

Рекомендації EASL (Європейська асоціація з вивчення хвороб печінки) щодо лікування гепатиту С, редакція 2018 р.



Вступ

Вірус гепатиту С (HCV) є одним з основних причин хронічних захворювань печінки у всьому світі [1]. Довготривалий перебіг HCV-інфекції характеризується дуже різноманітною клінічною картиною. Пошкодження печінки можуть варіювати від мінімальних гістологічних змін до вираженого фіброзу та цирозу з або без розвитку гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). У світі живе приблизно 71 млн осіб з хронічним гепатитом С [1, 2], багато хто з них не здогадується про інфікування, зі значною варіацією залежно від географічної зони. У клінічній практиці можливості допомоги пацієнтам із захворюваннями печінки, пов'язаними з HCV, значно розширилися протягом останніх двох десятиліть завдяки поглибленому розумінню патофізіології захворювання та розвиткові діагностичних процедур і покращень у лікуванні та профілактиці захворювання.

Основною метою терапії HCV є усунення інфекції, тобто досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ), яка визначається як відсутність HCV RNA через 12 (СВВ12) або 24 тиж (СВВ24) після завершення лікування. СВВ відповідає звільненню від HCV-інфекції з дуже низькою вірогідністю пізнього рецидиву. СВВ зазвичай асоціюється з нормалізацією рівня печінкових ферментів у крові і покращенням або зникненням некротичного запалення печінки та фіброзу в пацієнтів без цирозу. Пацієнти з розвиненим фіброзом (за шкалою METAVIR – F3) або цирозом печінки (F4) залишаються у групі ризику щодо виникнення небезпечних для життя ускладнень. Однак фіброз печінки може регресувати, і ризик ускладнень, таких як печінкова недостатність та портальна гіпертензія, зменшується після досягнення СВВ.

Нові дані свідчать, що ризик розвитку ГЦК та смерті, пов'язаної із захворюваннями печінки, значно знижується, але не усувається, у пацієнтів з цирозом печінки, у яких було еліміновано HCV у порівнянні з нелікованими пацієнтами, а також тими, лікування в яких не призвело до СВВ (тобто лікування не було ефективним), особливо за наявності кофакторів печінкових захворювань, таких як метаболічний синдром, зловживання алкоголем та/або одночасний вірусний гепатит В (HBV) [3–9]. HCV також асоціюється з багатьма екстрапечінковими проявами, елімінація вірусу стимулює зникнення більшості з них зі зниженням смертності з будь-яких причин [10–16].

Ці рекомендації EASL щодо лікування гепатиту С призначені допомогти лікарям та іншим медичним працівникам, а також пацієнтам та іншим зацікавленим особам

у процесі прийняття клінічних рішень шляхом опису оптимального лікування пацієнтів з гострим і хронічним гепатитом С, яке доступне на даний момент. Ці рекомендації стосуються методів лікування, які були затверджені Європейським агентством лікарських засобів та іншими національними Європейськими агенціями на момент їх публікації.

Методологія

Ці рекомендації було підготовано групою експертів, яких обрало Правління EASL. Рекомендації переважно базуються на доказах з наявних публікацій і презентацій на міжнародних зустрічах. За відсутності таких доказів враховували особистий досвід експертів та їх судження. Де можливо, вказано якість доказів і рівень рекомендації. Докази та рекомендації було класифіковано відповідно до шкали Робочої групи з розробки, оцінки та експертизи ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; GRADE) [17].

Таблиця 1. Класифікація доказів за ступенями, яку було використано (адаптована шкала GRADE)

| Якість доказів/рівні доказовості | Коментар | Градація |
|----------------------------------|---|----------|
| Висока | Наступні дослідження навряд чи змінять впевненість в оцінці ефективності | A |
| Середня | Наступні дослідження, ймовірно, матимуть важливий вплив на впевненість в оцінці ефективності й можуть її змінити | B |
| Низька | Наступні дослідження, швидше за все, оцінять ефективність і, швидше за все, змінять оцінку. Будь-яка оцінка є неточною | C |
| Рекомендація | Коментар | Градація |
| Сильна | Фактори, що впливають на силу рекомендації, охоплювали якість доказів, імовірний важливий для пацієнта прогноз, а також вартість | 1 |
| Слабка | Мінливість принципів лікування і його характеристик, яким надається перевага. Рекомендацію зроблено з меншою визначеністю, вищою вартістю або затратою ресурсів | 2 |

Сила рекомендацій відображає якість основних доказів. Рівні доказовості в рекомендаціях належать до одного з трьох рівнів: високий (А), середній (В) або низький (С). Шкала GRADE пропонує розглядати два класи рекомендацій: сильні (1) або слабкі (2) (табл. 1). Таким чином, у рекомендації взято до уваги якість доказів: чим вища якість доказів, тим більша сила рекомендації; чим більша мінливість принципів лікування і його характеристик, яким надається перевага, або чим більша невизначеність, тим більша ймовірність того, що рекомендацію буде розцінено як слабку. Ці рекомендації були схвалені Правлінням EASL.

Діагностика гострого та хронічного гепатиту С

У переважної більшості хворих в сироватці крові або плазмі за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) виявляють anti-HCV-антитіла, але результат ІФА може бути негативним на ранній стадії гострого гепатиту С і в пацієнтів з глибокою імуносупресією. Після спонтанної або спричиненої лікуванням елімінації вірусу anti-HCV-антитіла все ще виявляються на тлі відсутності РНК HCV, але їх рівень може зменшитися і зрештою зовсім зникнути з крові деяких осіб [18–20].

Діагноз гострої та хронічної HCV-інфекції ґрунтується на виявленні HCV RNA (РНК вірусу) у сироватці або плазмі за допомогою чутливого, виключно якісного або як якісного, так і кількісного молекулярного методу. Рекомендовано використовувати аналіз із нижньою межею виявлення, що становить ≤ 15 міжнародних одиниць (МО)/мл. Однак у переважної більшості пацієнтів з показаннями для anti-HCV-терапії рівень HCV RNA перевищує 50 000 МО/мл [21]. Існує велика потреба у дешевих (які б коштували менше 5–10 доларів США) аналізах на виявлення нуклеїнових кислот, які, відповідно, можна застосовувати в широких масштабах з метою діагностики серед населення в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, а також в певних районах у країнах з високим рівнем доходу. Такі аналізи на виявлення HCV RNA повинні мати нижню межу виявлення $\leq 1\ 000$ МО/мл ($3,0 \text{ Log}_{10}$ МО/мл). В таких регіонах покращення діагностики та надання допомоги більшій кількості людей переважає винятково низький ризик помилково-негативного результату при застосуванні цих тест-систем серед невеликої кількості

інфікованих осіб. Дійсно, під час дослідження у пацієнтів з хронічним гепатитом С, інфікованих HCV 1 генотипу, лише в 4 пацієнтів з 2472 (0,16%) було виявлено рівень HCV RNA нижче 1000 МО/мл [22].

Core антиген HCV (HCV coreAg), виявлений у сироватці крові або плазмі, — це маркер реплікації HCV. Виявлення HCV coreAg можна використовувати замість аналізу на HCV RNA з метою діагностики гострої або хронічної інфекції HCV. Аналізи на HCV coreAg є менш чутливими, ніж аналізи на виявлення HCV RNA (нижня межа виявлення еквівалентна приблизно 500–3000 МО/мл HCV RNA залежно від генотипу вірусу [23–25]). Як наслідок, у пацієнтів з гострим гепатитом С coreAg виявляється у сироватці крові або плазмі на кілька днів пізніше, ніж HCV RNA. У рідкісних випадках HCV coreAg не виявляється за наявності HCV RNA [26].

Впевнено встановити діагноз гострого гепатиту С можна тільки в тому випадку, якщо нещодавно було задокументовано сероконверсію антитіл до HCV, оскільки не існує серологічного маркера, який би допоміг встановити гостру фазу інфекції внаслідок інфікування HCV *de novo*. Не у всіх пацієнтів з гострим гепатитом С на момент встановлення діагнозу виявлятимуться anti-HCV-антитіла. У цих випадках можна запідозрити гострий гепатит С, якщо на це вказують клінічні ознаки та симптоми (рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) більш ніж у 10 разів перевищує верхню межу норми і/або наявна жовтяниця) за умови відсутності в анамнезі хронічного захворювання печінки або інших чинників, що могли спричинити гострий гепатит та/або, якщо відомо про імовірне джерело інфекції. У всіх випадках HCV RNA (або HCV coreAg) можна виявити протягом гострої фази захворювання, хоча їх рівні можуть значно варіювати, а також наявне «діагностичне вікно» (що триває до декількох тижнів), коли HCV RNA (core антиген HCV) не виявляються у крові. Таким чином, особи з негативними результатами аналізу на RNA HCV (або coreAg HCV) повинні бути повторно обстежені на RNA HCV (або coreAg HCV) через 12 і 24 тиж після того, як було одержано негативний результат, для того щоб остаточно підтвердити відсутність вірусу.

Реінфікування HCV може відбутися після спонтанної або спричиненої лікуванням елімінації вірусу, якщо пацієнти з високим ризиком інфікування повторно контактують з джерелом вірусу. Реінфекція визначається

Рекомендації

- Всі пацієнти з підозрою на HCV-інфекцію повинні бути обстежені на наявність антитіл до HCV у сироватці або плазмі крові, оскільки це діагностичний тест першої лінії (A1).
- У випадку підозри на гострий гепатит С у пацієнтів з імунодефіцитом та у хворих, що перебувають на гемодіалізі, аналізи на HCV RNA в сироватці крові або плазмі повинні бути частиною первинного обстеження (A1).
- Якщо було виявлено антитіла до HCV, слід визначати рівні HCV RNA за допомогою чутливого молекулярного методу з нижньою межею виявлення ≤ 15 МО/мл (A1).
- У країнах з низьким і середнім рівнем доходу та певних регіонах країн з високим рівнем доходу може використовуватися якісний аналіз на HCV RNA з нижньою межею виявлення ≤ 1000 МО/мл ($3,0 \text{ Log}_{10}$ МО/мл) для забезпечення діагностики захворювання у широких колах населення та надання медичної допомоги HCV-інфікованим (B2).
- Особи з негативними результатами аналізу на anti-HCV-антитіла, HCV RNA повинні бути повторно обстежені на HCV RNA (або coreAg HCV) через 12 і 24 тиж після того, як було одержано негативний результат, для того щоб остаточно підтвердити відсутність вірусу (A1).
- CoreAg HCV у сироватці крові або плазмі — це маркер реплікації HCV, який можна використовувати замість HCV RNA з метою діагностики гострої або хронічної інфекції HCV у випадках, коли аналіз на HCV RNA недоступний та/або занадто високоартісний (A1).

повторною появою HCV RNA (або coreAg HCV) після СВВ, а також визначення того, що захворювання спричинене іншим штамом HCV (різний генотип або віддалено пов'язаний родинний штам, що було визначено за допомогою філогенетичного аналізу, якщо генотип вірусів однаковий). Повторне інфікування слід запідозрити у випадках рецидиву HCV після СВВ12 або СВВ24, якщо інфікована особа не змінила свою поведінку, що асоційована з підвищеним ризиком інфікування.

Діагноз хронічного гепатиту С базується на виявленні як anti-HCV-антитіл, так і HCV RNA (або coreAg HCV). Спонтанний кліренс вірусу рідко зустрічається після того, як минуло 4–6 міс після зараження [27], тому діагноз хронічного гепатиту С може бути встановлено по завершенню цього періоду часу.

Скринінг на хронічний гепатит С

Основним бар'єром для ліквідації HCV є те, що значна частка хворих з хронічним перебігом інфекції не знає про свій статус, причому існують значні відмінності залежно від регіону, країни та групи ризику. На додачу точні дані про поширеність і захворюваність на HCV необхідні для аналізу масштабів пандемії в різних регіонах і планування заходів для забезпечення громадського здоров'я. Таким чином, скринінг на HCV є необхідним для виявлення заражених осіб, забезпечення догляду за ними та лікування.

В різних регіонах були впроваджені різноманітні стратегії скринінгу, які базуються на місцевих епідеміологічних даних. Слід визначити групи ризику інфікування HCV та обстежити осіб, що до них належать. У регіонах, де більшість пацієнтів належать до визначених вікових груп, тестування новонароджених довело свою ефективність, з певними обмеженнями [28, 29]. Систематичний одноразовий аналіз рекомендовано в ендемічних країнах та/або з метою

повної ліквідації збудника. Слід визначити оптимальний регіональний або національний підхід до скринінгу щодо гепатиту С.

Скринінгове обстеження на HCV ґрунтується на виявленні антитіл проти HCV. Додатково до ІФА з метою скринінгу можна також використовувати швидкі діагностичні тести (ШДТ) для виявлення антитіл проти HCV. У ШДТ використовують різні матриці, в тому числі сироватку та плазму крові, а також цілісну капілярну кров з пальця або оральну (крівікулярну) рідину, полегшуючи скринінг без необхідності венепункції, центрифугування, заморожування, а також кваліфікованих фахівців для забору зразків. ШДТ дуже прості у виконанні при кімнатній температурі без спеціальних приладів або попереднього навчання [30–32].

Якщо було виявлено антитіла до HCV, слід визначити наявність HCV RNA (або як альтернатива – coreAg HCV, якщо аналіз на HCV RNA недоступний та/або занадто дорогий) для виявлення пацієнтів з постійною інфекцією. В даний час більшість лабораторій використовують двоетапний підхід: крок 1 – флеботомія і обстеження на антитіла, крок 2 – флеботомія і визначення рівня HCV RNA. У результаті істотній частині пацієнтів з антитілами проти HCV ніколи не проводять аналіз на HCV RNA для підтвердження інфекції. Тому, коли виявляють антитіла до HCV, слід рефлекторно виконувати аналіз на HCV RNA, якщо це можливо [33].

Сухі плями крові можуть використовуватися як зразки цільної крові для виявлення anti-HCV-антитіл методом ІФА у центральній лабораторії [34–36]. Залишене місце на тій самій картці можна використовувати для аналізу на HCV RNA, що дозволяє рефлекторно провести аналіз у випадку виявлення антитіл.

Попередньо Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) ухвалила використання тест-систем

Рекомендації

- Слід створити стратегії скринінгу на HCV відповідно до епідеміологічної ситуації в регіоні, в ідеалі – в рамках національних планів (A1).
- Стратегія скринінгу на HCV може охоплювати скринінг серед осіб, що належать до груп ризику, тестування новонароджених, а також обстеження усієї популяції в районах із середнім та високим рівнем поширеності серологічних маркерів ($\geq 2\text{--}5\%$) (B2).
- Скринінг на HCV-інфекцію повинен ґрунтуватися на виявленні анти-HCV-антитіл у сироватці крові або плазмі методом ІФА (A1).
- Скринінг шляхом виявлення антитіл проти HCV має бути запропонований поряд з профілактичними заходами, доглядом і лікуванням (A1).
- Цільну кров у вигляді сухих плям крові можна використовувати для виявлення антитіл до HCV як альтернативу сироватці або плазмі, отриманій шляхом венепункції. У центральній лабораторії цільну кров буде використано для ІФА (A2).
- ШДТ з використанням сироватки, плазми, цільної крові, отриманої з пальця, або крівікулярної рідини (слини) можна виконувати замість класичного ІФА безпосередньо в медичному закладі, де доглядають за пацієнтом, для сприяння скринінгу на anti-HCV-антитіла та збільшити доступність медичної допомоги (A2).
- Якщо було виявлено антитіла до HCV, слід визначити наявність HCV RNA або як альтернатива – coreAg HCV (якщо аналіз на HCV RNA недоступний та/або занадто дорогий) у сироватці або плазмі крові для виявлення пацієнтів з постійною інфекцією (A1).
- Цільну кров у вигляді сухих плям крові можна використовувати для виявлення HCV RNA як альтернативу сироватці або плазмі, отриманій шляхом венепункції. У центральній лабораторії цільну кров буде використано для проведення молекулярного аналізу (A2).
- У пацієнтів, у яких було виявлено anti-HCV-антитіла, слід проводити контрольний аналіз для виявлення HCV RNA з метою скорочення часу між встановленням діагнозу та початком лікування (B1).
- Скринінговий аналіз на anti-HCV-антитіла може бути замінений аналізом на HCV RNA з нижньою межею виявлення ≤ 1000 МО/мл ($3,0 \text{ Log}_{10}$ МО/мл) або аналізом на HCV coreAg, якщо такі аналізи доступні і скринінгова стратегія з їх використанням виявиться рентабельною (C2).

на основі картриджу для використання в закладах надання медичної допомоги [37]. Такі аналізи мають потенціал спростити алгоритми обстеження, збільшити рівень діагностування захворювання та забезпечити доступність лікування, особливо в районах з низьким і середнім рівнем доходу, а також для неблагополучних верств населення, таких як особи, які споживають ін'єкційні наркотики. Залежно від відносних витрат прямий аналіз на HCV RNA, а також експрес-тести можна вважати заміною скринінговим методам, заснованим на виявленні антитіл до HCV, шляхом безпосередньої ідентифікації інфікованих осіб.

Цілі та кінцеві точки лікування HCV-інфекції

Ціллю терапії є ліквідація HCV-інфекції з метою: (1) запобігання ускладненням захворювань печінки та позапечінковим розладам, пов'язаним з HCV-інфекцією, у тому числі некротичному запаленню печінки, фіброзу, цирозу печінки, декомпенсації цирозу, ГЦК, тяжким позапечінковим проявам і смерті; (2) поліпшення якості життя пацієнтів і ліквідація стигми; (3) запобігання наступній передачі вірусу.

Кінцевою точкою терапії є досягнення СВВ, що визначається як відсутність HCV RNA у сироватці крові або плазмі через 12 (СВВ12) або 24 тиж (СВВ24) після закінчення лікування, оцінка відбувається за допомогою чутливого молекулярного методу з нижньою межею виявлення ≤ 15 МО/мл. Як СВВ12, так і СВВ24 були прийняті регуляторними органами в Європі та США як кінцеві точки терапії, враховуючи те, що їх узгодженість становить $> 99\%$ [38]. В регіонах, де чутливі тест-системи для виявлення HCV RNA недоступні та/або занадто дорогі, для оцінки вірусологічної відповіді можна використовувати якісні аналітичні системи з нижньою межею виявлення ≤ 1000 МО/мл ($3,0 \text{ Log}_{10}$ МО/мл); у цьому випадку відповідь на лікування слід оцінювати через 24 тиж після завершення лікування (СВВ24).

Довгострокові дослідження зі спостереженням за пацієнтами продемонстрували, що СВВ відповідає остаточному подоланню HCV-інфекції у переважній більшості випадків [39]. Відсутність HCV coreAg через 24 тиж після завершення лікування може бути використана як альтернатива аналізу на HCV RNA, для того щоб визначити СВВ24, відповідно, у пацієнтів, у яких було виявлено coreAg до початку лікування [23, 24, 26, 40].

У пацієнтів з прогресуючим фіброзом (за шкалою METAVIR відповідає стадії F3) і цирозом печінки (F4) СВВ асоціюється зі зменшенням частоти декомпенсації захворювання, а також зменшенням, однак не повною ліквідацією ризику розвитку ГЦК [8]. Таким чином, необхідно продовжити стежити за цими пацієнтами на предмет ГЦК.

Попередня терапевтична оцінка

Необхідно оцінити тяжкість захворювання печінки, а також слід визначити базальні вірусологічні параметри, які будуть корисними для підбирання терапії.

Пошук інших причин захворювання печінки

Слід систематично досліджувати інші можливі причини хронічного захворювання печінки або фактори, які можуть впливати на перебіг захворювання або прогресування захворювання печінки, а також терапевтичний вибір. Усіх пацієнтів слід обстежити на предмет інших вірусів, що передаються через кров, зокрема вірусу гепатиту В (HBV) і вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ). Пацієнтам, які не були вакциновані, слід запропонувати вакцинацію проти HBV та вірусу гепатиту А (HAV). Необхідно оцінювати та розраховувати споживання алкоголю, потрібно провести консультування пацієнтів, для того щоб припинити зловживання алкоголем. Окрім того, HCV може спричиняти розвиток різноманітних позапечінкових проявів, які необхідно враховувати під час лікування пацієнтів, інфікованих HCV. Таким чином, необхідно провести оцінку наявності можливих супутніх захворювань, зокрема алкоголізму, серцевих захворювань, порушень функції нирок, автоімунних розладів, генетичних або метаболічних захворювань печінки (наприклад, генетично-зумовлений гемохроматоз, цукровий діабет або ожиріння) і можливість медикаментозно-індукованої гепатотоксичності.

Оцінка тяжкості захворювання печінки

До початку лікування необхідно провести оцінку тяжкості захворювання печінки. Особливо важливим є виявлення пацієнтів з цирозом печінки (за шкалою METAVIR F4) або розвиненим (септальним) фіброзом (за шкалою METAVIR F3), оскільки вибір режиму лікування, а також прогноз після проведеного лікування залежить від ступеня фіброзу. Не потрібно оцінювати ступінь фіброзу у пацієнтів з клінічними ознаками цирозу. У пацієнтів з цирозом слід оцінити прояви портальної гіпертензії, у тому числі варикозного розширення вен стравоходу. Необхідно кожні

Рекомендації

- Ціллю терапії є ліквідація HCV-інфекції з метою: (1) запобігання ускладненням захворювань печінки та позапечінковим розладам, пов'язаним з HCV-інфекцією, зокрема некротичному запаленню печінки, фіброзу, цирозу печінки, декомпенсації цирозу, ГЦК, тяжким позапечінковим проявам і смерті; (2) поліпшення якості життя пацієнтів і ліквідація стигми; (3) запобігання наступній передачі вірусу (A1).
- Кінцевою точкою терапії є відсутність HCV RNA у сироватці крові або плазмі через 12 (СВВ12) або 24 тиж (СВВ24) після закінчення лікування, визначена за допомогою чутливої тест-системи (нижня межа для виявлення ≤ 15 МО/мл) (A1).
- Відсутність HCV coreAg через 24 тиж після завершення лікування (СВВ24) може бути використана як альтернативна кінцева точка терапії у пацієнтів, у яких було виявлено coreAg до початку лікування, якщо аналізи на HCV RNA недоступні та/або занадто дорогі (A1).
- Відповідь на лікування слід оцінювати через 24 тиж після завершення лікування у регіонах, де чутливі тест-системи для виявлення HCV RNA недоступні та/або занадто дорогі, для оцінки вірусологічної відповіді можна використовувати якісні аналітичні системи з нижньою межею виявлення ≤ 1000 МО/мл ($3,0 \text{ Log}_{10}$ МО/мл) (B1).
- У пацієнтів з прогресуючим фіброзом і цирозом печінки слід продовжити спостереження за пацієнтом, оскільки ризик розвитку ГЦК зменшується, однак не ліквідується повністю (A1).

6 міс після завершення лікування обстежувати пацієнтів з розвиненим фіброзом і цирозом печінки на предмет ГЦК. Оскільки в пацієнтів зі значним фіброзом рівень АЛТ може бути в межах норми при кількаразовому визначенні рівня трансфераз, необхідно проводити оцінку тяжкості захворювання незалежно від рівня АЛТ.

При хронічному гепатиті С для оцінки тяжкості захворювання печінки до початку лікування слід застосовувати неінвазивні методи діагностики замість біопсії печінки. Визначення щільності печінки можна використовувати для оцінки фіброзу та наявності портальної гіпертензії у пацієнтів з хронічним гепатитом С. Слід враховувати фактори, які можуть негативно впливати на проведення обстеження, такі як, наприклад, ожиріння, високий рівень АЛТ або постпрандіальне обстеження. Також можна використовувати добре вивчені біомаркери фіброзу. Як визначення щільності печінки, так і біомаркери успішно використовують для встановлення цирозу або відсутності фіброзу, але вони менш точні при визначенні проміжних ступенів фіброзу [41]. Показники неінвазивних маркерів, в основі яких

встановлюють ступені фіброзу в пацієнтів з хронічним гепатитом С до початку лікування, продемонстровано в таблиці 2 [42–47].

У країнах з низьким і середнім рівнем доходу, а також у місцевостях, де лікування проводиться поза межами спеціалізованих клінік, загалом тести для визначення індексу співвідношення рівня аспартатамінотрансферази до тромбоцитів (APRI) та фіброзу-4 (FIB-4), як правило, доступні, прості у виконанні та дешеві, а отримані з їх допомогою дані достатньо достовірні. Примітно, що неінвазивні методики не слід використовувати для визначення ступеня фіброзу після проведення лікування, оскільки вони недостовірні на даному етапі.

Комбінація біомаркерів крові або комбінація вимірювання щільності печінки та аналізів крові підвищують точність обстеження [48, 49]. Біопсія печінки може знадобитися у випадках, коли відомо або існує підозра, що захворювання має змішану етіологію (наприклад, метаболічний синдром, алкоголізм або аутоімунна патологія).

Таблиця 2. Показники маркерів, одержаних за допомогою неінвазивних методик, для оцінки ступеня фіброзу, у тому числі F3 (розвинений фіброз) та F4 (цироз)

| Тест | Ступінь фіброзу | Кількість пацієнтів | Показник | AUROC | Чутливість | Специфічність | PPV | NPV | Посилання |
|-------------|-----------------|---|--|----------------------------------|----------------------|---------------------|--------|--------|-----------|
| FibroScan® | F3 | 560 HCV-інфікованих | 10 кПа ^a | 0,83 | 72% | 80% | 62% | 89% | 42 |
| | F4 | 1855 HCV-інфікованих | 13 кПа ^a | 0,90–0,93 | 72–77% | 85–90% | 42–56% | 95–98% | 42,44,47 |
| ARFI (VTQ®) | F3 | 2691 (в тому числі 1428 HCV-інфікованих) | 1,60–1,27 м/с | 0,94 (95% ДІ 0,91–0,95) | 84% (95% ДІ 80–88%) | 90% (95% ДІ 86–92%) | – | – | 46 |
| | F4 | 2691 (в тому числі 1428 HCV-інфікованих) | 2,19–2,67 м/с | 0,91 (95% ДІ 0,89–0,94) | 86% (95% ДІ 80–91%) | 84% (95% ДІ 80–88%) | – | – | 46 |
| Aixplorer® | F3 | 379 HCV-інфікованих | 9 кПа ^a | 0,91 | 90% (95% ДІ 72–100%) | 77% (95% ДІ 78–92%) | – | – | 45 |
| | F4 | 379 HCV-інфікованих | 13 кПа ^a | 0,93 | 86% (95% ДІ 74–95%) | 88% (95% ДІ 72–98%) | – | – | 45 |
| Fibrotest® | F4 | 1 579 (в тому числі 1295 HCV-інфікованих) | 0,74 | 0,82–0,87 | 63–71% | 81–84% | 39–40 | 93–94 | 44,47 |
| FIB-4 | F4 | 2 297 HCV-інфікованих | 1–45 ^b 3.25 ^b | 0,87 ^c (0,83–0,92) | 90% 50% | 58% 92% | – | – | 43 |
| APRI | F4 | 16 694 HCV-інфікованих | 1,0 ^b 2,0 ^b | 0,84 ^c (0,54–0,97) | 77% 48% | 75% 94% | – | – | 43 |

Примітка: APRI – індекс співвідношення АСТ до тромбоцитів; ARFI – акустичний імпульс; AUROC – ділянка нижче характерної кривої; FIB-4 – фіброз-4; NPV – негативна прогностична оцінка; PPV – позитивна прогностична оцінка. ^a Шкали з показниками щільності печінки (у кПа) відрізняються у FibroScan® та Aixplorer®. ^b Існує два показники для FIB-4 та APRI, відповідно, з їх власними чутливістю та специфічністю. ^c Медіана.

Рекомендації

- Необхідно оцінити вплив коморбідних захворювань на перебіг захворювання печінки, а також запровадити відповідні коригувальні заходи (A1).
- Тяжкість захворювання печінки необхідно оцінити до початку лікування (A1).
- Слід виявляти пацієнтів з цирозом печінки, оскільки необхідно коригувати їх режим лікування і обов'язково продовжувати спостереження за ними після завершення лікування на предмет ГЦК (A1).
- Після завершення лікування також потрібно проводити спостереження за пацієнтами з розвиненим фіброзом (за шкалою METAVIR F3) на предмет ГЦК (B1).
- Попередньо необхідно оцінити ступінь фіброзу печінки за допомогою неінвазивних методів, біопсія печінки проводиться у сумнівних випадках або тоді, коли можливі додаткові етіологічні фактори (A1).
- Необхідно оцінити функцію нирок (креатинін/швидкість клубочкової фільтрації; ШКФ) (A1).
- Якщо виявлено відповідні симптоми, слід ідентифікувати екстрапечінкові прояви HCV-інфекції (A1).
- Пацієнтам, які раніше не були вакциновані, необхідно запропонувати вакцинацію проти HBV та HAV (A1).

Якісні / кількісні аналізи на HCV RNA або HCV coreAg

Якісне/кількісне визначення HCV RNA у сироватці або плазмі крові призначене для пацієнтів, які отримують антивірусне лікування. Визначення HCV RNA повинно проводитися за допомогою достовірного чутливого аналізу, рівні HCV RNA повинні бути виражені в МО/мл.

Якісний та кількісний аналіз на виявлення coreAg HCV за допомогою ІФА може бути виконаний, коли тести на HCV RNA недоступні і/або занадто дорогі. Визначення рівня coreAg HCV повинно виконуватися за допомогою достовірного аналізу і відображати рівні антигену в моль/л.

Визначення генотипу HCV

Зважаючи на попередній досвід лікування та наявність цирозу печінки, для того щоб підібрати лікування та його тривалість, корисне визначення генотипу HCV, у тому числі субтипу 1-го генотипу (1a або 1b). Генотипування/субтипуювання слід виконувати за допомогою аналізу, який дає змогу точно розрізнити субтипи 1a та 1b, тобто аналізу, в якому використовується 5' не-трансльована ділянка плюс частина іншої ділянки геному, як правило, та, що кодує coreAg або регіони, що кодують NS5B (не структурний білок 5B) [50]. Найбільш широко використовується метод, що ґрунтується на зворотній гібридизації за допомогою аналізу з використанням олігонуклеотидних зондів. Незабаром також буде доступним комплект для виконання аналізу на основі глибокого секвенування [51].

У зв'язку з наявністю пангенотипових режимів лікування гепатиту С можливо проводити лікування пацієнтів без ідентифікації генотипу та субтипу HCV. Така можливість буде особливо корисною в регіонах, де вірусологічні тести недоступні, або їх вартість перевищує вартість протівірусного лікування, або для спрощення терапії в інших регіонах, для того щоб збільшити доступність медичної допомоги.

Аналізи для визначення резистентності HCV

Немає стандартизованих аналізів для визначення стійкості HCV до схвалених ліків у вигляді спеціальних наборів, які б можна було придбати. Перевірка резистентності переважно полягає у внутрішньолaborаторних

методиках, що ґрунтуються на популяційному секвенуванні (секвенування за методом Sanger) або глибокому секвенуванні [52]. Такі тести доступні лише в обмеженій кількості лабораторій в Європі та ще кількох місцях у світі. Аналіз на резистентність HCV може бути технічно складним, зокрема, для інших генотипів, окрім 1 та 4, а параметри наявних внутрішньолaborаторних аналізів значно відрізняються. Комплект для виконання аналізу на основі вивчення глибокого секвенування в даний час перебуває на етапі розробки.

Доступність достовірного тесту на резистентність HCV обмежена, немає єдиної думки щодо техніки виконання, інтерпретації та звітності про результати цих тестів. Окрім того, на даний час існують вискоелективні методи лікування пацієнтів зі встановленою до лікування резистентністю вірусу. Таким чином, не рекомендовано виконувати систематичне тестування на резистентність HCV до початку лікування протівірусними препаратами прямої дії у пацієнтів, які раніше не отримували жодних медикаментів [53].

Поточні рекомендації EASL пропонують використовувати режими лікування, які не потребують будь-яких аналізів на резистентність вірусу до початку лікування препаратами першої лінії. Відповідно до Рекомендацій EASL щодо лікування гепатиту С редакції 2016 р., у тих регіонах, де такі схеми лікування недоступні або не відшкодовуються, а лікарі мають доступ до достовірних тестів на резистентність, для прийняття рішень щодо лікування можна керуватися результатами цих аналізів [54].

Протипоказання до терапії

Протипоказань до лікування протівірусними препаратами прямої дії небагато. Використання певних препаратів, які індукують цитохром P450 (CYP) / P-глікопротеїн (P-gp) (такі як карбамазепін та фенітоїн), протипоказане у всіх схемах лікування через ризик значного зменшення концентрації протівірусних препаратів, а тому, відповідно, високий ризик неефективності лікування. Про інші протипоказання, пов'язані з медикаментами, йдеться нижче. Схеми лікування, що включають інгібітори протеази NS3–4A, такі як потенційовані за допомогою ритонавіру паритапревір, гразопревір, глекпревір або воксілапревір, не повинні використовуватися у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки, В або С за Чайлдом–П'ю, через

Рекомендації

- Якісне/кількісне визначення HCV RNA у сироватці або плазмі крові повинно проводитися за допомогою чутливого аналізу з нижньою межею виявлення ≤ 15 МО/мл (A1).
- У країнах з низьким і середнім рівнем доходу, а також за певних умов у країнах з високим рівнем доходу може використовуватися якісний аналіз на HCV RNA з нижньою межею виявлення ≤ 1000 МО/мл, якщо більш чутливі кількісні аналізи недоступні і/або занадто дорогі (B1).
- Якщо аналіз на HCV RNA недоступний та/або занадто дорогий, може бути використано якісне/кількісне виявлення coreAg HCV як сурогатного маркера реплікації вірусу методом ІФА (A1).
- Для того щоб підібрати лікування та його тривалість, окрім інших параметрів до початку терапії слід визначити генотип HCV, у тому числі субтип 1-го генотипу (1a або 1b) (A1).
- Може бути призначено пангенотиповий режим лікування гепатиту С у пацієнтів без ідентифікації генотипу та субтипу HCV у тих регіонах, де генотипування є недоступним або занадто дорогим, а також для того, щоб полегшити доступність лікування (B1).
- Виконання аналізів на резистентність HCV до початку лікування не рекомендується (B1).
- Відповідно до Рекомендацій EASL щодо лікування гепатиту С редакції 2016 р., у тих регіонах, де доступні лише схеми лікування, що потребують попереднього визначення резистентності вірусу, а лікарі мають доступ до достовірних тестів, які визначають резистентність вірусу до інгібіторів NS5A (охоплюючи амінокислоти з 24 до 93), для прийняття рішень щодо лікування можна керуватися результатами цих аналізів (B2).

істотне підвищення концентрації інгібіторів протеаз у цих пацієнтів та пов'язаний з цим ризик токсичності.

Софосбувір слід використовувати з обережністю у хворих з тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²), якщо немає альтернативного варіанту лікування, оскільки фармакокінетика та безпека метаболітів софосбувіру у пацієнтів з тяжкою дисфункцією нирок усе ще встановлюється.

Рекомендації

- Використання певних препаратів, які індукують цитохром P450 (CYP) / P-глікопротеїн (P-gp) (такі як карбамазепін та фенітоїн), протипоказано у всіх схемах лікування через ризик значного зменшення концентрації противірусних препаратів (A1).
- Схеми лікування, що містять інгібітори протеаз, не повинні використовуватися у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки, В або С за Чайлдом—П'ю, а також у пацієнтів з епізодами декомпенсації захворювання в минулому (A1).
- У пацієнтів з ШКФ <30 мл/хв/1,73 м² софосбувір слід використовувати лише у випадках, якщо немає альтернативного варіанту лікування, який був затверджений для застосування у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок (B1).

Показання для лікування: кому слід призначити лікування?

Усі HCV-інфіковані пацієнти, як неліковані, так і ті, що вже отримували лікування, які бажають лікуватися і не мають протипоказань до лікування, повинні одержувати лікування.

Можливість лікування слід розглядати негайно у пацієнтів з вираженим фіброзом (за шкалою METAVIR F2 або F3) або цирозом печінки (за шкалою METAVIR F4), у тому числі декомпенсованим цирозом печінки; пацієнтів з клінічно значущими позапечінковими проявами (наприклад, у випадку безсимптомного васкуліту, пов'язаного з HCV-кріоглобулінемією, нефропатії, пов'язаної з HCV-імунними комплексами і неходжкінської В-клітинної лімфоми); пацієнтів з рецидивом HCV після трансплантації печінки; пацієнтів з ризиком швидкого розвитку захворювання печінки внаслідок супутніх захворювань (реципієнти інших трансплантатів органів, окрім печінки, або стовбурових клітин, HBV-коінфекція, цукровий діабет); а також осіб, які належать до групи ризику щодо передачі HCV (споживачі ін'єкційних наркотиків, чоловіки, які мають статеві зносини з чоловіками з сексуальними практиками підвищеного ризику, жінки дітородного віку, які планують вагітність, пацієнти, що перебувають на гемодіалізі, ув'язнені особи). Споживачі ін'єкційних наркотиків та чоловіки, які мають секс з чоловіками з сексуальними практиками підвищеного ризику, повинні знати про ризик реінфікування і застосовувати профілактичні заходи після успішного лікування.

Пацієнтам з декомпенсованим цирозом, які мають показання до трансплантації печінки з оцінкою за шкалою MELD $\geq 18-20$, перш за все необхідна трансплантація печінки з наступним противірусним лікуванням, тому що ймовірність значного покращення функції печінки та виключення пацієнта з переліку пацієнтів, яким необхідна трансплантація,

є низькою [55–60]. Однак пацієнтам з оцінкою за шкалою MELD $\geq 18-20$ та ймовірною тривалістю очікування трансплантації більш ніж 6 міс може бути призначено лікування HCV-інфекції.

Лікування, як правило, не рекомендовано у пацієнтів з обмеженою очікуваною тривалістю життя у зв'язку з супутніми захворюваннями, які не пов'язані з печінкою.

Рекомендації

- Усі пацієнти з HCV-інфекцією мають розглядатися для лікування, в тому числі пацієнти, які раніше не отримували лікування, а також особи, у яких не було досягнуто СБВ після попереднього лікування (A1).
- Можливість лікування слід розглядати негайно у пацієнтів з вираженим фіброзом (за шкалою METAVIR F2 або F3) або цирозом печінки (за шкалою METAVIR F4), у тому числі декомпенсованим цирозом печінки; пацієнтів з клінічно значущими позапечінковими проявами (наприклад, у випадку безсимптомного васкуліту, пов'язаного з HCV-кріоглобулінемією, нефропатії, пов'язаної з HCV-імунними комплексами і неходжкінської В-клітинної лімфоми); пацієнтів з рецидивом HCV після трансплантації печінки; пацієнтів з ризиком швидкого розвитку захворювання печінки внаслідок супутніх захворювань (реципієнти інших трансплантатів органів, окрім печінки, або стовбурових клітин, HBV-коінфекція, цукровий діабет); а також осіб, які належать до групи ризику щодо передачі HCV (споживачі ін'єкційних наркотиків, чоловіки, які мають статеві зносини з чоловіками з сексуальними практиками підвищеного ризику, жінки дітородного віку, які планують вагітність, пацієнти, що перебувають на гемодіалізі, ув'язнені особи) (A1).
- Пацієнтам з декомпенсованим цирозом, які мають показання до трансплантації печінки з оцінкою за шкалою MELD $\geq 18-20$, перш за все необхідна трансплантація печінки з наступним противірусним лікуванням (B1).
- Якщо час очікування трансплантації печінки перевищує 6 міс, пацієнтам з декомпенсованим (за шкалою Чайлда—П'ю В або С) цирозом печінки та оцінкою за шкалою MELD $\geq 18-20$ можна призначити лікування до трансплантації, хоча клінічна ефективність лікування у цих пацієнтів не була точно встановлена (B2).
- Лікування, як правило, не рекомендовано у пацієнтів з обмеженою очікуваною тривалістю життя у зв'язку з супутніми захворюваннями, які не пов'язані з печінкою (B2).

*Реферативний огляд статті «EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018 (European Association for the Study of the Liver)», Journal of Hepatology 2018, підготувала Христина Ключківська
Повну версію дивитися на сайті
<https://www.journal-of-hepatology.eu>*



СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 22 тисяч
лікарів в Україні



22000
ЛІКАРІВ



91 медична
лабораторія
у 10 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн-сервіси
для лікарів і пацієнтів

044 20 500 20, 0 800 50 70 30 безкоштовно з усіх номерів

Call-центр для лікарів: 044 467 52 70, doctor@synevo.ua

