный антиген вируса гепатита В

**HBsAg** — hepatitis B surface antigen, поверхностный антиген вируса гепатита В

**HBV** — hepatitis B virus, вирус гепатита В.

**HCVcAg** — hepatitis C virus core antigen, ядерный антиген вируса гепатита С

**HCV** hepatitis C virus, вирус гепатита С

**HIV** — human immunogenicity virus, вирус иммунодефицита человека

**MELD** — model of end liver disease, расчетный индекс, характеристика тяжести терминальной стадии болезни печени

**NS3/4A ингибиторы** — противовирусные средства для лечения гепатита С, блокируют неструктурные белки NS3 и NS4A вируса гепатита С (J05AE ингибиторы протеаз)

**NS5A ингибиторы** — противовирусные средства для лечения гепатита С, блокируют неструктурный белок NS5A вируса гепатита С (J05AX прочие противовирусные препараты)

**АЛТ** — аланиновая аминотрансфераза

**АСТ** — аспарагиновая аминотрансфераза

**АФП** — альфа-фетопротейн

**ВГВ** — вирус гепатита В

**ВГС** — вирус гепатита С

**ВЕЛ+СОФ\*\*** — велпатасвир + софосбувир\*\*

**ВН** — вирусная нагрузка

**ВИЧ** — вирус иммунодефицита человека

**ВРВ** — варикозно расширенные вены

**ГГТ** — гамма-глутамилтрансфераза

**ГЛЕ+ШИВ\*\*** — глекапревир + пибрентасвир\*\*

**ГРА+ЭЛБ\*\*** — гразопревир + элбасвир\*\*

**ГТ** — генотип

**ГЦК** — гепатоцеллюлярная карцинома

**ДАК\*\*** — даклатасвир\*\*

**ДСВ; ОБВ+ПТВ/р\*\*** — дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир\*\*

**ДНК** — дезоксирибонуклеиновая кислота

**ЖНЛВП** — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

**ЛЕД+СОФ** — ледипасвир + софосбувир

**МЕ** — международная единица

**МКБ 10** — Международная классификация болезней 10-го пересмотра

**НРВ\*\*** — нарлапревир\*\*

**НРВ\*\*/р\*\*** — нарлапревир\*\*, бустированный ритонавиром\*\*

**ОТП** — ортотопическая трансплантация печени

**ПерИФН\*\*** — Пэгинтерферон альфа-2а (40 кДа)\*\* или Пэгинтерферон альфа 2b\*\*

**ППД** — противовирусные препараты прямого действия

**ПТИ** — протромбиновый индекс

**РБВ\*\*** — рибавирин\*\*

**РНК** — рибонуклеиновая кислота

**р/д** — раз в день

**СКФ** — скорость клубочковой фильтрации

**СОФ\*\*** — софосбувир\*\*

**таб.** — таблетка

**УЗИ** — ультразвуковое исследование

**УВО** — устойчивый вирусологический ответ

**УВО12** — устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после окончания терапии

**ХБП** — хроническая болезнь почек

**ХВГС** — хронический вирусный гепатит С

**ЦП** — цирроз печени

### 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

#### 1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

*Вирусная нагрузка (ВН)* — количество вирусной РНК в крови, измеряется в МЕ/мл.

*Генотипы вируса гепатита С* — варианты вируса гепатита С, разделяются на основании различий в нуклеотидной последовательности определенных областей генома вируса. В клинической практике имеют большое значение для подбора схемы противовирусного лечения, в случае если применяются генотип-специфические препараты.

*Гепатит* — воспаление в ткани печени, характеризуется наличием некрвоспалительных изменений в биоптате печени.

*Гепатоцеллюлярная карцинома* — злокачественное образование печени, является одним из возможных неблагоприятных исходов хронического вирусного гепатита С, возникает, как правило, на фоне сформированного цирроза печени.

*Коинфекция* — инфицирование двумя и более инфекционными агентами. В случае хронического вирусного гепатита С обычно применяется в отношении сочетания с вирусами гепатита В, Д и ВИЧ.

*Пангенотипный* — характеристика лекарственного средства или группы средств, эффективных в отношении всех наиболее распространенных генотипов вируса гепатита С.

*Устойчивый вирусологический ответ (УВО)* — отсутствие в крови РНК вируса гепатита С через 12 недель после окончания терапии.

*Фиброз печени* — процесс замещения паренхиматозной ткани печени соединительной тканью, является универсальной реакцией организма на хроническое повреждение.

*Хронический вирусный гепатит С (ХВГС)* — хроническое воспалительное заболевание в течение более 6 месяцев с преимущественным поражением ткани печени вследствие инфицирования вирусом гепатита С (ВГС или HCV — hepatitis C virus), которое может привести к тяжелым последствиям: циррозу (ЦП), раку печени (гепатоцеллюлярной карциноме, ГЦК) и летальному исходу.

*Цирроз печени* — терминальная стадия хронического заболевания печени, характеризуется замещением паренхимы соединительной тканью и нарушением архитектуры органа. На ранних этапах при сохраненной функции печени называется компенсированным, при потере функции — декомпенсированным [1].

*APRI* — некоммерческий расчетный индекс фиброза печени, метод неинвазивной диагностики. Может использоваться в качестве альтернативного при недоступности эластометрии печени.

*FIB-4* — некоммерческий расчетный индекс фиброза печени, метод неинвазивной диагностики. Может использоваться в качестве альтернативного при недоступности эластометрии печени.

*METAVIR* — популярная система оценки степени воспаления (от А0 до А3) и фиброза (от F0 по F4) в ткани печени. Применяется как для характеристики биоптата печени, так и для оценки фиброза печени неинвазивными методами (например, при эластометрии печени или расчете индекса фиброза) (см. Приложение Г).

## 1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Возбудителем ХВГС является ВГС, который представляет собой небольшой гепатотропный РНК-вирус из семейства *Flaviviridae*. Вирус состоит из нуклеокапсида, в котором есть сердцевинный (ядерный) белок (НСVсAg) и одноцепочечная (+) РНК, и белково-липидной оболочки, содержащей аполипопротеин Е (апоЕ) человека и вирусные белки Е1 и Е2. Вирусный геном кодирует 10 различных белков, среди которых 3 описанных выше структурных и 7 неструктурных (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B) [2].

Выделяют 8 генотипов (ГТ) [3], которые обозначаются арабскими цифрами от 1 до 8, и несколько десятков субтипов ВГС, которые обозначаются латинскими буквами. Наибольшее клиническое значение имеют субтипы ГТ 1а и b. Генотипы и субтипы различаются в последовательностях приблизительно на 30 и 20 % соответственно. Варибельность генома вируса обуславливает изменения в строении антигенных детерминант, которые определяют выработку специфических антител. Это препятствует элиминации вируса из организма и созданию эффективной вакцины против ВГС [4, 5].

Инфицирование ВГС в большей доле случаев (55–85 %) приводит к хроническому течению заболевания, и примерно у четверти больных в течение последующих десятилетий развивается ЦП, что, в свою очередь, может служить основой для формирования ГЦК [6]. Довольно часто ввиду преимущественного бессимптомного течения инфекции заболевание впервые проявляется осложнениями ЦП.

Ведущим патогенетическим механизмом при ХВГС является нарушение взаимодействия иммунных клеток с инфицированными ВГС гепатоцитами. Повреждение печеночной ткани в большей степени является результатом реализации иммунного ответа в очаге воспаления, а не цитопатического действия вируса [7]. В печени накапливаются иммунокомпетентные клетки, часть из которых (НК-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты) обладают высокой цитотоксичностью и способностью повреждать гепатоциты [8]. В результате контакта инфицированных гепатоцитов с СТЛ-лимфоцитами (компонентами адаптивного иммунного ответа) происходит запуск апоптоза. Отмечается снижение функции Т-лимфоцитов и макрофагов, ослабление системы интерфероногенеза, отсутствие специфического антителогенеза в отношении антигенов вирусов, что в конечном итоге нарушает адекватное распознавание и элиминацию иммунной системой антигенов вирусов на поверхности гепатоцитов [8–11].

У больных с выраженным Т-клеточным ответом происходит полная элиминация ВГС после перенесенного острого гепатита С. Вследствие взаимодействия вируса и иммунной системы угнетается активность СТЛ-лимфоцитов белками вируса. В результате этого при ХВГС формируется иммунологическая толерантность к вирусу [12].

Действие вируса при ХВГС и вызванные им иммунологические реакции обуславливают повреждение не только печени, но и других органов и тканей. Концепция системных поражений при ХВГС заключается в возможности репликации вируса вне печени, а именно в тканях лимфоидного и нелимфоидного происхождения [13]. Размножение вируса в иммунокомпетентных клетках (лимфоцитах) приводит к нарушению их иммунологической функции. Сохранение ВГС в моноцитах является основной причиной реинфекции после

трансплантации печени у больных тяжелыми формами ХВГС [10].

Среди факторов хозяина, влияющих на исход и течение ХВГС, имеют значение возраст на момент инфицирования, злоупотребление алкоголем, коинфицирование гепатотропными вирусами, нарушения липидного обмена и др. [14, 15].

### 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По оценочным данным, в мире у 1 % населения (порядка 71 млн человек) выявляются антитела к ВГС (anti-HCV), среди которых 2/3 хронически инфицированы, и 1/3 выздоровели самостоятельно или вследствие излечения. Заболевание шире распространено в Африке и Азии (почти 3 % населения), в то время как в Америке и Европе оно выявляется у 1,5–2,0 % [16]. Достоверная распространенность ХВГС в РФ остается неизвестной, расчетное число пациентов может достигать 4,9 млн [16]. По данным Роспотребнадзора, в субъектах РФ по состоянию на 01.01.2017 на диспансерном учете состояло 591 830 пациентов с ХВГС [17].

В России самым распространенными являются ГТ 1 (52,6 %, из них 3,7 % приходятся на субтип 1a и 48,9 % — на субтип 1b) и ГТ 3 (39,6 %), гораздо реже встречается ГТ 2 (7,8 %). Генотипы 4–6 встречаются менее чем в 0,01 % случаев, ГТ 7 и 8 — крайне редко [16]. С появлением пангенотипных схем противовирусного лечения ХВГС клиническое значение ГТ ВГС постепенно утрачивается, однако остается еще ряд генотип-специфичных препаратов, перед применением которых необходимо уточнять ГТ ВГС.

Источником инфекции является больной человек. Наиболее значим парентеральный путь передачи (при употреблении внутривенных наркотических препаратов, медицинских манипуляциях, травмирующих косметических процедурах, включая маникюр и педикюр, нанесение татуировок и установку пирсинга), существенно реже — половой и вертикальный пути передачи [18].

Риск профессионального заражения медицинских работников при случайном уколе иглой, контаминированной инфицированной кровью, составляет около 1,8 %. При попадании крови пациента на поврежденную кожу или неповрежденные слизистые медицинского работника риск инфицирования значительно меньше, а попадание ее на неповрежденную кожу безопасно. В связи с этим риск заражения для медицинского персонала мал. Риск инфицирования пациента от зараженного медицинского работника крайне мал [18]. Риск перинатальной передачи инфекции составляет 5–10 % и мало зависит от способа родоразрешения, однако возрастает при наличии коинфекции ВИЧ у матери до 14–16 % [18]. Низкая концентрация вируса в секретах половых желез и органах определяют низкий риск его передачи половым путем: около 0,5 % в год при незащищенном половом контакте

в моногамной гетеросексуальной паре, около 0,4–1,8 % в год среди лиц, оказывающих сексуальные услуги [19], около 0,8 % в год среди мужчин, практикующих секс с мужчинами с моноинфекцией ВГС (при коинфекции ВИЧ он выше в 4 раза) [20].

ВГС обладает сравнительно невысокой устойчивостью к воздействию факторов окружающей среды. Известно, что вирус устойчив к нагреванию до 50 °С, полная его инактивация наступает через 30 минут при температуре 60 °С и через 2 минуты при температуре 100 °С. Вирус чувствителен к ультрафиолетовому облучению и воздействию растворителей липидов [21].

### 1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

*V18.2* — хронический вирусный гепатит С.

Применявшийся ранее код Z22.5 для носителей вирусного гепатита был исключен из последнего пересмотра МКБ 10.

### 1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Заболевание классифицируют в зависимости от ГТ ВГС, а также наличия ЦП и внепеченочных проявлений.

#### 1.5.1. По стадиям:

- 0 — без фиброза;
- 1 — слабовыраженный фиброз;
- 2 — умеренный фиброз;
- 3 — выраженный фиброз;
- 4 — тяжелый фиброз/цирроз.

#### 1.5.2. По генотипу ВГС:

- 1 — генотип 1
  - генотип 1a,
  - генотип 1b;
- 2 — генотип 2 (в том числе 2k1b);
- 3 — генотип 3;
- 4 — генотип 4;
- 5 — генотип 5;
- 6 — генотип 6;
- 7 — генотип 7;
- 8 — генотип 8.

### 1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

У большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно и выявляется при обследовании в рамках диспансеризации, догоспитальной подготовки, при посещении гастроэнтеролога по поводу диспепсических явлений (как правило, не связанных прямо с наличием ХВГС) и других специалистов (гинекологов, урологов, стоматологов и др.). От времени инфицирования до установления диагноза может пройти несколько лет. В ряде случаев первым проявлением заболевания являются

В-клеточные лимфолиферативные или иммунологически обусловленные внепеченочные заболевания (криоглобулинемический васкулит, в том числе с синдромом Рейно; интерстициальные заболевания легких; гломерулонефрит; синдром Шегрена; артрит и др.). У достаточного числа пациентов диагноз устанавливается только после манифестации осложнений ЦП: кровотечение из варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка и развития асцита и энцефалопатии [22, 23].

При физикальном осмотре в отсутствие ЦП патологических проявлений, как правило, нет [22].

Активность трансаминаз может быть как повышенной, так и в пределах референсных значений. В некоторых случаях отмечается периодическое повышение активности АЛТ. В крови обнаруживаются anti-HCV и РНК ВГС. Активность АЛТ в пределах нормальных значений не свидетельствует об отсутствии изменений в печени, и пациенты не могут рассматриваться как «здоровые носители». Было показано, что в 30–50 % случаев у таких пациентов может быть диагностирован ЦП [24, 25]. Часто в начальной стадии компенсированного ЦП отмечаются лишь похудание, астенизация, снижение работоспособности. При осмотре выявляют увеличение печени с ее уплотнением и спленомегалию. Однако у 20 % пациентов в начальной стадии ЦП протекает бессимптомно, и его обнаруживают, как правило, случайно во время профилактического осмотра или обследования по поводу другого заболевания.

Цирроз печени развивается, как правило, в 25–35 % случаев ХВГС. Вероятность его развития составляет 7,3 % в год (5,1–9,5 %). У многих пациентов ЦП в исходе ХВГС впервые диагностируется уже при развитии осложнений (до 75% случаев). Темпы декомпенсации ЦП составляют 5,5 % в год. Вероятность развития в течение года синдрома портальной гипертензии у больных с компенсированным ЦП составляет 3,6 %, печеночной энцефалопатии — 0,4 %, ГЦК — 1,5 % [24, 26, 27].

## 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

### Критерии диагноза ХВГС

Диагноз ХВГС устанавливается на основании наличия антител к вирусу гепатита С (определение суммарных антител классов М и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови, далее везде в тексте — anti-HCV) и РНК вируса гепатита С (определение РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование, далее везде в тексте — РНК ВГС) или ядерного антигена ВГС (определение Core-антигена вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови, далее везде в тексте — HCVcAg) на протяжении более 6 месяцев [1].

### 2.1. Жалобы и анамнез

Специфических жалоб, характерных для ХВГС, нет. Заболевание, как правило, протекает бессимптомно и довольно часто манифестирует осложнениями ЦП (асцит, кровотечение из ВРВ пищевода и желудка, печеночная энцефалопатия) [28]. В ряде случаев первыми проявлениями заболевания выступают иммунологически обусловленные внепеченочные проявления [23].

### 2.2. Физикальное обследование

При физикальном осмотре, как правило, никаких изменений не выявляется. Возможно наличие признаков ЦП (асцит, «печеночные ладони», ВРВ брюшной стенки, отеки, спленомегалия). При развитии иммунологически обусловленных внепеченочных проявлений имеют место соответствующие изменения [23].

### 2.3. Лабораторные диагностические исследования На этапе скрининга

Скрининг на наличие ХВГС основан на выявлении anti-HCV. Если обнаружены anti-HCV, следует обязательно провести анализ на РНК ВГС. В случае если анализ на РНК ВГС недоступен, допустимо провести тест на HCVcAg. Этот антиген в сыворотке или плазме крови также является маркером репликации ВГС. Анализ HCVcAg менее чувствителен, чем РНК ВГС (нижний предел обнаружения эквивалентен приблизительно 500–3000 МЕ/мл РНК ВГС в зависимости от ГТ ВГС [28, 29]). В редких случаях HCVcAg не обнаруживается при определяемой РНК ВГС [30].

• Рекомендуется обследование anti-HCV у лиц из группы повышенного риска для выявления потенциально инфицированных [1, 31–33].

### Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).

*Комментарии: отношение к группе повышенного риска устанавливается, как правило, на основании слов пациента (место работы, реципиент в анамнезе, введение инъекционных наркотиков, половые партнеры, семейный анамнез и т.д.).*

*К группе повышенного риска относятся:*

- беременные;
- реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей;
- персонал медицинских организаций;
- пациенты центров и отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно-сосудистой и легочной хирургии, гематологии;
- пациенты наркологических и кожно-венерологических кабинетов;
- опекаемые и персонал учреждений с круглосуточным пребыванием детей или взрослых;
- контактные лица в очагах острого и хронического гепатита С;
- потребители инъекционных наркотиков и их половые партнеры;

- лица, оказывающие услуги сексуального характера, и их половые партнеры;
- мужчины, практикующие секс с мужчинами;
- лица с большим количеством случайных половых партнеров;
- лица, сделавшие татуаж;
- лица, находящиеся в местах лишения свободы;
- доноры крови (ее компонентов), органов и тканей, спермы;
- пациенты с иммунодефицитом (пациенты с онкологическими заболеваниями, пациенты на гемодиализе, пациенты на лечении иммуносупрессантами и др.);
- пациенты с заболеваниями печени неясной этиологии (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования).

• Всем пациентам с выявленными anti-HCV рекомендуется провести анализ РНК ВГС или HCVcAg (в случае недоступности первого) для подтверждения наличия текущей инфекции [1, 34].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).**

• Всем пациентам с выявленными anti-HCV и отрицательной РНК ВГС (или HCVcAg в случае недоступности первого) рекомендуется провести повторный анализ РНК ВГС через 12 и 24 недели, с тем чтобы подтвердить или опровергнуть наличие ХВГС [1].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 5).**

Комментарии: наличие anti-HCV в сочетании с РНК ВГС (или HCVcAg) характерно как для пациентов с ХВГС, так и для пациентов с острым гепатитом С. Концентрация РНК ВГС (или HCVcAg) у больных с острым гепатитом С может значительно колебаться, вплоть до неопределяемого уровня. Таким образом, пациентам с неопределяемой РНК ВГС (или HCVcAg), необходимо повторно провести анализ РНК ВГС (или HCVcAg) через 12 и 24 недели после отрицательного результата, с тем чтобы убедиться в клиренсе ВГС (самостоятельное выздоровление от острого гепатита С) или подтвердить формирование ХВГС.

**На этапе постановки диагноза:**

• Определение генотипа вируса гепатита С (Hepatitis C virus, далее везде в тексте — ГТ ВГС) рекомендуется только пациентам с ХВГС для планирования генотип-специфичной схемы противовирусной терапии (ПВТ) [1, 35].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 5).**

Комментарии: ГТ ВГС имеет значение только при планировании генотип-специфичных противовирусных препаратов. При доступности пангенотипных препаратов это обследование не требуется.

• Всем пациентам с ХВГС с исходом в ЦП и/или признаками внепеченочных проявлений (лимфо-пролиферативные заболевания) рекомендуется

проведение общего (клинического) анализа крови развернутого [23, 36–38].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4).**

Комментарии: течение ХВГС может влиять на клеточный состав крови, однако убедительных доказательств таких изменений в отсутствие ЦП и лимфо-пролиферативных заболеваний, индуцированных ВГС, нет. В случае формирования ЦП чаще всего наблюдается тромбоцитопения различной степени выраженности, реже другие варианты цитопений.

• Всем пациентам с ХВГС рекомендуется проведение анализа крови биохимического общетерапевтического для определения активности трансаминаз (аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза), тяжести повреждения гепатоцитов, оценки функции печени и почек [39–41].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4).**

Комментарии: в отсутствие признаков ЦП клиническое значение активности трансаминаз и других показателей функции печени (билирубин, альбумин) невелико. Оно приобретает большее значение, если имеет место сочетанная патология печени. У пациентов с ЦП в исходе ХВГС тяжесть поражения гепатоцитов и признаки декомпенсации имеют решающее значение в выборе тактики ведения пациента, препаратов ПВТ, прогнозе течения заболевания [39]. Кроме того, АЛТ и АСТ могут использоваться для самостоятельной оценки выраженности фиброза печени (например, индексы APRI, FIB-4) в отсутствие возможности выполнить инструментальное обследование [42] (см. Приложение Г). Оценка функции почек (креатинин) необходима при планировании схем ПВТ, содержащих софосбувир\*\* [40, 41].

• Всем пациентам с ХВГС с исходом в ЦП рекомендуется определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме для оценки функции печени [43, 44].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).**

• Рекомендуется исследование уровня альфа-фетопroteина (АФП) в сыворотке крови пациентам с ХВГС с выраженным и тяжелым фиброзом печени (F3–F4 по METAVIR) для своевременной диагностики ГЦК [44–46].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1).**

Комментарии: риск развития ГЦК на стадии ЦП составляет приблизительно 1–5 % в год. Вероятность летального исхода в течение первого года после постановки диагноза у пациентов с ГЦК составляет 33 %.

**На этапе ПВТ:**

• Лабораторный мониторинг не рекомендуется пациентам с ХВГС без ЦП во время ПВТ без применения рибавирина\*\* [1, 47].

**Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств — 2).**

*Комментарий:* препараты современной ПВТ обладают высокой безопасностью и эффективностью, в связи с чем необходимости в лабораторном мониторинге во время ПВТ без применения рибавирина\*\* нет.

• При применении РБВ\*\* рекомендуется раз в 2–4 недели исследовать общий (клинический) анализ крови развернутый, с тем чтобы исключить вероятность частого побочного эффекта препарата — анемии [1, 47].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).**

• Не рекомендуется определение РНК во время ПВТ для оценки ее эффективности [47, 48] (см. Приложение Б).

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).**

*Комментарий:* закономерности между скоростью элиминации ВГС во время ПВТ и вероятностью УВО нет, в связи с чем необходимости в контроле РНК ВГС во время лечения нет [48].

**На этапе диспансерного наблюдения:**

• Не рекомендуется использовать анализ anti-HCV пациентам, выздоровевшим от ХВГС вследствие ПВТ, для контроля реинфицирования ВГС [49–51].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).**

*Комментарий:* после успешной ПВТ anti-HCV сохраняются длительно в подавляющем большинстве случаев, поэтому этот анализ не может использоваться для определения реинфицирования у пациентов с опытом элиминации ВГС. Доля пациентов, у которых anti-HCV постепенно исчезают, очень мала, и срок этого исчезновения неизвестен.

• Всем пациентам, получившим курс ПВТ ХВГС, рекомендуется определение РНК ВГС через 12 недель после окончания ПВТ для оценки ее эффективности (УВО12) [44, 47, 48] (см. Приложение Б).

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).**

*Комментарий:* отсутствие РНК ВГС через 12 недель после завершения ПВТ соответствует излечению от ХВГС, так как поздний рецидив возникает менее чем в 0,2 % случаев [48].

• Рекомендуется определение уровня АФП пациентам с выраженным фиброзом печени (F3 по METAVIR) и с ЦП 1 раз в полгода для диагностики ГЦК [45, 46].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1).**

*Комментарий:* риск развития ГЦК на стадии ЦП составляет около 1–5 % в год. Вероятность летального исхода в течение первого года после постановки диагноза у пациентов с ГЦК составляет 33 %.

**2.4 Инструментальные диагностические исследования**

**На этапе постановки диагноза:**

• Всем пациентам с ХВГС рекомендуется выполнить УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства для выявления признаков ЦП и ГЦК [52, 53].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 2).**

*Комментарий:* УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства проводится для диагностики ГЦК, признаков портальной гипертензии (увеличение селезенки, расширение вен портальной системы, асцит), исключения сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, что в некоторых случаях может иметь решающее значение в определении стадии заболевания и тактики лечения. ЦП и ГЦК в исходе ХВГС могут протекать бессимптомно и выявляться только по данным УЗИ. При обнаружении в печени образования, подозрительного на ГЦК, следует продолжить исследования согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ГЦК.

• Всем пациентам с ХВГС рекомендуется выполнение неинвазивной диагностики фиброза, с тем чтобы определить тактику ПВТ и дальнейшее ведение пациента (в случае ЦП) [54–58].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1).**

*Комментарий:* неинвазивная диагностика позволяет с высокой точностью определить стадию фиброза. Она может быть выполнена с помощью эластометрии печени либо с помощью сывороточных тестов. При недоступности эластометрии могут использоваться некомпьютерные расчетные показатели, основанные на результатах лабораторного обследования (например, расчет индексов APRI, FIB-4, см. Приложение Г2, Г3).

• При получении противоречивых данных неинвазивной диагностики рекомендуется рассмотреть вопрос о проведении чрескожной биопсии печени, с тем чтобы определить тактику ПВТ и дальнейшее ведение пациента (в случае ЦП) [1].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).**

*Комментарий:* Биопсия печени является инвазивной процедурой с риском развития осложнений, поэтому ее следует проводить только в случае, если не удастся получить результат с помощью применения неинвазивных методов [1].

• Рекомендовано выполнение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) пациентам с ХВГС с исходом в ЦП для оценки наличия и степени ВРВ пищевода и желудка [59–61].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4).**

*Комментарии: Эндоскопический осмотр выполняется для диагностики степени ВРВ пищевода и желудка, а также при наложении клипс и лигатур при кровотечении или его профилактики из вен пищевода у пациентов с ЦП. Возможно проведение процедуры в условиях седации, что требует предварительной консультации и сопровождения анестезиолога.*

• Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (гепатоспецифичным контрастом) рекомендуется пациентам с ХВГС при обнаружении в печени образования по результатам УЗИ брюшной полости (комплексное) для уточнения его природы [62–65].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5). На этапе диспансерного наблюдения:**

• Рекомендуется выполнение неинвазивной диагностики стадии фиброза печени (эластометрия печени, при ее недоступности — сывороточные расчетные некоммерческие тесты APRI, FIB-4) пациентам с ХВГС 1 раз в год для динамического наблюдения [54, 55, 57, 66].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1).**

• Рекомендуется выполнение ЭГДС пациентам с ХВГС с исходом в ЦП для динамического наблюдения 1 раз в год [59–61, 67].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4).**

• После излечения от ХВГС пациентам с ЦП или выраженным фиброзом печени (F3 по METAVIR) рекомендуется пожизненно проводить скрининговое обследование для раннего выявления ГЦК (УЗИ брюшной полости комплексное каждые 6 месяцев) [53].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1).**

*Комментарии: у данных пациентов сохраняется риск развития ГЦК, несмотря на элиминацию вируса из организма, поэтому им рекомендовано проведение профилактического обследования для ее раннего выявления.*

### 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Цель лечения ХВГС — элиминация ВГС для профилактики осложнений ХВГС (включая ЦП, ГЦК, смерть), улучшение качества жизни и предотвращение дальнейшей передачи ВГС в популяции. Вирус гепатита С не образует высокостабильных внутриклеточных форм генетического материала, поэтому может быть элиминирован из организма полностью [1]. Показателем элиминации вируса

из организма является стойкое достижение неопределяемого уровня РНК вируса в крови, которое оценивают через 12 недель после окончания терапии (УВО<sub>12</sub>) [29, 30].

На выбор тактики лечения оказывают влияние следующие факторы [68]:

- стадия фиброза печени, наличие ЦП и его класс;
- ГТ ВГС;
- наличие некоторых сопутствующих заболеваний;
- опыт предыдущей ПВТ (если есть);
- прием лекарственных средств по поводу сопутствующей патологии.

#### 3.1. Показания к началу противовирусной терапии

• Противовирусное лечение рекомендуется проводить всем пациентам с ХВГС, независимо от наличия ЦП, с целью излечения от инфекции (эрадикации ВГС) [1, 69] (см. также Приложение А3).

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1).**

*Комментарии: лечение ХВГС показано всем больным, так как в настоящее время применяются высокоэффективные и безопасные препараты, которые позволяют добиться УВО в подавляющем большинстве случаев.*

Для лечения ХВГС применяются противовирусные препараты прямого действия (ПППД). Те из них, которые входят в список ЖНЛВП, отмечаются знаком \*\*. ПППД представляют собой ингибиторы различных неструктурных белков вируса. Второй корень названия ПППД указывает на то, какой конкретно белок он ингибирует: «-превир» — NS3/NS4A, «-асвир» — NS5A, «-бувир» — NS5B. Выбор препаратов для лечения и длительность лечения зависят от стадии фиброза, наличия и класса ЦП, ГТ вируса, опыта предшествующей терапии ХВГС, наличия сопутствующих заболеваний (в частности, хронической болезни почек (ХБП)), некоторых препаратов сопутствующей терапии. В зависимости от эффективности при различных ГТ выделяют пангенотипные схемы (эффективны при всех ГТ вируса) и генотип-специфические (эффективны только при определенных ГТ ВГС). В таблице 1 представлены лекарственные средства и их компоненты, применяющиеся в РФ.

- Безотлагательно терапию рекомендуется рассмотреть в первую очередь у пациентов:
  - с ХВГС с исходом в ЦП (включая декомпенсированный ЦП);
  - с выраженным фиброзом (F3 по METAVIR);
  - с клинически значимыми внепеченочными проявлениями;
  - с рецидивом ХВГС после трансплантации печени;
  - с риском быстрого развития заболевания печени по причине сопутствующих заболеваний (хронический вирусный гепатит В, ВИЧ-инфекция,

**Таблица 1.** Компоненты, входящие в состав лекарственных средств прямого противовирусного действия, и лекарственные средства прямого противовирусного действия, одобренные для применения в РФ, (представлены в алфавитном порядке)

**Table 1.** Components that are part of direct-acting antivirals and DAAs, approved for use in the Russian Federation (presented in alphabetical order)

Ингибирующие NS3/4A NS3/4A inhibitors	Ингибирующие NS5A NS5A inhibitors	Ингибирующие NS5B NS5B inhibitors
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Глекапревир (ГЛЕ)<sup>a</sup></li> <li>• Glecaprevir (GLE)<sup>a</sup></li> <li>• Гразопревир (ГРА)<sup>a</sup></li> <li>• Grazoprevir (GRA)<sup>a</sup></li> <li>• Нарлапревир** (НРВ**)</li> <li>• Narlaprevir** (NRV**)</li> <li>• Паритапревир (ПТВ)<sup>a</sup></li> <li>• Paritaprevir (PTV)<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Велпатасвир (ВЕЛ)<sup>a</sup></li> <li>• Velpatasvir (VEL)<sup>a</sup></li> <li>• Даклатасвир** (ДАК**)</li> <li>• Daclatasvir** (DAC**)</li> <li>• Ледипасвир (ЛЕД)<sup>a</sup></li> <li>• Ledipasvir (LED)<sup>a</sup></li> <li>• Омбитасвир (ОБВ)<sup>a</sup></li> <li>• Ombitasvir (OBV)<sup>a</sup></li> <li>• Пибрентасвир (ПИБ)<sup>a</sup></li> <li>• Pibrentasvir (PIB)<sup>a</sup></li> <li>• Элбасвир (ЭЛБ)<sup>a</sup></li> <li>• Elbasvir (ELB)<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дасабувир (ДСВ)<sup>a</sup></li> <li>• Dasabuvir (DSV)<sup>a</sup></li> <li>• Софосбувир** (СОФ**)</li> <li>• Sofosbuvir** (SOF**)</li> </ul>

Фиксированные комбинированные ПППД:

- велпатасвир + софосбувир\*\* (ВЕЛ+СОФ\*\*),
- глекапревир + пибрентасвир\*\* (ГЛЕ+ПИБ\*\*),
- гразопревир + элбасвир\*\* (ГРА+ЭЛБ\*\*),
- дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир<sup>b</sup>\*\* (ДСВ; ОБВ+ПТВ/р\*\*),
- ледипасвир + софосбувир (ЛЕД+СОФ).

Примечание: а – входят в состав комбинированных препаратов; б – ритонавир\*\* (РТВ\*\*) – фармакокинетический бустер, не обладает противовирусной активностью, используется с НРВ\*\* и ПТВ для увеличения их концентрации в крови.

Fixed combinations of DAAs:

- Velpatasvir + sofosbuvir\*\* (VEL+SOF\*\*)
- Glecaprevir + pibrentasvir\*\* (GLE+PIB\*\*)
- Grazoprevir + elbasvir\*\* (GRA+ELB\*\*)
- Dasabuvir; ombitasvir + paritaprevir + ritonavir<sup>b</sup>\*\* (DSV; OBV+PTV/r\*\*)
- Ledipasvir + sofosbuvir (LED+SOF)

Note: a – part of the combined drugs; b – ritonavir\*\* (RTV\*\*) – pharmacokinetic booster which does not have antiviral activity and is used with NRV\*\* and PTV to increase their concentration in the blood.

сахарный диабет и др., после трансплантации других органов кроме печени);

- с высоким риском передачи инфекции [1, 69].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1).**

• Перед применением ПППД рекомендуется проверить сочетаемость назначенной схемы с уже принимаемыми пациентом препаратами, используя любой специальный ресурс (например, <https://www.hep-druginteractions.org>). При выявлении

значимого взаимодействия рекомендуется заменить схему или препарат, который пациент принимает при лечении сопутствующего заболевания. Если это невозможно, решение следует принимать в индивидуальном порядке, оценивая соотношение пользы и риска от данной комбинации и возможных последствий от ее применения [70].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).**

*Комментарии: Большинство ПППД безопасны, но особенности их фармакокинетики могут приводить к значимому взаимодействию с другими препаратами, принимаемыми пациентом.*

### 3.2. Лечение пациентов без цирроза печени и с компенсированным циррозом печени

Поскольку наличие опыта предшествующей терапии и ЦП существенно влияет на эффективность ПВТ, ее состав и длительность различаются в зависимости от наличия этих факторов. В связи с этим пациентов с ХВГС принято разделять на несколько групп:

- пациенты без опыта ПВТ и без ЦП;
- пациенты без опыта ПВТ с компенсированным ЦП;
- пациенты, не ответившие на предшествующую ПВТ (ПегИФН\*\* + РБВ\*\* ± СОФ\*\* или СОФ\*\* + РБВ\*\*) без ЦП;
- пациенты, не ответившие на предшествующую ПВТ (ПегИФН\*\* + РБВ\*\* ± СОФ\*\* или СОФ\*\* + РБВ\*\*) с компенсированным ЦП [71–75].

Лечение пациентов с декомпенсированным ЦП рассматриваются отдельно в разделе 3.9 «Трансплантация печени» и в Приложении А3.

Принципы перелечивания после неуспешного курса ПППД (ингибирующими NS3/4A и/или ингибиторными NS5A) рассматриваются в разделе 3.4.

• Лечение пациентов с ХВГС без ЦП, без опыта ПВТ и без трансплантации печени в анамнезе рекомендуется проводить по одной из альтернативных схем согласно таблице 2:

– велпатасвир + софосбувир\*\* [76–79].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2).**

– глекапревир + пибрентасвир\*\* [80].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2).**

– даклатасвир\*\* + софосбувир\*\* [81–86].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 3).**

– grazопревир + элбасвир\*\* [88–92].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2).**

– даклатасвир\*\* + нарлапревир\*\* + ритонавир\*\* [93].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).**

– дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир\*\* при генотипе 1b,

– дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир\*\* + рибавирин\*\* при генотипе 1a [94, 95].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2).**

– ледипасвир + софосбувир [96, 97].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 3).**

– нарлапревир\*\* + софосбувир\*\* + ритонавир\*\* [98, 99].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 3).**

• Лечение пациентов с ХВГС с компенсированным ЦП без опыта ПВТ рекомендуется проводить по одной из альтернативных схем согласно таблице 3:

– велпатасвир + софосбувир\*\* [76, 79].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 3).**

– глекапревир + пибрентасвир\*\* [100–103].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 4).**

– даклатасвир\*\* + софосбувир\*\* при генотипе 1, 2 и 4 [104–106].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 3).**

– даклатасвир\*\* + софосбувир\*\* + рибавирин\*\* при генотипе 3 [106, 107].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 3).**

– grazопревир + элбасвир\*\* [108–111].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2).**

– дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир\*\* при генотипе 1b,

– дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир\*\* + рибавирин\*\* при генотипе 1a [112, 113].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2).**

– ледипасвир + софосбувир или ледипасвир + софосбувир + рибавирин\*\* [114–122].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 3).**

• Лечение пациентов с ХВГС, не ответивших на предшествующую терапию ПегИФН\*\* + РБВ\*\* ± СОФ\*\* или СОФ\*\* + РБВ\*\*, без ЦП рекомендуется проводить по одной из альтернативных схем согласно таблице 4:

– велпатасвир + софосбувир\*\* [76, 79].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 3).**

– глекапревир + пибрентасвир\*\* [100–102].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 3).**

– даклатасвир\*\* + софосбувир\*\* [84, 104, 105, 123].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 3).**

– grazопревир + элбасвир\*\* [87, 88, 90, 111].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2).**

– дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир\*\* при генотипе 1b,

– дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир\*\* + рибавирин\*\* при генотипе 1a [112, 113].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2).**

– ледипасвир + софосбувир или ледипасвир + софосбувир + рибавирин\*\* [114–122].

**Таблица 2.** Схемы ПВТ ХВГС для пациентов без предшествующего опыта ПВТ и без цирроза печени в зависимости от генотипа (лекарственные средства представлены в алфавитном порядке)  
**Table 2.** AVT schemes for treatment-naïve patients and without LC, depending on the genotype (drugs are presented in alphabetical order)

ГТ GT	Пангенотипные схемы лечения Pangenotypic treatment regimens			Генотип-специфичные схемы лечения Genotype-specific treatment regimens				
	ВЕЛ+ СОФ** VEL +SOF**	ГЛЕ+ ПИВ** GLE +PIV**	ДАК**+ СОФ** DAC** +SOF**	ГРА+ЭЛБ** GRAS+ELB**	ДАК**+ НРВ**/р** DAC** +NRV**/r**	ДСВ; ОБВ+ ПТВ/р** DSV; OBV+ PTV/r**	ЛЕД+ СОФ LED+ SOF	НРВ**/р**+ СОФ** NRV**/r**+ SOF**
1a	12 нед. 12 weeks	8 нед. 8 weeks	12 нед. 12 weeks	12/16 нед. <sup>a</sup> 12/16 weeks <sup>a</sup>	-	12 нед. + РБВ** 12 weeks + RBV**	8 нед. 8 weeks	12 нед. 12 weeks
1b				8/12 нед. <sup>б</sup> 8/12 weeks <sup>б</sup>	12 нед. 12 weeks	8/12 нед. <sup>б</sup> 8/12 weeks <sup>б</sup>		#8 нед. <sup>в</sup> #8 weeks <sup>в</sup>
2				-	-	-	-	
3				12 weeks + SOF** 12 нед. + СОФ**	-	-	-	
4				12/16 нед. <sup>a</sup> 12/16 week <sup>a</sup>	-	-	12 нед. 12 weeks	-

Примечание:

ВЕЛ+СОФ\*\* – велпатасвир + софосбувир\*\* (100/400 мг) 1 таб. 1 р/д;

ГЛЕ+ПИВ\*\* – глекапревир + пибрентасвир\*\* (3 таб. одновременно по 100/40 мг каждая) 1 р/д;

ДАК\*\*+СОФ\*\* – даклатасвир\*\* 60 мг 1 таб. 1 р/д + софосбувир\*\* 400 мг 1 таб. 1 р/д;

ГРА+ЭЛБ\*\* – grazoprevir + elbasvir\*\* 100/50 мг 1 таб. 1 р/д;

ДАК\*\*+НРВ\*\*/р\*\* – даклатасвир\*\* 60 мг 1р/д + нарлапревир\*\* 200 мг 1 р/д (2 таб. одновременно по 100 мг каждая) + ритонавир\*\* 100 мг 1 р/д;

ДСВ; ОБВ+ПТВ/р\*\* – дасабувир (1 таб. по 250 мг 2 р/д); омбитасвир + паритапревир + ритонавир\*\* (2 таб. одновременно 1 р/д по 12,5/75/50 мг каждая);

ЛЕД+СОФ – ледипасвир + софосбувир 90/400 мг 1 таб. 1 р/д;

НРВ\*\*/р\*\*+СОФ\*\* – нарлапревир\*\* 200 мг 1 р/д (2 таб. одновременно по 100 мг каждая) + ритонавир\*\* 100 мг 1 р/д + софосбувир\*\* 400 мг 1 таб. 1 р/д;

а – при ВН не более 800 000 МЕ/мл срок лечения 12 недель; 16-недельный курс совместно с РБВ\*\* следует рассмотреть при ВН ВГС > 800 000 МЕ/мл и/или при наличии полиморфизмов NS5A;

б – у пациентов со слабовыраженным фиброзом (F0–2) 8 недель, с фиброзом F3–F4 по METAVIR – 12 недель;

в – у пациентов со слабовыраженным фиброзом (F0–2) и ВН менее 1 000 000 МЕ/мл можно рассмотреть длительность 8 недель по решению врачебной комиссии.

Note:

VEL+SOF \*\* – velpatasvir + sofosbuvir\*\* (100/400 mg) one tablet once daily;

GLE+PIV\*\* – glecaprevir + pibrentasvir\*\* (3 tab. simultaneously, 100/40 mg each) once day;

DAC\*\*+SOF\*\* – daclatasvir\*\* 60 mg one tablet once daily + sofosbuvir\*\* 400 mg one tablet once daily;

GRA+ELB \*\* – grazoprevir + elbasvir\*\* 100/50 mg one tablet once daily;

DAC\*\*+NRV\*\*/r\*\* – daclatasvir\*\* 60 mg once a day + narlaprevir\*\* 200 mg once a day (2 tab. simultaneously, 100 mg each) + ritonavir\*\* 100 mg once day;

DSV; OBV+PTV/r\*\* – dasabuvir (1 tab. 250 mg twice day); ombitasvir + paritaprevir + ritonavir\*\* (2 tab. simultaneously once a day, 12.5/75/50 mg each);

LED+SOF – ledipasvir + sofosbuvir 90/400 mg one tablet once daily;

NRV\*\*/r\*\*+SOF\*\* – narlaprevir\*\* 200 mg once a day (2 tab. simultaneously, 100 mg each) + ritonavir\*\* 100 mg once day + sofosbuvir\*\* 400 mg one tablet once daily;

а – with viral load of not more than 800,000 IU/ml, the treatment period is 12 weeks; A 16-week course with regimen containing RBV\*\* should be considered for HCV RNA > 800,000 ME/mL and/or NS5A polymorphisms;

б – in patients with mild fibrosis (METAVIR F0–2) 8 weeks, with advanced fibrosis and cirrhosis (METAVIR F3–F4) – 12 weeks.

в – in patients with mild fibrosis (F0–F2) and viral load less than 1,000,000 IU/ml, a duration of 8 weeks can be considered by decision of the medical commission.

**Таблица 3.** Схемы ПВТ ХВГС для пациентов с компенсированным циррозом печени без предшествующего опыта ПВТ в зависимости от генотипа (лекарственные средства представлены в алфавитном порядке)

**Table 3.** AVT schemes for treatment-naïve patients with compensated LC depending on the genotype (drugs are presented in alphabetical order)

ГТ GT	Пангенотипные схемы лечения Pangenotypic treatment regimens			Генотип-специфичные схемы лечения Genotype-specific treatment regimens		
	ВЕЛ+ СОФ** VEL+ SOF**	ГЛЕ+ ПИБ** GLE+ PIB**	ДАК** +СОФ** DAC** +SOF**	ГРА+ ЭЛБ** GRAS+ ELB**	ДСВ; ОБВ+ПТВ/р** DSV; OBV+PTV/r**	ЛЕД+СОФ LED+SOF
1a	12 нед. 12 weeks <sup>6</sup>	8 нед. 8 weeks	12 нед. 12 weeks	12/16 нед. <sup>a</sup> 12/16 weeks <sup>a</sup>	24 нед. + РБВ** 24 weeks + RBV**	12 нед + РБВ** 12 weeks + RBV**
1b				12 нед. 12 weeks	12 нед. 12 weeks	24 нед. без РБВ** 24 weeks without RBV**
2				—	—	—
3			—	12 нед. + СОФ <sup>6</sup> 12 weeks + SOF <sup>b</sup>	—	24 нед. + РБВ <sup>b</sup> 24 weeks + RBV <sup>b</sup>
4			12 нед. 12 weeks	12/16 нед. <sup>a</sup> 12/16 weeks <sup>a</sup>	—	12 нед. + РБВ** 12 weeks + RBV**  24 нед. без РБВ** 24 weeks without RBV**

Примечание:

ВЕЛ+СОФ\*\* – велпатасвир + софосбувир\*\* (100/400 мг) 1 таб. 1 р/д;

ГЛЕ+ПИБ\*\* – глекапревир + пибрентасвир\*\* (3 таб. одновременно по 100/40 мг каждая) 1 р/д;

ДАК\*\*+СОФ\*\* – даклатасвир\*\* 60 мг 1 таб. 1 р/д + софосбувир\*\* 400 мг 1 таб. 1 р/д;

ГРА+ЭЛБ\*\* – гразопревир + элбасвир\*\* 100/50 мг 1 таб. 1 р/д;

ДСВ; ОБВ+ПТВ/р\*\* – дасабувир (1 таб. по 250 мг 2 р/д); омбитасвир + паритапревир + ритонавир\*\* (2 таб. одновременно 1 р/д по 12,5/75/50 мг каждая);

ЛЕД+СОФ – ледипасвир + софосбувир 90/400 мг 1 таб. 1 р/д;

а – при ВН не более 800 000 МЕ/мл срок лечения 12 недель; 16-недельный курс совместно с РБВ\*\* следует рассмотреть при ВН ВГС > 800 000 МЕ/мл и/или при наличии полиморфизмов NS5A;

б – для ГТ 3 можно рассмотреть добавление РБВ\*\*;

в – в случае недоступности иных схем лечения.

Note:

VEL+SOF\*\* – velpatasvir + sofosbuvir\*\* (100/400 mg) 1 tab./day;

GLE+PIB\*\* – glecaprevir + pibrentasvir\*\* (3 tab. simultaneously, 100/40 mg each) per day;

DAC\*\*+SOF\*\* – daclatasvir\*\* 60 mg 1 tab. 1 p/d + sofosbuvir\*\* 400 mg 1 tab. per day;

GRA+ELB\*\* – grazoprevir + elbasvir\*\* 100/50 mg 1 tab. per day;

DSV; OBV+PTV/r\*\* – dasabuvir (1 tab. 250 mg 2 times per day); ombitasvir + paritaprevir + ritonavir\*\* (2 tab. simultaneously per day, 12.5/75/50 mg each);

LED+SOF – ledipasvir + sofosbuvir 90/400 mg 1 tab. per day;

а – if the HCV RNA level ≤ 800,000 U/ml, the treatment period is 12 weeks; 16-week course with RBV\*\* should be considered for the HCV RNA level > 800,000 U/mL and/or NS5A polymorphisms;

б – the addition of RBV\*\* may be considered for genotype 3;

с – in a case of unavailability of other treatment regimens.

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 3).**

• Лечение пациентов с ХВГС, не ответивших на предшествующую терапию ПегИФН\*\* + РБВ\*\* ± СОФ\*\* или СОФ\*\* + РБВ\*\*, с компенсированным ЦП рекомендуется проводить по одной из альтернативных схем согласно таблице 5:

– велпатасвир + софосбувир\*\* [76, 79].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2).**

– глекапревир + пибрентасвир\*\* [100–102].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 3).**

– даклатасвир\*\* + софосбувир\*\* [101, 125, 126].

**Таблица 4.** Схемы ПВТ ХВГС для пациентов, не ответивших на предшествующую терапию ПегИФН\*\* + РБВ\*\* ± СОФ\*\* или СОФ\*\* + РБВ\*\*, без цирроза печени в зависимости от генотипа (лекарственные средства представлены в алфавитном порядке)

**Table 4.** HCV infection treatment schemes for patients without cirrhosis who have not responded to therapy PegIFN\*\* + RBV\*\* ± SOF\*\* or SOF\*\* + RBV\*\* depending on the genotype

ГТ GT	Пангенотипные схемы лечения Pangenotypic treatment regimens			Генотип-специфичные схемы лечения Genotype-specific treatment regimens		
	ВЕЛ+ СОФ**  VEL+ SOF**	ГЛЕ+ ПИБ**  GLE+ PIB**	ДАК**+ СОФ**  DAC**+ SOF**	ГРА+ ЭЛБ**  GRA+ ELB**	ДСВ; ОБВ+ПТВ/р**  DSV; OBV+PTV/г**	ЛЕД+СОФ LED+SOF
1a	12 нед. 12 weeks	8 нед. 8 weeks	12 нед. 12 weeks	12/16 нед. <sup>a</sup> 12/16 weeks <sup>a</sup>	12 нед.+ РБВ** 12 weeks + RBV**	12 нед. 12 weeks
1b				12 нед. 12 weeks	12 нед. 12 weeks	
2				—	—	—
3		16 нед. 16 weeks		—	—	24 нед. + РБВ** 24 weeks + RBV**
4		8 нед. 8 weeks		12/16 нед. <sup>a</sup>	—	12 нед. 12 weeks

Примечание:

ВЕЛ+СОФ\*\* – велпатасвир + софосбувир\*\* (100/400 мг) 1 таб. 1 р/д;

ГЛЕ+ПИБ\*\* – глекапревир + пибрентасвир\*\* (3 таб. одновременно по 100/40 мг каждая) 1 р/д;

ДАК\*\*+СОФ\*\* – даклатасвир\*\* 60 мг 1 таб. 1 р/д + софосбувир\*\* 400 мг 1 таб. 1 р/д;

ГРА+ЭЛБ\*\* – гразопревир + элбасвир\*\* 100/50 мг 1 таб. 1 р/д;

ДСВ; ОБВ+ПТВ/р\*\* – дасабувир (1 таб. по 250 мг 2 р/д); омбитасвир + паритапревир + ритонавир\*\* (2 таб. одновременно 1 р/д по 12,5/75/50 мг каждая);

ЛЕД+СОФ – ледипасвир + софосбувир 90/400 мг 1 таб. 1 р/д;

а – при ВН не более 800 000 МЕ/мл срок лечения 12 недель; 16-недельный курс совместно с РБВ\*\* следует рассмотреть при ВН ВГС > 800 000 МЕ/мл и/или при наличии полиморфизмов NS5A.

Note:

VEL+SOF\*\* – velpatasvir + sofosbuvir\*\* (100/400 mg) 1 tab./day;

GLE+PIB\*\* – glecaprevir + pibrentasvir\*\* (3 tab. simultaneously, 100/40 mg each) per day;

DAC\*\*+SOF\*\* – daclatasvir\*\* 60 mg 1 tab. 1 p/d + sofosbuvir\*\* 400 mg 1 tab. per day;

GRA+ELB\*\* – grazoprevir + elbasvir\*\* 100/50 mg 1 tab. per day;

DSV; OBV+PTV/г\*\* – dasabuvir (1 tab. 250 mg 2 times per day); ombitasvir + paritaprevir + ritonavir\*\* (2 tab. simultaneously per day, 12.5/75/50 mg each);

LED+SOF – ledipasvir + sofosbuvir 90/400 mg 1 tab. per day;

а – if the HCV RNA level ≤ 800,000 U/ml, the treatment period is 12 weeks; 16-week course with RBV\*\* should be considered for the HCV RNA level > 800,000 U/mL and/or NS5A polymorphisms;

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 3).**

– даклатасвир\*\* + софосбувир\*\* + рибавирин\*\* [84, 108, 124, 127].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2).**

– гразопревир + элбасвир\*\* [87, 88].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2).**

– дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир\*\* при генотипе 1b,

– дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир\*\* + рибавирин\*\* при генотипе 1a [94, 95].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2).**

– ледипасвир + софосбувир или ледипасвир + софосбувир + рибавирин\*\* [96, 116, 118–122].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 3).**

Все схемы ПВТ для лечения пациентов с ХВГС (всех ГТ ВГС) с ЦП (в том числе декомпенсированным) или без него, с опытом предшествующей ПВТ или без него, суммированы также в Приложении АЗ.

### 3.3. Контроль терапии

• Всем пациентам, получившим ПВТ ХВГС, рекомендуется провести качественное определение РНК ВГС через 12 недель после окончания лечения, с тем чтобы оценить эффективность проведенной ПВТ. Рекомендуется использовать методы

**Таблица 5.** Схемы ПВТ ХВГС для пациентов, не ответивших на предшествующую терапию ПегИФН\*\* + РБВ\*\* ± СОФ\*\* или СОФ\*\* + РБВ\*\*, с компенсированным циррозом печени в зависимости от генотипа (лекарственные средства представлены в алфавитном порядке)

**Table 5.** Treatment of patients with HCV infection and compensated cirrhosis who did not respond to therapy PegIFN\*\* + RBV\*\* ± SOF\*\* or SOF\*\* + RBV\*\* depending on the genotype

	Пангенотипные схемы лечения Pangenotypic treatment regimens			Генотип-специфичные схемы лечения Genotype-specific treatment regimens				
	ВЕЛ+ СОФ** VEL+SOF**	ГЛЕ+ ПИБ** GLE+PIB**	ДАК**+ СОФ** DAC**+SOF**	ГРА+ ЭЛБ** GRA+ELB**	ДСВ; ОБВ+ ПТВ/р** DSV; OBV+ PTV/r**	ЛЕД+СОФ LED+SOF		
1a	12 нед. <sup>6</sup> 12 weeks <sup>b</sup>	12 нед. 12 weeks	12 нед. 12 weeks	12/16 нед. <sup>a</sup> 12/16 week <sup>a</sup>	24 нед. + РБВ** 24 weeks + RBV**	12 нед. + РБВ** 12 weeks with RBV**		
1b				12 нед. 12 weeks	12 нед. 12 weeks	24 нед. без РБВ** 24 weeks without RBV**		
2				—	—	—		
3				16 нед. 12 weeks	24 нед. ± РБВ** 24 weeks ± RBV**	—	—	24 нед. + РБВ** <sup>b</sup> 24 weeks + RBV** <sup>c</sup>
4				12 нед. 12 weeks	12 нед. 12 weeks	12 нед. <sup>a</sup> 12 weeks <sup>a</sup>	—	12 нед. + РБВ** 12 weeks with RBV**  24 нед. без РБВ** 24 weeks without RBV**

Примечание:

ВЕЛ+СОФ\*\* – велпатасвир + софосбувир\*\* (100/400 мг) 1 таб. 1 р/д;

ГЛЕ+ПИБ\*\* – глекапревир + пибрентасвир\*\* (3 таб. одновременно по 100/40 мг каждая) 1 р/д;

ДАК\*\*+СОФ\*\* – даклатасвир\*\* 60 мг 1 таб. 1 р/д + софосбувир\*\* 400 мг 1 таб. 1 р/д;

ГРА+ЭЛБ\*\* – гразопревир + элбасвир\*\* 100/50 мг 1 таб. 1 р/д;

ДСВ; ОБВ+ПТВ/р\*\* – дасабувир (1 таб. по 250 мг 2 р/д); омбитасвир + паритапревир + ритонавир\*\* (2 таб. одновременно 1 р/д по 12,5/75/50 мг каждая);

ЛЕД+СОФ – ледипасвир + софосбувир 90/400 мг 1 таб. 1 р/д;

а – при ВН не более 800 000 МЕ/мл срок лечения 12 недель; 16-недельный курс совместно с РБВ\*\* следует рассмотреть при ВН ВГС > 800 000 МЕ/мл и/или при наличии полиморфизмов NS5A;

б – для ГТ 3 можно рассмотреть добавление РБВ\*\*;

в – в случае недоступности иных схем лечения.

Note:

VEL+SOF \*\* – velpatasvir + sofosbuvir\*\* (100/400 mg) 1 tab./day;

GLE+PIB\*\* – glecaprevir + pibrentasvir\*\* (3 tab. simultaneously, 100/40 mg each) per day;

DAC\*\*+SOF\*\* – daclatasvir\*\* 60 mg 1 tab. 1 p/d + sofosbuvir\*\* 400 mg 1 tab. per day;

GRA+ELB\*\* – grazoprevir + elbasvir\*\* 100/50 mg 1 tab. per day;

DSV; OBV+PTV/r\*\* – dasabuvir (1 tab. 250 mg 2 times per a day); ombitasvir + paritaprevir + ritonavir\*\* (2 tab. simultaneously per day, 12.5/75/50 mg each);

LED+SOF – ledipasvir + sofosbuvir 90/400 mg 1 tab. per day;

а – if the HCV RNA level ≤ 800,000 U/ml, the treatment period is 12 weeks; 16-week course with RBV\*\* should be considered for the HCV RNA level > 800,000 U/mL and/or NS5A polymorphisms;

б – the addition of RBV\*\* may be considered for genotype 3;

с – in a case of unavailability of other treatment regimens.

с высокой чувствительностью (≤15 МЕ/мл) [46–48, 128]. Отсутствие РНК ВГС через 12 недель после окончания ПВТ означает излечение от ХВГС. Напротив, положительный результат РНК ВГС в эти сроки указывает на неудачу проведенного лечения.

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).**

• При применении РБВ\*\* рекомендуется раз в 2–4 недели исследовать общий развернутый (клинический) анализ крови и при снижении гемоглобина на 10 г/л от исходного и более уменьшить дозу препарата на 200 мг/сут, а при концентрации гемоглобина менее 85 г/л отменить терапию РБВ\*\* [129–134].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5).**

*Комментарии:* Большинство современных препаратов ПВТ ХВГС хорошо переносятся, однако в ряде случаев необходимо добавлять РБВ\*\* (для некоторых схем, особенно для пациентов с ЦП) — препарат, одним из основных побочных эффектов которого является неиммунный гемолиз. При применении РБВ\*\* следует контролировать общий развернутый (клинический) анализ крови и при необходимости проводить коррекцию терапии.

• По решению лечащего врача, независимо от условий оказания медицинской помощи, для контроля ПВТ (в том числе оценки эффективности и безопасности) взрослых пациентов с ХВГС рекомендуется рассмотреть применение телемедицинских технологий [135, 136].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 3).**

### 3.4. Перелечивание

В большинстве случаев (95–100 %) применение ПППД приводит к УВО, однако в редких случаях достичь УВО не удастся.

• При неэффективности терапии ПППД рекомендуется использовать схему с другими препаратами, а также комбинацию из трех препаратов различного механизма действия (препаратом, ингибирующим NS3/NS4A, + препаратом, ингибирующим NS5A, + препаратом, ингибирующим NS5B) без РБВ\*\* или с добавлением его. Если доступно исследование мутаций резистентности ВГС к различным ПППД, рекомендуется выполнить его для рационального подбора новой схемы [71–76, 137, 138].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4).**

*Комментарии:* (лекарственные средства представлены в алфавитном порядке)

• пациентам с ХВГС (ГТ 1–6) без ЦП или с компенсированным ЦП после неэффективной ПВТ препаратами, ингибирующими NS3/4A+/-NS5B: для перелечивания рекомендуется пангенотипная схема велпатасвир + софосбувир\*\* 100/400 мг в течение 12 недель;

• пациентам с ХВГС (ГТ 1–6) с декомпенсированным ЦП после неэффективной ПВТ препаратами, ингибирующими NS3/4A+/-NS5B: для перелечивания рекомендуется пангенотипная схема велпатасвир + софосбувир\*\* 100/400 мг в комбинации с РБВ\*\* (600–1200 мг/сут) в течение 12 недель;

• пациентам с ХВГС (ГТ 1–6) без ЦП или с ЦП (компенсированным и декомпенсированным) после неэффективной ПВТ препаратами, ингибирующими NS5A: для перелечивания рекомендуется пангенотипная схема велпатасвир + софосбувир\*\* 100/400 мг в комбинации с РБВ\*\* (600–1200 мг/сут) в течение 24 недель;

• пациентам с ХВГС (ГТ 1) без ЦП или с компенсированным ЦП после неэффективной ПВТ

препаратами, ингибирующими NS3/4A, без препаратов, ингибирующих NS5A: для перелечивания рекомендуется схема глекапревир + пибрен-тасвир\*\* (300/120 мг) в течение 12 недель;

• пациентам с ХВГС (ГТ 1) без ЦП или с компенсированным ЦП после неэффективной ПВТ препаратами, ингибирующими NS5A, без препаратов, ингибирующих NS3/4A: для перелечивания рекомендуется схема глекапревир + пибрен-тасвир\*\* (300/120 мг) в течение 16 недель;

• пациентам с ХВГС (ГТ 1–6) без ЦП или с компенсированным ЦП после неэффективной ПВТ препаратами, ингибирующими NS3/4A и NS5A: по решению врачебной комиссии для перелечивания можно рассмотреть #глекапревир + пибрен-тасвир\*\* (300/120 мг 1р/д) в сочетании с софосбувиром\*\* (400 мг 1р/д) внутрь и/или РБВ\*\* (1000–1200 мг/сут) в течение 12–24 недель. Длительность курса определяется индивидуально и зависит, в том числе, от стадии фиброза печени и наличия резистентных к ПППД вариантов ВГС.

### 3.5. Патогенетическая терапия

Патогенетической терапии для пациентов с ХВГС нет.

### 3.6. Симптоматическая терапия

Симптоматической терапии для пациентов с ХВГС нет.

### 3.7. Хирургическое лечение

• Рекомендуется проведение трансплантации печени при наличии стойких признаков декомпенсации функции печени пациентам с ЦП для сохранения жизни [139–141].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4).**

*Комментарий:* дообследование проводится в соответствии с протоколом ведения пациентов из листа ожидания в трансплантологическом центре.

• Пациентам с ЦП рекомендуется выполнение эндоскопического лигирования или склерозирования ВРВ пищевода и желудка для профилактики кровотечения или его купирования [142–146].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4).**

• Рекомендуется выполнение лапароцентеза пациентам с ЦП при наличии рефрактерного асцита для его купирования [147].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).**

• Рекомендуется выполнение трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования пациентам при наличии выраженной портальной гипертензии [147].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).**

### 3.8. Внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита С

• Пациентам с внепеченочными иммунологически обусловленными проявлениями ХВГС рекомендуется назначить ПППД по описанным выше схемам [23, 148–150].

#### **Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5).**

*Комментарии:* ХВГС может проявиться внепеченочными иммунологически обусловленными состояниями (криоглобулинемический васкулит, в том числе с синдромом Рейно, интерстициальные заболевания легких, гломерулонефрит, синдром Шегрена, артрит и другие), а также неходжкинскими В-клеточными лимфомами. Во всех случаях следует назначить ПППД по описанным выше схемам. Раннее начало ПВТ значительно снижает риск развития внепеченочных проявлений.

### 3.9. Коинфекция

#### 3.9.1. Коинфекция ВГС/ВИЧ

Пациенты с ХВГС и коинфекцией ВИЧ относятся к группе, требующей безотлагательной ПВТ ХВГС [1, 69]. Течение ХВГС у ВИЧ-инфицированных зависит от степени выраженности иммунодефицита, обусловленного ВИЧ. Вероятность развития тяжелого поражения печени особенно высока при снижении числа CD4 лимфоцитов менее 200/мкл. Прогрессирование, связанное с поражением печени, обусловлено повышением концентрации вируса в крови (в 2–8 раз) на фоне выраженного иммунодефицита. Коинфекция ВИЧ и ВГС приводит к увеличению частоты развития осложнений, а также связанной с этими заболеваниями смертности. Антиретровирусная терапия коинфицированных ВГС/ВИЧ больных ассоциирована с возможным риском нарушения функций печени вследствие ее гепатотоксичности [151, 152].

• Для лечения ХВГС у пациентов, коинфицированных ВИЧ, рекомендуется использовать те же схемы ПВТ, что и для лечения моноинфекции ВГС, с целью эрадикации ВГС [153–158].

#### **Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).**

*Комментарии:* все схемы ПВТ на основе ПППД требуют учета межлекарственных взаимодействий. Одним из удобных способов оценки межлекарственных взаимодействий является использование Ливерпульской таблицы лекарственных взаимодействий на интернет-ресурсе <http://www.hep-druginteractions.org>

#### 3.9.2. Коинфекция ВГС/ВГВ

Пациенты с ХВГС и коинфекцией вирусом гепатита В (ВГВ) относятся к группе, требующей безотлагательной ПВТ ХВГС [1, 69]. Коинфекция ВГС/ВГВ ускоряет прогрессирование заболевания и увеличивает риск развития ГЦК [159, 160].

• Всем пациентам ХВГС рекомендуется провести тестирование на наличие перенесенной

или текущей инфекции, вызванной ВГВ (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc суммарные) [161–164].

#### **Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).**

• Пациентам с коинфекцией ВГС/ВГВ рекомендуется назначить ПВТ нуклеозидами и нуклеотидами, кроме ингибиторов обратной транскриптазы, для профилактики реактивации инфекции, вызванной ВГВ. ПВТ нуклеозидами и нуклеотидами, кроме ингибиторов обратной транскриптазы, рекомендуется назначить на весь срок терапии ХВГС, а также на 12 недель после ее успешного завершения [163].

#### **Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2).**

*Комментарии:* поскольку ВГС, как правило, подавляет репликацию ВГВ, устранение первого вируса может привести к реактивации второго. Поэтому при лечении ХВГС следует тщательно контролировать маркеры активности ВГВ, и при их увеличении назначить ПВТ инфекции, вызванной ВГВ. Эту терапию также можно назначить с профилактической целью на срок лечения ХВГС и далее в течение 12 недель после ее успешного завершения.

• Пациентам с ХВГС и anti-HBc (в отсутствие HBsAg и anti-HBs) во время ПВТ ХВГС рекомендуется ежемесячный контроль АЛТ для исключения реактивации ВГВ [163].

#### **Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2).**

• При коинфекции ВГС/ВГВ для лечения ХВГС рекомендуется использовать стандартные схемы, описанные выше [1, 159, 163–166].

#### **Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2).**

### 3.10. Пациенты с хронической болезнью почек

• Для ПВТ ХВГС у пациентов с ХБП (включая тяжелую, с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) рекомендуется использование ПППД в соответствии с общими рекомендациями ПВТ ХВГС пациентов без ХБП [167–176] (см. подраздел 3.2 и Приложение А3).

#### **Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1).**

*Комментарии:* на сегодня накоплено достаточно клинического опыта применения софосбувира\*\* у пациентов с тяжелой ХБП [174–176], что позволяет рекомендовать софосбувир\*\*-содержащие схемы ПВТ всем таким пациентам без коррекции доз ПППД.

• Для ПВТ ХВГС у пациентов с тяжелой ХБП (с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), тем не менее, рекомендуется по возможности отдавать предпочтение схемам, не содержащим софосбувир\*\* [167–173]:

- глекапревир + пибрентасвир\*\* для всех ГТ ВГС;
- дасабувир + омбитасвир + паритапревир + ритонавир\*\* для ГТ 1;
- элбасвир + гразопревир\*\* для ГТ 1, 4;

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 2).**

• Пациентам с декомпенсированным ЦП (класс В или С по Child – Pugh) и тяжелой ХБП (с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) рекомендуется назначать следующие схемы ПВТ ХВГС в течение 24 недель [174–178]:

- велпатасвир + софосбувир\*\* (для всех ГТ);

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4).**

- даклатасвир\*\* 1 таб. (60 мг) 1 р/д + #софосбувир\*\* 1 таб. (400 мг) 1 р/д (для всех ГТ);
- ледипасвир + софосбувир (для ГТ 1 и 4).

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 2).**

### 3.11. Трансплантация печени

#### 3.11.1. Противовирусная терапия ХВГС у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, находящихся в Листе ожидания трансплантации печени

Целями ПВТ ХВГС у пациентов с декомпенсированным ЦП, находящихся в Листе ожидания ортотопической трансплантации печени (ОТП), являются:

- предотвращение инфицирования трансплантата печени;
- улучшение функции печени перед трансплантацией;
- выведение пациента из Листа ожидания ОТП.

Улучшение функции печени оценивается по клиническим показателям, а также по шкалам Child – Pugh (см. Приложение Г) и MELD-Na (для подсчета этого индекса можно использовать любой интернет-ресурс, например <https://www.mdcalc.com/meldna-meld-na-score-liver-cirrhosis>). Улучшение оценки MELD наблюдается у 60 % пациентов с декомпенсированным ЦП, завершивших курс ПВТ. Это улучшение тем более вероятно и тем сильнее выражено, чем ниже оценка MELD до начала терапии.

До 25–30 % пациентов с декомпенсированным ЦП могут иметь стойкое улучшение (компенсацию) ЦП, что позволяет вывести их из Листа ожидания ОТП. Выживаемость таких пациентов на протяжении 3-х лет не ниже, чем в группе реципиентов печени, которым была проведена ОТП, сопоставимых по исходной MELD [139, 140, 179–183].

• Пациентам с декомпенсированным циррозом в исходе ХВГС (Child – Pugh В или С) без ГЦК, ожидающим ОТП, рекомендуется назначать ПВТ, если MELD < 20. ПВТ рекомендуется начинать как можно быстрее, чтобы завершить курс и оценить ответ до трансплантации [184, 185].

**Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств — 1).**

*Комментарии: для ПВТ пациентов с декомпенсированным ЦП строго противопоказано использование препаратов, ингибирующих NS3/4.*

• Пациентам с декомпенсированным ЦП в исходе ХВГС (Child – Pugh В или С) без ГЦК, ожидающим трансплантацию печени, с MELD ≥ 20 рекомендуется провести ОТП, не назначая ПВТ. ПВТ ХВГС рекомендуется провести после трансплантации [184, 185].

**Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств — 1).**

• Пациентам с декомпенсированным ЦП в исходе ХВГС (Child – Pugh В или С) без ГЦК, ожидающим ОТП, с MELD ≥ 20 можно начать лечение до ОТП, если предполагаемое время ожидания органа превышает 6 месяцев [184, 185].

**Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств — 1).**

#### 3.11.2. Противовирусная терапия инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у реципиентов печени

• ПВТ инфекции трансплантата, вызванной ВГС, рекомендуется проводить всем реципиентам, у которых выявляется РНК ВГС в крови, насколько это возможно по состоянию пациента [186, 187].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1).**

*Комментарии: частота УВО у реципиентов печени с компенсированной болезнью трансплантата, получивших запланированный курс ПВТ, составляет более 95 %. УВО ассоциируется с замедлением прогрессирования фиброза и улучшением выживаемости трансплантата и реципиентов.*

### 3.12. Беременные

Беременность, по-видимому, не оказывает негативного влияния на течение ХВГС. Активность АЛТ в сыворотке крови снижается в течение I и III триместров беременности и повышаются после родов. Уровень РНК ВГС повышается в течение I и III триместров, достигая пика в течение III триместра, и снижается после родоразрешения. Эти события, вероятно, обусловлены иммуносупрессивными эффектами беременности и увеличением объема материнской плазмы [188, 189]. Передача ВГС от матери ребенку встречается с общей частотой от 5 до 15 % [190, 191]. Убедительных данных о негативном влиянии ВГС на развитие плода и исход беременности нет. Есть отдельные сообщения о влиянии ЦП на течение беременности и ее исход. Так, беременные женщины с ЦП подвергаются повышенному риску неблагоприятных исходов для матери (например, преэклампсия, геморрагические осложнения и смерть) и для плода (например, преждевременные роды, низкая масса тела при рождении и неонатальная смерть). Женщины с ЦП в исходе ХВГС должны быть проинформированы об этих возможных осложнениях [192, 193].

• Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется ПВТ ХВГС до планирования беременности, с тем чтобы снизить риск передачи ВГС будущему ребенку [194].

**Уровень убедительности рекомендации C (уровень достоверности доказательств — 5).**

• Для выявления ХВГС рекомендуется проводить обследование беременных на anti-HCV крови (определение суммарных антител классов M и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита C (Hepatitis C virus) в крови) в I (при постановке на учет по беременности) и в III триместрах беременности [195].

**Уровень убедительности рекомендации C (уровень достоверности доказательств — 5).**

• Не рекомендуется проводить ПВТ ПППД во время беременности из-за отсутствия в настоящее время достаточных данных о безопасности и эффективности ПППД [196, 197].

**Уровень убедительности рекомендации C (уровень достоверности доказательств — 4).**

*Комментарии: на сегодня не существует крупномасштабных клинических испытаний, оценивающих безопасность ПППД при беременности. Специальные исследования ПВТ СОФ\*\* и ЛЕД+СОФ во время беременности продемонстрировали хорошую безопасность для плода. Данных об использовании пангенотипных схем во время беременности в настоящее время нет.*

• Женщинам детородного возраста, получающим ПВТ ХВГС с РБВ\*\*, не рекомендуется беременность во время приема ПВТ и в течение не менее 6 месяцев после прекращения ПВТ [198, 199].

**Уровень убедительности рекомендации C (уровень достоверности доказательств — 4).**

• Мужчинам, получающим ПВТ ХВГС с РБВ\*\*, не рекомендуется беременность их половых партнеров во время приема ПВТ и в течение не менее 6 месяцев после прекращения ПВТ [198, 199].

**Уровень убедительности рекомендации C (уровень достоверности доказательств — 4).**

*Комментарии: РБВ\*\* обладает тератогенным свойством, то есть может вызвать аномалии развития и гибель плода. Его не следует назначать беременным женщинам или женщинам детородного возраста, которые могут забеременеть во время лечения РБВ\*\* или в течение 6 месяцев после прекращения РБВ\*\*. Кроме того, следует помнить, что РБВ\*\* аналогичным образом может вызывать врожденные дефекты у плода, в случае если мужчина получал РБВ\*\*, когда женщина забеременела от него. Таким образом, для избегания беременности во время лечения РБВ\*\* и в течение не менее 6 месяцев после этого лицам с детородным потенциалом крайне важно использовать по крайней мере 2 формы эффективной контрацепции. Консультирующему врачу необходимо задокументировать обсуждение потенциальных тератогенных эффектов РБВ\*\* в медицинской карте пациента.*

• Женщинам с ХВГС не рекомендуется отмена грудного вскармливания, за исключением случаев повреждения сосков и кровотечения из этих повреждений [200, 201].

**Уровень убедительности рекомендации C (уровень достоверности доказательств — 4).**

*Комментарии: грудное вскармливание не представляет риска для передачи ВГС от матери ребенку, поскольку частота инфицирования детей, по результатам исследований, сопоставима в группах на грудном вскармливании и на искусственном вскармливании. Однако в случае повреждения сосков и кровотечения из этих повреждений возникает риск инфицирования ребенка от матери с ХВГС вследствие передачи ВГС через кровь.*

**4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов**

Для пациентов с ХВГС специализированные реабилитационные мероприятия не разработаны.

**5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики****5.1. Специфическая профилактика**

Специфическая профилактика ХВГС в настоящее время не разработана.

• Пациентам с ХВГС рекомендуется вакцинация против гепатита А и В для предотвращения инфицирования этими вирусами [1, 202–205].

**Уровень убедительности рекомендации C (уровень достоверности доказательств — 4).****5.2. Неспецифическая профилактика**

• Рекомендуется активное выявление источников инфекции (обследование лиц, подверженных повышенному риску инфицирования и/или имеющих особую эпидемиологическую значимость) для своевременного проведения ПВТ [31, 32].

**Уровень убедительности рекомендации C (уровень достоверности доказательств — 5).**

• Рекомендуется профилактика искусственного механизма передачи (переливание крови только по жизненным показаниям, обоснованность инвазивных методов обследования, использование одноразового инструментария, строгое соблюдение режимов обработки медицинского инструментария и оборудования, использование защитных средств медработниками) для снижения риска распространения инфекции, вызванной ВГС [206–208].

**Уровень убедительности рекомендации A (уровень достоверности доказательств — 1).**

• Рекомендуется ПВТ пациентов, инфицированных ВГС, направленная на полную эрадикацию возбудителя, для профилактики распространения инфекции [17, 32, 209].

**Уровень убедительности рекомендации C (уровень достоверности доказательств — 5).**

### 5.3. Диспансерное наблюдение

• Пациентам с ХВГС, которым отложено проведение ПВТ, рекомендуется диспансерное наблюдение один раз в год с проведением комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования для динамического наблюдения [54, 55, 57, 59–61, 66, 67] (см. также подразделы 2.3, 2.4):

• всем пациентам с ХВГС: анализ крови биохимический общетерапевтический, УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства, эластометрия печени (при ее недоступности могут использоваться некоммерческие расчетные показатели, основанные на результатах лабораторного обследования, например расчет индексов APRI, FIB-4);

• всем пациентам с ХВГС с исходом в ЦП в дополнение к вышеперечисленному — общий (клинический) анализ крови (развернутый), определение протромбинового (тромбопластинового) времени, ЭГДС.

#### **Уровень убедительности рекомендации C (уровень достоверности доказательств — 4).**

• Не рекомендуется диспансерное наблюдение пациентам с показателями к безотлагательному началу ПВТ ХВГС [1, 69] (см. подраздел 3.1).

#### **Уровень убедительности рекомендации C (уровень достоверности доказательств — 5).**

• Не рекомендуется диспансерное наблюдение пациентам без фиброза печени, со слабовыраженным и умеренным фиброзом печени (F0–F2 по METAVIR) после достижения УВО12 [46–48] (см. подраздел 2.3).

#### **Уровень убедительности рекомендации C (уровень достоверности доказательств — 5).**

*Комментарий: пациенты с anti-HCV, у которых отсутствует РНК ВГС после проведенной ПВТ ХВГС в течение 12 недель, считаются излечившимися от ХВГС и подлежат снятию с диспансерного наблюдения.*

• Рекомендуется диспансерное наблюдение пациентам с выраженным и тяжелым фиброзом печени (F3–F4 по METAVIR), получившим ПВТ ХВГС, даже после достижения УВО12 в связи с продолжающимся риском развития ГЦК (контроль АФП крови и УЗИ брюшной полости комплексное каждые полгода) [44, 45, 53] (см. подразделы 2.3, 2.4).

#### **Уровень убедительности рекомендации A (уровень достоверности доказательств — 1).**

### 6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь оказывается в форме:

- экстренной медицинской помощи;
- неотложной медицинской помощи;
- плановой медицинской помощи.

#### **Условия оказания медицинских услуг**

Медицинская помощь оказывается в виде:

- первичной медико-санитарной помощи;
- скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи;

• специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Медицинская помощь взрослым пациентам с ХВГС может оказываться в следующих условиях:

- амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение);
- в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения);
- стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Первичная медико-санитарная помощь пациентам оказывается в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара.

Первичная доврачебная медико-санитарная помощь в амбулаторных условиях осуществляется в фельдшерско-акушерских пунктах.

Первичная врачебная медико-санитарная помощь осуществляется врачом-терапевтом участковым, врачом общей практики (семейным врачом) в амбулаторных условиях.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь осуществляется врачом-инфекционистом или врачом-гастроэнтерологом медицинской организации, оказывающим медицинскую помощь пациентам в амбулаторных условиях.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается в условиях стационара врачами-инфекционистами и другими врачами-специалистами и включает в себя профилактику, диагностику, лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

Лечение пациентов осуществляется в условиях круглосуточного или дневного стационара по направлению врача-терапевта участкового, врача общей практики (семейного врача), врача-инфекциониста, врача-гастроэнтеролога, медицинских работников, выявивших ХВГС.

Пациенты с ХВГС должны находиться под наблюдением до достижения УВО12, а при наличии фиброза печени F3–4 по METAVIR пожизненно.

Показанием к экстренной госпитализации служит развитие острой печеночной недостаточности, в том числе печеночной энцефалопатии и острой печеночной недостаточности на фоне хронической.

Медицинская помощь пациентам ХВГС оказывается в соответствии с утвержденным стандартом специализированной медицинской помощи.

### 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания)

Отсутствует.

## Criteria for assessing the quality of medical care Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества Quality criteria	Сделано Да/нет Done Yes/No
Этап постановки диагноза Stage of diagnosis		
1.	Определение суммарных антител классов М и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С в крови HCV antibodies M and G (anti-HCV IgG and anti-HCV IgM) detection in the blood	
2.	Определение РНК вируса гепатита С в крови методом ПЦР, качественное исследование или определение Core-антигена вируса гепатита С в крови HCV RNA (Hepatitis C virus) detection in the blood by PCR, qualitative analysis or HCV Core antigen detection in the blood	
3.	Определение генотипа вируса гепатита С, в случае если планируется генотип-специфичная схема ПВТ The HCV genotype identification if a genotype-specific therapy is planned	
4.	Общий развернутый (клинический) анализ крови Complete blood count	
5.	Анализ крови биохимический общетерапевтический с оценкой АЛТ, АСТ, общего билирубина и его фракций (свободный и связанный билирубин), креатинина A biochemical blood test was performed with an assessment of ALT, AST, total bilirubin and its fractions (free and bound bilirubin), creatinine	
6.	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме у пациентов с циррозом печени Prothrombin (thromboplastin) time detection in patients with liver cirrhosis	
7.	Определение у пациентов с выраженным и тяжелым фиброзом печени (F3–F4 по METAVIR) уровня АФП AFP analysis in patients with severe liver fibrosis (F3–F4 according to METAVIR)	
8.	УЗИ органов брюшной полости (комплексное) Abdominal US	
9.	Оценка фиброза печени (эластометрия печени и/или расчетные индексы фиброза и/или биопсия печени) Liver fibrosis was evaluated (liver elastometry and/or calculated fibrosis indexes and/or liver biopsy)	
10.	Эзофагогастродуоденоскопия (пациентам с ЦП) Esophagogastroduodenoscopy (patients with cirrhosis)	
Этап ПВТ Antiviral therapy stage		
1.	Общий развернутый (клинический) анализ крови каждые 2–4 недели ПВТ в случае применения РБВ** In the case of RBV** clinical blood test every 2–4 weeks of treatment	
2.	Определение РНК вируса гепатита С в крови методом ПЦР, качественное исследование исходно и через 12 недель после окончания терапии HCV RNA (Hepatitis C virus) detection in the blood by PCR was performed, a qualitative study initially and 12 weeks after the end of therapy	
Этап диспансерного наблюдения Stage of regular medical checkup		
1.	Определение у пациентов с выраженным и тяжелым фиброзом печени (F3–F4 по METAVIR) уровня АФП 1 раз в полгода AFP analysis in patients with severe and severe liver fibrosis (METAVIR F3-F 4) every six months	
2.	Оценка фиброза печени 1 раз в год (эластометрия печени и/или расчетные индексы фиброза и/или биопсия печени) Liver fibrosis evaluation once per year (liver elastometry and/or calculated fibrosis indexes and/or liver biopsy)	
3.	У пациентов с выраженным и тяжелым фиброзом печени (F3–F4 по METAVIR). УЗИ органов брюшной полости (комплексное) 1 раз в полгода Abdominal US in patients with severe liver fibrosis (METAVIR F3–F4) every six months	
4.	Эзофагогастродуоденоскопия 1 раз в год у пациентов с циррозом печени Esophagogastroduodenoscopy annually in patients with liver cirrhosis	

## Литература / References

- EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol.* 2020;73(5):1170-1218. DOI:10.1016/j.jhep.2020.08.018
- Dubuisson J., Cosset F.L. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle: an update. *J Hepatol.* 2014;61(1 Suppl):3-13. doi: 10.1016/j.jhep.2014.06.031
- Sergio M.B., Hedskog C., Parhy B., Hyland R.H., Stamm L.M. Identification of a novel hepatitis c virus genotype from punjab, india: expanding classification of hepatitis c virus into 8 genotypes. *J Infect Dis.* 2018;218(11):1722–29. DOI: 10.1093/infdis/jiy401
- Дунаева Н.В. Структурно-функциональная организация генома вируса гепатита С. Вопросы вирусологии. 2006;51 (2):10–14. [Dunayeva N.V., Esaulenko Ye.V. Structural and functional organization of hepatitis C virus genome. *Problems of virology.* 2006;51 (2):10–14. (In Russ.)].
- Irshad M., Gupta P., Irshad K. Immunopathogenesis of liver injury during hepatitis c virus infection. *Viral Immunol.* 2019;32(3):112-205. DOI: 10.1089/vim.2018.0124
- Lingala S., Ghany M.G. Natural history of hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(4):717–34. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.07.003
- Yatane D., McGivern D.R., Masaki T., Lemon S.M. Liver injury and disease pathogenesis in chronic hepatitis C. *Curr Top Microbiology Immunology.* 2013;369:263–288. DOI: 10.1007/978-3-642-27340-7\_11
- Семенов А.В., Арсентьева Н.А., Елезов Д.С., Кудрявцев И.В., Эсауленко Е.В., Тололян А.А. Особенности популяционного состава CXCR3-положительных лимфоцитов периферической крови больных хроническим гепатитом С. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2013; 6:69–76. [Semenov A.V., Arsentieva N.A., Elezov D.S., Kudryavtsev I.V., Esaulenko E.V., Totolyan A.A. Features of population composition of peripheral blood CXCR3-positive lymphocytes in chronic viral hepatitis C patients. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2013; 6:69–76. (In Russ.)].
- Елезов Д.С., Кудрявцев И.В., Арсентьева Н.А., Басина В.В., Эсауленко Е.В., Семенов А.В. и соавт. Анализ популяций Т-хелперных клеток памяти, экспрессирующих хемокиновые рецепторы CXCR3 и CCR6, в периферической крови больных хроническим вирусным гепатитом С. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2015;160 (8):204–8. [Elezov D.S., Kudryavtsev I.V., Arsent'eva N.A., Basina V.V., Esaulenko E.V., Semenov A.V. et al. Analysis of populations of T-helper memory cells expressing chemokine receptors CXCR3 and CCR6 in the peripheral blood of patients with chronic viral hepatitis C. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 2015;160 (8):204–8. (In Russ.)].
- Lohr H.F., Goergen B., Meyer zum Bueschenfelde K.H., Gerken G. HCV replication in mononuclear cells stimulates anti-HCV-secreting B cells and reflects nonresponsiveness to interferon-alfa. *J. Med. Virol.* 1995;46(4):314–21. DOI: 10.1002/jmv.1890460405
- Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Любимова Н.Е., Останкова Ю.В., Елезов Д.С., Кудрявцев И.В. и соавт. Хемокиновые рецепторы CXCR3 и CCR6 и их лиганды в печени и крови больных хроническим вирусным гепатитом С. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2015;8:218–22. [Arsent'eva N.A., Semenov A.V., Lyubimova N.E., Ostankova Yu.V., Elezov D.S., Kudryavtsev I.V. et al. Chemokine receptors CXCR3 and CCR6 and their ligands in the liver and blood of patients with chronic viral hepatitis C. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 2015;8:218–22. (In Russ.)].
- Давидович Н.В., Соловьева Н.В. Иммуный ответ при вирусном гепатите С: ведущая роль натуральных киллеров. *Вестник Северного (Арктического) федерального университета.* 2015;4:68 – 78. Davidovich N.V., Solovieva N.V. Immune response in viral hepatitis C: the leading role of natural killers. *Bulletin of the Northern (Arctic) Federal University.* 2015;4:68–78. (In Russ.)].
- Серов В.В., Апросина З.Г. Хронический вирусный гепатит. М: Медицина. 2002. [Serov V.V., Aprosina Z.G. Chronic viral hepatitis. Moscow: *Medicine.* 2002; 384. (In Russ.)].
- Дудина К.Р., Царук К.А., Шутько С.А., Бокова Н.О., Ющук Н.Д. Факторы прогрессирующего течения хронического гепатита С. *Лечащий врач.* 2013;10:36. [Dudina K.R., Tsaruk K.A., Shutko S.A., Bokova N.O., Yushchuk N.D. Factors of the progressive course of chronic hepatitis C. *The attending physician.* 2013;10:36. (In Russ.)].
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жугалова С.Б., Куценко Е.А., Манукьян Г.В., и соавт. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(6):56–102. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Tikhonov I.N., Deeva T.A. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(6):56–102. (In Russ.)].
- WHO Global hepatitis report, 2018 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
- Пименов Н.Н., Комарова С.В., Карандашова И.В., Цапкова Н.Н., Волчкова Е.В., Чуланов В.П. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции. *Инфекционные болезни.* 2018;16(3):37–45. [Pimenov N.N., Komarova S.V., Karandashova I.V., Tsapkova N.N., Volchkova E.V., Chulanov V.P. Hepatitis C and its outcomes in Russia: analysis of incidence, prevalence and mortality rates before the start of the programme of infection elimination. *Infekc. bolezni (Infectious diseases).* 2018; 16(3): 37–45. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45
- Alter M.J. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2007;13(17):2436–41. DOI: 10.3748/wjg.v13.i17.2436
- Terrault N.A. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36(5 Suppl 1):99–105. DOI: 10.1053/jhep.2002.36797
- Chan D.P., Sun H.Y., Wong H.T., Lee S.S., Hung C.C. Sexually acquired hepatitis C virus infection: a review. *Int J Infect Dis.* 2016;49:47–58. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.05.030
- Жданов К.В., Гусев Д.А., Козлов К.В., Лобзин Ю.В. Вирусные гепатиты. *Фолиант.* 2011;304.
- Wang L.S., D'souza L.S., Jacobson I.M. Hepatitis C – a clinical review. *J Med Virol.* 2016;88(11):1844–55. DOI: 10.1002/jmv.24554
- Kuna L., Jakab J., Smolic R., Wu G.Y., Smolic M. HCV Extrahepatic Manifestations. *J Clin Transl Hepatol.* 2019;7(2):172–182. DOI: 10.14218/JCTH.2018.00049
- Ющук Н.Д. Инфекционные болезни: национальное руководство – 2-е изд., переработанное и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019;1104. [Yushchuk N.D. Infectious diseases: national guidelines - 2nd ed., revised and supplemented. Moscow: GEOTAR-Media. 2019;1104. (In Russ.)].
- Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. Практич. рук. Пер. с нем. – 2-е изд. М: ГЭОТАР-МЕД. 2004. [Mayer K.P. Hepatitis and the consequences of hepatitis. Practical hands Per. with him. – 2nd ed. Moscow: GEOTAR-MED. 2004. (In Russ.)].
- Сухорук А.А., Герасимова О.А., Эсауленко Е.В. Цирроз печени как исход хронического гепатита С. *Журнал инфектологии.* 2014;6(1):67–71. [Sukhoruk A.A., Gerasimova O.A., Esaulenko E.V. Liver cirrhosis as a result of chronic hepatitis C. *Journal Infectology.* 2014;6(1):67–71. (In Russ.)] DOI: 10.22625/2072-6732-2014-6-1-67-71

27. *Bilalova A.P.* Клинико-лабораторная характеристика хронических гепатитов и циррозов печени различной этиологии. *Архивъ внутренней медицины.* 2015;2(22):8–14. [Bilalova A.R. Clinical and laboratory characteristics of chronic hepatitis and cirrhosis of the liver of various etiologies. *Archives of Internal Medicine* 2015;2(22):8–14].
28. *Chevaliez S., Soulier A., Poiteau L., Bouvier-Alias M., Pawlotsky J.M.* Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Virol* 2014;61:145–48. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.05.014
29. *Heidrich B., Pischke S., Helfritz F.A., Mederacke I., Kirschner J., Schneider J., et al.* Hepatitis C virus core antigen testing in liver and kidney transplant recipients. *J Viral Hepat.* 2014;21:769–79. DOI: 10.1111/jvh.12204.
30. *Freiman J.M., Tran T.M., Schumacher S.G., White L.F., Ongareello S., Cohn J., et al.* Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;165:345–55. DOI: 10.7326/M16-0065
31. *Midgard H., Weir A., Lo Re V., Palmateer N., Pineda J.A., Macias M., et al.* HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. *J Hepatology.* 2016;65:33–45. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.012
32. *WHO.* Global health sector strategy on viral hepatitis, 2016–2021. Available from: <http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021>.
33. *Arase Y., Ikeda K., Chayama K., Murashima N., Tsubota A., Suzuki Y., et al.* Fluctuation patterns of HCV-RNA serum level in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2000;35:221–225. DOI: 10.1007/s005350050334
34. *Cividini A., Cerino A., Muzzi A., Furione M., Rebucci C., Segagni L., et al.* Kinetics and significance of serum hepatitis C virus core antigen in patients with acute hepatitis C. *J Clin Microbiol.* 2003;41:2144–46 DOI: 10.1128/JCM.41.5.2144-2146.2003
35. *Zoratti M.J., Siddiqua A., Morassut R.E., Zeraatkar R.E., Chou R., Holten J., et al.* Pangenotypic direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: A systematic literature review and meta-analysis. *E Clinical Medicine.* 2020; 18: 100237. DOI: 10.1016/j.eclinm.2019.12.007
36. *Qamar A.A., Grace N.D., Groszmann R.J., Garcia-Tsao G., Bosch J., Burroughs A.K., et al.* Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology.* 2009;7:689–695. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.02.021
37. *Sheehan V.A., Weir A., Waters B.* Hepatitis C and neutropenia. *Current Opinion in Hematology* 2014;21:58–63. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000006
38. *Weksler B.B.* Review article: the pathophysiology of thrombocytopenia in hepatitis C virus infection and chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26 (Suppl 1):13–9. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03512.x
39. *Ahmed Z., Ahmed U., Walayat S., Ren J.M., Martin D.K., Moole H., et al.* Liver function tests in identifying patients with liver disease. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018;11:301–7. DOI: 10.2147/CEG.S160537
40. *Saxena V.* Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int.* 2016;36:807–816 DOI: 10.1111/liv.13102
41. *Bhamidimarrr K.R.* Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of hepatitis C in patients with end stage renal disease. *J. Hepatol.* 2015;63: 763–65. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.004
42. *Karić U., Pesc-Pavlovic I., Stevanovic G., Korac M., Nikolic N., Radovanovic-Spurnic A., et al.* FIB-4 and APRI scores for predicting severe fibrosis in chronic hepatitis C – a developing country's perspective in DAA era. *J Infect Dev Ctries.* 2018; 12(3):178–182. DOI: 10.3855/jidc.10190
43. *Harrison M.F.* The Misunderstood Coagulopathy of Liver Disease: A Review for the Acute Setting. *West J Emerg Med.* 2018; 19(5): 863– 71. DOI: 10.5811/west-jem.2018.7.37893
44. *Gupta S.* Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systemic review and critical analysis. *Med.* 2003;139:46–50. DOI: 10.7326/0003-4819-139-1-200307010-00012.
45. *Di Bisceglie A.M., Sterling R.K., Chung R.T., Everhart J.E., Dienstag J.L.* Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J. Hepatol.* 2005;43:434–41. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.03.019
46. *AASLD-IDSА Pannel on HCV Guidance.* 2016. Monitoring patients who are starting hepatitis C treatment, are on treatment, or have completed therapy. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. AASLD-IDSА, Alexandria, VA. <http://hcvguidelines.org/full-report/monitoring-patients-who-are-starting-hepatitis-c-treatment-are-treatment-or-have>. Accessed 22 March 2016.
47. *Jones C.R., Flower B.F., Barber E., Simmons B., Coole G.S.* Treatment optimisation for hepatitis C in the era of combination direct-acting antiviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *Wellcome Open Research.* 2019;4:132. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.15411.1
48. *Sarrazin C., Isakov V., Svarovskaia E.S., Hedskog C., Martin R., Chodavarapu K., et al.* Late relapse versus hepatitis C virus reinfection in patients with sustained virologic response after sofosbuvir-based therapies. *Clin Infect Dis.* 2017;64:44–52. DOI: 10.1093/cid/ciw676
49. *Chevaliez S., Pawlotsky J.M.* Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:1031–1048. DOI: 10.1016/j.bpg.2008.11.004
50. *Kamili S., Drobeniuc J., Araujo A.C., Hayden T.M.* Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis.* 2012;55:43–48. DOI: 10.1093/cid/cis368
51. *Takaki A., Wiese M., Maertens G., Depla E., Seifert U., Liebetrau A., et al.* Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. *Nat Med.* 2000;6:578–582. DOI: 10.1038/75063
52. *Кулюшина Е.А.* Возможности ультразвукового исследования в диагностике хронических гепатитов и циррозов печени с позиций доказательной медицины. *Медицинская визуализация.* 2009;6:122–4. [Kulyushina E.A. The possibilities of ultrasound in the diagnosis of chronic hepatitis and cirrhosis of the liver from the standpoint of evidence-based medicine. *Medical Imaging.* 2009;6:122–4. (In Russ.)].
53. *Singal A., Volk M.L., Waljee A., Salgia R., Higgins P., Rogers M.A.M., et al.* Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:37–47. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04014.x
54. *Castera L., Sebastiani G., Le Bail B., de Ledinghen V., Couzigou P., Alberti A.* Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2010;52:191–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.11.008
55. *Tsochatzis E.A., Crossani C., Longworth L., Gurusamy K., Rodrigo-Peralvarez M., Mantzoukis K., et al.* Cost-effectiveness of noninvasive liver fibrosis tests for treatment decisions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2014;60(3):832–843. DOI: 10.1002/hep.27296
56. *Zhang W., Wang L., Lei W., Gang L., Huang A., Ping Yin P., et al.* Liver stiffness measurement, better than APRI, Fibroindex, Fib-4, and NBI gastroscopy, predicts portal hypertension in patients with cirrhosis. *Cell Biochem Biophys.* 2015;71(2):865-873. DOI: 10.1007/s12013-014-0275-z
57. *Castera L., Pinzani M., Bosch J.* Noninvasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J. Hepatol.* 2012;56(3):696–703. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.07.005

58. Chen T., Wong R., Wong P., Rollet-Kurhajec K.C., Alshaalan R., et al. Occult cirrhosis diagnosed by transient elastography is a frequent and under-monitored clinical entity. *Liver Int.* 2015;35(10):2285–2293. DOI: 10.1111/liv.12802
59. Nahon P., Bourcier V., Layese R., Audureau E., Cagnot C., Marcellin P., et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology.* 2017;152:142–56. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.009
60. Шерцингер А.Г., Жигалова С.Б., Семенова Т.С., Мартиросян З.А. Роль эндоскопии в выборе лечения больных портальной гипертензией. *Анналы хирургической гепатологии.* 2015;20(2):20–30. [Shertsinger A.G., Zhigalova S.B., Semenova T.S., Martirosyan R.A. Role of Endoscopy in the Treatment of Portal Hypertension Patients. *Annals of HPB Surgery.* 2015;20(2):20–30. (In Russ.)]. DOI: 10.16931/1995-5464.2015220-30
61. Thabut D., Bureau C., Layese R., Bourcier V., Hamtuche M., Cagnot C., et al. Validation of Baveno VI criteria for screening and surveillance of esophageal varices in patients with compensated cirrhosis and a sustained response to antiviral therapy. *Gastroenterology.* 2019;156:997–1009. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.11.053
62. Кулюшина Е.А. Синдромальный подход в лучевой диагностике цирроза печени. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2009;6:10–16. [Kulyushina E.A. Syndromic approach in radiodiagnosis of liver cirrhosis. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology.* 2009;6:10–16. (In Russ.)].
63. Трефилов А.А., Карельская Н.А., Кармазановский Г.Г., Степанова Ю.А. Лучевая диагностика гепатоцеллюлярного рака на фоне цирроза печени. *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2014;8(2–2):70–80. [Trefylov A.A., Karelskaya N.A., Karmazanovsky G.G., Stepanova Yu.A. Radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Journal Diagnostic & interventional radiology.* 2014;8(2);70–80. (In Russ.)]. DOI: 10.25512/DIR.2014.08.2.09
64. Detection of primary hepatic malignancy in liver transplant candidates: prospective comparison of CT, MR imaging, US, and PET. *Radiology.* 2003;226:533–542. DOI: 10.1148/radiol.2262011980
65. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Мартынов Ю.В. и соавт. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2010; 20(6):4–60. [Yuschuk N.D., Klimova Ye.A., Znoyko O.O., Karetkina G.N., Maximov S.L., Martynov Yu.V., et al. The algorithm of viral hepatitis B and C diagnostics and treatment. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2010;20(6):4–60. (In Russ.)].
66. Sebastiani G., Ghali P., Deschenes M., Wong P. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis: The importance of being reimbursed. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2015;29(4):219–20. DOI: 10.1155/2015/943410
67. Шерцингер А. Г., Жигалова С.Б., Семенова Т.С., Мартиросян Р.А. Роль эндоскопии в выборе лечения больных портальной гипертензией. *Анналы хирургической гепатологии.* 2015;20(2):20–30. [Shertsinger A.G., Zhigalova S.B., Semenova T.S., Martirosyan R.A. Role of Endoscopy in the Treatment of Portal Hypertension Patients. *Annals of HPB Surgery.* 2015;20(2):20–30. (In Russ.)]. DOI:10.16931/1995-5464.2015220-30
68. Yan Z., Wang Y. Viral and host factors associated with outcomes of hepatitis C virus infection (review). *Molecular medicine reports.* 2017;15(5):2909-2924. DOI: 10.3892/mmr.2017.6351
69. Jakobsen J.C., Nielsen E.E., Feinberg J., Katakam K.K., Fobian K., Hauser G., et al. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017; 18(9): CD012143. DOI: 10.1002/14651858.CD012143.pub3
70. Schulte B., Wübbolding M., Marra F., Port K., Manns M.P., Backett D., et al. Frequency of Potential Drug–Drug Interactions in the Changing Field of HCV Therapy. *Open Forum Infectious Diseases.* 2020;7(2). DOI:10.1093/ofid/ofaa040.
71. Pawlotsky J.M. Retreatment of hepatitis C virus-infected patients with direct-acting antiviral failures. *Semin Liver Dis.* 2019;39:354–368. DOI: 10.1055/s-0039-1687823
72. Vermehren J., Susser S., Dietz J., von Hahn T., Petersen J., Hinrichsen H., et al. Retreatment of patients who failed DAA-combination therapies: realworld experience from a large hepatitis C resistance database. *J Hepatol.* 2016;64(2):188. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.10.051
73. Sorbo M.C., Cento V., Di Maio V.C., Howe A.Y.M., Garcia F., Perno C., et al. Hepatitis C virus drug resistance associated substitutions and their clinical relevance: update 2018. *Drug Resist Updat.* 2018;37:17-39. DOI: 10.1016/j.drug.2018.01.004
74. Poordad F., Pol S., Asatryan A., Buti M., Shaw D., Hezode C., et al. Glecaprevir/ pibrentasvir in patients with HCV genotype 1 or 4 and prior directacting antiviral treatment failure. *Hepatology.* 2018;67:1253-1260. DOI: 10.1002/hep.29671
75. Wyles D., Weiland O., Yao B., Weilert F., Dufour J.F., Gordon S.C., et al. Retreatment of patients who failed glecaprevir/pibrentasvir treatment for hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2019;70:1019–23. DOI:10.1016/j.jhep.2019.01.031
76. Feld J.J., Jacobson I.M., Hezode C., Asselah T., Ruane P.J., Gruener N., et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med.* 2015;373:2599-2607. DOI: 10.1056/NEJMoa1512610
77. Foster G.R., Afdhal N., Roberts S.K., Brau N., Gane E.J., Pianko S., et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med.* 2015;373:2608–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1512612
78. Esteban R., Pineda J.A., Calleja J.L., Casado M., Rodriguez M., Turnes J., et al. Efficacy of sofosbuvir and velpatasvir, with and without ribavirin, in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and cirrhosis. *Gastroenterology.* 2018;155:1120–27. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.06.042
79. Mangia A., Milligan S., Khalili M., Fagioli S., Shafiq S.D., Carrat F., et al. Global real-world evidence of sofosbuvir/velpatasvir as simple, effective HCV treatment: Analysis of 3552 patients from 12 cohorts. *Liver Int.* 2020;40(8):1841-1852. DOI: 10.1111/liv.14537
80. Wei L., Wang G., Alami N.N., Xie W., Heo J., Xie Q., et al. Glecaprevir/pibrentasvir to treat chronic hepatitis C virus infection in Asia: two multicentre, phase 3 studies – a randomised, double-blind study (VOYAGE-1) and an open-label, single-arm study (VOYAGE-2). *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:839-849. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30086-8
81. Sulkowski M.S., Gardiner D.F., Rodriguez-Torres M., Reddy K.R., Hassanein T., Jacobson I., et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014;370:211–221 DOI: 10.1056/NEJMoa1306218
82. Nelson D.R., Cooper J.N., Lalezari J.P., Lawitz E., Pockros P.J., Gitlin N., et al. All- Oral 12 week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 Phase 3 Study. *Hepatology.* 2015;61:1127–1135. DOI: 10.1002/hep.27726
83. Ahmed O.A., Safwat E., Khalifa M.O., Elshafie A.I., Fouad M.H.A., Salama M.M., et al. Sofosbuvir Plus Daclatasvir in Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 4 Infection in a Cohort of Egyptian Patients: An Experiment the Size of Egyptian Village. *Int J Hepatol.* 2018;2018:9616234. DOI: 10.1155/2018/9616234
84. Bourgeois S., van Erpecum K., Delwaide J., Naumann U., Christensen S., Moreno C., et al. Prescription and efficacy of daclatasvir and sofosbuvir ± ribavirin for hepatitis C infection, including patient-reported outcomes, in routine practice in three European countries: The CM-

- PASS-EU cohort study. *Cog Med.* 2020;7(1). DOI: 10.1080/2331205X.2020.1727169
85. Belperio P.S., Shahoumian T.A., Loomis T.P., Mole L.A., Backus L.I. Real-world effectiveness of daclatasvir plus sofosbuvir and velpatasvir/sofosbuvir in hepatitis C genotype 2 and 3. *J Hepatol.* 2019;70(1):15-23. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.018
  86. Pol S., Bourliere M., Lucier S., Hezode C., Dorival C., Dorival C., Larrey D., et al. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. *J Hepatol.* 2017;66(1):39-47. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.08.021
  87. Jacobson I.M., Lawitz E., Kwo P.Y., Hezode C., Peng C.Y., Howe A.Y.M., et al. Safety and efficacy of elbasvir/grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: an integrated analysis. *Gastroenterology.* 2017;152:1372-82. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.050
  88. Papudesu C., Kottlil S., Bagchi S. Elbasvir/grazoprevir for treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology Int.* 2017;11(2):152-60. DOI: 10.1007/s12072-016-9761-2
  89. Huang C.F., Hung C.H., Cheng P.N., Bair M.J., Huang Y.H., Kao J.H., et al. An Open-Label, Randomized, Active-Controlled Trial of 8 Versus 12 Weeks of Elbasvir/Grazoprevir for Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1b Infection and Mild Fibrosis (EGALITE Study): Impact of Baseline Viral Loads and NS5A Resistance-Associated Substitutions. *J Infect Dis.* 2019;220(4):557-66. DOI: 10.1093/infdis/jiz154
  90. Asselah T., Pol S., Hezode C., Loustaud-Ratti V., Leroy V., Ahmed S.N.S., et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir for 8 or 12 weeks for hepatitis C virus genotype 4 infection: A randomized study. *Liver Int.* 2020;40(5):1042-51. DOI: 10.1111/liv.14313
  91. Asselah T., Reesink H., Gerstoft J., de Ledinghen V., Pockros P.J., Robertson M., et al. Efficacy of elbasvir and grazoprevir in participants with hepatitis C virus genotype 4 infection: A pooled analysis. *Liver Int.* 2018;38(9):1583-91. DOI: 10.1111/liv.13727
  92. Lawitz E., Poordad F., Gutierrez J.A., Wells J.T., Landaverde C.E., Evans B., et al. Short-duration treatment with elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir for hepatitis C: A randomized trial. *Hepatology.* 2017;65(2):439-50. DOI: 10.1002/hep.28877
  93. Климова Е.А., Бурневич Э.З., Чуланов В.П., Гусев Д.А., Знойко О.О., Бацких С.Н. и соавт. Эффективность и безопасность безинтерфероновой комбинации нарлапревир/ритонавир и даклатасвир в популяции российских пациентов с хроническим гепатитом С. *Тер архив.* 2019;91(8):67-73. [Klimova E.A., Burnevich E.Z., Chulanov V.P., Gusev D.A., Znoyko O.O., Batskikh S.N., et al. Efficacy and safety of narlaprevir/ritonavir and daclatasvir non interferon combination in population of Russian patients with chronic hepatitis C. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (8): 67-74]. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000384
  94. Wedemeyer H., Craxi A., Zuckerman E., Dieterich D., Flisiak R., Roberts S.K., et al. Real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir±dasabuvir±ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: A meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2017;24(11):936-943. DOI: 10.1111/jvh.12722
  95. Welzel T.M., Asselah T., Dumas E.O., Zeuzem S., Shaw D., Hazzan R., et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus dasabuvir for 8 weeks in previously untreated patients with hepatitis C virus genotype 1b infection without cirrhosis (GARNET): a single-arm, open-label, Phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:494-500. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30071-7
  96. Zeng Q.L., Xu G.H., Zhang J.Y., Li W., Zhang D.W., Li Z.Q., et al. Generic ledipasvir-sofosbuvir for patients with chronic hepatitis C: A real-life observational study. *J Hepatol.* 2017;66(6):1123-1129. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.01.025
  97. Abergel A., Metivier S., Samuel D., Jiang D., Kersey K., Pang P.S., et al. T. Ledipasvir plus sofosbuvir for 12 weeks in patients with hepatitis C genotype 4 infection. *Hepatology.* 2016;64(4):1049-56. DOI: 10.1002/hep.28706
  98. Гусев Д.А., Климова Е.А., Знойко О.О., Исаков В.А., Кропочев В.С., Жданов К.В. и соавт. Эффективность и безопасность 8-недельной терапии хронического гепатита С комбинацией препаратов, включающей ингибитор протеазы нарлапревир. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2020;9(3):41-48. [Gusev D.A., Klimova E.A., Znoyko O.O., Isakov V.A., Kroпочев V.S., Zhdanov K.V., et al. Efficacy and safety of 8-week combination therapy for chronic hepatitis C with protease inhibitor narlaprevir. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (3): 41-8. (In Russian.). DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-41-48
  99. Климова Е.А., Бурневич Э.З., Чуланов В.П., Гусев Д.А., Исаков В.А., Жданов К.В. и соавт. Нарлапревир, ритонавир и софосбувир у пациентов с хроническим гепатитом С, инфицированных генотипом 1 вируса, без цирроза печени. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2020;9(1):50-6. [Klimova E.A., Znoyko O.O., Chulanov V.P., Gusev D.A., Isakov V.A., Zhdanov K.V., et al. Narlaprevir, ritonavir, and sofosbuvir in non-cirrhotic chronic hepatitis C genotype 1 infected patients. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (1): 50-6 (in Russ.). DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-1-50-56
  100. Flamm S.L., Wyles D.L., Wang S., Mutimer D.J., Rockstroh J.K., Horsmans Y.J., et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotype 3: an integrated Phase 2/3 analysis. *Hepatology.* 2017;66 (Suppl.):35A.
  101. Krishnan P., Schnell G., Tripathi R., Ng T., Reisch T., Beyer J., et al. Pooled resistance analysis in HCV genotype 1-6-infected patients treated with glecaprevir/pibrentasvir in phase 2 and 3 clinical trials. *J Hepatol.* 2017;66(Suppl. 1):500. DOI: 10.1128/AAC.01249-18
  102. Wei L., Wang G., Alami N.N., Xie W., Heo J., Xie Q., et al. Glecaprevir/pibrentasvir to treat chronic hepatitis C virus infection in Asia: two multicentre, phase 3 studies – a randomised, double-blind study (VOYAGE-1) and an open-label, single-arm study (VOYAGE-2). *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:839-49. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30086-8
  103. Lampertico P., Mauss S., Persico M., Barclay S.T., Marx S., Lohmann K., et al. Real-World Clinical Practice Use of 8-Week Glecaprevir/Pibrentasvir in Treatment-Naive Patients with Compensated Cirrhosis. *Adv Ther.* 2020;37(9):4033-42. DOI: 10.1007/s12325-020-01449-0
  104. Poordad F., Schiff E.R., Vierling J.M., Landis C., Fontana R.J., Yang R., et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology.* 2016;63:1493-1505. DOI: 10.1002/hep.28446
  105. Nelson D.R., Cooper J.N., Lalezari J.P., Lawitz E., Pockros P.J., Gitlin N., et al. All-Oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 Phase 3 Study. *Hepatology.* 2015;61:1127-1135. DOI: 10.1002/hep.27726
  106. Cheng P.N., Chiu Y.C., Chien S.C., Chiu H.C. Real-world effectiveness and safety of sofosbuvir plus daclatasvir with or without ribavirin for genotype 2 chronic hepatitis C in Taiwan. *J Form Med Ass.* 2019;118(5):907-13. DOI:10.1016/j.jfma.2018.09.016
  107. Loo N., Lawitz E., Alkhouri N., Wells J., Landaverde C., Coste A., et al. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir +/- ribavirin in real world hepatitis C patients. *World J Gastroenterol.* 2019;25(18):2229-39. DOI: 10.3748/wjg.v25.i18.2229
  108. Charlton M., Everson G.T., Flamm S.L., Kumar P., Landis C., Brown Jr R.S., et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in

- patients with advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2015;149:649–59. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.010
109. Papudesu C., Kottitilil S., Bagchi S. Elbasvir/grazoprevir for treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Int*. 2017;11(2):152–60. DOI: 10.1007/s12072-016-9761-2
  110. Asselah T., Reesink H., Gerstoft J., Ledinghen V.D., Pockros P.J., Robertson M., et al. Efficacy of Elbasvir and Grazoprevir in Participants with Hepatitis C Virus Genotype 4 Infection: A Pooled Analysis. *Liver Int*. 2018;38(9):1583–91. DOI: 10.1111/liv.13727
  111. Bell A.M., Wagner J.L., Barber K.E., Stover K.R. Elbasvir/Grazoprevir: A Review of the Latest Agent in the Fight against Hepatitis C. *Int J Hepatol*. 2016;2016:3852126. DOI: 10.1155/2016/3852126
  112. Wedemeyer H., Craxi A., Zuckerman E., Dieterich D., Flisiak R., Roberts S.K., et al. Real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir±dasabuvir±ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: a meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2017;24:936–943. DOI: 10.1111/jvh.12722
  113. Welzel T.M., Isakov V., Trinh R., Streinu-Cercel A., Dufour J.F., Marinho R.T., et al. Efficacy and safety of ombitasvir, paritaprevir/ritonavir and dasabuvir without ribavirin in patients with HCV genotype 1b with or without compensated cirrhosis: pooled analysis across 5 clinical trials. *J Hepatol*. 2016;64:824.
  114. Gupta N., Mbituyumuremyi A., Kabahizi J., Ntaganda F., Muvunyi C.M., Shumbusho F., et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in Rwanda with ledipasvir-sofosbuvir (SHARED): a single-arm trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:119–126. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30382-0
  115. Zeng Q.L., Xu G.H., Zhang J.Y., Li W., Zhang D.W., Li Z.Q., et al. Generic ledipasvir-sofosbuvir for patients with chronic hepatitis C: a real-life observational study. *J Hepatol*. 2017;66:1123–1129. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.01.025
  116. Manns M., Samuel D., Gane E.J., Mutimer D., McCaughan G., Buti M., et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:685–97. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00052-9
  117. Charlton M., Everson G.T., Flamm S.L., Kumar P., Landis C., Brown Jr R.S., et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2015;149:649–59. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.010
  118. Afdhal N., Zeuzem S., Kwo P., Chojkier M., Gitlin N., Puoti M., et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1889–98. DOI: 10.1056/NEJMoa1402454
  119. Gane E.J., Hyland R.H., An D., Svarovskaia E., Pang P.S., Brainard D., et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1454–1461.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.063
  120. Bugisch P., Wursthorn K., Stoehr A., Atanasov P.K., Supiot R., Lee J., et al. Real-world effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir and ledipasvir/sofosbuvir hepatitis C treatment in a single centre in Germany. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214795. DOI: 10.1371/journal.pone.0214795
  121. Shiha G., Esmat G., Hassany M., Soliman R., Elbasiony M., Fouad R., et al. Ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin for 8 or 12 weeks for the treatment of HCV genotype 4 infection: results from a randomised phase III study in Egypt. *Gut*. 2019;68(4):721–28. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315906
  122. Abergel A., Metivier S., Samuel D., Jiang D., Kersey K., Pang P.S., et al. Ledipasvir plus sofosbuvir for 12 weeks in patients with hepatitis C genotype 4 infection. *Hepatol*. 2016;64(4):1049–56. DOI: 10.1002/hep.28706
  123. Lionetti R., Piccolo P., Lenci I., Siciliano M., Visco-Comandini U., Santis A.D., et al. Daclatasvir, sofosbuvir with or without ribavirin for 24 weeks in hepatitis C genotype 3 cirrhosis: A real-life study. *Annals of Hepatology*. 2019;18(3):434–38. DOI: 10.1016/j.aohep.2018.09.005
  124. Omar H., Akel W.E., Elbaz T., Kassas M.E., Elsaed K., Shazly H.E., et al. Generic daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, in treatment of chronic hepatitis C: real-world results from 18 378 patients in Egypt. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(3):421–31. DOI: 10.1111/apt.14428
  125. Feld J.J., Moreno C., Trinh R., Tam E., Bourgeois S., Horsmans Y., et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol*. 2016;64(2):301–07. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.10.005
  126. Sulkowski M.S., Gardiner D.F., Rodriguez-Torres M., Reddy K.R., Hassanein T., Jacobson I., et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014;370:211–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1306218
  127. Leroy V., Angus P., Bronowicki J.P., Dore G.J., Hezode C., Pianko S., et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology*. 2016;63:1430–41. DOI: 10.1002/hep.28473
  128. Terrault N.A., Pawlotsky J.M., McHutchison J., Anderson F., Krajden M., Gordon S., et al. Clinical utility of viral load measurements in individuals with chronic hepatitis C infection on antiviral therapy. *J Viral Hepat*. 2005;12:465–72. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2005.00615.x
  129. Pradat P., Virlogeux V., Gagnieu M.C., Zoulim F., Bailly F. Ribavirin at the era of novel direct antiviral agents for the treatment of hepatitis c virus infection: relevance of pharmacological monitoring. *Adv Hepatol*. 2014; Article ID 493087. DOI:10.1155/2014/493087
  130. Abenavoli L., Mazza M., Almasio P.L. The optimal dose of ribavirin for chronic hepatitis C: From literature evidence to clinical practice. *Hepat Mon*. 2011;11(4):240–46
  131. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R., Smith C., Marinos G., Goncalves Jr F.L., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975–82. DOI: 10.1056/NEJMoa020047
  132. Hadziyannis S.J., Sette J.H., Morgan T.R., Balan V., Diago M., Marcellin P., et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004;140:346–55. DOI: 10.7326/0003-4819-140-5-200403020-00010
  133. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C., Rustgi V.K., Shiffman M., Reindollar R., et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:958–65. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06102-5
  134. Fried M.W. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*. 2002;36(Suppl. 1):S237–S244. DOI: 10.1053/jhep.2002.36810
  135. Dore G.J., Feld J.J., Thompson A., Martinello M., Muir A.J., Agarwal K., et al. Simplified monitoring for hepatitis C virus treatment with glecaprevir plus pibrentasvir, a randomised non-inferiority trial. *J Hepatol*. 2020;72(3):431–40. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.10.010
  136. Saifu H.N., Asch S.M., Goetz M.B., Smith J.P., Graber C.J., Schaberg D., et al. Evaluation of human immunodeficiency virus and hepatitis C telemedicine clinics. *Am J Manag Care*. 2012;18(4):207–12.
  137. Curry M.P., O’Leary J.G., Bzowej N., Muir A.J., Korenblat K.M., Fenkel J.M., et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015;373:2618–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1512614
  138. Gane E.J., Shiffman M.L., Etzkorn K., Morelli G., Stedman C.A.M., Davis M.N., et al. Sofosbuvir-velpa-

- tasvir with ribavirin for 24 weeks in hepatitis C virus patients previously treated with a direct-acting antiviral regimen. *Hepatology*. 2017;66(4):1083–89. DOI: 10.1002/hep.29256
139. Bhamidimarri K.R., Satapathy S.K., Martin P. Hepatitis C Virus and Liver Transplantation. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017;13(4):214–20.
  140. Gee I., Alexander G. Liver transplantation for hepatitis C virus related liver disease. *Postgrad Med J*. 2005;81:765–71. DOI: 10.1136/pgmj.2005.034082
  141. Verna E.C., Brown R.S., Jr. Hepatitis C virus infection in liver transplant candidates and recipients. *Last updated: Apr 12, 2021* on <https://www.uptodate.com/>.
  142. Castellanos E.R., Seron P., Gisbert J.P., Cosp X.B. Endoscopic injection of cyanoacrylate glue versus other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD010180. DOI: 10.1002/14651858.CD010180.pub2
  143. Хубутия, М. Ш., Пинчук Т.П., Согрешилин С.С., Савельева С.Н., Чугунов А.О., Луцкы К.Н. Эндоскопическое лигирование в остром и профилактике кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012; 1:10–15. [Khubutia M. Sh., Pinchuk T.P., Sogreshilin S.S., Savelyeva S.N., Chuginov A.O., Lutsyk K.N. Endoscopic ligation in stopping and preventing bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology*. 2012; 1:10–15. (In Russ.)].
  144. Шишин К. В., Бакулин И.Г., Недолужко И.Ю., Курюшкина Н.А., Бабаян А.Ф. Лигирование варикозно расширенных вен пищевода как метод профилактики кровотечений портального генеза. *Фарматека*. 2016; 2:31–35. [Shishin K.V., Bakulin I.G., Nedoluzhko I.Yu., Kurushkina N.A., Babayan A.F. Ligation of esophageal varicose veins as a method for the prevention of bleeding of portal genesis. *Pharmateka*. 2016; 2:31–35. (In Russ.)].
  145. Fagioli S., Bruno R., Venon W.D., Schepis F., Vizzutti F., Toniutto P., et al. AISF TIPS Special Conference. Consensus conference on TIPS management: Techniques, indications, contraindications. *Dig Liver Dis*. 2017;49(2):121–37. DOI: 10.1016/j.dld.2016.10.011
  146. Khan S., Tudur Smith C., Williamson P., Sutton R. Portosystemic shunts versus endoscopic therapy for variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2006(4):CD000553. DOI: 10.1002/14651858.CD000553.pub2
  147. Aithal G.P., Palaniyappan N., China L., Härmälä S., Macken L., Ryan J.M., et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*. 2021;70(1):9–29. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321790
  148. Negro F., Forton D., Craxi A., Sulkowski M.S., Feld J.J., Mams M.P. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2015;149:1345–60. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.035
  149. Mahale P., Engels E.A., Li R., Torres H.A., Hwang L.Y., Brown E.L., et al. The effect of sustained virological response on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Gut*. 2018;67:553–61. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-313983
  150. Negro F. Expanded benefits of curing the extrahepatic manifestations of HCV infection. *Gut*. 2018;67:1917–19. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316578
  151. Lacombe K., Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut*. 2012;61 Suppl 1:i47–58. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302062
  152. Qurishi N., Kreuzberg C., Luchters G., Effenberger W., Kupfer B., Sauerbruch T., et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet*. 2003;362(9397):1708–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14844-1
  153. Laiwathanapaisan R., Sirinawasatien A. Current treatment for hepatitis C virus/human immunodeficiency virus coinfection in adults. *World J Clin Cases*. 2021;9(18):4491–99. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i18.4491
  154. Townsend K.S., Osinusi A., Nelson A.K., Kohli A., Gross C., Polis M.A., et al. High efficacy of sofosbuvir/ledipasvir for the treatment of HCV genotype 1 in patients coinfecting with HIV on and off antiretroviral therapy: results from the NIAID ERADICATE trial. *Hepatology*. 2014;60:240A–241A.
  155. He X., Hopkins L., Everett G., Carter W.M., SchropDyde C., Abusaada K., et al. Safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir on hepatitis C eradication in hepatitis C virus/human immunodeficiency virus co-infected patients. *World J Hepatol*. 2017;9(30):1190–96. DOI: 10.4254/wjh.v9.i30.1190
  156. Wyles D.L., Sulkowski M.S., Eron J.J., Trinh R., Lalezari J., Slim J., et al. TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 coinfecting patients treated with ABT-450/r/ombitasvir, dasabuvir and ribavirin. *Hepatology*. 2014;60:1136A–37A.
  157. Rockstroh J.K., Nelson M., Katlama C., Lalezari J., Mal-lolas J., Bloch M., et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV*. 2015;2(8):e319–27. DOI: 10.1016/S2352-3018(15)00114-9
  158. Luetkemeyer A.F., McDonald C., Ramgopal M., Novello S., Bhone R., Ackerman P. 12 Weeks of Daclatasvir in Combination With Sofosbuvir for HIV-HCV Coinfection (ALLY-2 Study): Efficacy and Safety by HIV Combination Antiretroviral Regimens. *Clin Infect Dis*. 2016 Jun 15;62(12):1489–96. DOI: 10.1093/cid/ciw163
  159. Konstantinou D., Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):221–8.
  160. Donato F., Boffetta P., Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 1998;75(3):347–54. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19980130)75:3<347::aid-ijc4>3.0.co;2-2
  161. De Monte A., Courjon J., Anty R., Cua E., Naqvi A., Mondain V., et al. Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. *J Clin Virol*. 2016;78:27–30. DOI: 10.1016/j.jcv.2016.02.026
  162. Wang C., Ji D., Chen J., Shao Q., Li B., Liu J., et al. Hepatitis due to reactivation of hepatitis B virus in endemic areas among patients with hepatitis C treated with direct-acting antiviral agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:132–36. DOI: 10.1016/j.jcv.2016.02.026
  163. Mücke M.M., Backus L.I., Mücke V.T., Coppola N., Preda C.M., Yeh M.-L., et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(3):172–80. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30002-5
  164. Shih Y.F., Liu C.J. Hepatitis c virus and hepatitis B virus co-infection. *Viruses*. 2020;12(7):741. DOI: 10.3390/v12070741
  165. Calvaruso V., Ferraro D., Licata A., Bavetta M.G., Petta S., Bronte F., et al. HBV reactivation in patients with HCV/HBV cirrhosis on treatment with direct-acting antivirals. *J Viral Hepat*. 2018;25:72–79. DOI:10.1111/jvh.12754
  166. Belperio P.S., Shahoumian T.A., Mole L.A., Backus L.I. Evaluation of hepatitis B reactivation among 62,920 veterans treated with oral hepatitis C antivirals. *Hepatology*. 2017;66(1):27–36. DOI: 10.1002/hep.29135
  167. Pockros P.J., Reddy K.R., Mantry P.S., Cohen E., Bennett M., Sulkowski M.S., et al. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology*. 2016;150:1590–98. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.078
  168. Roth D., Nelson D.R., Bruchfeld A., Liapakis A., Silva M., Monsour Jr. H., et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase

- 3 study. *Lancet*. 2015;386(10003):1537–45. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00349-9
169. Bruchfeld A., Roth D., Martin P., Nelson D.R., Pol S., Londono M.C., et al. Elbasvir plus grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and stage 4–5 chronic kidney disease: clinical, virological, and health-related quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:585–94. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30116-4
170. Kramer J.R., Puenpatom A., Erickson K., Cao Y., Smith D.L., El-Serag H.B., et al. Effectiveness of elbasvir/grazoprevir in patients with chronic hepatitis C and chronic kidney disease: results from the Veterans Affairs system. *Hepatology*. 2017;66:597A. DOI: 10.1016/j.antiviral.2019.104698
171. Lampertico P., Carrión J.A., Curry M., Turne J., Cornberg M., Negro F., et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *J Hepatol*. 2020;72(6):1112–21. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.01.025
172. Gane E., Lawitz E., Pugatch D., Papatheodoridis G., Brau N., Brown A., et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med*. 2017;377:1448–55. DOI: 10.1056/NEJMoa1704053
173. Pol S., Pockros P., Pugatch D., Brau N., Landis C., Elkhashab M., et al. Safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic hepatitis C virus infection genotype 1-6 and chronic kidney disease: an integrated analysis. *J Hepatol*. 2017;66(Suppl. 1):S738. DOI: 10.1016/S0168-8278(17)31967-0
174. Lawitz E., Landis C.S., Flamm S.L., Bonacini M., Ortiz-Lasanta G., Huang J., et al. Sofosbuvir plus ribavirin and sofosbuvir plus ledipasvir in patients with genotype 1 or 3 hepatitis C virus and severe renal impairment: a multicentre, phase 2b, non-randomised, open-label study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(10):918–26. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30417-0
175. Borgia S.M., Dearden J., Yoshida E.M., Shafran S.D., Brown A., Ben-Ari Z., et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in hepatitis C virus-infected patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *J Hepatol*. 2019;71:660–65. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.05.028
176. Cox-North P., Hawkins K.L., Rossiter S.T., Hawley M.N., Bhattacharya R., Landis C.S. Sofosbuvir-based regimens for the treatment of chronic hepatitis C in severe renal dysfunction. *Hepatal Commun*. 2017;1:248–55. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.05.028
177. Poustchi H., Jabbari S.M., Merat S., Sharifi A.H., Shayesteh A.A., Shayesteh E., et al. The combination of sofosbuvir and daclatasvir is effective and safe in treating patients with hepatitis C and severe renal impairment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(9):1590–94. DOI: 10.1111/jgh.14994
178. Li M., Chen J., Fang Z., Li Y., Lin Q. Sofosbuvir-based regimen is safe and effective for hepatitis C infected patients with stage 4-5 chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Virology*. 2019;16(1):34. DOI: 10.1186/s12985-019-1140-x
179. Gane E., Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation*. 2002;74(4):427–37. DOI: 10.1097/00007890-200208270-00001
180. Perricone G., Duvoux C., Berenguer M., Cortesi P.A., Vinaixa C., Facchetti R., et al. Delisting HCV-infected liver transplant candidates who improved after viral eradication: outcome 2 years after delisting. *Liver Int*. 2018;38:2170–77. DOI: 10.1111/liv.13878
181. Pascasio J.M., Vinaixa C., Ferrer M.T., Colmenero J., Rubin A., Castells L., et al. Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation. *J Hepatol*. 2017;67:1168–76. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.08.008
182. El-Sherif O., Jiang Z.G., Tapper E.B., Huang K.C., Zhong A., Osinusi A., et al. Baseline factors associated with improvements in decompensated cirrhosis after direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2018;154:2111–21. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.03.022
183. Коробка В.Л., Пак Е.С., Пасечников В.Д., Кострыкин М.Ю. Развитие рекомпенсации у больных HCV-ассоциированным декомпенсированным циррозом печени после терапии современными препаратами прямого противовирусного действия. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;8(4):11–21. [Korobka V.L., Pak E.S., Pasechnikov V.D., Kostykin M.Yu. Compensation of HCV-associated decompensated cirrhosis treated with modern direct-acting antiviral agents. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2019;8(4):11–21. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/dokgastro2019804-05111
184. Cortesi P.A., Belli L.S., Facchetti R., Mazzarelli C., Perricone G., Nicola S.D., et al. The optimal timing of hepatitis C therapy in liver transplant-eligible patients: Cost-effectiveness analysis of new opportunities. *J Viral Hepat*. 2018;25(7):791–801. DOI: 10.1111/jvh.12877
185. Chhatwal J., Samur S., Kues B., Ayer T., Roberts M.S., Kanwal F., et al. Optimal timing of hepatitis C treatment for patients on the liver transplant waiting list. *Hepatology*. 2017;65(3):777–88. doi: 10.1002/hep.28926
186. Berenguer M., Palau A., Aguilera V., Rayón J.M., Juan F.S., Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(3):679–87. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.02126.x
187. Picciotto F.P., Tritto G., Lanza A.G., Addario L., De Luca M., Di Costanzo G.G., et al. Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *J Hepatol*. 2007;46:459–65. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.10.017
188. Conte D., Fraquelli M., Prati D., Colucci A., Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology*. 2000;31(3):751–55. DOI: 10.1002/hep.510310328
189. Gervais A., Bacq Y., Bernuau J., Martinot M., Auperin A., Boyer N., et al. Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2000;32(2):293–99. DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80075-6
190. Jhaveri R., Hashem M., El-Kamary S.S., Saleh D.A., Sharaf S.A., El-Mougy F., et al. Hepatitis C virus (HCV) vertical transmission in 12-month-old infants born to HCV-infected women and assessment of maternal risk factors. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(2):89. DOI: 10.1093/ofid/ofv089
191. Shebl F.M., El-Kamary S.S., Saleh D.A., Abdel-Hamid M., Mikhail N., Allam A., et al. Prospective cohort study of mother-to-infant infection and clearance of hepatitis C in rural Egyptian villages. *J Med Virol*. 2009;81(6):1024–31. DOI: 10.1002/jmv.21480
192. Puljic A., Salati J., Doss A., Caughey A.B. Outcomes of pregnancies complicated by liver cirrhosis, portal hypertension, or esophageal varices. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(3):506–509. DOI: 10.3109/14767058.2015.1009438
193. Tan J., Surti B., Saab S. Pregnancy and cirrhosis. *Liver Transpl*. 2008;14(8):1081–91. DOI: 10.1002/lt.21572
194. Ragusa R., Corsaro L.S., Frazzetto E., Bertino E., Belia M.A., Bertino G. Hepatitis C Virus Infection in Children and Pregnant Women: An Updated Review of the Literature on Screening and Treatments. *AJP Rep*. 2020;10(1):e121–27. DOI: 10.1053/s-0040-1709185
195. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С» (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 22 октября 2013 г. № 58). [Sanitary and epidemiological rules SP 3.1.3112-13 "Prevention of viral hepatitis C" (approved by the Decree of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on October 22, 2013 № 58). (In Russ.)].
196. Chappell C.A., Scarsi K.K., Kirby B.J., Suri V., Gaggar A., Bogen D.L., et al. Ledipasvir plus sofosbuvir in pregnant women with hepatitis C virus infection: a phase 1 pharmacokinetic study. *Lancet Microbe*. 2020;1(5):e200-208. DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30062-8

197. *Yattoo G.N.* Treatment of chronic hepatitis C with ledipasvir/sofosbuvir combination during pregnancy [Abstract]. *Hepatol Int.* 2018;12(2):292–93.
198. *Sinclair S.M., Jones J.K., Miller R.K., Greene M.F., Kwo P.Y., Maddrey W.C.* The Ribavirin Pregnancy Registry: An Interim Analysis of Potential Teratogenicity at the Mid-Point of Enrollment. *Drug Saf.* 2017;40(12):1205–18. DOI: 10.1007/s40264-017-0566-6
199. *Spera A.M., Eldin T.K., Tosone G., Orlando R.* Antiviral therapy for hepatitis C: Has anything changed for pregnant/lactating women? *World J Hepatol.* 2016;8(12):557–65. DOI: 10.4254/wjh.v8.i12.557
200. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC).* Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR Recomm Rep.* 1998;47(RR-19):1–39.
201. *Resti M., Azzari C., Mannelli F., Moriondo M., Novembre E., de Martino M., et al.* Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany study group on hepatitis C virus infection. *BMJ.* 1998;317(7156):437–41. DOI: 10.1136/bmj.317.7156.437
202. *Rowe I.A., Parker R., Armstrong M.J., Houlihan D.D., Mutimer D.J.* Hepatitis A virus vaccination in persons with hepatitis C virus infection: consequences of quality measure implementation. *Hepatology.* 2012;56(2):501–6. DOI: 10.1002/hep.25683
203. *Liu J., Wu H., Chen H.* Immune response to hepatitis B vaccine in patients with chronic hepatitis C infection: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Res.* 2018;48(2):119–26. DOI: 10.1111/hepr.13008
204. *Kramer J.R., Hachem C.Y., Kanwal F., Mei M., El-Serag H.B.* Meeting vaccination quality measures for hepatitis A and B virus in patients with chronic hepatitis C infection. *Hepatology.* 2011; 53(1):42–52. DOI: 10.1002/hep.24024
205. *Kramer J.R., Hachem C.Y., Kanwal F., Mei M., El-Serag H.B.* Meeting vaccination quality measures for hepatitis A and B virus in patients with chronic hepatitis C infection. *Hepatology.* 2011;53(1):42–52. DOI: 10.1002/hep.24024
206. *Gao X., Cui Q., Shi X., Su J., Peng Z., Chen X., et al.* Prevalence and trend of hepatitis C virus infection among blood donors in Chinese mainland: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2011;11:88. DOI: 10.1186/1471-2334-11-88
207. *Pozzetto B., Memmi M., Garraud O., Roblin X., Berthelot P.* Health care-associated hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(46):17265–78. DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17265
208. *Thursz M., Fontanet A.* HCV transmission in industrialized countries and resource-constrained areas. *Gastroenterol. Hepatol.* 2014;11:28–35. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.17
209. *Heffernan A., Cooke G.S., Nayagam S., Thursz M., Hallett T.B.* Scaling up prevention and treatment towards the elimination of hepatitis C: a global mathematical model. *Lancet.* 2019;393(10178):1319–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32277-3

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Предлагаемые рекомендации имеют своей целью довести до практических врачей современные представления об этиологии и патогенезе ХВГС, а также ознакомить их с применяющимся в настоящее время алгоритмами ее диагностики и лечения.

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-инфекционисты;
2. Врачи-гастроэнтерологи;
3. Врачи общей практики (семейные врачи);
4. Врачи-терапевты.

**Таблица П1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

**Table P1.** Level of Evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)

УДД Level	Расшифровка Meaning
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа Data derived from meta-analyses or systematic reviews or from (multiple) randomized trials with high quality
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа Individual reference control studies or separate randomized clinical trials and systematic reviews of studies of any design, with the exception of randomized clinical trials, using meta-analysis
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования Studies without sequential control by the reference method or studies with a reference method that is not independent of the method under study or non-randomized comparative studies, including cohort studies
4	Не сравнительные исследования, описание клинического случая Non-comparative studies, description of the clinical case
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов There is only a justification for the mechanism of action or the opinion of experts

**Таблица П2.** Уровни достоверности доказательств с указанием использованной классификации уровней достоверности доказательств (УДД)

**Table P2.** Level of evidence indicating the classification of evidence

УДД Level	Расшифровка Meaning
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа Systematic review of randomized clinical trials using meta-analysis
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа Individual randomized clinical trials and systematic reviews of studies of any design, with the exception of randomized clinical trials, using meta-analysis
3	Не рандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования Non-randomized comparative studies, including cohort studies
4	Не сравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай – контроль» Non-comparative studies, description of a clinical case or a series of cases, case-control study
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение эксперта There is only a justification for the mechanism of action of the intervention (preclinical studies) or expert opinion

**Таблица П3.** Уровни убедительности рекомендаций (УУР) с указанием использованной классификации уровней убедительности рекомендаций

**Table P3.** Grade of Recommendations

УУР Level	Расшифровка Meaning
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) Strong recommendation (all outcomes considered are important, all studies are of high or satisfactory methodological quality, their conclusions on outcomes of interest are consistent)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) Conditional recommendation (not all outcomes considered are important, not all studies are of high or satisfactory methodological quality, and/or their conclusions on outcomes of interest are not consistent)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества) (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) Weak recommendation (lack of evidence of good quality (all outcomes considered are unimportant, all studies have low methodological quality and their conclusions on outcomes of interest are not consistent)

### Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений и/или замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

## Приложение А3. Справочные материалы

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 31 января 2012 г. № 69н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослым больным при инфекционных заболеваниях»;

2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 02.06.2010 г. № 415н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля»;

3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»;

4. Приказ Минздрава России от 07.11.2012 г. « 685н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при хроническом вирусном гепатите С».

### Схемы противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С с учетом генотипа, опыта предшествующей терапии, наличия цирроза печени (названия лекарственных средств указаны в алфавитном порядке)

#### Пациентам, инфицированным ВГС ГТ 1

##### Схема 1

##### Велпатасвир + софосбувир\*\*

ВЕЛ+СОФ\*\* 1 таб. (100/400 мг) 1 р/д.

**12 недель** — для пациентов без ЦП или с компенсированным ЦП, в том числе ранее получавших лечение ПегИФН\*\* + РБВ\*\* ± СОФ\*\* и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A, и пациентов с рецидивом ХГС после трансплантации печени и солидных органов.

**24 недели** — с добавлением РБВ\*\* 1000 или 1200 мг при весе < 75 кг или ≥ 75 кг соответственно для пациентов без ЦП или с компенсированным ЦП печени, ранее получавшим лечение режимом, включающим препараты, ингибирующие NS5A, в том числе с рецидивом ХГС после трансплантации печени и солидных органов.

##### Схема 2

##### Глекапревир + пибрентасвир\*\*

ГЛЕ+ПИБ\*\* (100/40 мг) 3 таб. одновременно 1 р/д.

**8 недель** — для пациентов без ЦП или с ЦП, ранее не получавших лечение; для пациентов без ЦП, не ответивших на предыдущую терапию ПегИФН\*\* + РБВ\*\* ± СОФ\*\* или СОФ\*\* + РБВ\*\*;

**12 недель** — для пациентов с ЦП, не ответивших на предыдущую терапию ПегИФН\*\* + РБВ\*\* ± СОФ\*\* или СОФ\*\* + РБВ\*\*; для пациентов без ЦП или с ЦП с предшествующим опытом терапии препаратами, ингибирующими NS3/4A, без предшествующей терапии препаратами, ингибирующими NS5A; для пациентов с рецидивом ХГС после трансплантации печени или почки;

**16 недель** — для пациентов без ЦП или с ЦП с предшествующим опытом терапии препаратами, ингибирующими NS5A, без предшествующей терапии препаратами, ингибирующими NS3/4A, включая пациентов с рецидивом ХГС после трансплантации печени или почки.

##### Схема 3

##### Гразопревир + элбасвир\*\*

ГРА+ЭЛБ\*\* (100/50 мг) 1 таб. 1 р/д.

**8 недель** — для пациентов, ранее не получавших лечение, инфицированных субтипом 1b, без выраженного фиброза печени (F0–F2);

**12 недель** — для пациентов с субтипами 1a (с исходной концентрацией РНК ВГС менее 800 000 МЕ/мл) или 1b без ЦП или с компенсированным ЦП;

**16 недель** — с добавлением РБВ\*\* для пациентов, инфицированных субтипом 1a, при исходной концентрации РНК ВГС более 800 000 МЕ/мл и/или при наличии полиморфизма NS5A.

Продолжение схемы на стр.116

## Продолжение схемы

**Схема 4****Даклатасвир\*\* + нарлапревир\*\* + ритонавир\*\* 12 недель**

ДАК\*\* 1 таб. (60 мг) 1 р/д + НРВ\*\* 2 таб. (по 100 мг каждая) 1 р/д + р\*\* 2 таб. (по 50 мг каждая) 1 р/д.  
Для пациентов с субтипом 1b без ЦП без опыта ПВТ.

**Схема 5****Даклатасвир\*\* + софосбувир\*\* 12 недель**

ДАК\*\* 1 таб. (60 мг) 1 р/д + СОФ\*\* 1 таб. (400 мг) 1 р/д.

**12 недель** — для пациентов без ЦП и с компенсированным ЦП, как ранее не получавших лечение, так и с предшествующей неэффективностью терапии ПегИФН\*\* + РБВ\*\* и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A+/- СОФ\*\*;

**12 недель** — с добавлением РБВ\*\* 15 мг/кг/д для пациентов для пациентов с рецидивом инфекции после трансплантации печени.

**Схема 6****Дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир\*\***

ДСВ 1 таб. (250 мг) 2 р/д; ОБВ + ПТВ/р\*\* 2 табл. (по 12,5/75/50 мг) 1 р/д.

**8 недель** — для пациентов, ранее не получавших лечение, инфицированных субтипом 1b с фиброзом печени F0–F2;

**12 недель** — для пациентов, инфицированных субтипом 1b, не получавших лечение, с фиброзом печени F3–F4, а также для пациентов с опытом предыдущей терапии с включением ПегИФН\*\* с фиброзом F0–F4; для пациентов, инфицированных субтипом 1a без ЦП с добавлением РБВ\*\*;

**24 недели** — с добавлением РБВ\*\* для пациентов, инфицированных субтипом 1a, с ЦП (12-недельная терапия с добавлением РБВ\*\* может быть рассмотрена у этой категории пациентов с учетом опыта предшествующей терапии).

**Схема 7****Ледипасвир + софосбувир**

ЛЕД+СОФ 1 таб. (90/400 мг) 1 р/д.

**8 недель** — для пациентов без ЦП, ранее не получавших лечение;

**12 недель** — для пациентов без ЦП, ранее получавших лечение ПегИФН\*\* + РБВ\*\* ± СОФ\*\* и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A, в том числе с рецидивом ХГС после трансплантации печени и солидных органов;

**12 недель** — с добавлением РБВ\*\* 1000 мг при весе менее 75 кг или 1200 мг при весе не менее 75 кг; Для пациентов с компенсированным ЦП, ранее не получавших лечение или получавших лечение ПегИФН\*\* + РБВ\*\* ± СОФ\*\* и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A, в том числе с рецидивом ХГС после трансплантации печени и солидных органов;

**24 недели** — для пациентов с ЦП (в т.ч. после трансплантации — с добавлением РБВ\*\*), ранее не получавших лечение или получавших лечение ПегИФН\*\* + РБВ\*\* и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A, в том числе с рецидивом ХГС после трансплантации печени и солидных органов.

**Схема 8****Нарлапревир\*\* + ритонавир\*\* + софосбувир\*\***

НРВ\*\* 2 таб. (по 100 мг каждая) 1 р/д + р\*\* 2 таб. (по 50 мг каждая) 1 р/д + СОФ\*\* 1 таб. (400 мг) 1 р/д.

**#8 недель** — для пациентов со слабовыраженным фиброзом и ВН менее 1 000 000 МЕ/мл можно рассмотреть 8 недель (по решению врачебной комиссии).

**12 недель** — для пациентов без ЦП (F0–F3), не получавших ПВТ.

**Пациентам, инфицированным ВГС ГТ 2****Схема 1****Велпатасвир + софосбувир\*\***

ВЕЛ+СОФ\*\* 1 таб. (100/400 мг) 1 р/д.

**12 недель** — для пациентов без ЦП или с компенсированным ЦП, в том числе ранее получавших лечение ПегИФН\*\* + РБВ\*\* ± СОФ\*\* и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A, и пациентов с рецидивом ХГС после трансплантации печени и солидных органов.

**24 недели** — с добавлением РБВ\*\* 1000 или 1200 мг при весе < 75 кг или ≥ 75 кг соответственно для пациентов без ЦП или с компенсированным ЦП печени, ранее получавшим лечение режимом, включающим препараты, ингибирующие NS5A, в том числе с рецидивом ХГС после трансплантации печени и солидных органов.

**Схема 2****Глекапревир + пибренгасвир\*\***

ГЛЕ+ПИБ (100/40 мг) 3 таб. одновременно 1 р/д.

**8 недель** — для пациентов без ЦП или с ЦП, ранее не получавших лечение; для пациентов без ЦП, не ответивших на предыдущую терапию ПегИФН\*\* + РБВ\*\* ± СОФ\*\* или СОФ\*\* + РБВ\*\*;

**12 недель** — для пациентов с ЦП, не ответивших на предыдущую терапию ПегИФН\*\* + РБВ\*\* ± СОФ\*\* или СОФ\*\* + РБВ\*\*; для пациентов с рецидивом ХГС после трансплантации печени или почки.

**Схема 3****Даклатасвир\*\* + софосбувир\*\* 12 недель**

ДАК\*\* 1 таб. (60 мг) 1 р/д + СОФ\*\* 1 таб. (400 мг) 1 р/д.

**12 недель** — для пациентов без ЦП и с компенсированным ЦП, как ранее не получавших лечение, так и с предшествующей неэффективностью терапии ПегИФН\*\* + РБВ\*\* и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A, ± СОФ\*\*;

**12 недель — с добавлением РБВ\*\*** 15 мг/кг/д для пациентов для пациентов с рецидивом инфекции после трансплантации печени.

**Пациентам, инфицированным ВГС ГТ 3****Схема 1****Велпатасвир + софосбувир\*\***

ВЕЛ+СОФ\*\* 1 таб. (100/400 мг) 1 р/д.

**12 недель** — для пациентов без ЦП, в том числе ранее получавших лечение ПегИФН\*\* + РБВ\*\* ± СОФ\*\* и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A, и пациентов с рецидивом ХГС после трансплантации печени и солидных органов;

**24 недели — с добавлением РБВ\*\*** 1000 или 1200 мг при весе < 75 кг или ≥ 75 кг соответственно для пациентов без ЦП или с компенсированным ЦП печени, ранее получавших лечение режимом, включающим препараты, ингибирующие NS5A, в том числе с рецидивом ХГС после трансплантации печени и солидных органов.

**Схема 2****Глекапревир + пибренгасвир\*\***

ГЛЕ+ПИБ (100/40 мг) 3 таб. одновременно 1 р/д.

**8 недель** — для пациентов без ЦП или с ЦП, ранее не получавших лечение;

**16 недель** — для пациентов без ЦП или с ЦП, ранее получавших ПегИФН\*\* + РБВ\*\* ± СОФ\*\*, СОФ\*\* + РБВ\*\*; для пациентов с рецидивом ХГС после пересадки печени или почки.

**Схема 3****Гразопревир + элбасвир\*\* + софосбувир 12 недель**

ГРА+ЭЛБ\*\* (100/50 мг) 1 таб. 1 р/д + СОФ\*\* 1 таб. (400 мг) 1 р/д.

Для пациентов без ЦП и с компенсированным ЦП, ранее не получавших ПВТ.

**Схема 4****Даклатасвир\*\* + софосбувир\*\***

ДАК\*\* 1 таб. (60 мг) 1 р/д + СОФ\*\* 1 таб. (400 мг) 1 р/д.

**12 недель** — для пациентов без ЦП, как ранее не получавших лечение, так и с предшествующей неэффективностью терапии ПегИФН\*\* + РБВ\*\* и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A, ± СОФ\*\*;

**12 недель — с добавлением РБВ\*\*** 15 мг/кг/д

для пациентов для пациентов с рецидивом инфекции после трансплантации печени;

**24 недели — с добавлением РБВ\*\*** 15 мг/кг/д или без него

для пациентов с компенсированным циррозом как ранее не получавших лечение, так и с предшествующей неэффективностью терапии ПегИФН\*\* + РБВ\*\* ± СОФ\*\* и/или препаратов, ингибирующих NS3/4A.

Продолжение схемы на стр. 118

## Продолжение схемы

**Схема 5****Ледипасвир + софосбувир + рибавирин\*\* 24 недели**

ЛЕД+СОФ 1 таб. (90/400 мг) 1 р/д + РБВ\*\* 1000 или 1200 мг при весе < 75 кг или ≥ 75 кг соответственно.

Для пациентов с компенсированным ЦП и/или ранее получавших лечение ПегИФН\*\* + РБВ\*\* ± СОФ\*\* и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A.

**Пациентам, инфицированным ВГС ГТ 4****Схема 1****Велпатасвир + софосбувир\*\***

ВЕЛ+СОФ\*\* 1 таб. (100/400 мг) 1 р/д.

**12 недель** — для пациентов без ЦП или с компенсированным ЦП, в том числе ранее получавших лечение ПегИФН\*\* + РБВ\*\* ± СОФ\*\* и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A, и пациентов с рецидивом ХГС после трансплантации печени и солидных органов;

**24 недели** — с добавлением РБВ\*\* 1000 или 1200 мг при весе < 75 кг или ≥ 75 кг соответственно для пациентов без ЦП или с компенсированным ЦП печени, ранее получавших лечение режимом, включающим препараты, ингибирующие NS5A, в том числе с рецидивом ХГС после трансплантации печени и солидных органов.

**Схема 2****Глекапревир + пибрентасвир\*\***

ГЛЕ+ПИБ\*\* (100/40 мг) 3 таб. одновременно 1 р/д.

**8 недель** — для пациентов без ЦП или с ЦП, ранее не получавших лечение; для пациентов без ЦП, не ответивших на предыдущую терапию ПегИФН\*\* + РБВ\*\* ± СОФ\*\* или СОФ\*\* + РБВ\*\*;

**12 недель** — для пациентов с ЦП, не ответивших на предыдущую терапию ПегИФН\*\* + РБВ\*\* ± СОФ\*\* или СОФ\*\* + РБВ\*\*;

**Схема 3****Гразопревир + элбасвир\*\***

ГРА+ЭЛБ\*\* (100/50 мг) 1 таб. 1 р/д.

**12 недель** — для пациентов с исходной концентрацией РНК ВГС менее 800 000 МЕ/мл.

**16 недель** — в комбинации с РБВ\*\*, для пациентов, инфицированных субтипом 4, при исходной концентрации РНК ВГС более 800 000 МЕ/мл.

**Схема 4****Даклатасвир\*\* + софосбувир\*\***

ДАК\*\* 1 таб. (60 мг) 1 р/д + СОФ\*\* 1 таб. (400 мг) 1 р/д.

**12 недель** — для пациентов без ЦП и с компенсированным ЦП, как ранее не получавших лечение, так и с предшествующей неэффективностью терапии ПегИФН\*\* + РБВ\*\* и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A, ± СОФ\*\*;

**12 недель** — с добавлением РБВ\*\* 15 мг/кг/д для пациентов с рецидивом инфекции после трансплантации печени.

**Схема 5****Ледипасвир + софосбувир**

ЛЕД+СОФ 1 таб. (90/400 мг) 1 р/д.

**12 недель** — для пациентов без ЦП, в том числе ранее получавших лечение ПегИФН\*\* + РБВ\*\* и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A;

**12 недель** — с добавлением РБВ\*\* 1000 мг при весе менее 75 кг или 1200 мг при весе не менее 75 кг; Для пациентов с компенсированным ЦП, ранее получавших лечение и ранее не получавших лечение ПегИФН\*\* + РБВ\*\* ± СОФ\*\* и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A;

**24 недели** — для пациентов с компенсированным ЦП, ранее не получавших лечение или ранее получавших лечение ПегИФН\*\* + РБВ\*\* ± СОФ\*\* и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A

**Пациентам с декомпенсированным ЦП****Схема 1 (все ГТ)****Велпатасвир + софосбувир\*\* + рибавирин\*\* 12 недель**

ВЕЛ+СОФ\*\* 1 таб. (100/400 мг) 1 р/д + РБВ\*\* 1000 или 1200 мг при весе < 75 кг или ≥ 75 кг соответственно.

Для пациентов с декомпенсированным ЦП (класс В или С), в том числе у пациентов с предшествующей неудачей ПегИФН\*\* + РБВ\*\* ± СОФ\*\* и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A, и пациентов с рецидивом ХГС после пересадки печени и солидных органов. Для пациентов с ЦП класса С по классификации Child – Pugh до трансплантации следует начинать с начальной дозы РБВ\*\* 600 мг, которую можно титровать до максимума в 1000/1200 мг (1000 мг для пациентов весом < 75 кг и 1200 мг для пациентов весом ≥ 75 кг) при хорошей переносимости.

Для пациентов с опытом лечения препаратами, ингибирующими NS5A, длительность лечения следует увеличить до 24 недель.

**Схема 2 (для ГТ 1, 2, 3, 4)****Даклатасвир\*\* + софосбувир\*\* + рибавирин\*\***

ДАК\*\* 1 таб. (60 мг) 1 р/д + СОФ\*\* 1 таб. (400 мг) 1 р/д + РБВ\*\* 15 мг/кг/д.

**12 недель** – для пациентов с циррозом класса В по Child – Pugh как ранее не получавших лечение, так и с предшествующей неэффективностью терапии ПегИФН\*\* + РБВ\*\* ± СОФ\*\* и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A;

**24 недели** – для пациентов с циррозом класса С по Child – Pugh, как ранее не получавших лечение, так и с предшествующей неэффективностью терапии ПегИФН\*\* + РБВ\*\* ± СОФ\*\* и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A. Для пациентов с непереносимостью РБВ\*\* может рассматриваться режим без РБВ\*\*.

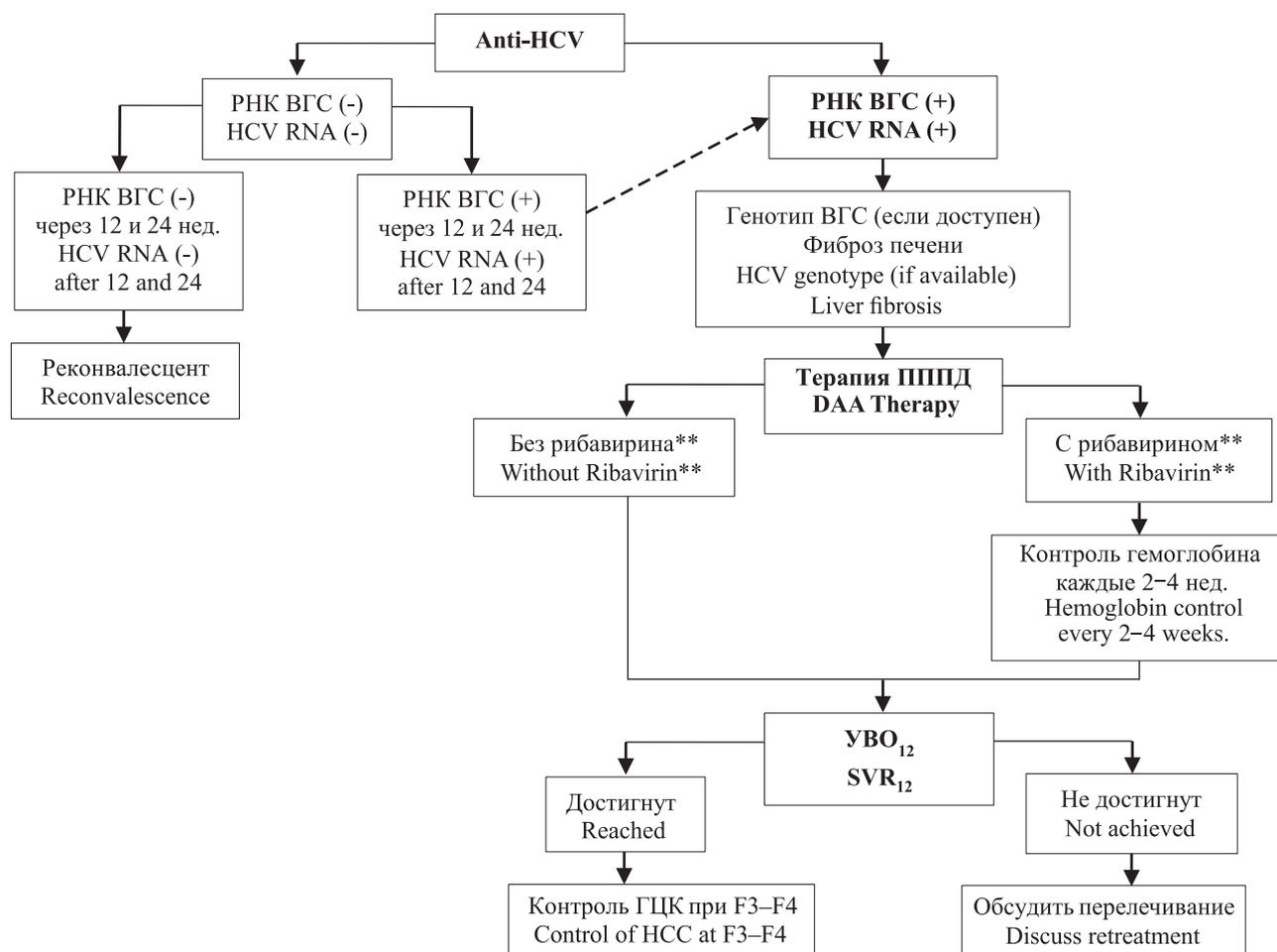
**Схема 3 (для ГТ 1,4–6)****Ледипасвир + софосбувир + рибавирин\*\* 12 недель**

ЛЕД+СОФ 1 таб. (90/400 мг) 1 р/д + РБВ\*\* 1000 или 1200 мг при весе < 75 кг или ≥ 75 кг соответственно.

Для пациентов с декомпенсированным ЦП, ранее получавших лечение и ранее не получавших лечение ПегИФН\*\* + РБВ\*\* ± СОФ\*\* и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A. Для пациентов с ЦП класса С по классификации Child – Pugh до трансплантации следует начинать с начальной дозы РБВ\*\* 600 мг, которую можно титровать до максимума в 1000/1200 мг (1000 мг для пациентов весом < 75 кг и 1200 мг для пациентов весом ≥ 75 кг) при хорошей переносимости.

Если наблюдается непереносимость РБВ\*\*, можно рассмотреть применение ЛЕД+СОФ без РБВ\*\* в течение 24 недель.

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача Диагностика, лечение ХВГС



## Приложение В. Информация для пациента

Уважаемый пациент! У Вас гепатит С. Современными лекарствами возможно полностью излечиться от данного заболевания. Это позволит не допустить развитие таких осложнений, как цирроз и рак печени. Обычно болезнь протекает без симптомов и выявляется при случайном обследовании. Однако это не значит, что ее не следует лечить. Объем терапии определит Ваш лечащий врач. Он / Она же определит перечень необходимых исследований и их периодичность. Вам не следует самостоятельно отменять или заменять препараты, даже если Вы чувствуете себя лучше или считаете себя здоровым человеком. По всем появляющимся вопросам обращайтесь к лечащему врачу.

## Приложение Г. Шкалы оценки, приведенные в клинических рекомендациях Приложение Г1. Оценка степени тяжести цирроза печени по шкале Child – Pugh

Название на русском языке: Оценка степени тяжести цирроза печени по шкале Child – Pugh  
Источник: Durand F., Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child–Pugh versus MELD. Journal of hepatology. 2005;42(1):S100–7.

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка степени тяжести цирроза печени

Оцениваемые параметры Parameter	Число баллов в зависимости от значения параметра Numerical Score		
	1 балл 1 point	2 балла 2 points	3 балла 3 points
Асцит Ascites	Отсутствует None	Мягкий (легко поддается лечению) Slight (easy to treat)	Напряженный (плохо контролируемый) Severe (poorly controlled)
Общий билирубин, мкмоль/л (мг/дл) Total bilirubin, umol/L (mg/dL)	< 34 (< 2)	34–50 (2–3)	> 50 (> 3)
Альбумин крови, г/л Albumin, mg/l	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Печеночная энцефалопатия Hepatic encephalopathy	Отсутствует None	I–II ст. (легкая, терапевтически контролируемая) Slight/moderate	III–IV ст. (тяжелая, плохо контролируемая) Moderate/severe
ПТИ, % или ПТВ, сек или МНО	> 60 или 1–4 или < 1,70	40–60 или 4–6 или 1,71–2,20	< 40 или > 6 или > 2,20
РТИ, % or PTV, sec or INR	> 60 or 1–4 or < 1.70	40–60 or 4–6 or 1.71 –2.20	< 40 or > 6 or > 2.20

**Ключ (интерпретация)**

Баллы выставляются в зависимости от значения каждого из параметров от 1 до 3, после чего суммируются. Оценка выживаемости больных ЦП в зависимости от полученных баллов:

Класс по Чайлду – Пью Child – Pugh Class	Баллы Points	Годичная выживаемость, % 1-year survival rate, %	Двухлетняя выживаемость, % 2-years survival rate, %
A	5–6	100	85
B	7–9	81	57
C	10–15	45	35

**Приложение Г2. Расчет индекса фиброза APRI**

Название: Расчет индекса фиброза APRI

Источник: Yen Y.H., et al. APRI and FIB-4 in the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients stratified by AST level. PloS one. 2018;13(6):e0199760.

Тип: индекс

Содержание: Расчетная формула:

$APRI = (AST/VGH \text{ AST}) \times 100 / \text{тромбоциты} (10^9/л)$

AST – значение аспарагиновой аминотрансферазы пациента

VGH AST – верхняя граница нормы AST

Тромбоциты ( $10^9/л$ ) – число тромбоцитов пациента в 1 л крови

Ключ (интерпретация):

Значение APRI APRI Value	Вывод Conclusion	Шкала оценки Rating scale
>2,0	F4	METAVIR
$\geq 1,5$	F3–F4	METAVIR
0,5–1,5	Сомнительный результат Questionable result	
<0,5	F0–F2	METAVIR

## Приложение Г3. Расчет индекса фиброза FIB-4

Название: Расчет индекса фиброза FIB-4

Источник: Yen Y.H., et al. APRI and FIB-4 in the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients stratified by AST level. PloS one. 2018;13(6):e0199760.

Тип: индекс

Содержание: Расчетная формула:

**FIB-4 = Возраст (лет) × АСТ / тромбоциты (10<sup>9</sup>/л) × √АЛТ**

Возраст — возраст пациента (лет)

АСТ — значение аспарагиновой аминотрансферазы пациента

Тромбоциты (10<sup>9</sup>/л) — число тромбоцитов пациента в 1 л крови

√АЛТ — квадратный корень значения АЛТ пациента

Ключ (интерпретация):

Значение FIB-4 FIB-4 Value	Вывод Conclusion	Шкала оценки Rating scale
> 3,25	F3–F4	METAVIR
< 1,45	F0–F2	METAVIR
1,45–3,25	Сомнительный результат Questionable result	

## Приложение Г4. Стадии фиброза печени по шкале METAVIR

Название: Шкала METAVIR

Источник: Shiha G., Zalata K. Ishak versus METAVIR: terminology, convertibility and correlation with laboratory changes in chronic hepatitis C. Liver biopsy. 2011;10:155–70.

Тип: шкала

Содержание и ключ (интерпретация):

F0	Фиброз отсутствует No fibrosis
F1	Звездчатое расширение портальных трактов без образования септ Fibrosis expansion into some portal areas
F2	Расширение портальных трактов с единичными портопортальными септами Fibrosis expansion in most portal areas, with occasional portal-to-portal bridging
F3	Многочисленные портоцентральные септы без цирроза Fibrosis expansion of portal areas with marked bridging, including portal-to-portal and portal-to-central bridging
F4	Цирроз Cirrhosis

### Сведения об авторах

**Ивашкин Владимир Трофимович** — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

**Чуланов Владимир Петрович** — профессор, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе и инновационному развитию ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: chulanov\_v\_p\_1@staff.sechenov.ru;  
127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.

### Information about the authors

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Director of the Clinic for Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

**Vladimir P. Chulanov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Research and Innovative Development, National Medical Research Center for Phthiisopulmonology and Infectious Diseases.

Contact information: chulanov\_v\_p\_1@staff.sechenov.ru;  
127473, Moscow, Dostoevsky str., 4, building 2.

**Мамонова Нина Алексеевна** — гастроэнтеролог, гепатолог, терапевт ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: nina.mamonova@mail.ru; 127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.

**Маевская Марина Викторовна** — доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Контактная информация: mvmaevskaya@me.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

**Жаркова Мария Сергеевна** — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

**Тихонов Игорь Николаевич\*** — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, врач-гастроэнтеролог отделения гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Контактная информация: antihbs@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0532-9126>

**Богомолов Павел Олегович** — кандидат медицинских наук, руководитель отделения гепатологии ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского». Контактная информация: Bpo73@list.ru; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

**Волчкова Елена Васильевна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Контактная информация: volchkova\_e\_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

**Дмитриев Александр Сергеевич** — кандидат медицинских наук, врач-инфекционист, руководитель Центра эпидемически значимых инфекционных болезней ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний». Контактная информация: 127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.

**Зноико Ольга Олеговна** — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: olgaznoyko@yandex.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4965-596X>

**Nina A. Mamonova** — gastroenterologist, hepatologist, internist, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases. Contact information: nina.mamonova@mail.ru; 127473, Moscow, Dostoevsky str., 4, building 2.

**Marina V. Maevskaya** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: mvmaevskaya@me.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

**Maria S. Zharkova** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: zharkovamaria@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

**Igor N. Tikhonov\*** — Assist. Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, gastroenterologist of the Department of Hepatology of the Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: antihbs@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0532-9126>

**Pavel O. Bogomolov** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. Contact information: Bpo73@list.ru; 129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

**Elena V. Volchkova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: volchkova\_e\_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Alexander S. Dmitriev** — Cand. Sci. (Med.), infectious disease specialist, Head of the Center for Epidemiologically Significant Infectious Diseases, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases. Contact Information: 127473, Moscow, Dostoevsky str., 4, building 2.

**Olga O. Znoiko** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Moscow State University of Medicine and Dentistry. Contact information: olgaznoyko@yandex.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4965-596X>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Климова Елена Анатольевна** — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова». Контактная информация: elena\_klimova@mail.ru; 127473, г. Москва, ул. Деlegatesкая, 20, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4319-8144>

**Козлов Константин Вадимович** — доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. Контактная информация: kosttiak@mail.ru; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.

**Кравченко Ирина Эдуардовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

**Малинникова Елена Юрьевна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой вирусологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». Контактная информация: malinacgb@mail.ru; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

**Масленников Роман Вячеславович** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач общей практики ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 2 Департамента здравоохранения города Москвы». Контактная информация: mmmm00@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

**Михайлов Михаил Иванович** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией вирусных гепатитов ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». Контактная информация: michmich2@yandex.ru; 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пер., д. 47.

**Новак Ксения Егоровна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет». Контактная информация: kseniya.novak@mail.ru; 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9633-4328>

**Никитин Игорь Геннадьевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор ФГАУ НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр». Контактная информация: igor.nikitin.64@mail.ru; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

**Elena A. Klimova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Moscow State University of Medicine and Dentistry. Contact information: elena\_klimova@mail.ru; 127473, Moscow, Delegateskaya str., 20, building 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4319-8144>

**Konstantin V. Kozlov** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Infectious Diseases, Kirov Military Medical Academy. Contact information: kosttiak@mail.ru; 194044, St. Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6.

**Irina E. Kravchenko** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Infectious Diseases, Kazan State Medical University. Contact Information: 420012, Kazan, Butlerova str., 49.

**Elena Yu. Malinnikova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Virology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Contact information: malinacgb@mail.ru; 125993, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1.

**Roman V. Maslennikov** — Cand. Sci. (Med.), Assist. Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); general practitioner, Consulting and Diagnostic Center No. 2 of the Moscow Health Department. Contact information: mmmm00@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

**Mikhail I. Mikhailov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Laboratory of Viral Hepatitis, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Contact information: michmich2@yandex.ru; 195067, St. Petersburg, Piskarevsky per., 47.

**Ksenia E. Novak** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Infectious Diseases of Adults and Epidemiology, St. Petersburg State Pediatric Medical University. Contact information: kseniya.novak@mail.ru; 194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9633-4328>

**Igor G. Nikitin** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Hospital Therapy No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University. Contact information: igor.nikitin.64@mail.ru; 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

**Сюткин Владимир Евгеньевич** — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна». ФМБА России.  
Контактная информация: vladsyutkin@gmail.com; 129010, г. Москва, Большая Сухаревская площадь, 3. 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8391-5211>

**Есауленко Елена Владимировна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет».  
Контактная информация: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2.

**Шептулин Аркадий Александрович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: sheptulin\_a\_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская ул., д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

**Широкова Елена Николаевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).  
Контактная информация: elshirokova@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

**Ющук Николай Дмитриевич** — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, президент ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова».  
Контактная информация: prof.uyshuk@gmail.com; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1928-4747>

**Vladimir E. Syutkin** — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Liver Transplantation, Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine; Prof., Department of Surgery with courses in oncosurgery, endoscopy, surgical pathology, clinical transplantology and organ donation, Burnazyan Federal Medical Biophysical Center.  
Contact information: vladsyutkin@gmail.com; 129010, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya square, 3. 123098, Moscow, Marshala Novikova str., 23.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8391-5211>

**Elena V. Esaulenko** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Adult Infectious Diseases and Epidemiology, St. Petersburg State Pediatric Medical University.  
Contact information: 194100, St. Petersburg, Lithuanian str., 2.

**Arkady A. Sheptulin** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: sheptulin\_a\_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

**Elena N. Shirokova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: elshirokova@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Nikolai D. Yushchuk** — RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Prof., President, Moscow State University of Medicine and Dentistry.  
Contact information: prof.uyshuk@gmail.com; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1928-4747>

Поступила: 09.04.2022 Принята: 15.11.2022 Опубликована: 27.02.2023  
Submitted: 09.04.2022 Accepted: 15.11.2022 Published: 27.02.2023