

Одобрено  
Объединенной комиссией  
по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «23» октября 2020 года  
Протокол №118

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

### ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С У ВЗРОСЛЫХ

#### 1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

##### 1.1. Код МКБ-10

МКБ-10	
Код	Название
V18.2	Хронический вирусный гепатит С

1.2. Дата разработки/пересмотра протокола: 2014 г., 2015 г., 2017 г., 2020 г.

##### 1.3. Сокращения, используемые в протоколе

ANA	– антинуклеарные антитела
AMA	– антимиохондриальные антитела
anti-HBc	– антитела к HBcAg
anti-HBe	– антитела к HBeAg
anti-HBs	– антитела к HBsAg
anti-HCV	– антитела к вирусу гепатита С
anti-HDV	– антитела к вирусу гепатита D
anti-HIV	– антитела к ВИЧ
CTP	– класс тяжести цирроза печени по Child-Turcotte-Pugh
DCV	– даклтасвир
EBR/GZR	– фиксированная комбинация элбасвира и grazoprevira
GLE/PIB	– фиксированная комбинация глекапревира и пибрентасвира
HBeAg	– внутренний антиген вируса гепатита В
HBsAg	– поверхностный антиген вируса гепатита В
HCV РНК	– РНК ВГС
HCV	– вирус гепатита С
HCV Ag	– ядерный антиген вируса гепатита С
IgG	– иммуноглобулины класса G
LBx	– биопсия печени
LDV/SOF	– фиксированная комбинация ледипасвира и софосбувира

METAVIR	– морфологическая система оценки заболевания печени
NS5A	– ингибитор(ы) NS5A комплекса вируса гепатита С
OMB/PAR/ RIT+DAS	– комбинация омбитасвира, паритапревира, ритонавра + дасабувир
Peg-IFN $\alpha$	– пегилированный интерферон альфа
RBV	– рибавирин
SOF	– Софосбувир
SOF/VEL	– фиксированная комбинация софосбувира и велпатасвира
SOF/VEL/VOX	– Фиксированная комбинация софосбувира, велпатасвира и воксиллопревира
АЛТ	– Аланинаминотрансфераза
АРВТ	– антиретровирусная терапия
АФП	– альфа-фетопроtein
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
БВО	– быстрый вирусологический ответ
ВААРТ	– высокоактивная антиретровирусная терапия
ВГА	– вирусный гепатит А
ВГВ	– вирусный гепатит В
ВГЕ	– вирусный гепатит Е
ВГН	– верхняя граница нормы
ВГС	– вирусный гепатит С
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВРВ	– варикозно расширенные вены
ГГТП	– гамма-глутамилтранспептидаза
ГЦК	– гепатоцеллюлярная карцинома
ИЛ28В	– интерлейкин 28В
ИМТ	– индекс массы тела
ИП	– ингибитор(ы) протеаз NS3/4А вируса гепатита С
ИР	– Инсулинорезистентность
ИФА	– иммуноферментный анализ
ИХА	– иммунохимический анализ
КТ	– компьютерная томография
ЛУИН	– лица, употребляющие инъекционные наркотики
МЕ	– международные единицы
МНН	– международное непатентованное название
МВО	– медленный вирусологический ответ
МНО	– международное нормализованное отношение
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ОАК	– общий анализ крови
ОАМ	– общий анализ мочи
ОБП	– органы брюшной полости

ОВГ	– острый вирусный гепатит
ОГС	– острый гепатит С
ОЗТ	– опиоидная заместительная терапия
ПБП	– пункционная биопсия печени
ПВ	– протромбиновое время
ПВТ	– противовирусная терапия
ПИ	– протромбиновый индекс
ПППД	– препараты прямого противовирусного действия
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РВО	– ранний вирусологический ответ
РКИ	– рандомизированное контролируемое исследование
РНК	– рибонуклеиновая кислота
СД	– сахарный диабет
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СПИД	– синдром приобретенного иммунодефицита
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТП	– трансплантация печени
ТТГ	– тиреотропный гормон
УВО	– устойчивый вирусологический ответ
УД	– уровень доказательности
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФПП	– функциональные пробы печени
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХГ	– хронический гепатит
ХГВ	– хронический гепатит В
ХГС	– хронический гепатит С
ХГD	– хронический гепатит D
ЦП	– цирроз печени
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ЭГДС	– Эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	– Электрокардиограмма

**1.4. Пользователи протокола:** гастроэнтерологи, инфекционисты, терапевты, врачи общей практики/семейные врачи, хирурги, онкологи, трансплантологи.

**1.5. Категория пациентов:** взрослые.

**1.6. Шкала уровня доказательности**

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую
---	--

	популяцию
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
С	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов
GPP	Наилучшая клиническая практика

**1.7. Определение [1]:** Хронический гепатит С – заболевание печени, вызванное вирусом гепатита С, длительностью 6 и более месяцев.

В 10-40% случаев ХГС прогрессирует до ЦП, а в 5% случаев – до ГЦК (чаще у пациентов с циррозом или выраженным фиброзом).

**1.8. Классификация:** нет.

**NB!** Общепринятой классификации ХГС не существует. При постановке диагноза следует указывать вирусологический статус (генотип и вирусную нагрузку), активность (биохимическую и/или гистологическую), стадию заболевания (по данным непрямо́й эластографии или морфологического исследования, а при их отсутствии – биомаркеров фиброза), осложнения и внепеченочные проявления [5-7,11].

## **2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ.**

### **2.1. Диагностические критерии**

Главным критерием диагноза хронического гепатита С является наличие в крови HCV РНК свыше 6 месяцев [1].

**2.1.1. Жалобы и анамнез.** Хронический гепатит С протекает чаще бессимптомно или малосимптомно и может сопровождаться такими неспецифичными симптомами как [1,2]:

- усталость;
- боль в суставах;
- тошнота;
- нарушение сна и аппетита;

Хронический гепатит С может быть ассоциирован с внепеченочными проявлениями, такими как [2,3]:

- депрессия (оценивается у всех пациентов с использованием шкалы Бека);
- криоглобулинемия;
- В-клеточные лимфопролиферативные заболевания;
- поздняя кожная порфирия;
- васкулиты;
- красный плоский лишай;
- синдром Шегрена;
- гломерулонефрит;
- сахарный диабет 2 типа.

При сборе анамнеза следует учитывать принадлежность к группам риска [1,2,4-6]:

- доноры крови, других тканей и органов;
- реципиенты крови, других тканей и органов;
- беременные;
- дети, рожденные от матерей, инфицированных вирусами гепатита В, С, D;
- медицинские работники;
- контактные в очагах инфекции по гепатитам В, С, D;
- пациенты перед плановыми оперативными вмешательствами;
- пациенты перед экстренными медицинскими вмешательствами;
- иностранные граждане, постоянно проживающие на территории Республики Казахстан;
- лица, находящиеся в местах заключения;
- пациенты, находящиеся на гемодиализе;
- пациенты с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями;
- пациенты, нуждающиеся в иммуносупрессивной терапии, включая химиотерапию, иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов и тканей, кортикостероидную, иммуносупрессивную и биологическую терапию при аутоиммунных заболеваниях;
- пациенты с туберкулезом;
- лица, живущие с ВИЧ;
- уязвимые группы (лица, употребляющие инъекционные наркотики; мужчины, имеющие секс с мужчинами, работники коммерческого секса).

**2.1.2. Физикальное обследование** на начальной стадии ХГС, как правило, патологии не выявляет, за исключением незначительной гепатомегалии. По мере прогрессирования заболевания может отмечаться увеличение и уплотнение печени. Спленомегалия и другие стигмы хронического заболевания печени могут проявляться на более поздних стадиях [1-3].

При переходе хронического гепатита С в цирроз в 6,4% случаев отмечаются симптомы, обусловленные дисфункцией печени и портальной гипертензией:

- периферические отеки;

- асцит;
- желтуха;
- кровоподтеки и кровотечения;
- звездчатые гемангиомы (телеангиоэктазии);
- выпадение волос на коже груди и живота (у мужчин);
- гинекомастия;
- варикозное расширение вен пищевода и желудка;
- нарушение когнитивных функций, связанное с печеночной энцефалопатией.

В ряде случаев ВГС выявляется у пациентов с ГЦК, которая часто маскируется проявлениями ЦП и только в продвинутых стадиях может вызывать или усугубить ухудшение функции печени (желтуха, асцит, печеночная энцефалопатия), боли, астенизацию и потерю веса.

### **2.1.3. Лабораторные исследования [4-6]:**

**Лицам, принадлежащим к группам риска,** необходим профилактический скрининг на наличие ВГС (anti-HCV). Для скрининга ВГС в качестве альтернативы определения anti-HCV в сыворотке и плазме, полученной с помощью венепункции, могут использоваться валидизированные тесты с исследованием пятен цельной крови, экспресс-тесты сыворотки и плазмы крови из пальца, а также экспресс-тесты содержимого десневой борозды, слюны (A1) [1,4-6, 11].

- ОАК с подсчетом тромбоцитов (УД – А)
  - в целях выявления цитопении у пациентов с ЦП и его осложнениями, в т.ч., анемии различного генеза;
  - в целях выявления острофазовых показателей у пациентов с инфекциями при ЦП.
- Биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, прямой билирубин, непрямой билирубин, альбумин, холестерин, креатинин, мочевины, глюкоза) (УД – А):
  - с целью выявления цитолитического синдрома (активность АЛТ, как правило, выше, чем АСТ, но соотношение может меняться при прогрессирующем фиброзе и ЦП);
  - в целях оценки биохимической активности заболевания (минимальной считается активность АЛТ [АСТ] < ВГН, слабовыраженной – 1-5 ВГН, умеренной – 5-10 ВГН, выраженной - >10 ВГН);
  - в целях оценки холестатического синдрома (ЩФ и ГГТП, активность которых может увеличиваться при внутрипеченочном холестазах, сопутствующих алкогольных и лекарственных поражениях печени [1,4-6, 11]);
  - с целью оценки синдрома печеночно-клеточной недостаточности (при снижении уровня альбумина, удлинении МНО или ПВ, чаще при ЦП);

- с целью выявления гипербилирубинемии (как правило, при остром гепатите или ухудшении функции печени на поздней стадии заболевания, что также сопровождается снижением уровня альбумина и увеличением МНО или ПВ);
- в целях оценки липидного и углеводного обмена.
- Коагулограмма: МНО или ПВ (УД – А)
  - в целях оценки печеночно-клеточной недостаточности (увеличения МНО или удлинения ПВ)
- Определение АФП в крови (УД – А)
  - маркер ГЦК;
  - используется в целях скрининга

**Биомаркеры фиброза печени** оцениваются с помощью исчисляемых индексов и зарегистрированных коммерческих наборов. Среди исчисляемых индексов наибольшее применение имеют APRI и FIB-4 [7,8]. APRI (AST / Platelets Ratio Index) (УД А2) включает два параметра: АСТ и количество тромбоцитов. Формула расчета:  $APRI = (АСТ/ВГН) \times 100 / \text{Количество тромбоцитов } (10^9/л)$ . Имеется также электронный калькулятор: [www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri](http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri). FIB-4 (Fibrosis 4 Score) включает следующие показатели: возраст, АСТ, АЛТ, уровень тромбоцитов. Формула расчета:  $FIB-4 = \text{возраст (лет)} \times АСТ / (\text{тромбоциты } (10^9/л) \times \sqrt{АЛТ})$ . Имеется также электронный калькулятор: <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>. Интерпретация результатов APRI и FIB-4 приведена в таблице 1.

Таблица 1. Интерпретация результатов APRI и FIB-4

METAVIR	APRI		FIB-4	
	Нижний предел	Верхний предел	Нижний предел	Верхний предел
Выраженный фиброз ( $\geq F2$ )	0.5	1.5	1.45	3.25
ЦП (F4)	1.0	2.0	--	--

Коммерческие тесты также позволяют оценить активность некрвоспалительного процесса (Акти Тест и аналоги) и выраженность фиброза печени (Фибро Тест и аналоги). Интерпретация результатов биомаркерных тестов приведена в Таблицах 2 и 3 [9,10].

Таблица 2. Интерпретация результатов Акти Тест

Степень некрвоспалительной активности по METAVIR	Результаты Акти Тест
A0	0,00 – 0,17
A0 – A1	0,18 – 0,29
A1	0,30 – 0,36

A1 – A2	0,37 – 0,52
A2	0,53 – 0,60
A2 – A3	0,61 – 0,62
A3	0,63 – 1,00

Таблица 3. Интерпретация результатов Фибро Тест

Результаты Фибро Тест	METAVIR	Knodell	Ishak
0,00 – 0,21	F0	F0	F0
0,22 – 0,27	F0-F1	F0-F1	F1
0,28 – 0,31	F1	F1	F2
0,32 – 0,48	F1-2	F1-F3	F2-3
0,49 – 0,58	F2	F1-F3	F3
0,59 – 0,72	F3	F3	F4
0,73 – 0,74	F3-4	F3-F4	F5
0,75 – 1,00	F4	F4	F6

**Серологические исследования (ИХА/ИФА)** включают определение anti-HCV, HCV core Ag (в качестве альтернативы ПЦР), маркеры других парентеральных инфекций таких как ВГВ (HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc total/IgM), ВГД (anti-HDV у носителей HBsAg), ВИЧ (anti-HIV), а также (при подозрении на острый гепатит) ВГА (anti-HAV) и ВГЕ (anti-HEV) [1,2,4-6,9].

**Молекулярная диагностика** проводится с помощью ПЦР с автоматической подготовкой проб и высокочувствительным качественным и количественным тестированием в режиме реального времени с нижним лимитом определения менее 15 МЕ/мл. При невозможности проведения ПЦР в качестве альтернативы может использоваться определение HCV core Ag [1,2,4-6,9].

В целом, этиологическая диагностика ВГС проводится исходя из следующих принципов (А1):

- определение anti-HCV – первая линия диагностики ВГС;
- в случае подозрения на острый ВГС или у иммуносупрессивных пациентов необходимо определение HCV РНК;
- если тест на anti-HCV положительный, необходимо определить HCV РНК, чувствительным молекулярным методом;
- пациенты с положительным тестом anti-HCV и отрицательным молекулярным тестом на HCV РНК должны быть протестированы на HCV РНК с использованием высокочувствительной ПЦР через 3 месяца для подтверждения элиминации вируса;
- интерпретация результатов ИХА/ИФА и ПЦР представлена в Таблице 4.

Таблица 4. Интерпретация результатов ИХА/ИФА и ПЦР

Маркеры	Интерпретация	Дальнейшая тактика
anti-HCV (+)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ВГС</li> </ul>	Установление активности и стадии



HCV РНК (+)		заболевания, показаний к ПВТ
anti-HCV (-) HCV РНК (+)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Лабораторная ошибка</li> <li>ОГС в первые недели (ИФА + в 50% в момент острых проявлений, поэтому ПЦР при подозрении на ОГС проводится во всех, в том числе, ИФА– случаях</li> <li>ВГС у лиц с иммуносупрессией (пациенты, получающие иммуносупрессивные препараты, находящиеся на гемодиализе, после трансплантации, с ВИЧ-инфекцией)</li> </ul>	ИФА и ПЦР в динамике
anti-HCV (+) HCV РНК (-)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Выздоровевшие пациенты после перенесенного гепатита С (пастинфекция)</li> <li>Ложноположительный результат ИФА</li> <li>Пассивно приобретенные антитела во время гемотрансфузии</li> <li>Пассивно приобретенные ребенком антитела матери</li> <li>Интермиттирующая вирусемия</li> <li>Низкая ВН &lt; лимита определения</li> </ul>	ПЦР через 3 месяца для подтверждения элиминации вируса

Кроме указанных исследований, перед планируемой ПВТ проводят [1,2,4-6,9]:

- определение генотипа ВГС с помощью ПЦР, и в случае 1 генотипа – определение субтипа (1a или 1b) (в настоящее время известно 6 различных типов вируса, которые обозначаются цифрами от 1 до 6, а также существует подтипы, обозначаемые буквами; на территории РК преимущественно распространены генотипы 1b, 2 и 3);
- при наличии возможности – определение резистентных вариантов HCV к NS5A ингибиторам, особенно при планировании повторной ПВТ;
- тест на беременность.

Лабораторные исследования по показаниям включают (УД А-В):

- биохимический анализ крови (протеинограмма, липидограмма)
- содержание церулоплазмин, меди в крови, меди в суточной моче (для исключения болезни Вильсона\_Коновалова));
- ANA, AMA M2, IgG в крови (в целях исключения аутоиммунных заболеваний печени);
- железо, ферритин, фолиевая кислота, витамин В12 в крови (в целях диагностики вида анемии, синдрома вторичной перегрузки железа, гемохроматоза);
- определение группы крови;
- определение резус-фактора;
- ОАМ;

- Копрограмма.

#### **2.1.4. Инструментальные исследования:**

**Радиологические исследования** (в первую очередь УЗИ) позволяют идентифицировать признаки стеатоза, выраженного фиброза и перехода в цирроз печени (закругление контуров печени, неравномерность поверхности и крупнозернистость паренхимы печени), признаки портальной гипертензии и тромбоза (увеличение диаметра, кавернозная трансформация, наличие тромбов воротной и селезеночной вен, асцит, спленомегалия), а также наличие объемных образований (ГЦК). Могут использоваться и другие визуализирующие технологии (КТ, МРТ) [1,2,9,11-13].

**Эндоскопические исследования.** ЭГДС позволяет выявить такие признаки портальной гипертензии как варикозное расширение вен (пищевода и желудка) и портальную гастропатию у пациентов с циррозом печени в исходе ХГС [14].

**Исследование стадии фиброза.** Оценка тяжести заболевания печени должна проводиться до ПВТ. Выявление пациентов с циррозом печени имеет особое значение, так как эффективность ПВТ обратно пропорциональна стадии фиброза. Отсутствие выраженного фиброза имеет значение при принятии решения о времени начала ПВТ. Пациенты с явными клиническими признаками цирроза не нуждаются в биопсии печени для оценки стадии фиброза. Пациенты с признаками цирроза печени должны быть обследованы на ГЦК. Выраженный фиброз может быть у пациентов с нормальной активностью АЛТ, поэтому оценка степени тяжести заболевания должна проводиться независимо от показателей АЛТ. LBx остается эталонным методом оценки стадии фиброза печени. Риск тяжелых осложнений при биопсии очень низок (от 1/4000 до 1/10000). У пациентов с нарушением свертываемости крови можно использовать трансъюгулярную биопсию печени с одновременной оценкой давления в портальной вене [1,2,5-10].

**NB!** При ХГС альтернативные, неинвазивные методы (непрямая эластография и биомаркеры) могут быть использованы вместо биопсии.

Непрямая эластография может быть использована для оценки стадии фиброза печени у пациентов с ХГС, но необходимо учитывать факторы, которые могут повлиять на достоверность результатов, например, выраженная активность заболевания, ожирение [1,2,5-10].

Оба метода (непрямая эластография и биомаркеры) точны при оценке цирроза и нулевого фиброза, но менее точны при промежуточных стадиях фиброза. Комбинирование биомаркеров и непрямой эластографии повышает точность оценки стадии фиброза и уменьшает необходимость в проведении пункционной биопсии. В случае противоречивых результатов биомаркеров и непрямой эластографии, можно использовать пункционную биопсию печени. Гистологическая оценка также необходима при смешанной этиологии (например, ВГС с ВГВ, метаболическим синдромом, алкоголизмом или аутоиммунными заболеваниями) [1,2,5-10].

**Пункционная биопсия печени** – относительно безопасный метод оценки морфологических изменений печени у пациентов с ХГС. ПБП позволяет оценить

выраженность фибротического процесса и некрвоспалительных изменений. Результаты ПБП легко интерпретируются и поддаются полуколичественной оценке. ПБП проводится в динамике с целью оценки прогрессирования поражения печени при ХГС. ПБП – единственный доступный метод, позволяющий оценить вклад сопутствующих заболеваний (стеатогепатит, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и т.д.) в патологическом процессе и их влияние на течение и эффективность лечения ХГС. ПБП имеет ряд ограничений и недостатков, в частности, опыт врача, проводящего пункцию, и морфолога, объем образцов, инвазивность и дискомфорт для пациентов, риск осложнений. ПБП требует выполнения в условиях специализированных отделений стационаров. Интерпретация результатов ПБП представлена в Таблицах 5 и 6 [1,2,5-10].

Таблица 5. Морфологическая диагностика степени некрвоспалительной активности гепатита

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

Таблица 6. Морфологическая диагностика стадии заболевания печени (выраженности фиброза)

Стадия фиброза	METAVIR*	Knodell (IV)	Ishak
Нет фиброза	F0	0	0
Портальный фиброз нескольких портальных трактов	F1	1	1
Портальный фиброз большинства портальных трактов	F1	1	2
Несколько мостовидных фиброзных септ	F2	3	3
Много мостовидных фиброзных септ	F3	3	4
Неполный цирроз	F4	4	5
Полностью сформировавшийся цирроз	F4	4	6

\*Для определения стадии заболевания печени чаще применяется шкала METAVIR

**Измерение эластичности печени (непрямая эластография или эластометрия)** позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и последующего их компьютерного анализа. Общепринятой валидизированной методикой является непрямая эластография с помощью аппарата «FibroScan» с интерпретацией результатов согласно Таблице 7 [1,2, 5-10].

Таблица 7. Интерпретация результатов непрямой эластографии печени

Гистологические данные	Результаты непрямой эластометрии печени на аппарате «FibroScan»	
	Размах значений, кПа	Диагностическая точность, %
Стадия фиброза по METAVIR		
F0	1,5 – 5,8	88,6
F1	5,9 – 7,2	87,2
F2	7,3 – 9,5	93,2
F3	9,6 – 12,4	90,9
F4	Более 12,4	95,5

К преимуществам метода относятся:

- неинвазивность;
- воспроизводимость;
- больший чем при биопсии оцениваемый объем ткани печени (в 100-200 раз больше);
- быстрота и удобство применения;
- немедленный результат;
- оценка эффективности терапии;
- возможность обследования детей.

Интерпретация результатов эластометрии затруднена в случаях:

- избыточного веса (ИМТ > 35 кг/м<sup>2</sup>);
- выраженного стеатоза печени;
- высокой биохимической активности (АЛТ или АСТ выше ВГН в 3 и более раз);
- выраженного холестаза;
- застойной сердечной недостаточности.

Критерии успешного результата исследования:

- интерквартильный коэффициент (IQR) - не более 30% показателя эластичности;
- не менее 10 достоверных измерений в одной точке исследования;
- не менее 60% успешных измерений.

При избыточной массе тела, жировом гепатозе целесообразно выполнение эластометрии с применением XL-датчика.

## 2.2. Показания для консультации специалистов [1,2]:

- консультация эндокринолога – при нарушениях углеводного обмена и других проявлениях метаболического синдрома, патологии щитовидной железы (особенно в контексте ПВТ на основе Peg-IFN $\alpha$ );
- консультация офтальмолога (состояние глазного дна) – до и во время ПВТ на основе Peg-IFN $\alpha$ ;
- консультация психиатра - при подозрении на депрессию;

- консультация дерматолога/аллерголога/ревматолога – при наличии кожных/аллергических и аутоиммунных реакций;
- консультация онколога – при подозрении на ГЦК;
- консультация других специалистов - по клиническим показаниям.

### 2.3. Диагностический алгоритм.

Алгоритм диагностики вирусного гепатита С представлен на схеме 1 [1,2,4,5].

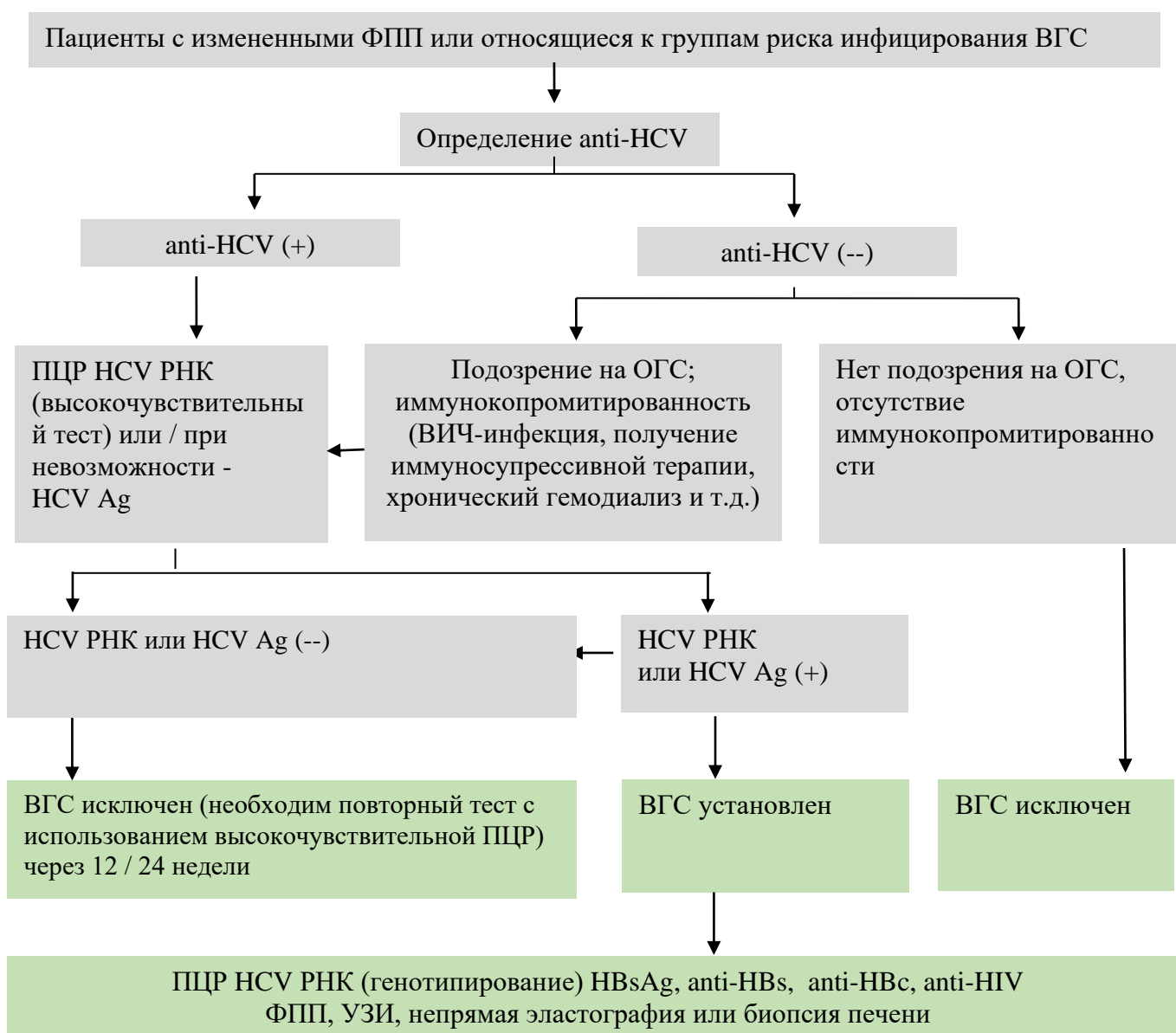


Схема 1. Алгоритм диагностики вирусного гепатита С

2.4. Дифференциальный диагноз хронического гепатита С и обоснование дополнительных обследований представлены в таблице 8. [1].

**Таблица 8. Дифференциальный диагноз хронического гепатита С**

Диагноз	Обоснование для диф. диагностики	Обследование	Критерии исключения диагноза
ОВГ	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	anti-HAV IgM, HBsAg, HBeAg, anti-HBcIgM, anti-HDV IgM, anti-HCV, anti-HEV IgM, ПЦР (HBV ДНК), ПЦР (HCV РНК)	Отсутствие маркеров вирусных гепатитов, отрицательные результаты ПЦР, либо положительные результаты серологических и/или молекулярных тестов при длительности инфекции менее 6 месяцев
ХГВ, ХГD	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	HBsAg, anti-HDV, ПЦР (HBV ДНК, HDV РНК)	Отсутствие маркеров вирусных гепатитов В и D, отрицательные результаты молекулярных тестов
ПБХ	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	ЩФ, ГГТП, АМА, АМА2, IgM, липидограмма, в сложных случаях LBx	Отсутствие синдрома холестаза, дислипидемии, гистологических признаков ПБХ, отрицательные результаты АМА, АМА2, нормальный уровень IgM
ПСХ	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	ЩФ, ГГТП, рANCA, ЭРХПГ, МР-холангиография, в сложных случаях LBx	Отсутствие синдрома холестаза, отсутствие изменений желчных протоков на холангиограммах
НАСГ	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	Физикальный осмотр, ФПП, липидограмма, глюкоза крови, инсулин, HbA1c, УЗИ органов брюшной полости, в сложных случаях LBx	Отсутствие признаков метаболического синдрома (в т.ч. ожирения, АГ, инсулинорезистентности, СД2, дислипидемии), признаков стеатоза печени при УЗИ и LBx
Гемохроматоз и симптомы перегрузки железом	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	Железо, ферритин в сыворотке крови, генетические исследования, в сложных случаях LBx	Отсутствие клинико-лабораторных признаков перегрузки железом, отрицательные результаты генетических исследований, отсутствие сидероза печени
Лекарственно-индуцированное повреждение печени	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	Анамнез, ФПП, IgE, тест ППН, генетические исследования, в сложных случаях LBx	Отсутствие связи с приемом причинного препарата, отрицательные результаты аллерготестов и генетических исследований
АИГ	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	ANA, ASMA, AAA, LKM-1, SLA/LP, anti-LC, IgG, гамма-глобулины	Отсутствие аутоантител, гипергаммаглобулинемии, характерной гистологической картины, сопутствующих аутоиммунных заболеваний

### **3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:**

Основой лечения ХГС является противовирусная терапия, направленная на эрадикацию ВГС с целью регрессии или предотвращения прогрессирования заболевания печени, развития ЦП и его осложнений, а также ГЦК. В комплекс мероприятий по лечению ХГС входят режимные, диетические мероприятия, а также медикаментозная терапия.

#### **3.1. Немедикаментозное лечение:**

- охранительный режим (избегать избыточной инсоляции, перегрева тела, в продвинутых стадиях заболевания и портальной гипертензии – ограничение физических нагрузок, облегчение режима работы);
- соблюдение принципов рационального питания; в случае избыточного веса или ожирения – гипокалорийная диета; в ряде исследований продемонстрирована польза кофе (2-3 чашки в сутки без молока) [15-17];
- достаточный объем потребляемой жидкости (до 2–3 литров в сутки);
- минимизация факторов риска прогрессирования (исключение алкоголя, табака, марихуаны, гепатотоксичных лекарственных средств, включая биологически активные добавки, нормализация веса тела и т.д.).

#### **3.2. Медикаментозное лечение**

**3.2.1. Показания к терапии ХГС** определяются исходя из следующих положений.

- Все пациенты с вирусным гепатитом С являются кандидатами для ПВТ, включая не получавших лечение и с неудачей предыдущей ПВТ (A1) [1,2,5,6].
- Безотлагательное лечение должно рассматриваться у пациентов со значительным фиброзом или циррозом (по шкале METAVIR F2, F3 или F4), включая компенсированный цирроз (Child-Pugh A) и декомпенсированный (Child-Pugh B или C) ЦП, у пациентов с клинически значимыми внепеченочными проявлениями (симптоматический васкулит, ассоциированный со связанной вирусным гепатитом С криоглобулинемией, со связанной с иммунными комплексами ВГС нефропатией и не-Ходжкинской В-клеточной лимфомой), у пациентов с рецидивом ВГС после трансплантации печени, у пациентов с риском стремительного развития заболевания печени из-за сопутствующих заболеваний (реципиентов других органов – не печени или стволовых клеток, коинфекция ВГВ, диабет), у лиц с риском передачи ВГС (ЛУИИ, мужчин, имеющих секс с мужчинами с сексуальным поведением с высоким риском, у женщин детородного возраста, желающих забеременеть, гемодиализных пациентов, заключенных) (A1) [1,2, 5,6].
- Лечение не рекомендовано пациентам с ограниченной ожидаемой длительностью жизни из-за внепеченочных сопутствующих заболеваний (B2) [1,2, 5,6].

#### **3.2.2. Общие рекомендации по проведению ПВТ [1,2,5,6]:**

- основой лечения ХГС является ПВТ на основе комбинации противовирусных препаратов прямого действия и, в отдельных случаях, рибавирина;
- режим ПВТ зависит от вирусологического статуса (генотип, субтип), статуса пациента и заболевания (стадия, ко-инфекции, сопутствующие заболевания и т.д.);

- полная приверженность к ПВТ – важный фактор достижения УВО (A1);
- пациентам рекомендуется воздержание от употребления алкоголя во время ПВТ (C1);
- для мониторинга эффективности ПВТ следует использовать определение HCV РНК с помощью ПЦР с автоматической подготовкой проб и высокочувствительным качественным и количественным тестированием в режиме реального времени с нижним лимитом определения менее 15 МЕ/мл (B1);
- с целью оценки эффективности ПВТ определяется вирусологический ответ по окончании терапии, а также устойчивый вирусологический ответ через 12 и/или 24 недели после окончания лечения (УВО 12 или 24) (A2);
- перед началом ПВТ необходимо оценить противопоказания в соответствии с утверждёнными инструкциями, а также все возможные лекарственные взаимодействия. В связи с тем, что список лекарственных средств с возможными взаимодействиями постоянно обновляется, необходимо в первую очередь обращаться к инструкции по медицинскому применению лекарственного средства, использовать доступные он-лайн ресурсы (например, [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)) и мобильные приложения (Hep iChart);
- необходимо соблюдение эффективной контрацепции во время проведения терапии, а также после ее окончания на период, указанный в инструкции по применению соответствующего препарата (например, для RBV – 7 месяцев);
- Противовирусные препараты, используемые для лечения ХГС, и их общепринятые аббревиатуры, приведены в Таблице 9.

Таблица 9. Противовирусные препараты, используемые в терапии ХГС

МНН	Принятое сокращение
Софосбувир	SOF
Даклатасвир	DCV
Софосбувир/Велпатасвир*	SOF/VEL
Глекапревир/Пибрентасвир	GLE/PIB
Ледипасвир/Софосбувир	LED/SOF
Элбасвир/Гразопревир	EBR/GZR
Омбитасвир/Паритапревир/Ритонавир + Дасабувир	OMB/PAR/ RIT+DAS
Софосбувир/Велпатасвир/ Воксилапревир*	SOF/VEL/VOX
Рибавирин	RBV

\*После регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

### 3.2.3. Лечение пациентов с ХГС, ранее не получавших ПВТ [1,2,5,6]:

Рекомендации по ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1a генотипа (в том числе ко-инфицированных ВИЧ), ранее не получавших ПВТ или получавших ПВТ на основе комбинации Peg-IFN $\alpha$  + RBV $\pm$ SOF или SOF+ RBV, приведены в таблице 10.

Таблица 10. Режимы терапии пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1a генотипа (в том числе ко-инфицированных ВИЧ), ранее не получавших ПВТ или получавших ПВТ на основе комбинации Peg-IFN $\alpha$  + RBV $\pm$ SOF или SOF+ RBV



Категории пациентов	Без ЦП	С компенсированным ЦП (СТР А)	С декомпенсированным ЦП (СТР В, С)
SOF+DCV	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
SOF/VEL*	12 нед.	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
GLE/PIB	8 нед	12 нед	Не одобрен
LED/SOF	12 нед.	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
EBR/GZR	± RBV12-16 нед. <sup>1</sup>	± RBV12-16 нед. <sup>1</sup>	Не одобрен
OMB/PAR/RI T+ DAS	+ RBV 12 нед.	+ RBV 24 нед.	Не одобрен

<sup>1</sup> В случае ВН>800 000 МЕ/мл и/или наличия специфического NS5A полиморфизма терапия должна проводиться в комбинации с RBV в течение 16 недель

\* В случае регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

Рекомендации по ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1b генотипа (в том числе ко-инфицированных ВИЧ), ранее не получавших ПВТ или получавших ПВТ на основе комбинации Peg-IFN $\alpha$  + RBV $\pm$ SOF или SOF+ RBV, приведены в таблице 11.

Таблица 11. Режимы терапии пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1b генотипа (в том числе ко-инфицированных ВИЧ), ранее не получавших ПВТ или получавших ПВТ на основе комбинации Peg-IFN $\alpha$  + RBV $\pm$ SOF или SOF+ RBV

Категории пациентов	Без ЦП	С компенсированным ЦП (СТР А)	С декомпенсированным ЦП (СТР В, С)
SOF+DCV	12 нед.	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
SOF/VEL*	12 нед.	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
GLE/PIB	8 нед	12 нед	Не одобрен
LED/SOF	12 нед.	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
EBR/GZR	12 нед.	12 нед.	Не одобрен
OMB/PAR/RIT+ DAS	12 нед.	12 нед.	Не одобрен

\* В случае регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

Рекомендации по ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 2 генотипа, (в том числе ко-инфицированных ВИЧ), ранее не получавших ПВТ или получавших ПВТ на основе комбинации Peg-IFN $\alpha$  + RBV $\pm$ SOF или SOF+ RBV, приведены в таблице 12.

Таблица 12. Режимы терапии пациентов с ХГС, вызванным вирусом 2 генотипа (в том числе ко-инфицированных ВИЧ), ранее не получавших ПВТ или получавших ПВТ на основе комбинации Peg-IFN $\alpha$  + RBV $\pm$ SOF или SOF+ RBV

Категории пациентов	Без ЦП	С компенсированным ЦП (СТР А)	С декомпенсированным ЦП (СТР В, С)
SOF+DCV	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед. <sup>1</sup>	24 нед. или + RBV 12 нед.
SOF/VEL*	12 нед.		24 нед. или + RBV 12 нед.
GLE/PIB	8 нед.	12 нед.	Не одобрен

\* В случае регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

Рекомендации по ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 3 генотипа (в том числе ко-инфицированных ВИЧ), ранее не получавших ПВТ или получавших ПВТ на основе комбинации Peg-IFN $\alpha$  + RBV $\pm$ SOF или SOF+ RBV, приведены в таблице 13.

Таблица 13. Режимы терапии пациентов с ХГС, вызванным вирусом 3 генотипа (в том числе ко-инфицированных ВИЧ), ранее не получавших ПВТ или получавших ПВТ на основе комбинации Peg-IFN $\alpha$  + RBV $\pm$ SOF или SOF+ RBV

Категории пациентов	Без ЦП	С компенсированным ЦП (СТР А)	С декомпенсированным ЦП (СТР В, С)
SOF+DCV	12 нед.	+ RBV 24 нед.	+ RBV 24 нед.
SOF/VEL*	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.	+ RBV 24 нед.
GLE/PIB	8 нед.	12 нед.	Не одобрен
SOF/VEL/VOX*	Не одобрен	12 нед.	Не одобрен

\* В случае регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

**3.2.4. Лечение пациентов с ХГС с неудачей предшествующей ПВТ** проводится исходя из следующих положений [1,2,5,6]:

- у пациентов, ранее получавших ПВТ на основе комбинации Peg-IFN $\alpha$  + RBV $\pm$ SOF или SOF+ RBV, повторная ПВТ соответствует таковой для пациентов, ранее не получавших лечение;
- тестирование на резистентность к ВГС целесообразно проводить до перелечивания пациентов с неудачей предшествующей ПВТ на основе ПППД (В2);
- режимы повторной ПВТ у пациентов с неудачей предшествующей ПВТ на основе ПППД приведены в таблице 14.

Таблица 14. Повторное лечение пациентов с ХГС с неудачей предшествующей ПВТ на основе ПППД

Ранее проводимая ПВТ	Профиль пациентов	
	Без ЦП или с компенсированным ЦП (СТР А)	Декомпенсированный ЦП (СТР В, С)

ИП и/или NS5A ингибитор	SOF/VEL/VOX* 12 нед	SOF/VEL*+RBV 24 нед
Ингибитор NS5A без предшествующего лечения ИП NS3/4A	GLE/PIB 16 нед	-
ИП NS3/4A без предшествующего лечения ингибитором NS5A	GLE/PIB 12 нед	-
ИП и/или NS5A ингибитор с неблагоприятными предикторами ответа (продвинутое заболевание печени, многократные неудачи ПВТ, сложный профиль резистентности/ RAS к NS5A)	SOF+GLE/PIB 12 нед	-
Тяжело поддающиеся лечению пациенты с (резистентностью/ RAS к NS5A, с двукратной неудачей терапии ИП и/или NS5A ингибитор	SOF/VEL/VOX* + RBV 12-24 нед SOF+GLE/PIB + RBV 12-24 нед	-

\* В случае регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

**3.3. Тактика лечения в особых группах** представлена в Таблице 15[1,2,5,6].

Таблица 15. Тактика лечения ХГС в особых группах

Категории пациентов	Тактика
Компенсированный ЦП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Режимы ПВТ приведены в таблицах 10-14.</li> <li>• Мониторинг и менеджмент побочных явлений должен быть особенно тщательным.</li> </ul>
Декомпенсированный ЦП (СТР В или С) без ГЦК с показаниями к ТП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пациенты должны быть пролечены в экспертных центрах с доступом к ТП, при этом требуется тщательный мониторинг с возможной остановкой терапии при появлении признаков ухудшения (декомпенсации) во время лечения (A1).</li> <li>• Пациенты с показателями MELD &lt;18–20 ПВТ должны быть пролечены до ТП, а ПВТ должна быть назначена в максимально короткие сроки для полного завершения курса до ТП, с учетом возможности снятия с листа ожидания в некоторых случаях (A1).</li> <li>• Режимы ПВТ, содержащие ингибиторы протеаз, противопоказаны (A1).</li> <li>• Пациенты могут быть пролечены SOF/LDV (генотип 1) или SOF+DCV или SOF/VEL (все генотипы) в комбинации с RBV (1000 мг/сутки у пациентов с весом &lt;75 кг или 1200 мг/сутки у пациентов с весом ≥75 кг; возможен старт с 600 мг/сутки с последующей коррекцией в зависимости от переносимости) или без RBV при наличии противопоказаний к нему (A1).</li> <li>• Пациентам с показателями MELD ≥18–20 проведение ПВТ целесообразно после ТП (B1).</li> <li>• Пациенты с показателями MELD ≥18–20 могут быть пролечены до ТП, если время ожидания превышает 6 месяцев, в индивидуальном порядке с специализированных экспертных центрах (B2).</li> <li>• Режимы ПВТ приведены в таблицах 10-14.</li> <li>• Высокий риск побочных эффектов требует более тщательного клинического и лабораторного мониторинга во время и после ПВТ (B1).</li> </ul>
Декомпенсированный ЦП (СТР В, С) без показаний к ТП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пациентам без тяжелых сопутствующих заболеваний, определяющих прогноз жизни, ПВТ показана в экстренном порядке (A1).</li> <li>• Режимы ПВТ, содержащие ингибиторы протеаз, противопоказаны (A1).</li> <li>• Пациенты могут быть пролечены SOF/LDV (генотип 1) или SOF+DCV или SOF/VEL (все генотипы) в комбинации с RBV (1000 мг/сутки у пациентов с весом &lt;75 кг или 1200 мг/сутки у</li> </ul>

	<p>пациентов с весом <math>\geq 75</math> кг; возможен старт с 600 мг/сутки с последующей коррекцией в зависимости от переносимости) или без RBV при наличии противопоказаний к нему (A1).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Режимы ПВТ приведены в таблицах 10-14.</li> <li>• Высокий риск побочных эффектов требует более тщательного клинического и лабораторного мониторинга во время и после ПВТ (B1).</li> </ul>
ГЦК без ЦП или с компенсированным ЦП (СТР А) с показаниями к ТП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ТП должна рассматриваться как основной вид лечения и решение о ПВТ принимается индивидуально после мультидисциплинарного обсуждения (A1).</li> <li>• ПВТ может быть начата до ТП для предотвращения рецидива инфекции и послеоперационных осложнений при условии отсутствия нежелательного влияния на менеджмент пациента в листе ожидания (A2).</li> <li>• Противовирусное лечение может быть отложено на период после трансплантации, с высокой вероятностью достижения УВО (A2).</li> <li>• Лечение следует начинать как можно раньше для того, чтобы завершить полный курс до ТП (B1)</li> <li>• ПВТ проводится согласно стандартным рекомендациям (таблицы 10-14) (B1).</li> </ul>
ГЦК без показаний к ТП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ПВТ рассматривается после мультидисциплинарного обсуждения в соответствии со стандартными рекомендациями с учетом прогностического влияния опухоли на продолжительность жизни (Таблицы 10-14) (B2)</li> </ul>
Пролеченная ГЦК без показаний к ТП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ПВТ не должна откладываться, особенно у пациентов с ЦП (A1).</li> <li>• ПВТ проводится в стандартных режимах (таблицы 10-14).</li> <li>• После достижения УВО риск рецидива (de novo) ГЦК снижается, но сохраняется, в связи с чем пациенты нуждаются в тщательном динамическом наблюдении (A1).</li> </ul>
Рецидивы после ТП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кандидаты на ПВТ (A1).</li> <li>• Лечение следует начинать в возможно короткие сроки после стабилизации состояния пациента (как правило, через 3 месяца) после ТП (A1).</li> <li>• Срочными показаниями к ПВТ являются острый холестатический гепатит, умеренный-распространенный фиброз или портальная гипертензия через 1 год после ТП, которые служат прогностическими факторами быстрого прогрессирования заболевания и отторжения трансплантата (A1).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пациенты без ЦП, с компенсированным (СТР А) или декомпенсированным ЦП (СТР В, С) могут быть пролечены SOF/LDV (генотип 1) или SOF+DCV или SOF/VEL (все генотипы).</li> <li>• У пациентов без ЦП или компенсированным ЦП длительность ПВТ составляет 12 недель, при этом перед лечением не требуется подбора доз иммуносупрессантов (А1).</li> <li>• Пациенты без ЦП или с компенсированным ЦП (СТР А) с СКФ &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> могут быть пролечены GLE/PIB в течение 12 недель, при этом уровни иммуносупрессантов в крови должны тщательно мониторироваться и подбираться до, во время и после ПВТ (В1).</li> <li>• Пациенты с декомпенсированным ЦП могут быть пролечены SOF/LDV (генотип 1) или SOF+DCV или SOF/VEL (все генотипы) в комбинации с RBV (1000 мг/сутки у пациентов с весом &lt;75 кг или 1200 мг/сутки у пациентов с весом ≥75 кг; возможен старт с 600 мг/сутки с последующей коррекцией в зависимости от переносимости) в течение 12-24 недель (таблицы 10-14) или без RBV (при наличии противопоказаний к нему) в течение 24 недель (А1).</li> <li>• Назначение ПВТ требует учета лекарственных взаимодействий (А1).</li> <li>• Уровень иммуносупрессантов в крови подлежит тщательному мониторингу (А1).</li> </ul>
Ко-инфекция ВИЧ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Показания для ПВТ аналогичны таковым для пациентов с моноинфекцией ВГС (А1).</li> <li>• Режимы с использованием ПППД идентичны таковым при моноинфекции ВГС (Таблицы 10-14) (А1).</li> <li>• При проведении ПВТ необходимо учитывать потенциальные лекарственные взаимодействия с препаратами АРВТ и руководствоваться соответствующими инструкциями на предмет данных взаимодействий (А1).</li> </ul>
Ко-инфекция ВГВ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пациенты с коинфекцией ВГВ должны получать те же режимы лечения по поводу ХГС, что и пациенты с моноинфекцией ВГС (В1).</li> <li>• При наличии показаний к ПВТ по поводу ХГВ показаны аналоги нуклеот(з)идов согласно стандартным рекомендациям, указанным в соответствующем клиническом протоколе диагностики и лечения (А1).</li> <li>• При обнаружении ХГВ, в том числе, оккультного, во время ПВТ по поводу ХГС необходимо сопутствующее лечение ВГВ аналогами нуклеот(з)идов (В1)</li> <li>• Все HBs Ag-позитивные пациенты должны получать аналоги нуклеот(з)идов во время ПВТ по</li> </ul>

	<p>поводу ХГС и спустя по крайней мере 12 недель после его окончания с последующим мониторингом HBV в первые месяцы (B1).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>У HBs Ag-негативных anti-HBc-позитивных пациентов требуется ежемесячный контроль АЛТ; при отсутствии нормализации или повышении АЛТ во время или после ПВТ по поводу ХГС необходимо определение HBs Ag и HBV ДНК, и при позитивных результатах HBs Ag и / или HBV ДНК показано назначение аналогов нуклеот(з)идов (B1).</li> </ul>
<p>Иммунокомплексные проявления ХГС</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Для лечения криоглобулинемии смешанного типа и заболевания почек, связанного с ВГС, используются стандартные режимы ПВТ (Таблицы 10-14), не включающие RBV, с тщательным мониторингом побочных явлений (B1).</li> <li>Для лечения ВГС-ассоциированной лимфомы используются стандартные режимы ПВТ (таблицы 10-14), не включающие RBV, в комбинации с химиотерапией с учетом лекарственных взаимодействий (B1).</li> <li>Показания к назначению ритуксимаба обсуждаются мультидисциплинарной командой с учетом лекарственных взаимодействий (B1).</li> </ul>
<p>ХБП</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пациенты с ХБП легкой и средней степени тяжести (СКФ <math>\geq 30</math> мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) должны получать лечение ПППД без коррекции доз в соответствии с общими рекомендациями с тщательным мониторингом побочных явлений (A1).</li> <li>Пациенты с тяжелой ХБП (СКФ <math>&lt; 30</math> мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и пациенты с терминальной стадией ХБП, находящиеся на гемодиализе, должны получать лечение в специализированных центрах (B1).</li> <li>Данных по безопасности и эффективности по софосбувир-содержащей терапии у пациентов с ХБП тяжелой степени (СКФ <math>&lt; 30</math> мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) недостаточно, в связи с чем эти режимы ПВТ, согласно официальным инструкциям по применению, не должны использоваться у данной категории пациентов (B1).</li> <li>Пациентам с компенсированным заболеванием печени, вызванным любым генотипом ВГС, с тяжелой ХБП (СКФ <math>&lt; 30</math> мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или терминальной стадией ХБП, находящимся на гемодиализе, не имеющим показаний к трансплантации почки, может быть назначена фиксированная комбинация GLE/PIB продолжительностью 8 или 12 недель, согласно общим рекомендациям (таблицы 10-14) (A1).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пациентам с компенсированным заболеванием печени, вызванным ВГС 1a генотипа, уровнем HCV РНК <math>\leq 800\ 000</math> МЕ/мл (5,9 Log<sub>10</sub> МЕ/мл), с тяжелой ХБП (СКФ <math>&lt; 30</math> мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или терминальной стадией ХБП, находящимся на гемодиализе, не имеющим показаний к трансплантации почки, может быть назначена фиксированная комбинация EBR/GZR продолжительностью 12 недель, согласно общим рекомендациям (таблицы 10-14) (A1).</li> <li>• Пациентам с компенсированным заболеванием печени, вызванным ВГС 1b генотипа, с тяжелой ХБП (СКФ <math>&lt; 30</math> мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или терминальной стадией ХБП, находящимся на гемодиализе, не имеющим показаний к трансплантации почки, может быть назначена фиксированная комбинация EBR/GZR или OMB/PAR/RIT+DAS продолжительностью 12 недель, согласно общим рекомендациям (таблицы 10-14) (A1).</li> <li>• Польза и риски лечения пациентов с конечной стадией заболевания почек до и после трансплантации почек требует индивидуальной оценки (B1).</li> </ul>
Реципиенты солидных органов (кроме печени)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Реципиентам солидных органов, включая почки, сердце, легкие, поджелудочную железу или тонкую кишку, ПВТ рекомендована до или после трансплантации при условии, что ожидаемая продолжительность жизни реципиента превышает 1 год (A1).</li> <li>• До проведения трансплантации почек, сердца, легких, поджелудочной железы или тонкой кишки, пациенты, состоящие в листе ожидания, могут быть пролечены согласно общим рекомендациям (таблицы 10-14) (A1).</li> <li>• После проведения трансплантации реципиенты солидных органов, включая почки, сердце, легкие, поджелудочную железу, пациенты могут быть пролечены комбинациями SOF/LDV (1 генотип) или SOF+DCV или SOF/VEL (все генотипы) согласно общим рекомендациям (таблицы 10-14), без необходимости подбора доз иммуносупрессантов (A1).</li> <li>• После проведения трансплантации реципиенты солидных органов, включая почки, сердце, легкие, поджелудочную железу или тонкую кишку, с СКФ <math>&lt; 30</math> мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, могут быть пролечены комбинацией доз GLE/PIB в течение 12 недель, при этом уровень иммуносупрессантов нуждается в тщательном мониторинге и подборе доз при необходимости во время и после завершения ПВТ (B1).</li> </ul>
ЛУИН и лица, длительное время	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЛУИН должны тестироваться на anti-HCV и HCV РНК; HCV РНК-негативные ЛУИН должны продолжать тестирование ежегодно и после каждого парентерального вмешательства с высоким</li> </ul>



получающие ОЗТ	<p>риском инфицирования (А1).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Все инфицированные ВГС ЛУИН, в том числе, получающие ОЗТ, являются кандидатами для ПВТ (А1).</li> <li>• Лечение должно быть предложено инфицированным ВГС в тюрьмах (В1).</li> <li>• У пациентов, получающих ОЗТ метадоном, не требуется коррекции дозы ПППД (А1).</li> <li>• После успешного лечения ЛУИН следует обучать и информировать о путях предотвращения реинфекции ВГС с учетом рекомендаций программ по снижению вреда окружающим (В1).</li> <li>• После достижения УВО у ЛУИН должен проводиться скрининг на реинфицирование (наличие HCV РНК) с помощью ПЦР с периодичностью 1-2 раза в год (А1).</li> <li>• В случае реинфекции после достижения УВО необходимо перелечивание (А1).</li> <li>• ОЗТ не является противопоказанием к ПВТ и ТП (В1).</li> </ul>
Гемоглобинопатии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Показания к ПВТ соответствуют стандартным (А1).</li> <li>• ПВТ проводится в режимах, не включающих RBV в соответствии со стандартными рекомендациями (таблицы 10-14) (В1).</li> </ul>
Острый гепатит С	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пациентам с ОГС показана ПВТ с использованием SOF/LDV (1a и 1b генотипы), OMB/PAR/RIT+DAS или EBR/GZR (1b генотип), SOF+DCV или SOF/VEL* или GLE/PIB (все генотипы) с длительностью курса 8 недель (В1-С2).</li> <li>• УВО оценивается на 12 и 24 неделях после ПВТ с учетом вероятности поздних рецидивов (В2).</li> <li>• ПВТ не показана в целях постконтактной профилактики при отсутствии документированной трансмиссии ВГС (В1).</li> </ul>
Беременность	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наличие хронической инфекции ВГС при компенсированном заболевании печени не является противопоказанием для вынашивания беременности, естественного родоразрешения и грудного вскармливания</li> <li>• Риск инфицирования детей, рожденных от матерей, инфицированных HCV, составляет 1-5%</li> <li>• ПВТ во время беременности противопоказана (А1).</li> </ul>

\* В случае регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

### 3.4. Упрощенные режимы ПВТ [1,2,5,6]:

- Упрощенные режимы ПВТ допускается использовать при отсутствии возможности реализации описанных ранее стандартных рекомендаций по диагностике и лечению.
- Упрощенные режимы ПВТ предполагают пангеномные комбинации ПППД у пациентов с компенсированным заболеванием печени (B1).
- Обследование до лечения может быть ограничено доказательством репликации HCV (наличие HCV РНК или HCV core Ag в сыворотке или плазме) и оценкой наличия или отсутствия ЦП с помощью непрямой эластографии печени или (при отсутствии такой возможности) - неинвазивных маркеров (FIB-4 или APRI) (B1).
- Пациенты, без ЦП или с компенсированным ЦП (СТР А), ранее не получавшие ПВТ или получавшие ПВТ на основе комбинации Peg-IFN $\alpha$  + RBV $\pm$ SOF или SOF+RBV, могут быть пролечены комбинацией SOF/VEL или GLE/PIB в течение 12 недель без определения генотипа (B1).
- У пациентов без ЦП (уверенно исключенного с помощью непрямой эластографии печени или неинвазивных маркеров), ранее не получавших ПВТ, и не имеющих рисков повторного инфицирования, возможно использование GLE/PIB в течение 8 недель (A1).
- Принимая во внимание высокую эффективность ПВТ, определение УВО 12 в рамках упрощенных режимов ПВТ не является строго обязательным (B1).
- У пациентов с выраженным фиброзом (F3) или компенсированным циррозом (F4), достигших УВО, требуется продолжить регулярный скрининг ГЦЦ (A1).
- Алгоритм упрощенного лечения ХГС представлен на схеме 2.

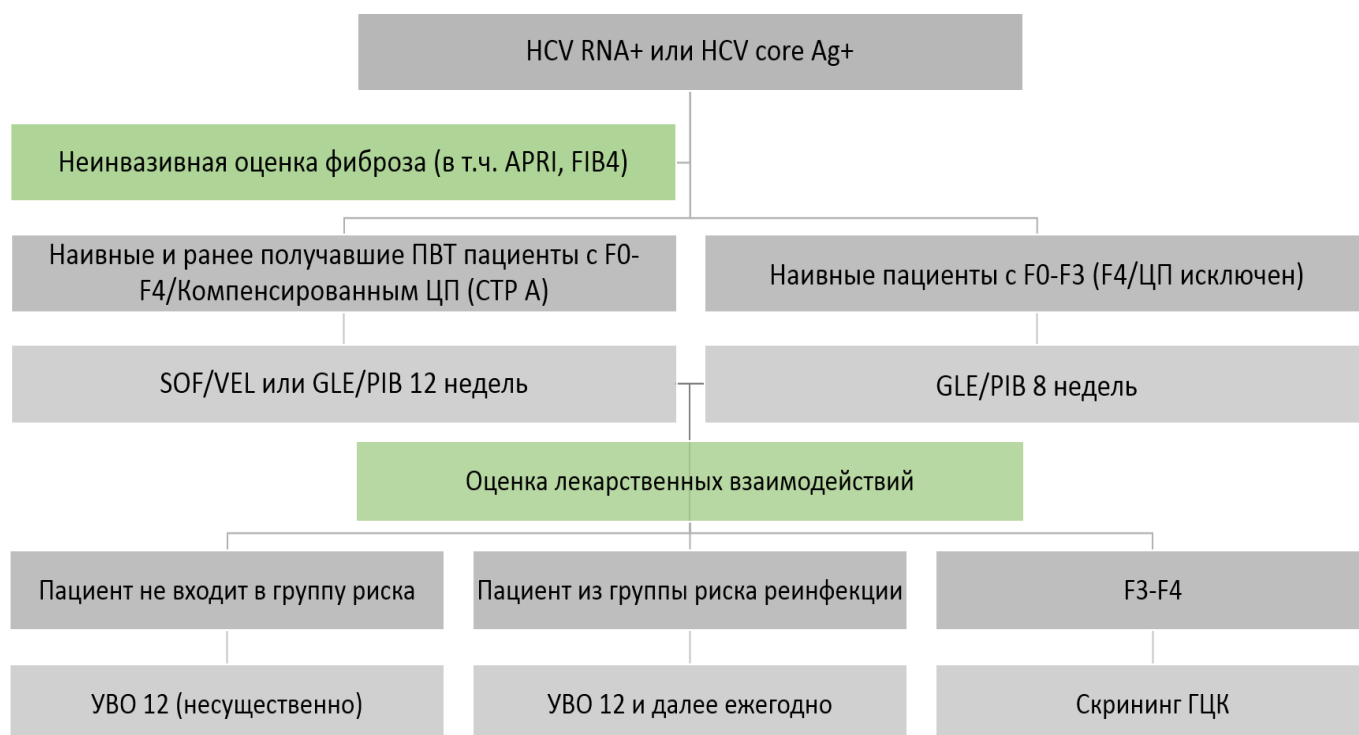


Схема 2. Алгоритм упрощенного лечения ХГС

**3.5. Мониторинг ПВТ** включает динамическую оценку ее эффективности, безопасности и лекарственных взаимодействий [1,2,5,6].

**3.5.1. Мониторинг эффективности ПВТ** основывается на следующих положениях [1,2,5,6]:

- мониторинг ВГС РНК в сыворотке или плазме крови должен проводиться с помощью ПЦР с автоматической подготовкой проб и высокочувствительным качественным и количественным тестированием в режиме реального времени с нижним лимитом определения менее 15 МЕ/мл (A1);
- при невозможности проведения ПЦР в качестве альтернативы может использоваться измерение HCV core Ag (A1);
- у пациентов, получающих ПППД, уровни HCV РНК или HCV core Ag должны измеряться исходно, по окончании, а также спустя 12 или 24 недели после завершения терапии (для оценки УВО12 или УВО24, соответственно) (таблица 15) (A1);
- помимо вирусологического ответа, целесообразно оценивать также биохимический ответ (по динамике ФПП) и морфологический ответ (по динамике показателей непрямой эластографии, LBx).

Таблица 16. Мониторинг ПВТ с использованием ПППД

Исследования	Сроки	Комментарии
HCV РНК или (при невозможности использования ПЦР) HCV core Ag	• До начала ПВТ, непосредственно по окончании (8, 12, 16 или 24 недели при 8, 12, 16 или 24-недельных курсах ПВТ соответственно) и через 12 или 24 недели после окончания ПВТ (УВО 12 или УВО 24)	• В зависимости от длительности ПВТ
Оценка побочных явлений	• При каждом визите	• В зависимости от режима терапии ПВТ
Мониторинг возможных лекарственных взаимодействий	• При каждом визите	• У пациентов, получающих лечение по поводу сопутствующих или интеркуррентных заболеваний
ОАК с подсчетом тромбоцитов	• На 2-4 неделях и далее с 4-недельными интервалами	• Особенно важно при получении пациентом RBV
АЛТ (АСТ)	• На 4, 8, 12 (24) неделях во время и на 12 и 24 неделях после ПВТ	• В зависимости от длительности ПВТ
Креатинин	• На 2-4 неделях, далее ежемесячно во время и на 12 и 24 неделях после ПВТ	• важно у пациентов, получающих SOF
Билирубин	• На 2-4 неделях, далее ежемесячно во время и на 12 и 24 неделях после ПВТ	• важно у пациентов, получающих OMB/PAR/RIT+DAS, RBV
Другие ФПП	• На 4, 8, 12 (24) неделях во время и на 12 и 24 неделях после ПВТ или по показаниям	• По показаниям (альбумин, МНО, К, Na у пациентов с ЦП и т.д.)

**3.5.2. Мониторинг безопасности ПВТ** основывается на следующих положениях [1,2,5,6]:

- пациенты должны обследоваться на предмет побочных явлений ПВТ во время каждого визита (A1);
- влияние противовирусных препаратов на клинические, гематологические и биохимические показатели в случае безинтерфероновых режимов ПВТ оценивается в сроки, указанные в Таблице 15, (A1);
- необходим контроль за соблюдением эффективной контрацепции женщинами репродуктивного возраста и/или их партнерами-мужчинами, получающими ПВТ, а, в случае использования RBV – еще не менее 6 месяцев после окончания лечения (A1).

**3.5.3. Мониторинг лекарственных взаимодействий** основывается на следующих положениях [1,2,5,6]:

- во время ПВТ необходима оценка потенциальных лекарственных взаимодействий с препаратами, назначаемыми по поводу сопутствующих заболеваний (A1) на основании утвержденных инструкций по применению, доступных он-лайн ресурсов (например, [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)) или мобильных приложений (Hep iChart);
- перед планируемой ПВТ пациента следует информировать о риске лекарственных взаимодействий с назначаемыми по поводу сопутствующих заболеваний препаратами и необходимости предварительной консультации перед их применением (A1);
- по возможности использование назначенных по поводу сопутствующих заболеваний препаратов, имеющих риск потенциальных взаимодействий, следует прекратить на период ХГС, либо произвести замену на альтернативные препараты, не имеющие таких взаимодействий, по согласованию с профильными специалистами (B1).

### **3.6. Перечень лекарственных средств**

**3.6.1.** Перечень основных лекарственных средств, используемых на амбулаторном уровне, указан в таблице 17 [1,2,5,6]

Таблица 17. Перечень основных лекарственных средств, используемых на амбулаторном уровне

Фармакотерапевтическая группа	МНН	Способ применения	УД
Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор NS5A/ Ненуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B Код АТХ J05AX65	Ледипасвир / Софосбувир	90 мг/400 мг 1 раз в сутки внутрь во время еды ли независимо от приема пищи	А
Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B Код АТХ J05AX15	Софосбувир	400 мг внутрь 1 раз в сутки во время еды ли независимо от приема пищи	А
Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор NS5A Код АТХ J05AX14	Даклатасвир	60 мг внутрь 1 раз в сутки (только в комбинации с софосбувиром)	А
Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор NS5B/Ингибитор NS5A Код АТХ J05AX15	Софосбувир / Велпатасвир*	400/100 мг внутрь 1 раз в сутки во время еды или независимо от приема пищи	
Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозиды. Код АТХ J05AB04	Рибавирин	200 мг внутрь (суточная доза у пациентов с весом менее 75 кг составляет 1000 мг, более 75 кг – 1200 мг) внутрь во время или после еды в два приема (только в комбинации с другими противовирусными препаратами)	А

\*После регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

**3.6.2. Перечень дополнительных лекарственных средств, используемых на амбулаторном уровне, указан в Таблице 18 [1,2,5,6].**

**Таблица 18. Перечень дополнительных лекарственных средств, необходимых на амбулаторном уровне**

<b>Фармакотерапевтическая группа</b>	<b>МНН</b>	<b>Способ применения</b>	<b>УД</b>
Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор белка NS5A/ Ингибитор протеазы NS3/4A/ Фармакокинетический бустер + Ненуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B. Код АТХ J05A	Омбитасвир/ Паритапревир/ Ритонавир + Дасабувир	Омбитасвир 12,5 мг/ Паритапревир 75 мг/ Ритонавир 50 мг 2 дозы в один прием + Дасабувир 250 мг 2 раза в сутки	А
Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор NS5A / Ингибитор протеазы NS3/4A Код АТХ J05AX68	Элбасвир / Гразопревир	50/100 мг внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи	А
Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор NS5B/Ингибитор NS5A / Ингибитор протеазы NS3/4A	Софосбувир / Велпатасвир / Воксилапревир*	400/100/100 мг внутрь 1 раз в сутки во время еды или независимо от приема пищи	А

\*После регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

### **3.7. Дальнейшее ведение:**

**3.7.1. Дальнейшее ведение пациентов, достигших УВО,** основывается на следующих положениях [1,2,5,6]:

- пациентов необходимо проинформировать о риске повторного инфицирования в целях его снижения (B1);
- пациентам, не относящимся к группе риска повторного инфицирования, без исходного тяжелого фиброза/ЦП (F0-F2 по шкале METAVIR) с нормальным уровнем АЛТ, достигшим УВО 12-24, последующее наблюдение не требуется (A1);
- пациенты с исходным тяжелым фиброзом (F3) и ЦП, достигшие УВО, должны проходить скрининг на ГЦК (УЗИ и АФП) не реже, чем каждые 6 месяцев (A1);
- у пациентов с ЦП обязательно обследование на наличие варикозного расширения вен пищевода и желудка, если оно обнаруживалось до лечения (A1);
- ведение пациентов, достигших УВО, с осложнениями ЦП осуществляется согласно соответствующему протоколу;
- пациенты из групп риска, достигшие УВО, нуждаются в скрининге дважды в год или по крайней мере один раз в год на наличие HCV RNA методом ПЦР ввиду возможности реинфекции (B2).

**3.7.2. Дальнейшее ведение пациентов с противопоказаниями к противовирусной терапии** основывается на следующих положениях [1,2,5,6]:

- пациенты, не получавшие лечение, или у которых предыдущая терапия была неудачной, нуждаются в динамическом наблюдении (C2);
- причины, по которым пациент не получил лечение, а также причины неэффективности лечения должны быть документально зафиксированы;
- для данной категории пациентов целесообразно проводить динамическое обследование, включающее ОАК с подсчетом тромбоцитов, ФПП, АФП, УЗИ ОБП, непрямую эластографию печени (за исключением пациентов с верифицированным ЦП), ЭГДС (при ЦП) (C2);
- данная категория пациентов нуждается в регулярном скрининге на ГЦК (A2);
- пациенты с неудачей, предшествующей ПВТ являются кандидатами для повторной терапии, согласно положениям настоящего протокола (таблица 14).

**3.8. Индикаторы эффективности лечения** [1,2,5,6]:

- достижение УВО;
- биохимический ответ (нормализация активности АЛТ и АСТ);
- улучшение гистологической картины, либо данных непрямой эластографии печени.

## **4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:**

**4.1. Показания для плановой госпитализации** включают [1]:

- выраженную активность заболевания;
- декомпенсацию заболевания печени (включая осложнения ЦП);
- определение показаний и обследование перед ТП;
- проведение ПБП;

- начальный период ПВТ у пациентов с высоким риском развития ее осложнений;
- побочные явления в результате ПВТ.

**4.2. Показания для экстренной госпитализации** для пациентов с тяжелым заболеванием печени (ЦП в исходе ХГС и его осложнениями) приведены в соответствующем протоколе.

## **5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ**

Основные принципы, показания, противопоказания и режимы терапии соответствуют таковым на амбулаторном уровне.

**5.1. Немедикаментозное лечение** соответствует таковому на амбулаторном уровне (п.3.1).

**5.2. Медикаментозное лечение:** соответствует таковому на амбулаторном уровне

**5.4. Хирургические вмешательства:** нет.

**NB!** Хирургические вмешательства включают малоинвазивные манипуляции при осложнениях ЦП (эндоскопическое лигирование/склерозирование варикозно-расширенных вен, парциальную эмболизацию селезеночной артерии, радиочастотную абляцию и трансартериальную хемоэмболизацию ГЦК), хирургические методы коррекции портальной гипертензии, резекцию и трансплантацию печени. Показания, противопоказания и техника выполнения данных вмешательств приведены в соответствующих клинических протоколах.

**5.5 Дальнейшее ведение** соответствует таковому на амбулаторном уровне

**5.6 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения** соответствует таковым на амбулаторном уровне

## **6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА**

**6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных**

1) Нерсесов Александр Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» МЗ РК, Председатель ОО «Казахская ассоциация по изучению печени», член EASL, AASLD, APASL, Алматы.

2) Доскожаева Сауле Темирбулатовна – доктор медицинских наук, профессор, проректор, заведующая кафедрой инфекционных болезней АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования» МЗ РК, Алматы.

3) Дуйсенова Амангуль Куандыковна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней с курсом дерматовенерологии НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы.

4) Джумабаева Алмагуль Еркиновна – магистр общественного здравоохранения, ассистент кафедры гастроэнтерологии НАО «Казахский Национальный



медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» МЗ РК, руководитель Республиканского координационного центра гастроэнтерологии и гепатологии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, заместитель Председателя ОО «Казахская ассоциация по изучению печени», член EASL, Алматы.

5) Макалкина Лариса Геннадиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии интернатуры НАО «Медицинский Университет Астана», Нур-Султан.

**6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.**

### **6.3 Рецензенты**

1) Бакулин Игорь Геннадиевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Президент МОО «Общество гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад», член Правления Научного общества гастроэнтерологов России, член EASL, Санкт-Петербург, РФ.

2) Кошарова Бахыт Нургалиевна – доктор медицинских наук, профессор, проректор по клинической работе и непрерывному профессиональному развитию НАО «Медицинский университет Караганды» МЗ РК, Караганда, Казахстан.

3) Рахметова Венера Саметовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №3 НАО «Медицинский университет Астана», главный внештатный гепатолог управления здравоохранения г. Нурсултан, Председатель ОО «Общество специалистов гастроэнтерологического и гепатологического профиля», Нур-Султан.

### **6.4 Пациентские сообщества**

1) Бирюков Сергей Анатольевич – Председатель ОФ/NGO AGEP C (ANTINEPATITIS C).

**6.5 Указание условий пересмотра протокола:** через 5 лет после опубликования или при наличии новых методов диагностики и лечения с доказанной эффективностью.

### **6.6 Список использованной литературы:**

1) Hepatology: A clinical textbook. The Editors Stefan Mauss, Thomas Berg, Jürgen Rockstroh, Christoph Sarrazin, Heiner Wedemeyer, 2018.

2) WHO Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Publication date: July 2018. Languages: English. ISBN: 978-92-4-155034-5.

3) Nikolaos T. Pylsopoulos K. Rajender Reddy. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. Cur Gastroenterol Reports. Feb 2001, Vol 3, Issue 1:71–78.

4) WHO Guidelines on hepatitis B and C testing 2017. Publication date: February 2017. Languages: English. ISBN: 978-92-4-154998-1.

5) EASL Clinical Practice Guidelines: Recommendations on Treatment of Hepatitis C. J Hepatol., aug. 2018 Volume 69, issue 2, pages 461–511.

- 6) AASLD-IDS A Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Published in *Clinical Infectious Diseases*. *Clinical Infectious Diseases*, nov. 2018, pages 1477 – 1492.
- 7) EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015 vol. 63 j 237–264.
- 8) Joseph K. Lim, Steven L. Flamm, Siddharth Singh, Yngve T. Falck-Ytter. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis. *Gastroenterology* May 2017; Vol. 152, Issue 6: 1536–1543.
- 9) APASL consensus statements and recommendation for hepatitis C prevention, epidemiology, and laboratory testing. *Hepatol Int*. 2016, 10:681–701.
- 10) BioPredictive: Technical Recommendations for FibroTest and FibroMax assays, Bio Predictive, Saint Germain, Paris, France. Accessed 2/2018. Available at [biopredictive.com/products/fibromax](http://biopredictive.com/products/fibromax).
- 11) Omata M, Cheng AL, Kokudo N, Kudo M, Lee JM et al. Asia–Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int*. 2017 Jul;11(4):317-370.
- 12) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Jul; 69(1):182-236.
- 13) ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up hepatocellular carcinoma. Vogel A, Cervantes A, Chau I et al. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): iv238–iv255.
- 14) Baveno criteria safely identify patients with compensated advanced chronic liver disease who can avoid variceal screening endoscopy: a diagnostic test accuracy meta-analysis. Zsolt Szakács, Bálint Erőss, Alexandra Soós et al. *Frontiers in Physiology*, 13 August 2019, volume 10, article 1028. doi: 10.3389/fphys.2019.01028.
- 15) Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose-response meta-analysis. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA et al. *BMJ Open*. 2017 May 9;7(5): 013739.
- 16) An updated dose–response meta-analysis of coffee consumption and liver cancer risk. Chengbo Yu, Qing Cao, Ping Chen, Shigui Yang, Min Deng, Yugang Wang, and Lanjuan Lib. *SCIENTIFIC*. 2017. RepoRts. | 6:37488 | DOI: 10.1038/srep37488.
- 17) Molecular Bases Underlying the Hepatoprotective Effects of Coffee. Federico Salomone, Fabio Galvano and Giovanni Li Volti. *Nutrients* 2017, 9, 85.