



**ЕВРОПА**

# **Каковы фактические данные об эффективности мер по снижению распространенности гепатита С и связанной с ним заболеваемости?**

Апрель 2005 г.

## РЕФЕРАТ

Вашему вниманию предлагается синтезированный доклад Сети фактических данных по вопросам здоровья (HEN) об эффективных вмешательствах с целью снижения распространенности инфекции гепатита С. Наибольшая распространенность гепатита С отмечается среди потребителей инъекционных наркотиков, где даже при низкой распространенности ВИЧ-инфекции инфицированными могут быть до 98% входящих в эту категорию лиц.

Меры вмешательства нужны, особенно среди потребителей инъекционных наркотиков. Перспективными вмешательствами, заслуживающими дальнейшего экспериментального изучения и оценки, являются вмешательства, направленные на изменение поведения, раздача наряду с чистыми иглами и шприцами дезинфектанта на основе хлорной извести и других приспособлений для инъекционного введения наркотиков, а также организация пунктов введения наркотиков под наблюдением медперсонала. Там, где потребителям наркотиков проводится опиат-заместительная терапия, необходимо применять правильные режимы дозировки, чтобы минимизировать риск при проведении инъекций. Анализ затрат в сопоставлении с достигаемым эффектом нынешних вмешательств, направленных на первичную профилактику инфекции гепатита С, показывает, что они приносят и сопутствующую пользу, выражающуюся в снижении распространенности ВИЧ-инфекции.

Сеть HEN, созданная по инициативе Европейского регионального бюро ВОЗ и координируемая им, является информационной службой, предназначенной для лиц, принимающих решения в области общественного здравоохранения и медико-санитарной помощи в Европейском регионе ВОЗ. Услугами HEN также могут пользоваться и другие заинтересованные стороны.

Настоящий доклад СФДЗ составлен приглашенными для этой цели экспертами, и на них лежит ответственность за его содержание, которое не обязательно отражает официальную политику ЕРБ/ВОЗ. Доклад был подвергнут международному рецензированию, организованному сотрудниками СФДЗ.

При цитировании данного доклада просьба приводить следующее описание:

Wright NMJ, Millson CE, Tompkins CNE (2005). *Каковы фактические данные об эффективности мер по снижению распространенности гепатита С и связанной с ним заболеваемости?* Копенгаген, Европейское региональное бюро ВОЗ (доклад Сети фактических данных по вопросам здоровья; <http://www.euro.who.int/document/E86159R.pdf>, по состоянию на [day month year]).

### Ключевые слова

ГЕПАТИТ С – профилактика и борьба с ним  
ОЦЕНКА ИСХОДА (МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ)  
ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ ПСИХОТРОПНЫМИ  
ВЕЩЕСТВАМИ  
ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ – осложнения  
ВИЧ-ИНФЕКЦИИ – профилактика и борьба с  
ними  
ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОГРАММ  
МЕТА-АНАЛИЗ  
МЕТОДЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРИНЯТИЯ  
РЕШЕНИЙ  
ЕВРОПА

Запросы по поводу публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ просьба направлять по следующим адресам:

поводу разрешения на перепечатку публикаций – по адресу: [permissions@euro.who.int](mailto:permissions@euro.who.int);

поводу получения копий публикаций - по адресу: [publicationrequests@euro.who.int](mailto:publicationrequests@euro.who.int);

поводу разрешения на перевод публикаций – по адресу: [pubrights@euro.who.int](mailto:pubrights@euro.who.int).

По обычной почте                      Publications  
WHO Regional Office for Europe  
Scherfigsvej 8  
DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

**©Всемирная организация здравоохранения, 2005 г.**

Все права сохранены. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения охотно удовлетворяет обращения с просьбой разрешить перепечатку или перевод своих публикаций частично или полностью.

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы ни в коем случае не отражают какого-либо мнения Всемирной организации здравоохранения относительно юридического статуса какой-либо страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Там, где в заголовках таблиц используется обозначение “страна или район”, оно охватывает страны, территории, города или районы. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых пока что еще может не быть полного согласия.

Упоминание тех или иных компаний или продуктов отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения не гарантирует, что информация, содержащаяся в настоящей публикации, является полной и правильной, и не несет ответственности за какой-либо ущерб, нанесенный в результате ее использования. Мнения, выраженные авторами или редакторами данной публикации, необязательно отражают решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения.

## СОДЕРЖАНИЕ

Резюме.....	6
Существо вопроса.....	6
Фактические данные.....	6
Рекомендации в отношении политики.....	7
Введение.....	8
Источники для настоящего обзора.....	8
Результаты исследований и другие фактические данные.....	9
Распространенность и частота случаев заражения ВГС.....	9
Эффективность программ обмена игл в снижении сероконверсии к ВГС... ..	11
Могут ли программы обмена игл снизить распространенность ВГС?.....	12
Эффективность программ обмена игл в сопоставлении с затратами на их проведение.....	13
Влияние опиат-заместительной терапии на сероконверсию к ВГС.....	13
Влияние программ по изменению поведения на сероконверсию к ВГС.....	14
Снижает ли раздача хлорной извести риск ВГС?.....	14
Кабинеты инъекции наркотиков под наблюдением медперсонала и гепатит С.....	15
Предупреждение и лечение профессиональных травм кожного покрова ...	15
Предупреждение и лечение травм от укола иглой у работников, выполняющих манипуляции с ВГС-положительной кровью.....	16
Первичная профилактика травм от укола иглой.....	16
Конкретные меры на случай воздействия вируса гепатита С.....	17
Снижение частоты случаев сероконверсии к ВГС в результате вертикальной передачи.....	18
Мониторинг исходов вертикальной передачи ВГС.....	19
Данные, свидетельствующие об эффективности применения противовирусных препаратов для ликвидации ВГС и профилактики хронических последствий.....	19
Коинфекция ВИЧ/ВГС.....	22
Лечение гемофилии и ВГС.....	24
Коинфекция ВГС/ВИЧ и гемофилия.....	25
Талассемия и гепатит С.....	26
Эффективность процедур скрининга крови перед переливанием и скрининга органов или тканей перед пересадкой.....	26
Улучшение мониторинга данных о распространении и частоте случаев заражения ВГС.....	28
Выводы.....	29
Приложение 1. Критерии оценки качества публикаций, отобранных для синтезированного доклада.....	30
Приложение 2. Уровни фактических данных и аргументированности рекомендаций.....	31
Приложение 3. Предлагаемые источники данных для мониторинга частоты случаев заражения и распространенности ВГС (источник: Bird et al., 2001).....	32
Таблица 1. Резюме обсервационных исследований по изучению влияния мер первичной профилактики на распространенность и частоту случаев заражения ВГС среди потребителей инъекционных наркотиков.....	34

*Каковы фактические данные об эффективности мер по снижению распространенности гепатита С и связанной с ним заболеваемости?*

*Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ*

*Апрель 2005 г.*

---

Таблица 2. Исследования с применением статистического моделирования .....	45
Таблица 3. Исследования с вмешательством по оценке эффективности антивирусной терапии .....	49
Литература.....	55

## **Резюме**

### **Существо вопроса**

Инфицирование гепатитом С было объявлено глобальной проблемой в области здравоохранения. Распространенность этого заболевания наиболее высока среди потребителей инъекционных наркотиков, уровень инфицирования которых может достигать 98%, несмотря на низкие показатели распространенности ВИЧ-инфекции. Примерно у 20% лиц, инфицированных гепатитом С, этот вирус поддается устранению, хотя длительное инфицирование может привести к серьезному заболеванию печени и смерти.

### **Фактические данные**

Хотя программы обмена игл способствуют снижению показателей распространенности гепатита С (HCV), они остаются высокими. Таким образом, необходимы другие меры вмешательства в дополнение к программам обмена игл. Хотя поддерживающая терапия опиатной зависимости, осуществляемая чаще всего с помощью метадона, способствует значительному сокращению числа случаев ВИЧ-инфекции, ее эффективность в плане снижения распространенности HCV невелика. Частично это может быть связано с недостаточной дозировкой. Объем имеющихся данных научных исследований по оценке эффективности мер поведенческого характера или применения дезинфицирующих средств для снижения передачи вируса гепатита С среди потребителей инъекционных наркотиков невелик. Проведенное исследование указывает на то, что такие меры вмешательства заслуживают широкого внедрения и оценки. Расширяется объем фактических данных об эффективности центров употребления инъекционных наркотиков под медицинским контролем для снижения распространенности этого заболевания.

Передача вируса гепатита С от матери ребенку может быть снижена путем обеспечения возможности проведения кесарева сечения лицам с сопутствующей ВИЧ-информацией. Оптимальное ведение таких случаев во время родов может также способствовать снижению распространенности гепатита С. Использование грудного вскармливания следует избегать только в случае одновременного инфицирования ВИЧ.

Двойная противовирусная терапия с использованием ПЭГ-интерферона и рибавирина в настоящее время является наиболее эффективным методом лечения, обеспечивающим устойчивую вирусологическую реакцию среди RNA-положительных лиц, инфицированных гепатитом С. Такое лечение снижает риск развития цирроза печени или печеночно-клеточного рака. Двойная терапия также показана в случаях сопутствующей инфекции до тех пор, пока иммунный статус ВИЧ-инфицированных лиц остается стабильным. Монотерапия интерфероном показана тем лицам, у которых развивается острое заболевание после получения травмы иглой шприца.

Высокоэффективным средством снижения распространенности HCV является скрининг крови с применением NAT-теста. Однако NAT-тестирование не устраняет необходимости тщательного отбора доноров, а также не позволяет использовать кровь или продукты крови

*Каковы фактические данные об эффективности мер по снижению распространенности гепатита С и связанной с ним заболеваемости?*

*Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ  
Апрель 2005 г.*

---

без учета существующих рекомендаций или вместо альтернативных искусственных инфузионных растворов.

### **Рекомендации в отношении политики**

Необходимо принимать меры, в особенности в отношении потребителей инъекционных наркотиков. Меры, направленные на изменение форм поведения, широкое использование дезинфицирующих средств и других инъекционных принадлежностей наряду с чистыми иглами и шприцами, а также использование центров употребления инъекционных наркотиков под медицинским наблюдением, являются перспективными мерами вмешательства, которые заслуживают дальнейших экспериментальных исследований и оценки. При проведении заместительной терапии опиатной зависимости среди наркоманов, следует использовать адекватные схемы и дозировки для сведения к минимуму риска, связанного с осуществлением инъекций. Анализ экономической эффективности существующих мер, направленных на первичную профилактику инфицирования гепатитом С, указывает также на положительный эффект в отношении снижения распространенности ВИЧ.

#### **Авторами настоящего синтезированного доклада являются:**

Д-р Nat M.J. Wright

MChB DRCOG FRCGP

Заведующий клиникой районной службы по борьбе с наркоманией в г. Лидс,

Соединенное Королевство

Центр научных исследований в области первичной медицинской помощи

Hallas Wing

71-75 Clarendon Road

Leeds LS9 8AA, United Kingdom

Тел.: +44 (0) 113 3436966

Факс: +44 (0) 113 3434836

Эл.почта: [n.wright@leeds.ac.uk](mailto:n.wright@leeds.ac.uk)

Д-р Charles E. Millson

MD FRCP, консультант

Служба помощи при болезнях почек и печени

Отделение печени

Merville Building

St James's University Hospital

Beckett Street

Leeds LS9 7TF, United Kingdom

Тел.: +44 113 2066301

Факс: +44 113 2066462

Эл.почта: [charles.millson@leedsth.nhs.uk](mailto:charles.millson@leedsth.nhs.uk)

Charlotte N. E. Tompkins

BA (Hons), MSc, научный сотрудник

Северо-восточный Совет г. Лидса по первичной медицинской помощи

Центр научных исследований в области первичной медицинской помощи

Hallas Wing  
71-75 Clarendon Road  
Leeds LS9 8AA, United Kingdom  
Тел.: +44 (0) 113 3436966  
Факс: +44 (0) 113 3434836  
Эл.почта: [c.tompkins@leeds.ac.uk](mailto:c.tompkins@leeds.ac.uk)

## **Введение**

Гепатит С (ВГС, или HCV) представляет собой гемотрансмиссивный вирус, способный вызывать разрушительные осложнения в печени (1). Хотя приблизительно у 20% людей с острой инфекцией происходит спонтанное выведение вируса и они выздоравливают, примерно у 80% развивается хронический гепатит С (2). По оценкам Всемирной организации здравоохранения, вирусом гепатита С инфицировано 3% населения земного шара, и гепатит С объявлен глобальной проблемой общественного здравоохранения. Однако у большинства людей в период острой фазы инфекции на ранних стадиях никаких симптомов или признаков болезни не проявляется, и поэтому на этом этапе инфекция может не диагностироваться (4). Существует несколько различных генетических штаммов вируса, которые классифицируются по характеристикам антител. Анализ нуклеотидных последовательностей позволяет выделить шесть генотипов, которые можно дополнительно разделить на субтипы (5). Разные генотипы неравномерно распределяются по географическим регионам и путям передачи инфекции и характеризуются разной восприимчивостью к режимам противовирусной терапии (6). В Японии, Северной Америке и Западной Европе большинство вирусов относятся к генотипам 1, 2 и 3, в то время как на Ближнем Востоке и в Северной и Центральной Африке больше распространен генотип 4. В Южной Африке и Юго-Восточной Азии идентифицированы, соответственно, генотипы 5 и 6 (7).

Выявлено несколько факторов риска инфицирования, однако главным способом передачи ВГС является потребление инъекционных наркотиков (2, 8). К числу других факторов риска передачи ВГС относятся получение крови или ее препаратов до появления в 80-е годы возможности получать факторы, прошедшие термическую обработку, использование нестерильного инструментария при выполнении зубоврачебных и хирургических процедур и процедур пирсинга и татуировки, клинические травмы (такие, как уколы зараженной иглой), вертикальная передача (от матери к плоду) и половой путь (впрочем, возможность его реализации ограничена) (1).

## **Источники для настоящего обзора**

В основу настоящего синтезированного доклада положен систематический обзор главнейших электронных медицинских баз данных - Medline, EMBASE, PsycINFO, CINAHL и Библиотека Кочрейна ("Доказательное здравоохранение"). Критерии выбора исследований описаны подробно в приложениях 1 и 2. Во всем тексте синтезированного доклада термины



"антитела к ВГС", "анти-ВГС", "анти-ВГС-положительный" и "сероконверсия к анти-ВГС" используются как равнозначные для обозначения положительной реакции антител на ВГС-инфекцию. Однако не все анти-ВГС-положительные индивиды имеют вирусы в кровотоке. Активная вирусная репликация, о которой свидетельствует наличие РНК ВГС в сыворотке крови, означает, что данный человек является носителем ВГС. Такое состояние называют РНК анти-ВГС-положительное. Всякий раз, когда в литературе указывается на использование биохимического диагностического теста для диагностики анти-ВГС-положительного состояния, дается описание его типа. Сменяющие друг друга поколения надежных тестов привели к повышению чувствительности и специфичности тестирования (9). В настоящее время самым надежным тестом для оценки серопозитивной реакции на анти-ВГС является иммуноферментный твердофазный анализ (ELISA) третьего поколения. Если конкретно не указано иначе, в тех случаях, когда сообщается о серопозитивности на анти-ВГС, для диагноза использовался тест ELISA третьего поколения. В данном синтезированном докладе выражением "программы обмена игл" (ПОИ) обозначаются проекты, в ходе которых потребителям наркотиков выдаются стерильные иглы и шприцы. Ввиду ограниченности объема документа, об исходах, проявляющихся в снижении распространенности или частоты случаев заражения вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или вирусом гепатита В (ВГВ) (в исследованиях, в которых также изучался и ВГС), сообщается только в тех разделах, которые касаются результативности вмешательств в сопоставлении с затратами на них и в которых было бы нелогично разделять рассмотрение экономических аспектов медицинской помощи по отдельным заболеваниям.

## **Результаты исследований и другие фактические данные**

### **Распространенность и частота случаев заражения ВГС**

В результате систематического обзора данных о распространенности или частоте случаев заражения ВГС среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) в странах Европейского Союза (ЕС) было выявлено 98 исследований (10). Показатели распространенности варьировали в пределах от 30% до 95% среди мужчин, от 48% до 94% среди женщин и от 33% до 98% среди лиц неуказанного пола. На рисунке 1 (воспроизведенном из работы Roy et al.) показана гистограмма распространенности ВГС по странам (10).

Каковы фактические данные об эффективности мер по снижению распространенности гепатита С и связанной с ним заболеваемости?

Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ  
Апрель 2005 г.

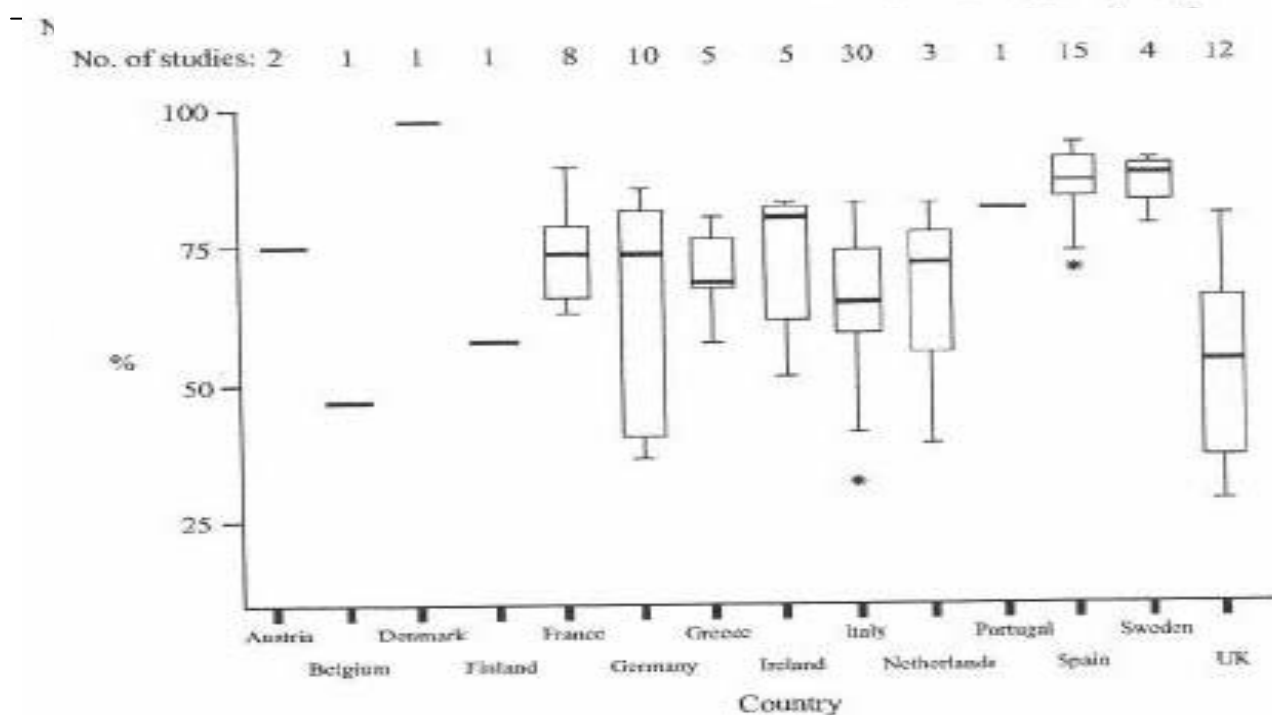


Fig. 1. Boxplot of hepatitis C virus prevalence by country of study.

Рис.1. Гистограмма распространенности вируса гепатита С по странам, в которых проводились исследования

No. of studies	Число исследований
Austria	Австрия
Belgium	Бельгия
Denmark	Дания
Finland	Финляндия
France	Франция
Germany	Германия
Greece	Греция
Ireland	Ирландия
Italy	Италия
Netherlands	Нидерланды
Portugal	Португалия
Spain	Испания
Sweden	Швеция
UK	Соединенное Королевство
Country	Страна

Показанные на рисунке различия подтверждаются Европейским центром мониторинга наркотиков и наркомании (ЕЦМНН) (11, 12) и согласуются с данными систематического обзора доминирования серотипов маркеров ВГС среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) в Западной Европе (13). В исследованиях были описаны ассоциации между увеличением возраста, увеличением продолжительности инъекционного потребления наркотиков, пребыванием в местах лишения свободы и серопозитивностью на анти-ВГС.

Однако необходимо осторожно подходить к трактовке этих факторов как единственной причины различий между странами в показателях распространенности. Кроме того, в разных странах используются разные виды источников, а в некоторых странах собирают только местные данные, а не данные по всей стране. К тому же в некоторых ситуациях биохимические тесты могут занижать показатели распространенности. Высказываются также предупреждения относительно сравнения данных о распространенности с прежними версиями для отслеживания изменений во временном масштабе, поскольку в зависимости от наличия и доступности данных в сравнение могут включаться разные источники (12).

Для того, чтобы лучше понять эпидемиологию ВГС, необходимо принять во внимание результаты международных исследований. Диапазон частоты фиксируемых случаев сероконверсии к анти-ВГС составляет от 11 до 29 на 100 человеко-лет (14-19). Самостоятельные факторы риска сероконверсии к ВГС включают наличие в анамнезе пребывания в местах лишения свободы, совместного пользования иглами или иными приспособлениями для инъекции наркотиков и потребления смесей наркотиков, особенно смеси героина и кокаина ("спидбол") (14, 15, 18, 19). В одних исследованиях частоты случаев заражения в качестве самостоятельного фактора риска выделяют более молодой возраст, тогда как в других – более старший возраст (18). Однако на последний фактор большое влияние, затрудняющее его оценку, оказывает стаж потребления инъекционных наркотиков, а этот фактор риска имеет, пожалуй, большее самостоятельное значение для сероконверсии к анти-ВГС, чем возраст. Сложность контроля в достаточной мере над обстоятельствами, затрудняющими оценку возраста как фактора риска, была особо выделена в обзоре исследований распространенности, в котором была описана линейная положительная зависимость между увеличением возраста и распространенностью РНК анти-ВГС у анти-ВГС-положительных шприцевых наркоманов (13). Авторы комментариев приводили возможные объяснения, согласно которым ВГС-инфекция с большей вероятностью может спонтанно исчезать в более молодом возрасте, естественный ход развития болезни характеризуется часто имеющими место начальными длительными периодами, когда уровни вирусной нагрузки не поддаются обнаружению, или с возрастом увеличивается риск непрекращающейся экспозиции и повторной инфекции. Аналогичным образом между исследованиями частоты случаев заражения нет единства в выводах относительно того, является или не является пол самостоятельным фактором риска: в одних исследованиях сообщается о более высокой частоте случаев среди мужчин (15), в других – среди женщин (16). Поэтому вполне вероятно, что оценка фактора пола осложняется другими независимыми переменными. Исследованиями доминирования серотипов среди хирургического персонала были установлены показатели распространенности анти-ВГС 0,8% и 0,9% (20, 21). Среди челюстно-лицевых хирургов и стоматологов распространенность анти-ВГС была выше – соответственно 9,3% и 0,97% (22).

## **Эффективность программ обмена игл в снижении сероконверсии к ВГС**

Оценить эффективность ПОИ в снижении риска заражения гемотрансмиссивными вирусами трудно – организацию исследований с преднамеренным вмешательством затрудняют соображения этического и политического характера. Имеются также трудности в количественном определении прямого эффекта только ПОИ, поскольку снижение риска может быть достигнуто благодаря их взаимодействию с другими факторами или быть следствием вторичного обмена (когда потребители получают иглы и раздают их своим

товарищам) (23). Недостатки обсервационных исследований затрудняют смягчение последствий систематической ошибки, обусловленной отбором в ПОИ участников преимущественно из числа потребителей, входящих в группы наибольшего риска. Время от времени это обстоятельство подливает масло в огонь дебатов о том, не приводят ли программы обмена игл к росту распространенности гемотрансмиссивных вирусов. Пожалуй, наиболее ожесточенную форму международные дебаты приняли после вспышки ВИЧ-инфекции в Ванкувере (Канада) в 1994 году, спустя пять лет после введения ПОИ (24), которая повлекла за собой несколько обсервационных исследований по выявлению возможной причинно-следственной связи. В одном проспективном когортном исследовании проводилось наблюдение за 1006 ПИН с целью оценки распространенности и частоты случаев заражения ВИЧ- и ВГС-инфекциями (25). Многомерный анализ исходных данных позволил установить независимую ассоциацию между ВИЧ-позитивным серологическим статусом и частым (более одного раза в неделю) участием в ПОИ. Поэтому ПОИ критиковались за то, что они способствуют небезопасному поведению при введении наркотиков или, как минимум, потворствуют потребителям инъекционных наркотиков. Кое-кто в США истолковал эти результаты как свидетельство наличия причинно-следственной связи между участием в ПОИ и сероконверсией к ВИЧ, в результате чего федеральное финансирование ПОИ было прекращено (26-28). Однако в 1999 году многомерный анализ частоты случаев ВИЧ-инфекции среди 694 субъектов (28), продемонстрировав значительно более высокую совокупную частоту случаев заражения среди активных участников ПОИ, в то же время выявил ряд факторов, затрудняющих оценку результатов для этой группы (более молодые люди и люди, чаще всего не имеющие постоянного жилья и проживающие в гостиницах, частые инъекции кокаина, участие в сексе за деньги, инъекции в притонах, торгующих наркотиками, или нахождение в местах лишения свободы в течение предшествующих шести месяцев). Регрессионный анализ Кокса, позволяющий учесть эти факторы, затрудняющие оценку, продемонстрировал отсутствие независимой причинно-следственной связи между участием в ПОИ и сероконверсией к ВИЧ, а логистическое регрессионное моделирование подтвердило эти результаты.

## **Могут ли программы обмена игл снизить распространенность ВГС?**

В ходе серии крупномасштабных обсервационных наблюдений, проведенных в середине 90-х годов в Шотландии, сравнивалась распространенность анти-ВГС в периоды до, во время и после введения ПОИ. Подтверждающие данные и полные результаты представлены в резюме соответствующих исследований в таблице 1. Если говорить коротко, было использовано несколько методик, включая ретроспективный анализ данных о распространенности (29), анализ остаточных сывороток от ПИН, которые прошли неанонимное тестирование на ВИЧ-инфекцию (30, 31), и ежегодные поперечные исследования с анализом слюны (32). Результаты показали наличие в начале 90-х годов (вскоре после введения ПОИ) статистически значимого снижения распространенности анти-ВГС. Наибольшее снижение наблюдалось среди лиц моложе 25 лет. Однако оценка, проведенная в конце 90-х годов, показала, что тенденция к снижению общей распространенности не сохранилась. Снижение произошло только среди лиц старше 25 лет. Авторы сделали вывод о том, что число случаев ВГС в 90-е годы уменьшилось, но все же осталось высоким. Эти выводы подтверждаются исследованием распространенности в Австралии, которое показало снижение частоты случаев анти-ВГС с 63% в 1995 году до 51% в 1996 году и до 50% в 1997 году (33), когортным исследованием в Швеции (34) и

*Каковы фактические данные об эффективности мер по снижению распространенности гепатита С и связанной с ним заболеваемости?*

*Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ  
Апрель 2005 г.*

---

продольным и поперечным исследованием в Швейцарии (включавшим серологическое тестирование) (35, 36). В швейцарском исследовании сообщалось о снижении распространенности анти-ВГС после 1991 года (когда стали предоставляться и иглы и шприцы) по сравнению с 1988-90 годами (когда предоставляли только иглы, но не шприцы) и по сравнению со временем до начала обмена игл и шприцов в 1987 году. В двух исследованиях в Америке не было установлено причинно-следственной связи между ПОИ и частотой случаев заражения ВГС. В одном исследовании методом "случай-контроль" было показано, что участие в ПОИ ассоциировалось с семикратным увеличением риска сероконверсии к анти-ВГС (37). Другое исследование – проспективное когортное – показало статистически незначимое увеличение распространенности ВГС при участии в ПОИ (38). Крупномасштабные обсервационные исследования, проведенные в США, продемонстрировали, что введение ПОИ ведет к снижению пользования общей иглой со слов участников, когда это снижение имеет независимое подтверждение увеличением количества раздаваемых игл. Такое увеличение количества раздаваемых игл не приводит к росту потребления инъекционных наркотиков или к переходу от неинъекционных наркотиков к инъекционным (39, 40).

### **Эффективность программ обмена игл в сопоставлении с затратами на их проведение**

Один из наиболее всеобъемлющих докладов об эффективности ПОИ в сравнении с затратами на их проведение был опубликован федеральным департаментом Австралии по здравоохранению и вопросам старения в 2003 году (43). С помощью методики экологических исследований было проведено сравнение изменений в распространенности ВГС и ВИЧ-инфекции в городах, в которых были организованы ПОИ, и в городах, где таких программ не было. Из 101 города были собраны данные о распространенности серотипов ВГС за 190 календарных лет. Показателям распространенности ВГС до введения ПОИ 75% или 50% соответствовало снижение распространенности ВГС на 1,5% или на 2% в год. Соотношение затрат и результатов ПОИ оптимизируется за счет сочетанного эффекта снижения распространенности ВИЧ-инфекции и снижения распространенности ВГС. Было подсчитано, что финансовая отдача на государственные капиталовложения в ПОИ с точки зрения совокупного влияния на распространенность ВИЧ-инфекции и ВГС составила 3653 миллиона австралийских долларов в виде экономии затрат на лечение в течение всей жизни. Был также подсчитан общий прирост 170279 лет жизни с поправкой на качество (QALYs), полученный благодаря тому, что удалось избежать заражения ВГС и ВИЧ-инфекцией. Более подробные сведения об этом исследовании можно найти в таблице 2. Эти результаты согласуются с исследованием, проведенным в США, в котором была применена статистическая модель произвольного смешивания с использованием анализа чувствительности для количественного определения эффективности ПОИ с точки зрения снижения частоты случаев заражения ВГС в сопоставлении с затратами на них (42), и в результате которого был сделан вывод о том, что программы обмена игл нужно включать в более широкие меры вмешательства с целью снижения распространенности ВГС на популяционном уровне и улучшения за счет этого соотношения затрат и эффективности.

### **Влияние опиат-заместительной терапии на сероконверсию к ВГС**

Наиболее часто для опиат-заместительной терапии используются два препарата – бупренорфин и метадон, однако нам удалось найти исследования, посвященные только метадоновой поддерживающей терапии (МПТ). Полные результаты также приводятся в таблице 1. Резюмируя эти исследования, можно сказать, что, хотя МПТ с успехом снижает частоту случаев заражения ВИЧ-инфекцией, доказательства ее действенности в снижении частоты случаев заражения ВГС менее убедительны (17, 43-47). Однако лишь в одном исследовании (44) были приведены сведения о средних дозах метадона, которые могут влиять на снижение частоты случаев анти-ВГС. Эти сведения могут иметь большое значение, поскольку некоторые авторы комментариев утверждают, что недостаточная дозировка снижает действенность МПТ с точки зрения уменьшения случаев небезопасного инъекционного введения наркотиков (48, 49). Кроме того, высказывалось мнение о том, что, хотя потребители и могут заразиться гепатитом С в самом начале введения инъекционных наркотиков, они обращаются за услугами МПТ только несколько лет спустя, когда они уже могли с большей вероятностью заразиться ВГС (49). Следует отметить, что МПТ – это безопасная мера вмешательства для РНК ВГС-позитивных, поскольку она не является гепатотоксичной. Тяжелое заболевание печени также не ведет к повышению пиковых уровней метадона в сыворотке несмотря на удлинение кажущегося терминального периода полувыведения (50, 51).

## **Влияние программ по изменению поведения на сероконверсию к ВГС**

Нам не удалось выявить какие-либо исследования с вмешательством с целью оценки влияния программ по изменению поведения на снижение частоты случаев заражения или распространенности анти-ВГС. В обсервационных исследованиях меры вмешательства с целью изменения поведения отдельно от ПОИ не оценивались (полное резюме исследований приводится в таблице 1) (47, 52). В некоторых исследованиях в Испании, правда, отмечалось снижение распространенности ВИЧ-инфекции после введения профилактических мер (использование презервативов и рекомендации о безопасном введении инъекционных наркотиков), однако о каком-либо статистически значимом снижении распространенности ВГС не сообщалось (53). Мы можем сделать вывод о том, что вопрос о влиянии программ по изменению поведения на сероконверсию к ВГС нуждается в дальнейшем изучении.

## **Снижает ли раздача хлорной извести риск ВГС?**

Некоторые авторы комментариев утверждают, что, когда потребителей наркотиков учат очищать шприцы, это по существу внушает им ложную уверенность в безопасности, снижает действенность всех увещаний о том, что ни в коем случае нельзя пользоваться принадлежностями другого человека для введения инъекций, и ослабляет требование политики здравоохранения добиваться раздачи достаточного количества игл (54). Однако проведенное недавно качественное исследование показало, что пользование общей иглой не является раз и навсегда принятой формой поведения. Подобная практика более вероятна в тех случаях, когда потребитель пытается прекратить употребление наркотиков, но приобрел дозу, и у него нет доступа к чистым приспособлениям для инъекции (55). Для того, чтобы можно было с полным основанием говорить о наиболее эффективных методах работы, фактических данных пока маловато. Одно исследование методом "случай-контроль", проведенное в рамках проспективного когортного исследования 390 потребителей

инъекционных наркотиков из пяти городов США, показало статистически незначимую тенденцию к снижению сероконверсии к анти-ВГС у тех, кто постоянно пользовался хлорной известью, по сравнению с теми, кто пользовался ею от случая к случаю, и с теми, кто вообще ею не пользовался (56). По-видимому, простые уроки санитарного просвещения о необходимости очищать иглы все же не дают достаточного эффекта. Тем не менее, раздача хлорной извести вместе с раздачей игл – это область, требующая дальнейших исследований с прагматических позиций.

## **Кабинеты инъекции наркотиков под наблюдением медперсонала и гепатит С**

Кабинеты инъекции наркотиков под наблюдением медперсонала (КИНН) или пункты инъекции наркотиков под наблюдением медперсонала (ПИНН) представляют собой "разрешенные законом и находящиеся под надзором оборудованные помещения, предназначенные для уменьшения проблем здравоохранения и общественного порядка, связанных с потреблением незаконных инъекционных наркотических веществ" (57). Их назначение состоит в том, чтобы дать возможность потреблять наркотики в гигиеничных условиях пониженного риска. Специально обученный медицинский персонал хотя и не помогает наркоманам физически вводить инъекции незаконных наркотических веществ, но осуществляет наблюдение за инъекциями, чтобы избежать введения наркотиков, сопряженного с повышенным риском, и обеспечить соблюдение норм и правил гигиены. Предполагаемая польза от таких пунктов включает также снижение обусловленного потреблением наркотиков вреда, связанного с передачей гемотрансмиссивных вирусных инфекций. В описательных данных одной из первых оценок КИНН в Австралии не было сообщения о росте числа уведомлений о заражении гепатитом С среди местных потребителей наркотиков за все 18 месяцев испытательного периода, несмотря на рост числа уведомлений, поступивших из соседних районов (58). Однако в отчете об оценке признается, что обнаружение каких-либо статистически значимых изменений может быть затруднено из-за низкой распространенности этих инфекций в Австралии на популяционном уровне. В отчете о более позднем исследовании работы кабинетов потребления наркотиков снова подтверждается мысль о том, что имеется мало данных, позволяющих судить о влиянии таких кабинетов и пунктов на частоту случаев инфекционных заболеваний, обусловленных потреблением наркотиков (59). Вполне возможно, что КИНН могут способствовать снижению распространенности ВГС, если учесть, что, как показывают многочисленные обследования, входящие в группы риска потребители пользуются услугами таких пунктов и при этом отмечается значительное снижение случаев поведения, сопряженного с риском заражения гемотрансмиссивным вирусом (60-64). Проблема установления причинно-следственной связи будет сохраняться, так как отделить пункты инъекции наркотиков от других мер вмешательства, направленных на уменьшение вреда, трудно.

## **Предупреждение и лечение профессиональных травм кожного покрова**

В ходе проведенного во Франции исследования использовались статистические модели для оценки ежегодного числа случаев передачи ВГС от инфицированных больных к неинфицированным хирургам или медсестрам в результате повреждения кожного покрова при выполнении инвазивных процедур (65). Оценочная величина риска передачи ВГС во время выполнения одной процедуры колебалась в пределах от 1 из 2380000 до 1 из 238000. Оценочная величина совокупного риска заражения ВГС-инфекцией в связи с выполнением

профессиональных обязанностей в течение одного года колебалась от 1 из 10000 до 1 из 1000. Это означает, что от 2 до 21 из 20 тысяч хирургов во Франции каждый год заражаются ВГС-инфекцией при выполнении профессиональных обязанностей. Для медсестер оценочная величина совокупного риска заражения инфекцией при выполнении профессиональных обязанностей в течение одного года колебалась от 1 из 18700 до 1 из 1870, т.е. ВГС-инфекцией каждый год заражаются от 16 до 167 из 300000 медсестер Франции. Если допустить, что указанные вероятности со временем меняться не будут, оценочная величина совокупного риска заражения ВГС-инфекцией в связи с выполнением профессиональных обязанностей через 30 лет профессиональной практики будет колебаться от 0,3% до 3,1% для хирургов и от 0,1% до 1,6% для медсестер (исходя из допущения о том, что их уровень активности в клинике сохранится неизменным в течение всех 30 лет и что риск повреждения кожного покрова не изменится по мере приобретения опыта) (66, 67).

### **Предупреждение и лечение травм от укола иглой у работников, выполняющих манипуляции с ВГС-положительной кровью**

Распространенность серотипов ВГС среди больничного персонала такая же, как и среди населения в целом (в лице доноров, сдающих кровь) (68). С одной стороны, это подразумевает, что риск передачи ВГС в результате экспозиции при выполнении профессиональных обязанностей невелик, но, с другой стороны, верно и то, что лечение переносится плохо и не всегда успешно. После травмы в результате укола иглой вероятность того, что медицинский работник заразится гемотрансмиссивным вирусом, таким, как ВГС, зависит от нескольких факторов, в том числе от распространенности инфекции в данной категории населения, от характера травмы, от прокалывания слизистой оболочки или кожи, от глубины и места проникновения иглы, от того, полая это игла или из цельного материала, от толщины иглы, количества крови/жидкости, подвергшейся воздействию, от продолжительности экспозиции, от вирусной нагрузки в контаминирующей жидкости и от наличия и действенности мер профилактики до и после экспозиции.

### **Первичная профилактика травм от укола иглой**

Первичная профилактика травм от укола иглой лежит в основе всех методик предупреждения и лечения данной нозологической единицы. Необходимо учить медицинских работников тому, как менять свое поведение таким образом, чтобы уменьшить риск травмы (69). Методики включают информирование работников о существовании и величине риска, обучение применению "универсальных мер предосторожности", таких, как обращение со всеми больными как с потенциальными носителями, использование перчаток, защитных очков и халатов в тех случаях, когда выполняемые операции могут привести к инфицированию крови или жидкости организма, осторожное обращение с острыми предметами и утилизация острых инструментов и инфицированных отходов в соответствии с инструкцией. К другим методам минимизации и устранения риска относится обучение медработников тому, как модифицировать операции, связанные с повышенным риском, и обеспечение их инструментами, снижающими риск; необходимо также добиваться того, чтобы они знали, как действовать после экспозиции.

Общие меры по уменьшению риска также включают интенсивное промывание водой с мылом всех участков ран и кожи, с которыми соприкасались источники заражения, включая промывание водой глаз, немедленно после того, как работник узнал об экспозиции. Не



рекомендуется использовать прижигающие средства или едкие дезинфицирующие вещества, не нужно сдавливать участок раны или подвергать его чрезмерно интенсивным ручным процедурам – это никак не способствует уменьшению передачи инфекции, поскольку может повредить ткань. Если после консультации у специалиста инфекционный статус остается неопределенным, следует проверить источник на ВИЧ-инфекцию, HBsAg и ВГС. Наконец, данное событие должно быть зарегистрировано в медицинских учетных документах с указанием характера и обстоятельств экспозиции и иммунного статуса пострадавшего работника.

### **Конкретные меры на случай воздействия вируса гепатита С**

Диагноз гепатита С у медицинского работника должен быть четко определенным. Двумя маркерами инфицирования являются антитела к ВГС и РНК ВГС, появляющаяся в сыворотке через 10 дней после экспозиции. Случаются ложно-положительные и ложно-отрицательные уровни РНК, поэтому особую ценность имеет проведение серии тестов на РНК. Антитела в ВГС обнаруживаются в сыворотке в среднем через 50-70 дней после экспозиции. Для того, чтобы произошла серореверсия антител, нужны годы, поэтому большинство экспертов принимают отсутствие антител к ВГС и нормальный уровень печеночного фермента аланинаминотрансферазы (АЛТ) по крайней мере через шесть месяцев после экспозиции как свидетельство отсутствия ВГС-инфекции. Тестирование на ВГС должно проводиться одновременно с тестированием на ВИЧ-инфекцию и на вирус гепатита В. Все медицинские работники должны иметь прививки от гепатита В. Не исключаются постэкспозиционные меры против ВИЧ-инфекции с использованием антиретровирусных препаратов.

До появления знаменательной публикации с данными о лечении острого ВГС давать противовирусные препараты медицинским работникам, которые подверглись воздействию ВГС, не рекомендовалось. В 2002 году в документе "Консенсус национальных институтов здравоохранения по ведению гепатита С" было заявлено, что люди с острой ВГС-инфекцией нуждаются в лечении, но было не совсем ясно, когда и как их нужно лечить (70). В опубликованном недавно мета-анализе (71) сообщается о весьма значительном эффекте в лечении острого гепатита С, который дает монотерапия интерфероном. Это и другие аналогичные исследования представлены в виде обзора в таблице 3.

Одно из немногих опубликованных исследований по оценке эффективности лечения профессиональных травм от укола иглой коротким курсом терапии интерфероном было проведено в Японии. Результаты подтверждают необходимость проведения полного курса лечения интерфероном лиц, диагностированных как анти-ВГС-положительные. Однако целесообразность профилактического короткого курса терапии интерфероном сразу после экспозиции не подтверждается (72). Был проведен ретроспективный анализ медицинских карт 279 работников медицинских учреждений, которые получали лечение интерфероном продолжительностью 1-3 дня в течение нескольких дней после травм от укола иглой. Эти люди сравнивались с 405 контрольными субъектами, не получавшими никакого лечения. У одного пациента в группе получавших лечение и у одного в группе не получавших лечения развилась хроническая ВГС-инфекция, и у обоих произошел клиренс вируса после последующего лечения интерфероном (доза и продолжительность лечения в публикации не указаны).

Важно определить, когда проводить терапию интерфероном, поскольку острая ВГС-инфекция прогрессирует в хроническую инфекцию лишь в 80% случаев. В одном проспективном исследовании (73) было ясно продемонстрировано, что всякий спонтанный клиренс РНК ВГС происходит в период 8-12 недель после наступления инфекции. Когда имеются условия, необходимые для регулярного проведения вирусологической количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР), тогда современная база фактических данных показывает, что клиренс можно прогнозировать по темпам уменьшения вирусной нагрузки (74). В упомянутом выше мета-анализе было ясно, что задержка начала лечения на 60 дней после наступления симптомов не снижает эффективности. В имеющихся сегодня методических указаниях (75) рекомендуются следующие конкретные меры после экспозиции к ВГС: во-первых, нужно немедленно провести тест на наличие в крови антител к ВГС (и/или ПЦР). Тестирование следует повторить через один месяц и через два месяца. Если через 1 месяц и через 2 месяца ПЦР дает отрицательный результат, следует повторить ее на 3-м и на 4-м месяце для подтверждения того, что заражение ВГС не произошло. Если, однако, результат ПЦР через 1 месяц положительный, а через 2 месяца отрицательный, это значит, что пациент, вероятно, подвергся воздействию ВГС и произошел спонтанный клиренс вируса. Если и через 1 месяц и через 2 месяца результаты ПЦР положительные, пациента необходимо лечить как "больного с острым гепатитом С" стандартной монотерапией интерфероном (с ежедневной дозой индукции в течение первого месяца).

Обследование клинических микробиологов/вирусологов в Соединенном Королевстве показало, что, несмотря на опубликование методических указаний, в большинстве больниц они не соблюдаются (76). В десяти процентах больниц не производится тестирования источника инокуляции, а в половине больниц тестирование производится лишь в том случае, когда источник считается источником повышенной опасности. Три четверти больниц не признают ценности интерферона.

### **Снижение частоты случаев сероконверсии к ВГС в результате вертикальной передачи**

В международных базах фактических данных указывается, что частота случаев вертикальной передачи ВГС от анти-ВГС-серопозитивных матерей к детям составляет 5% и колеблется в пределах от 2,7% до 15% (77-80). ВИЧ-коинфекция у матери увеличивает риск вертикальной передачи (81, 82), но не увеличивает риска передачи половым путем. К числу дополнительных факторов риска вертикальной передачи при родоразрешении естественным путем относятся повышенная средняя ВГС-нагрузка у матерей, понижение рН пуповинной крови, возникновение разрывов промежности или влагалища или удлиненный разрыв плодного пузыря (83, 84). Однако для женщин, инфицированных только вирусом гепатита С, не было выявлено никаких статистически значимых различий вследствие генотипа ВГС, длительности употребления наркотиков, длительности потребления метадона, дозы метадона, наличия в анамнезе алкоголизма, ГВВ-инфекции, возраста матери и гестационного возраста, массы тела при рождении, частоты грудного вскармливания (83), способа родоразрешения (кесаревым сечением или естественным путем) или грудного вскармливания в противоположность искусственному или смешанному вскармливанию (81). В то же время у тех 35% женщин, которые были коинфицированы ВИЧ, было на 60% меньше вероятности рождения ВГС-инфицированного ребенка при родоразрешении

кесаревым сечением, чем при родоразрешении естественным путем. У матерей с ВИЧ-коинфекцией, кормящих ребенка грудью, была более чем в четыре раза выше вероятность заражения своего ребенка, чем у матерей, не кормящих грудью. У ВИЧ-инфицированных детей также в 3-4 раза выше вероятность быть ВГС-инфицированными, чем у детей, не зараженных ВИЧ-инфекцией (81). Рекомендации сходятся в том, что нет достаточной доказательной базы для того, чтобы рекомендовать вариант кесарева сечения всем анти-ВГС-серопозитивным беременным женщинам, достигшим срока родов (77, 81). Однако матерям, имеющим ВИЧ-коинфекцию, предлагается вариант кесарева сечения и дается совет не кормить грудью. Эти выводы согласуются с канадским обзором, в котором сделан вывод о том, что грудное вскармливание не создает серьезного риска передачи ВГС, если нет повреждений на сосках и гепатит С у матери проходит бессимптомно (85).

### **Мониторинг исходов вертикальной передачи ВГС**

В обзоре опубликованной в Италии литературы (86) содержится рекомендация о том, чтобы детей, рожденных от анти-ВГС-позитивных, РНК ВГС-негативных матерей, в возрасте от 18 до 24 месяцев обследовали на активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и на наличие в крови анти-ВГС. Если уровни АЛТ нормальны, а анти-ВГС в крови не обнаруживаются, контрольное наблюдение можно прекратить. У детей, рожденных от РНК ВГС-позитивных матерей, исследование уровня АЛТ и на наличие РНК ВГС следует провести в возрасте 3 месяцев. Если результаты этого теста положительны и если положительны результаты следующего теста, проведенного в течение 12 месяцев, ребенка следует считать ВГС-позитивным. РНК ВГС-негативные дети с нормальным уровнем АЛТ должны снова пройти тестирование на вирусемию в возрасте 6-12 месяцев и на анти-ВГС в возрасте 18 месяцев. РНК ВГС-негативные дети с аномальным уровнем АЛТ должны проходить тестирование на анти-ВГС и уровень АЛТ в возрасте от 18 до 24 месяцев и должны признаваться неинфицированными, если уровень АЛТ нормальный, а присутствие анти-ВГС не обнаруживается. Анти-ВГС-позитивный статус в возрасте старше 18 месяцев у ребенка, который никогда не был вирусемичным, с нормальным уровнем АЛТ соответствует, возможно, наличию ВГС-инфекции в прошлом. Необходимость длительного наблюдения инфицированных грудных детей находит дальнейшее подтверждение в обзоре, проведенном во Франции (87), авторы которого утверждают, что из-за низкого процента вертикальной передачи ВГС беременность можно "разрешать". Однако они призывают к тому, чтобы всегда рассматривался вопрос о возможном антивирусном лечении до наступления беременности у РНК ВГС-позитивных женщин. Они и другие комментаторы высказывают мысль о необходимости предлагать дородовой скрининг только тем женщинам, у которых имеются факторы риска, так как распространенность анти-ВГС у беременных женщин составляет менее 2% (88).

### **Данные, свидетельствующие об эффективности применения антивирусных препаратов для ликвидации ВГС и профилактики хронических последствий**

В последние 10 лет происходило быстрое развитие методики лечения ВГС антивирусной терапией. Первоначально лечение предполагало применение стандартной монотерапии интерфероном. Однако современная база фактических данных указывает на то, что наиболее эффективной терапией является лечение пегилированным интерфероном (ИФН,

конъюгированным с полиэтиленгликолем, который дается в форме инъекции один раз в неделю) в сочетании с рибавирином (89). В испытаниях с использованием этой комбинации "пегилированный интерферон с рибавирином" лечение продолжительностью либо 24, либо 48 недель может достигать устойчивого вирусологического ответа у 46% - 82% больных. До 75% получающих лечение характеризуются проявлением отрицательных эффектов, в результате чего до 20% не заканчивают его (90, 91).

Широкий диапазон приводимых процентов положительного эффекта объясняется различиями в суммарных дозах, продолжительности и схемах лечения, разнородностью вирусологических и клинических характеристик проходящих лечение больных и разной чувствительностью анализов на выявление РНК ВГС в сыворотке крови (92). Итальянские авторы систематических обзоров опубликованной литературы сообщают о рецидиве болезни в 13% случаев (диапазон от 0 до 86%) среди тех, у кого был достигнут устойчивый вирусологический ответ (УВО), определяемый по отрицательному вирусологическому тесту через шесть месяцев после окончания лечения. Отмечая разнородный характер исследований, авторы делают вывод: "можно предположить, что ликвидация ВГС после антивирусного лечения комбинированной терапией, особенно если она проводится с использованием высокоактивных пегинтерферонов, у большинства пациентов останется стабильной в течение длительного периода контрольного наблюдения" (92).

Проведенный недавно мета-анализ также продемонстрировал эффективность интерферона в достижении УВО при лечении острого гепатита С (71). Разница в риске увеличивалась, когда испытания распределялись по возрастанию недельных доз. Задержка в начале лечения на 8-12 недель после наступления болезни не ухудшает процента УВО. Хроническая ВГС-инфекция прогрессирует в цирроз печени по крайней мере у 20% людей к началу второго десятилетия инфекции (93). У значительной части этих людей развивается терминальная стадия печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярная карцинома, и они умирают. Поэтому ВГС является одной из главных причин смерти от хронической печеночной недостаточности во всем мире, даже в тех странах, где может быть проведена пересадка печени. Одной из целей эффективных антивирусных препаратов является прерывание такого развития заболевания. В следующем разделе рассматривается действие антивирусных препаратов на лабораторные параметры биохимии и гистологии, а также на описанные выше клинические параметры.

#### *Улучшает ли антивирусная терапия биохимические показатели?*

Первоначально, пока не появилась возможность проводить анализы на обнаружение РНК ВГС, ответ на лечение интерфероном больных хроническим ВГС определялся как нормализация уровня активности АЛТ в сыворотке. Несмотря на замену биохимического определения ответа определением вирусологическим, совершенно ясно, что до 90% больных, у которых достигнут биохимический ответ, будут также проявлять и вирусологический ответ. Однако не у всех больных с вирусологическим ответом нормализуется уровень активности АЛТ (94-97). Мета-анализ чувствительности и специфичности АЛТ как критерия гистологического ответа после лечения гепатита С интерфероном выявил ряд трудностей, связанных с определением ответа на лечение на основе АЛТ (98). Во-первых, нормализация АЛТ среди людей с улучшенной гистологической картиной печени в 4,8 раз более вероятна, чем нормализация АЛТ среди людей без улучшенной гистологической картины. Во-вторых, до 17% тех, у кого уровень активности АЛТ не нормализовался, могут характеризоваться гистологическими улучшениями. В-третьих, диапазон чувствительности и специфичности АЛТ как маркера

гистологического улучшения находился, соответственно, в пределах от 22% до 100% и от 40% до 100%. В-четвертых, у некоторых больных циррозом АЛТ может никогда не нормализоваться, несмотря на их гистологический, как, впрочем, и вирусологический ответ.

*Улучшает ли противовирусная терапия гистологическую картину печени и снижает ли она частоту случаев цирроза?*

К исследованиям, предназначенным для изучения регрессии ВГС-индуцированного поражения печени, следует относиться с осторожностью, поскольку между разными клиницистами могут быть различия как в практике отбора проб, так и в гистологической интерпретации. Кроме того, гистологическая картина печени при хроническом ВГС может улучшаться спонтанно. С другой стороны, исследования с вмешательством и обсервационные исследования по оценке конечных гистологических показателей неуклонно демонстрируют снижение некровоспалительной активности у большинства людей с хроническим ВГС, успешно пролеченных интерфероном (94, 97, 99-102). У тех, кто проявляет устойчивый ответ (определяемый как шесть месяцев после окончания противовирусной терапии), это улучшение гистологической картины, по-видимому, сохраняется (98, 103).

Длительное контрольное наблюдение 90 участников в Японии продемонстрировало снижение частоты случаев цирроза у тех, кто был отобран по случайному принципу для получения терапии интерфероном (104). Результаты нескольких обсервационных и описательных исследований сходятся в том, что ответ на противовирусную терапию ведет к снижению индекса фиброза по сравнению с теми, у кого не было ответа/был рецидив, и что проведение противовирусной терапии дает более выраженное улучшение индексов фиброза по сравнению с теми, кто противовирусной терапии не получал (105-109). Все первоначальные исследования основывались на монотерапии, однако в последующих исследованиях по оценке двойной терапии было показано уменьшение прогрессирования в фиброз по сравнению с теми, кто получал монотерапию (103).

*Снижает ли противовирусная терапия частоту случаев гепатоцеллюлярной карциномы?*

Недавно были опубликованы результаты проведенного в Японии рандомизированного испытания в контролируемых условиях, к участию в котором были приглашены именно больные циррозом. Признавая более высокую заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой среди японцев по сравнению с белой расой, авторы сообщают о снижении частоты случаев гепатоцеллюлярной карциномы в группе, прошедшей лечение (таблица 3) (104, 110). Эти результаты согласуются с результатами проведенных ранее систематического обзора (92) и мета-анализа (111). В систематическом обзоре было подсчитано снижение риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у лиц, проявивших устойчивый ответ, по сравнению с лицами, которые не ответили на лечение или у которых наступил рецидив (таблица 3). В мета-анализе также сообщалось о снижении в пуле риска возникновения случаев гепатоцеллюлярной карциномы среди лиц с устойчивым ответом по сравнению с контрольными субъектами, не проходившими лечения. Эти результаты согласуются с результатами тех широкомасштабных обсервационных исследований, которые демонстрируют большой защитный эффект, связанный с устойчивым клиренсом вируса (112-118). Эти исследования подтверждают, что не следует недооценивать трудности показа защитного эффекта противовирусной терапии против гепатоцеллюлярной карциномы. К числу недостатков относятся: вероятная ограниченность эффекта монотерапии по сравнению с эффектом комбинированной терапии; в испытаниях используются типы; отсутствие испытаний комбинированной терапии; медленная эволюция гепатоцеллюлярной карциномы

как позднего последствия инфекции, когда лечение менее эффективно; отсутствие контроля над переменными "потребление алкоголя" или "систематическая погрешность, обусловленная временем между принятием решения и началом действий"; некоторые регистрируют не вирусологический, а биохимический ответ.

Предметом споров является вопрос о том, вызван ли противораковый эффект, наблюдаемый после успешной элиминации вируса, действием самого лекарства или же он объясняется удалением вирусного стимула. Тенденция к возникновению рака после успешного лечения у мужчин более старшего возраста с устойчивым биохимическим нарушением и чрезмерным потреблением алкоголя и лишь частичное подавление риска при рецидивах позволяет предположить, что на риск влияет ответ на лечение, а не само лечение.

## **Коинфекция ВИЧ/ВГС**

До 30% ВИЧ-позитивных людей в Европе и Соединенных Штатах коинфицированы вирусом гепатита С, и свыше 10% смертей ВИЧ-инфицированных относят на счет печеночной недостаточности. Во всем мире примерно 40 миллионов человек инфицированы вирусом иммунодефицита человека и 170 миллионов человек – вирусом гепатита С, из них 10 миллионов коинфицированы и тем, и другим вирусом. Видимо, ВИЧ-инфекция ускоряет обусловленную ВГС печеночную недостаточность, но ВГС, вероятно, не влияет на темпы прогрессирования болезни, обусловленной ВИЧ-инфекцией. До 90% ВИЧ-позитивных больных гемофилией и 70% ВИЧ-позитивных потребителей инъекционных наркотиков также ВГС-позитивны вследствие общего пути передачи этих инфекций (119). Международная база фактических данных, полученных в результате проведенных в Азии, Европе и Северной и Южной Америке независимых эпидемиологических исследований, подтверждает что половой путь передачи является редкостью (120-123). Факторы риска передачи половым путем выше при контактах мужчин с мужчинами, когда она ассоциирует с промискуитетом. Риск передачи также повышается при таких способах половых сношений, которые настолько сопряжены с травматизацией, что приводят к открытому кровотечению или язвенным инфекциям, передаваемым половым путем (124). У коинфицированных матерей усиливается перинатальная передача обоих вирусов, но благодаря высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРВТ) и кесареву сечению она снижается до 1% и ниже.

### *Диагноз ВГС у ВИЧ-позитивных людей*

На поздних стадиях иммунодефицита, когда антитела могут исчезнуть, но пациент остается вирусемичным, обнаружение антител к ВГС методом ELISA не является надежным. РНК может быть обнаружена примерно у 80% анти-ВГС-позитивных, и это значит, что у такого же процента ВИЧ-позитивных произойдет спонтанный клиренс вируса, как это и наблюдается в категории ВИЧ-негативных/ВГС-позитивных. Поэтому единичный тест на антитела к ВГС не исключает коинфекции вирусом гепатита С, и у всех лиц с подозрением на ВГС, имеющих позднюю стадию болезни, обусловленной ВИЧ-инфекцией, необходимо проводить ПЦР на ВГС.

### *Естественный ход развития коинфекции ВИЧ/ВГС*

Крайне неблагоприятное действие вируса иммунодефицита человека на обусловленную ВГС печеночную недостаточность наиболее очевидно демонстрируется в когортных исследованиях больных гемофилией, обзор которых был проведен недавно немецкими

авторами (119). В американской когорте у 9% взрослых коинфицированных больных гемофилией, которым многократно производилось переливание крови, развилась печеночная недостаточность (хотя у них не было заболевания, определяющего СПИД, или злокачественности), тогда как среди ВГС-позитивных ВИЧ-негативных больных гемофилией таких случаев не было. У коинфицированных больных период времени, требующийся для развития цирроза или гепатоцеллюлярной карциномы, короче (125-128). В эпоху применения ВААРВТ смертность, обусловленная болезнью печени, отмечается преимущественно среди потребителей инъекционных наркотиков, употребляющих даже умеренные количества алкоголя, у которых чаще проявляется ГЦК и которые плохо соблюдают схему ВААРВТ. Однако по-прежнему появляются факты, свидетельствующие о влиянии ВГС на ВИЧ. Современная антиретровирусная терапия, позволяющая восстанавливать иммунную защиту, дает возможность проводить длительное контрольное наблюдение. Первые исследования показали снижение содержания CD4<sup>+</sup>-клеток (субтип лейкоцитов, имеющий большое значение для борьбы с инфекцией и потому отражающий более тяжелую форму иммунодефицита) у коинфицированных больных через год после проведения ВААРВТ по сравнению с больными, инфицированными только ВИЧ (129). Однако в последующих исследованиях не было выявлено каких-либо различий в смертности, когда для поправки на проведение ВААРВТ, исходные вирусные нагрузки, содержание CD4<sup>+</sup>-клеток, возраст, расу и фактор риска передачи ВИЧ-инфекции был применен многомерный анализ (130, 131).

Ведутся споры по поводу соотношения рисков и выгод применения ВААРВТ для лечения коинфицированных больных. С одной стороны, ВААРВТ не оказывает отрицательного влияния на содержание РНК ВГС (более того, она может вызывать некоторое снижение), задерживает развитие фиброза, снижает процент печеночной недостаточности и повышает содержание CD4<sup>+</sup>-клеток (132, 133), с другой стороны, существует риск гепатотоксичности. Кроме того, наличие ВГС, по всей вероятности, само по себе вызывает повышение риска гепатотоксичности. Гепатотоксичность наблюдается при применении ритонавира и невирапина, тогда как d-нуклеозидов (особенно комбинированного применения диданозина и ставудина) в режимах ВААРВТ лучше всего избегать, так как они способствуют печеночному стеатозу у коинфицированных больных (134, 135).

#### *Эффективность и токсичность лечения ВГС у коинфицированных больных*

Испытания по лечению ВГС у коинфицированных больных с использованием стандартной монотерапии интерфероном или интерфероном в комбинации с рибавирином характеризовались показателями устойчивого вирусологического ответа ниже 40% и частотой прекращения лечения около 1 из 3 (136-140). Проведенные недавно рандомизированные испытания в контролируемых условиях позволили получить новые фактические данные, свидетельствующие о более высокой эффективности интерферона, конъюгированного с полиэтиленгликолем (пегилированного интерферона, или пегинтерферона), у коинфицированных больных (по сравнению со стандартной комбинированной терапией или монотерапией пегинтерфероном альфа-2а) (141-144). В когортах с генотипами 2 и 3 процент УВО выше, чем в когортах с генотипами 1 или 4 (141, 143, 144). Также ввиду токсичности антивирусной терапии наблюдалось выбытие из испытаний до 38%. Синтез имеющихся в настоящее время фактических данных позволяет предложить следующий алгоритм лечения:

1. Лечение должно строиться на основании результатов биопсии. Требуется предварительное гистологическое исследование даже в случае генотипов 2 и 3, так как

лечение эффективно далеко не всегда и не для всех и, более того, может быть достаточно токсичным.

2. Вопрос о лечении необходимо рассматривать в тех случаях, когда имеются свидетельства прогрессирующего фиброза у РНК ВГС-положительного больного.
3. Вопрос о лечении необходимо рассматривать в зависимости от иммунологического статуса:
  - лечить: содержание CD4<sup>+</sup> более 350 клеток/мкл и РНК ВИЧ в плазме менее 50000 копий/мл с ВААРВТ или без нее;
  - внимание: вначале оптимизировать ВААРВТ: содержание CD4<sup>+</sup> менее 350 клеток/мкл;
  - не лечить, инициировать ВААРВТ: содержание CD4<sup>+</sup> менее 200 клеток/мкл.
4. Лечение должно представлять собой комбинированную терапию пегилированным интерфероном и рибавирином.
5. Продолжительность лечения должна составлять 48 недель при генотипах 1 и 4 и, возможно, также и при генотипах 2 и 3.
6. Лечение должно быть прекращено после 12 недель у тех, кто не показывает снижения вирусной нагрузки >2 log.
7. Требуется тщательный мониторинг побочных эффектов лечения и взаимодействий между лекарственными препаратами.
8. Избегать рибавирина и диданозина вследствие риска развития панкреатита и митохондриальной токсичности.
9. Рибавирин может усиливать токсичность при применении с зидовудином и ставудином.
10. Рассмотреть вопрос о пересадке печени при терминальной стадии печеночной недостаточности. Результаты пересадки печени до появления ВААРВТ были плачевными, однако теперь, когда после пересадки печени можно контролировать ВИЧ, процент выживания в течение года близок к показателю у реципиентов трансплантата только с ВГС.

## Лечение гемофилии и ВГС

После экспозиции примерно у 10% инфицированных больных гемофилией происходит спонтанный клиренс вируса (обычно это происходит в течение 12 месяцев). Это бывает у молодых людей с более умеренными формами гемофилии, которым не требуется особенно часто делать переливание крови (145). У большинства людей, у которых не происходит клиренса вируса, диапазон печеночной недостаточности широк – от тех, у кого положительная ПЦР, но кто имеет устойчиво нормальные величины трансаминазы печени, до больных циррозом и ГЦК. Однако результаты проспективных когортных исследований показывают, что развитие болезни носит менее агрессивный характер, чем у людей, не болеющих гемофилией (146, 147). Более тяжелая форма развития болезни ассоциирует с генотипом 1 (148) и возрастом при инфицировании (хотя оценка значимости последнего фактора осложняется продолжительностью инфекции) (149). Лечение ВГС при гемофилии идентично лечению, рекомендуемому для людей, не болеющих гемофилией (150). Стандартной терапией является лечение пегинтерфероном и рибавирином в течение 6 месяцев при болезни с любым генотипом, кроме генотипа 1, и в течение 12 месяцев при болезни с генотипом 1. Однако процент ответа обычно ниже, поскольку пациентами являются почти исключительно мужчины с высокой степенью виремии, инфицированные самым стойким субтипом вируса – генотипом 1. Принятию решения о начале лечения у больных гемофилией мешают трудности в получении гистологической картины печени, и



*Каковы фактические данные об эффективности мер по снижению распространенности гепатита С и связанной с ним заболеваемости?*

*Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ  
Апрель 2005 г.*

---

это решение должно представлять собой компромисс между биохимическими и вирусологическими факторами, предпочтениями больных и вероятностью прогрессирования болезни.

Риск печеночной недостаточности через 20 лет после первого воздействия факторов свертывающей системы крови составляет около 10%, но частота случаев ГЦК высока (390 на 1000 человеко-лет), причем опухоли почти повсеместно локализируются полицентрически, что не дает возможности проводить терапевтическое лечение. Эффективность наблюдения за опухолями пока еще не продемонстрирована (151).

### **Коинфекция ВГС/ВИЧ и гемофилия**

После того, как благодаря ВААРВТ была снижена смертность от ВИЧ-инфекции, еще более очевидными стали угрожающие жизни последствия хронической ВГС-инфекции. В ходе европейского исследования (152) в течение 20 лет изучалась многочисленная когорта коинфицированных больных гемофилией, и было показано, что, хотя увеличения смертности, обусловленной ВГС, не было, на долю ВГС в последние годы приходится все большее число смертей вследствие уменьшения смертности, обусловленной ВИЧ-инфекцией, после внедрения ВААРВТ. ВИЧ-коинфекция увеличивает риск печеночной недостаточности и ГЦК (147, 149).

Исход ВГС у ВИЧ-инфицированных больных гемофилией обусловлен следующими факторами: степень иммунологической зрелости во время первичного инфицирования вирусом гепатита С, интенсивность заражения ВГС, продолжительность инфекции, более поздняя стадия ВИЧ-инфекции (но не степень виремии), предыдущая инфекция гепатитом В и чрезмерное потребление алкоголя (153). Пагубная роль вируса гепатита В в протекании гепатита С у больных гемофилией требует проводить вакцинацию и тех, кто не подвергается его воздействию.

Методика лечения ВГС у ВИЧ-коинфицированных больных такая же, как и у иммунокомпетентных людей. Кроме того, ВААРВТ задерживает прогрессирование гепатита С в направлении цирроза, и у коинфицированных больных гемофилией, получающих антиретровирусную терапию, частота печеночной недостаточности по сравнению с не получающими лечения уменьшается. Антивирусное лечение показано коинфицированным пациентам, не получающим ВААРВТ, с устойчивой ВИЧ-инфекцией, у которых хорошо сохраняются содержания CD<sup>+</sup>-клеток. Риск гепатотоксичности от ВААРВТ оказывается выше у тех, кто коинфицирован ВГВ, ВГС и ВИЧ. Единого мнения в отношении наиболее удачной комбинации лекарственных препаратов в настоящее время нет, но независимо от того, какая используется терапия, требуется тщательный мониторинг.

В настоящее время достоверно определено, какое место занимает в лечении гемофилии пересадка печени. Пересадка излечивает лежащий в основе гемофилии дефект свертывающей системы крови, и выживание пациента и трансплантата сопоставимо с выживанием у реципиентов, не болеющих гемофилией. Можно рассматривать вопрос о пересадке печени ВИЧ-коинфицированным больным, чье состояние стабилизировалось благодаря ВААРВТ, если пересадка показана по степени тяжести печеночной недостаточности (154).

## **Талассемия и гепатит С**

Больным большой талассемией требуются большие количества препаратов эритроцитов, и это делает их уязвимыми к вирусам, передаваемым трансфузионным путем, таким, как вирус гепатита С. Несмотря на то, что современная методика скрининга образцов донорской крови позволила значительно уменьшить процент передачи вируса, почти три четверти больных талассемией старше 25 лет инфицированы гепатитом С (155). Благодаря улучшениям в клиническом уходе больные талассемией стали жить дольше, и поэтому такие осложнения хронического гепатита С, как цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома, наблюдаются чаще. К применению стандартной противовирусной терапии клиницисты относятся с осторожностью, так как спецификации рибавирина исключают его применение при различных формах гемоглобинопатии, к тому же возможно также усиление перегрузки по железу, поэтому необходима тщательная оценка кандидатов на лечение. Вот почему на смену первоначальному энтузиазму по поводу монотерапии интерфероном наконец-то пришло применение комбинированных терапий, при которых процент клиренса приближается к показателям, ожидаемым у ВГС-позитивных пациентов, не болеющих талассемией. Однако достаточно полных данных испытаний пока еще нет (156).

## **Эффективность процедур скрининга крови перед переливанием и скрининга органов или тканей перед пересадкой**

Как среди населения, так и у лиц, определяющих политику, вызывает беспокойство возможность передачи болезнетворных микроорганизмов с тканями или кровью как при переливании крови, так и при пересадке органов. За последние десять лет для повышения безопасности препаратов крови и ткани были осуществлены крупные изменения. Ниже представлен их краткий обзор.

### *Развитие практики тестирования*

В сообщениях, датированных началом 40-х годов прошлого столетия, описывается появление желтухи после переливания крови (157). Однако скрининг доноров на повышенный уровень АЛТ в качестве средства выявления людей, болеющих гепатитом, был введен в некоторых странах только в 60-е годы. В 70-е годы благодаря введению тестирования доноров на поверхностный антиген вируса гепатита В произошло снижение заболеваемости посттрансфузионным гепатитом. Эта мера также привлекла внимание служб переливания крови к тому факту, что большинство случаев посттрансфузионного гепатита не было вызвано гепатитом В (158). Открытие в 1989 году гепатита С и последующее введение в США скрининга доноров на наличие в крови антител привело к существенному снижению заболеваемости посттрансфузионным гепатитом – с 448 на 100 тысяч до 1,25 на 100 тысяч (159).

Для проведения тестов на наличие антител, или серологических тестов на гепатит С требуется определенный период времени для того, чтобы пациент приобрел вирус, инкубировал его и затем отреагировал образованием антител. В течение этого "периода окна" пациент будет серонегативным, но инфекционным. Этот "период окна" длится примерно 60 дней. И хотя реальный риск для реципиента крови/препарата крови невелик, наличие теоретического риска заставило службы крови во всем мире (Управление США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, Европейское

агентство по оценке медицинской продукции) рекомендовать внедрение тестирования по технологии амплификации нуклеиновых кислот (НАТ) как отдельной кроводачи, так и пулов донорской крови. Эта технология позволяет выявить фактическое присутствие в крови РНК вируса, которая появляется уже через 10 дней после получения инфекции. Технология НАТ снижает риск передачи ВГС до 0,27 на 100 тысяч (160). Данные, полученные во Франции, демонстрируют аналогичный уровень снижения риска (161). Образцы могут тестироваться с помощью технологии НАТ индивидуально, с индивидуальной обработкой, либо объединяться в "пул" и тестироваться партиями. В последнем случае, если пул дает позитивную пробу, может быть проведено дальнейшее тестирование индивидуальных образцов донорской крови. Такие меры по объединению крови в пулы могут ускорить обработку образцов, не влияя на точность идентификации.

#### *Контроль качества при тестировании*

Многие службы переливания крови во всем мире внедрили технологию НАТ для скрининга доноров крови на ВГС. Внедрение такой технологии предъявляет к службам крови дополнительные требования, включая необходимость тщательно собирать и хранить образцы, избегать заражения в процессе амплификации и решать проблемы задержек в наличии крови и препаратов, обусловленных временем на обработку ПЦР-анализа. Из лабораторий поступают сообщения о необходимости дополнительного обучения лаборантов и тщательной и интенсивной очистки оборудования для ПЦР ультрафиолетовым облучением для уменьшения числа ложноположительных результатов (162). Внедрение технологии TaqMan, или ПЦР в реальном времени уменьшает риск контаминации, сокращает время обработки и повышает чувствительность по сравнению с более старой ПЦР-технологией.

Наличие международных стандартов вирусной РНК Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) позволяет лабораториям осуществлять стандартизацию и непрерывный контроль над качеством выполнения анализов (163). В 2000 году Служба крови Австралийского Красного Креста ввела скрининг всех доноров по технологии НАТ. За 18 месяцев в пяти центрах было собрано 1,5 миллионов кроводач, которые были протестированы либо индивидуально, либо в пулах по 24 донора. Для проведения критического анализа потребовалось внимательно изучить ошибки постановки (когда внутренние образцы для контроля постановки НАТ - известные положительные образцы, помещенные для проверки точности - не определяются как положительные), использовать внутренние и внешние образцы для контроля и провести сравнение с другими лабораториями. Результаты показали, что тестирование в пулах проводится более оперативно, но оно же больше подвержено частым небольшим дефектам выполнения анализов. При тестировании на ВГС по технологии НАТ сто девяносто четыре кроводачи (0,01%) оказались положительными, причем в 190 из них были выявлены антитела. В остальных четырех антител выявлено не было (из первоначального пула 1439765 кроводач). Метод заключался в том, чтобы сравнить три центра, где проводилось тестирование доноров как индивидуально, так и в пуле, с двумя центрами, в которых проводили только индивидуальное тестирование. Для проверки тестов, выполненных по технологии НАТ, использовалась технология НАТ постольку, поскольку ПЦР-технология (а именно это и есть НАТ) является эталоном для идентификации вируса в крови. Поэтому цель этого испытания состояла в том, чтобы посмотреть, является ли тестирование доноров в пуле с использованием технологии НАТ таким же эффективным, как и тестирование в пуле без использования НАТ. Специфичность анализа составляла 100%. Было выявлено 66 доноров, у которых были обнаружены антитела, но не обнаружена РНК - это означало, что у них произошел спонтанный клиренс вируса. Чувствительность составляла 74,6% - это близко к

*Каковы фактические данные об эффективности мер по снижению распространенности гепатита С и связанной с ним заболеваемости?*

*Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ  
Апрель 2005 г.*

---

76% по американским данным (164). Частота ошибок постановки составляла 4,2% для центров тестирования в пуле и 2,9% для центров индивидуального тестирования, однако наблюдалась тенденция к уменьшению этой разницы со временем – видимо, знакомство с методами и приемами приводило к повышению эффективности и точности.

*Затраты на тестирование доноров в сопоставлении с достигаемыми результатами*

Оптимизация безопасности реципиентов включает в себя меры по снижению числа кроводач, которые получает реципиент, за счет аутогемотрансфузии, использование аппаратов Cell-Saver во время хирургических операций или эритропоэтина. Систематический обзор затрат в сопоставлении с достигаемым результатом был предпринят в Нидерландах (165), и был сделан вывод о том, что тестирование на наличие антител, взятое в отдельности, позволяет экономить затраты, поскольку оно уменьшает риск передачи вируса. Однако добавление тестирования по технологии NAT требует значительного перераспределения бюджетных средств при очень небольшом дополнительном выигрыше для здоровья. Высказывается мысль о том, что переливания крови делаются людям немолодого возраста, у которых заболевание от каких-либо вирусов, переданных им во время переливания крови, проявится через много лет. У таких людей либо смерть, либо другое тяжелое заболевание может наступить раньше, чем проявится вирусное заболевание (166). Поэтому тестирование на наличие антител позволяет экономить затраты, тогда как тестирование по технологии NAT связано с таким соотношением "затраты-полезность" (прирост числа лет жизни с поправкой на качество жизни), которое превышает 1,5 миллиона долларов США на 1 QALY. Эта цифра, конечно, велика, но в большинстве стран с высоким уровнем доходов остаются политические обязательства, связанные с необходимостью поддерживать уверенность населения в безопасности переливания крови (167).

## **Улучшение мониторинга данных о распространении и частоте случаев заражения ВГС**

Для того, чтобы отслеживать бремя хронических последствий ВГС-инфекции, которое ляжет на общество в будущем, нужны более качественные источники данных о частоте заболевания и распространенности ВГС. Исследования, проведенные в Америке, показали, что в службах, в которых работают врачи и/или медсестры, чаще проводится скрининг обращающихся в эти службы людей на ВГС (168). Предлагать клиентам услуги по скринингу на ВГС мешают такие факторы, как отсутствие просветительных и учебных материалов для поставщиков и получателей этих услуг, недостаточная обеспеченность финансовыми средствами и медицинскими кадрами, необходимость иметь оборудованное помещение для проведения скрининга и трудности в организации лечения на базе сторонних лечебных учреждений, осуществляющих лечение ВГС. Комментаторы исследований в Соединенном Королевстве предложили возможные источники данных для мониторинга частоты заболевания и распространенности ВГС (см. Приложение 3) (169).

*Каковы фактические данные об эффективности мер по снижению распространенности гепатита С и связанной с ним заболеваемости?*

*Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ  
Апрель 2005 г.*

---

## **Выводы**

Итак, снижение распространенности ВГС остается значительной по сложности и актуальной политической задачей и задачей общественного здравоохранения. Учитывая, что в ближайшей перспективе получения вакцины от ВГС не предвидится (170), не следует чересчур рассчитывать на какое-то одно первичное или вторичное вмешательство. Ввиду значительного уровня заболеваемости, связанного с долговременными последствиями ВГС-инфекции, к значительному улучшению состояния здоровья и экономии средств может привести более широкая доступность всего спектра вмешательств, описанных в настоящем синтезированном докладе. Некоторые вмешательства, например, такие, как программы обмена игл в тюрьмах, кабинеты безопасного введения инъекционных наркотиков или раздача хлорной извести в качестве дезинфицирующего средства, могут вызывать споры. Полемика может возникать из-за отсутствия международного консенсуса и вследствие необходимости уравнивать решение неотложных вопросов в здравоохранении, правовой области и политике, а также поддерживать доверие населения к тому, как решаются сложные проблемы наркомании. Можно только приветствовать возрождение политической воли к решению вопросов, связанных с ВГС, дающее возможность взаимодействовать со всеми без исключения заинтересованными партнерами ради достижения общей цели – успешной борьбы с глобальной проблемой здравоохранения, каковой является высокая распространенность ВГС (171, 172).

## **Приложение 1. Критерии оценки качества публикаций, отобранных для синтезированного доклада**

Протокол проведения систематического обзора потребовал составления контрольного перечня пунктов для оценки качества отбираемых публикаций:

- наличие четкого определения случаев анти-ВГС-позитивности (с указанием использованного типа биохимического теста)
- указание места проведения исследования (город, страна, число и тип условий проведения лечения)
- указание годов отбора участников (и общей продолжительности отбора)
- указание числа участников (с разбивкой по возрасту, полу, национальности, сексуальной ориентации, типу потребляемых наркотиков, средней продолжительности потребления незаконных наркотических веществ, занятости, обеспеченности жильем)
- указание процента выявленных лиц, которые были отобраны для участия в исследовании
- указание процента участников, включенных в контрольное наблюдение.

Для рандомизированных испытаний в контролируемых условиях:

- наличие четкого описания случайной выборки, указание типа испытания – открытое, слепое или двойное слепое
- наличие четкого описания процесса маскирования
- принятие мер для предупреждения контаминации
- принятие мер для обеспечения независимости анализа данных
- применение анализа намерения лечить.

Для квази-экспериментальных исследований или исследований "случай-контроль":

- сообщение исходных данных в отчете
- наличие описания возможности систематической ошибки отбора и ее учет в анализе
- наличие описания возможного присутствия факторов, затрудняющих оценку результатов, и учет их возможного присутствия либо с помощью многомерного анализа, либо путем стратификации
- принятие мер для обеспечения независимости анализа данных.

Для обсервационных когортных исследований:

- применение вероятностных методов формирования выборки участников
- использование контрольной группы
- описание возможных факторов, затрудняющих оценку результатов, и попытки количественно определить их влияние посредством либо многомерного анализа, либо стратификации
- описание возможности систематической ошибки, обусловленной выбытием из контрольного наблюдения, и того, как она учитывается в анализе (как минимум, наличие описания любых различий в исходных демографических характеристиках между субъектами в контрольном наблюдении и субъектами, выбывшими из контрольного наблюдения).

## **Приложение 2. Уровни фактических данных и аргументированности рекомендаций**

*Категории фактических данных о причинно-следственной зависимости и лечении:*

- Ia: фактические данные из мета-анализа рандомизированных испытаний в контролируемых условиях
- Ib: фактические данные по крайней мере из одного рандомизированного испытания в контролируемых условиях
- II: фактические данные по крайней мере из одного испытания в контролируемых условиях/квази-экспериментального испытания другого типа
- III: фактические данные из неэкспериментальных описательных исследований, таких, как сравнительные исследования, корреляционные исследования и исследования "случай-контроль"
- IV: фактические данные из отчетов или заключений комитетов экспертов и/или клинического опыта авторитетных специалистов.

*Предлагаемые категории фактических данных о зависимостях, выявленных методом наблюдения*

- I: фактические данные из крупных репрезентативных выборок населения
- II: фактические данные из небольших, сформированных по строгой системе, но не обязательно репрезентативных выборок
- III: фактические данные из нерепрезентативных обследований, историй болезни
- IV: фактические данные из отчетов или заключений комитетов экспертов и/или клинического опыта авторитетных специалистов.

*Аргументированность рекомендаций*

- A Непосредственно основаны на фактических данных категории I
- B Непосредственно основаны на фактических данных категории II или экстраполированы из данных категории I
- C Непосредственно основаны на фактических данных категории III или экстраполированы из данных категории I или II
- D Непосредственно основаны на фактических данных категории IV и экстраполированы из данных категории I, II или III.

### **Приложение 3. Предлагаемые источники данных для мониторинга частоты случаев заражения и распространенности ВГС (источник: Bird et al., 2001)**

Регистрация подтвержденных инфекций гепатита С и сведения о прохождении тестирования на ВГС:

- регистр подтвержденных инфекций гепатита С, содержащий первую букву имени пациента, запись фамилии на слух, дату рождения, пол, почтовый индекс, район проживания, районное управление здравоохранения, фактор риска, источник направления на тестирование и наличие в анамнезе предыдущих тестов на ВГС<sup>1</sup>. (Если фактором риска является потребление инъекционных наркотиков, необходимо записать "год начала инъекций", поскольку это знаменует возможное начало интервала сероконверсии пациента);
- обследования прохождения тестирования на ВГС потребителями инъекционных наркотиков и другими лицами; в настоящее время в Соединенном Королевстве и в других странах этих данных нет;
- документальная регистрация беременности и ее исходов среди ВГС-инфицированных женщин, включая педиатрический надзор за ВГС-инфекциями;
- анонимное тестирование на наличие в крови или слюне антител к ВГС в группах риска (в том числе новых доноров крови, беременных женщин, больных, ожидающих пересадки почек, заключенных, не потребляющих инъекционных наркотиков, работников здравоохранения или гетеросексуалов, не потребляющих инъекционных наркотиков и посещающих клиники для лечения заболеваний мочеполовой системы, потребителей инъекционных наркотиков, проживающих среди населения и проходящих тестирование в центрах лечения наркомании, или потребителей инъекционных наркотиков, проходящих тестирование в местах лишения свободы);
- данные прошлых наблюдений о распространенности ВГС среди потребителей инъекционных наркотиков;
- исследования частоты заболевания ВГС среди потребителей инъекционных наркотиков;
- пользование потребителями инъекционных наркотиков мерами по снижению вреда (частота пользования общей иглой и проведения заместительной метадоновой терапии).

Источники данных для мониторинга поздних последствий носительства вируса гепатита С, его исследования и лечения:

- надзор за связями (например, по сводному показателю для идентификации случаев смерти, госпитализации или регистрации рака среди подтвержденных ВГС-инфицированных пациентов);
- обследования статуса ВГС среди пациентов, обращающихся в службы "Гепатологии" (включая тех, кому проводится биопсия печени, кому только что поставлен диагноз цирроза или кому только что поставлен диагноз рака печени);
- обследования частоты проведения биопсии печени у ВГС-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков и других категорий;
- пользование и исход антивирусной терапии в лечении носителей ВГС;

---

<sup>1</sup> Нам представляется, что к этому минимальному набору данных следовало бы добавить пункт "национальность".



*Каковы фактические данные об эффективности мер по снижению распространенности гепатита С и связанной с ним заболеваемости?*

*Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ  
Апрель 2005 г.*

---

- когортные исследования прогрессирования ВГС;
- выборочные обследования генотипа у ВГС-инфицированных лиц;
- острые инфекции гепатита В и пользование иммунизацией против гепатита В потребителями инъекционных наркотиков;
- пересадка печени у ВГС-инфицированных больных;
- статус ВГС и другие факторы риска в случаях смерти от цирроза или рака печени (для того, чтобы определить, обусловлены ли они ВГС или потреблением инъекционных наркотиков).

Потенциальные источники данных для количественного определения масштабов эпидемии потребления инъекционных наркотиков, определяющей распространенность ВГС:

- базы данных о злоупотреблении наркотиками, анализируемые методами сбора и повторного сбора данных с целью оценки числа потребителей инъекционных наркотиков;
- число случаев смерти, обусловленных потреблением наркотиков, по регионам с целью оценки числа потребителей инъекционных наркотиков;
- число ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков;
- прогрессирование ВИЧ-инфекции у потребителей инъекционных наркотиков;
- передозировка и другие причины смерти ПИН;
- заключение экспертов о частоте заболевания среди потребителей инъекционных наркотиков в сочетании с данными обследований о распределении по возрасту в момент начала употребления наркотиков и о продолжительности употребления инъекционных наркотиков;
- частота заболевания среди потребителей инъекционных наркотиков, исторически выведенная из числа ВГС-инфицированных доноров крови;
- распределение потребителей инъекционных наркотиков по возрасту в настоящее время и в момент начала употребления (для проверки исходных допущений, лежащих в основе статистического моделирования данных о распространенности ВГС на популяционном уровне, полученных из местных обследований);
- смертность среди бывших потребителей инъекционных наркотиков;
- полученные в результате обследований всего населения (или других обследований) данные о соотношении выживших лиц, когда-либо потреблявших инъекционные наркотики, и лиц, потребляющих их (например) в последние пять лет, в последний год и в настоящее время.

**Таблица 1. Резюме обсервационных исследований по изучению влияния мер первичной профилактики на распространенность и частоту случаев заражения ВГС среди потребителей инъекционных наркотиков**

Автор, год	Место и условия проведения	Участники (число, возраст, пол, национальность и потребление наркотиков)	Методы (в т.ч. критерии включения/исключения и качество методики)	Продолжительность исследования	Исходы	Результаты
Broers et al. 1998	Клиника метадоновой поддерживающей терапии, Женева, Швейцария.	706 потребителей наркотиков, 540 мужчин, 166 женщин. Средний возраст при включении в исследование 27 лет (диапазон 17,4-48,4 лет).	Проспективное когортное исследование в период с 1988 по 1995 год.	Лица, участвовавшие в программе 3 месяца, сравнивались с новыми клиентами.	Влияние вмешательств по укреплению здоровья ВИЧ-инфицированных на частоту случаев и распространенность ВГС в период до 1988 года (потребление наркотиков до вмешательств по укреплению здоровья ВИЧ-инфицированных); в 1988-1991 гг. (потребление наркотиков и укрепление здоровья); после 1991 г. (потребление наркотиков началось после вмешательств по укреплению здоровья ВИЧ-инфицированных). Анализ на антитела к ВГС в 1989-1991 гг. проводился с использованием анти-ВГС тест-системы ELISA 1 поколения (Ortho-Diagnostics, Раритан, шт. Нью-Джерси, США), а начиная с июня 1991 г. с использованием системы тестов 2 поколения (HCV	Распространенность ВГС, которая была при начале лечения, со временем резко снижалась. Распространенность ВГС среди потребителей наркотиков, начавших лечиться до 1988 г., составляла 91,6%, а среди тех, кто начинал лечиться после 1993 г., она составляла 29,8%. Частота случаев ВГС составляла 4,2% на 1 человеко-год контрольного наблюдения (95% доверительный интервал от 2,2 до 7,4).

Каковы фактические данные об эффективности мер по снижению распространенности гепатита С и связанной с ним заболеваемости?  
 Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ  
 Апрель 2005 г.

					EIA, Abbott). Хранимые сыворотки подвергались повторному тестированию с использованием второй системы, когда она имела в наличии.	
Goldberg et al. 1998	Региональная вирусологическая лаборатория, Глазго, Соединенное Королевство	У ПИН, явившихся для тестирования на ВИЧ, были взяты 342 пробы сыворотки в 1990 г. и 414 проб в 1995 г. Остатки сыворотки не сопровождалась никакой информацией о пациенте, кроме возраста и пола.	Ретроспективное продольное исследование.	2 когорты – одна тестировалась в 1990 г., другая в 1995 г.	Сравнивалась распространенность ВГС в 1995 и 1990 годах. Образцы, реагирующие на тест ELISA (Ortho 3 поколение, Chiron), тестировались повторно тестом ELISA (Sanofi Pasteur) на гепатит С. Несовпадающие результаты тестировались методом рекомбинантного иммуноблота (RIBA) третьего поколения (Chiron).	В период между 1990 и 1995 гг. распространенность анти-ВГС среди ПИН значительно снизилась: среди всех возрастов с 90% до 77% (95% доверительный интервал 73 - 81), в возрасте 15-19 лет с 92% до 29% (95% ДИ 1 - 56), в возрасте 20-24 года с 91% до 65% (95% ДИ 54 - 75). Никаких значительных уменьшений в возрастных группах 25-29 лет, 30-34 года и старше 35 лет. Никакой значительной разницы между мужчинами и женщинами ни в 1990 г., ни в 1995 г.
Goldberg et al. 2001	Шотландский центр инфекций и гигиены окружающей среды, Глазго.	ПИН, прошедшие неанонимное тестирование на ВИЧ в Эдинбурге и Глазго, идентифицировались, увязывались с информацией о половозрастных группах и проходили анонимное тестирование на ВГС.	Ретроспективное продольное исследование.	Изменения в распространенности ВГС в Глазго в период 1995-1997 гг. и в Эдинбурге в 1989-1990 гг. и в 1995-1997 гг.	Изменения в распространенности ВГС. Остатки образцов сыворотки, давших позитивный результат при тестировании с помощью тест-системы ELISA 3 поколения (Ortho, Chiron), тестировались повторно с помощью тест-системы ELISA (Sanofi Pasteur). Анти-ВГС-положительными считались только образцы, проявившие реакцию на оба теста.	Значительные уменьшения в распространенности анти-ВГС среди ПИН в Эдинбурге, с 69% (95% ДИ 65-74) в 1989-90 гг. до 13% (95% ДИ 8-21) в 1997 г. среди лиц моложе 25 лет. Значительное уменьшение среди лиц в возрасте 25 лет и старше – с 80% в 1989-90 гг. (95% ДИ 76-83) до 54% в 1997 г. (95% ДИ 48-61). Применение критерия хи-квадрат к тренду в период 1989-97 гг. показало, что тенденция к уменьшению распространенности была

Каковы фактические данные об эффективности мер по снижению распространенности гепатита С и связанной с ним заболеваемости?  
 Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ  
 Апрель 2005 г.

						более выраженной среди лиц моложе 25 лет (186,5, $p < 0,0001$ ), чем среди лиц 25 лет и старше (54,6, $p < 0,0001$ ). В Глазго отмечалось значительное уменьшение распространенности с 91% (95% ДИ 85-95) до 43% в 1997 г. (95% ДИ 34 – 51) среди лиц моложе 25 лет (критерий хи-квадрат применительно к тренду: 73,9, $p < 0,0001$ ). Среди лиц 25 лет и старше тенденция к уменьшению распространенности имела пограничную значимость (3,7, $p = 0,06$ ). В обоих городах 17% лиц в возрасте 15-19 лет, взятых в выборку в 1995-1997 гг., были анти-ВГС-положительными.
Hagan et al. 1995	Центр обмена шприцев в г. Такома, США.	28 ПИН - случаи острого ВГВ (60,7% мужчин, 82,1% белые) и 20 ПИН – случае острого ВГС (70% мужчин, 85% белые). Контрольная группа – 38 ПИН (50% мужчин, 73,7% белые) без маркеров ВГВ и 26 ПИН (42,3% мужчины, 73,1% белые) без маркеров ВГС. 3 возрастных группы: моложе 25 лет, 25-35 лет и старше 35 лет.	Исследование "случай-контроль"	1991-1993 гг.	Ассоциация между использованием и неиспользованием услуг по обмену шприцев и распространенностью гепатита В и С среди ПИН.	После поправки на демографические характеристики и продолжительность употребления инъекционных наркотиков установлена ассоциация между неиспользованием услуг по обмену шприцев и семикратным увеличением риска сероконверсии к анти-ВГС (КВП (коэффициент вероятности с поправкой) = 7,3, 95% ДИ=1,6 - 32,8).
Hagan et al. 1999	6 программ лечения наркотической зависимости и из учреждений	353 анти-ВГС-негативных ПИН из большей когорты 2728 ПИН, набранной для участия в предыдущем	Проспективное когортное исследование.	Июнь 1994 г. и январь 1996 г.	Частота случаев ВГС измерялась по результатам иммуноферментного анализа с помощью тест-системы 3	Статистически значимой разницы в исходных характеристиках между выбывшими из

Каковы фактические данные об эффективности мер по снижению распространенности гепатита С и связанной с ним заболеваемости?  
 Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ  
 Апрель 2005 г.

	социальной помощи, исправительных учреждений и организаций по оценке потребления наркотиков, г. Сиэтл, США.	исследовании. Возраст – от 14 лет, этническое происхождение – англоязычные и испаноязычные. Набор участников методами вероятностной выборки каждого n-го лица, входящего в учреждение или заносимого в списки клиентов. Была сформирована контрольная группа.			поколения (Abbott laboratories,, Чикаго, шт. Иллинойс).	контрольного наблюдения и оставшимися в исследовании не было. 187/241 принимали инъекционные наркотики в период контрольного наблюдения (в среднем 408,9 дней). Из этой когорты у 39 ПИН произошла сероконверсия (совокупная частота случаев 20,8% в год). По сравнению с не употребляющими наркотиков у регулярных потребителей была несколько более высокая частота случаев (относительный риск с поправкой 1,31 в 95% ДИ 0,79 – 2,19), что ниже, чем частота случаев среди sporadicческих потребителей (относительный риск с поправкой 2,59 в 95% ДИ 0,79-8,5). Оба эффекта статистически не значимы.
Hernandez-Aguado et al. 2001	3 центра по информации и профилактике СПИДа, Испания.	5473 добровольца, из них 3238 прошли тест на ВГС. Средний возраст 27,4 лет, 77,4% мужчины.	Проспективное продольное исследование.	1990-1996 гг.	Влияние мер по профилактике ВИЧ-инфекции на тенденции в распространенности антител к ВГС измерялось в 1990-1991 гг. с помощью тест-системы EIA 1 поколения, а с 1992 года – с помощью EIA 2 поколения (Organon Teknika, Голландия). Второму подтверждающему тесту (рекомбинантный иммуноблот RIBA-2, Ortho Diagnostic systems, г.	Статистически значимого уменьшения распространенности ВГС за период исследования не выявлено. 84,5% в 1990-92 гг. (ОР=1); 84,1% в 1993-94 гг. (ОР=0,99 в 95% ДИ 0,969 – 1,03); 87% в 1995-96 гг. (ОР=1,03 в 95% ДИ 0,99 – 1,07). Применение критерия хи-квадрат к тренду - отсутствие статистической значимости (P=0,13).

Каковы фактические данные об эффективности мер по снижению распространенности гепатита С и связанной с ним заболеваемости?  
 Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ  
 Апрель 2005 г.

					Раритан, шт. Нью-Джерси, США) подвергались сыворотки, давшие позитивный результат при тесте EIA.	
Hutchinson et al. 2002	Эдинбург, Глазго, Тэйсайд и Грэмпиан, Шотландия.	Остаточные сыворотки, взятые у ПИН, прошедших неанонимное тестирование на ВИЧ, были тестированы анонимно на анти-ВГС.	Ретроспективное продольное исследование.	Измерялась распространенность за период 1989-2000 гг.	Изменения в распространенности анти-ВГС с 1997 года по данным тестов ELISA (третьи поколения Ortho, Chiron, или Abbott, AxSYM). Реактивные образцы подвергались повторному тестированию либо методом рекомбинантного иммуноблота (3 поколение RIBA, Chiron), либо с помощью тест-системы Monolisa (Sanofi Pasteur).	Значимых изменений в распространенности среди лиц моложе 25 лет в период конца 90-х годов не выявлено (Глазго 1997-99/00 гг.: 43-41%; Лотиан 1997-99 гг.: 13-17%; Тэйсайд 1997-99 гг.: 45-35%; Грэмпиан 1996-99 гг.: 28-29%). Тенденция к уменьшению распространенности анти-ВГС в районе Тэйсайд в 1993-99 гг. была значимой для лиц моложе 25 лет (57%-35%, $\chi^2$ 3,9, $p=0,05$ ) и для лиц в возрасте 25 лет и старше (76%-61%, $\chi^2$ 6,6, $p=0,01$ ). Среди лиц 25 лет и старше значительные уменьшения распространенности наблюдались в конце 90-х годов в Глазго [1997-99/00 гг.: с 79% (95% ДИ 74-83) до 72% (95% ДИ 67-76)] и в Лотиане [1997-99 гг.: с 54% (95% ДИ 48-61) до 45% (95% ДИ 39-51)].
Karadia et al. 2002	Набор через 6 центров в пяти городах США.	Набрано 468 участников. 390 устойчиво серонегативных контрольных субъектов. 78 участников с сероконверсией к анти-ВГС. Возраст от 18 до 30 лет.	Обследование "случай-контроль", включенное в проспективное когортное исследование.	Данные собирались в начале исследования (исходные) и через 6 и 12 месяцев.	Влияние дезинфекции шприцев хлорной известью на сероконверсию к анти-ВГС.	Коэффициент вероятности (КВ) сероконверсии к анти-ВГС для участников, которые, с их слов, постоянно пользовались хлорной известью, составлял 0,35 (95% ДИ 0,08-1,62), КВ

Каковы фактические данные об эффективности мер по снижению распространенности гепатита С и связанной с ним заболеваемости?  
 Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ  
 Апрель 2005 г.

						сероконверсии к анти-ВГС для тех, кто пользовался хлорной известью иногда, составлял 0,76 (95% ДИ 0,21-2,70) по сравнению с теми, кто не пользовался хлорной известью.
Mansson et al. 2000	Программа обмена игл/шприцев в г. Мальмё, Швеция.	698 ПИН, контрольное наблюдение возможно в течение минимум 6 месяцев за 515 участниками. 76% мужчины, медианный возраст 32 года (от 20 до 58 лет), национальность не указывалась. 70% потребители амфетамина, 16% потребители героина, 14% потребляют и то и другое.	Проспективное когортное исследование.	Минимум 6 месяцев из двухгодичного периода контрольного наблюдения.	Влияние ПОИ на частоту случаев ВГС. Исходные образцы сыворотки тестировались на анти-ВГС с помощью лицензированных систем иммуноферментного анализа. До апреля 1991 г. использовалась скрининговая тест-система 1 поколения, после этого – тест-система 2 поколения. Сероконверсия к анти-ВГС подтверждалась рекомбинантным иммуноблотом 2 и 3 поколений.	26,3 сероконверсии к ВГС на 100 лиц, входящих в группы риска. Сероконверсия к ВГС коррелировала с пребыванием в местах лишения свободы во время исследования (КВ 2,2 в 95% ДИ 1,04-4,74), отсутствием периодов неупотребления наркотиков (КВ 5,7 в 95% ДИ 1,44-22,3) и частым обменом игл, шприцев (КВ 1,31 в 95% ДИ 1,02-1,7).
MacDonald et al. 2000	Программы обмена игл и шприцев (ПОИШ) в Австралии. 21 ПОИШ в 1995 г., 20 в 1996 г. и 23 в 1997 г.	4141 пользователя услугами ПОИШ (979 в 1995 г., 1463 в 1996 г. и 1699 в 1997 г.). Возраст от 13 до 58 лет, медианный возраст 28 лет, 66% мужчины.	Повторяющиеся ежегодные поперечные обследования в 1995, 1996 и 1997 годах.	1995-1997 гг.	Распространенность ВГС, определяемая иммуноферментным анализом капиллярной крови из пальца, собранной на промокательную бумагу, с использованием тест-системы 3 поколения.	Распространенность значительно уменьшилась: с 63% в 1995 г. до 51% в 1996 г. и до 50% в 1997 г. (P<0,001). Оставалась значительной после внесения в коэффициент вероятности поправки на возраст, пол, продолжительность употребления инъекционных наркотиков, последнюю инъекцию, частоту инъекций наркотиков и обращения в службы здравоохранения (КВП 0,5 в 95% ДИ 0,4-0,7).
Patrick et	Ванкувер, Канада.	1345 субъектов (66%	Проспективное когортное	С декабря 1996 г. по	Влияние ПОИ на	Методом многомерного

Каковы фактические данные об эффективности мер по снижению распространенности гепатита С и связанной с ним заболеваемости?  
 Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ  
 Апрель 2005 г.

al. 2001		мужчины, 34% женщины, медианный возраст 34 года, от 15 до 58 лет, 60% белых, 25% аборигены, 15% прочие).	исследование.	ноябрь 1999 г.	распространенность ВГС, измеряемую по методике ELISA с помощью тест-системы 3 поколения, содержащей рекомбинантные антигены (ВГС 3.0, Ortho Diagnostics Systems, г. Рочестер, шт. Нью-Йорк) при включении в исследование составляло 81,6% (95% ДИ 79,6%-83,6%).	анализа пропорциональных рисков Кокса были определены следующие независимые предикторы сероконверсии к ВГС: женский пол [коэффициент риска с поправкой 2,29 (95% ДИ 1,35-3,89)], инъекционное введение только кокаина или кокаина как компонента спидболов [коэффициент риска с поправкой 2,42 (95% ДИ 1,22-4,79)], частые инъекции (не менее одного раза в день) [коэффициент риска с поправкой 2,02 (95% ДИ 1,09-3,77)] и частое пользование услугами программы обмена игл (не реже одного раза в неделю) [коэффициент риска с поправкой 2,56 (95% ДИ 1,37-4,79)]. Недостаточно мощности для определения тенденции к снижению частоты случаев ВГС за период исследования.
Rezza et al. 1996	Три центра лечения наркозависимости в Неаполе, Италия.	746 потребителей инъекционного героина. 263 ПИН были исходно ВГС-негативными, 40,3% прошли повторное тестирование. Суммарное время контрольного наблюдения составило 73,4 человеко-лет.	Исследование "случай-контроль", включенное в проспективное когортное исследование.	Между 1991 и 1993 годами.	Влияние метадоновой поддерживающей терапии на частоту случаев ВГС, которая измерялась методом иммуноферментного анализа (тест-система Abbot) и подтверждалась тестом RIBA 2 (Chiron Corporation, г. Эмеривилль, шт. Калифорния).	У 21 участника произошла сероконверсия, частота случаев 28,6 на 100 человеко-лет (95% ДИ 17,8-43,4). КВ с поправкой на "отсутствие лечения метадоном" (в течение 6 месяцев, предшествующих тестированию) имел пограничное значение (2,9, в 95% ДИ 0,9-9,7).
Selvey et al. 1997	Метадоновая клиника в г.	Путем просмотра медицинских карт лечения	Проспективное когортное исследование.	С ноября 1994 г. по март 1995 г.	Частота случаев ВГС для когорты ПИН, получавших в	За 47 человеко-лет было зарегистрировано пять



Каковы фактические данные об эффективности мер по снижению распространенности гепатита С и связанной с ним заболеваемости?  
 Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ  
 Апрель 2005 г.

	Брисбейн, Австралия.	наркозависимости 319 потребителей наркотиков было идентифицировано 106 ВГС-негативных клиентов (которые ранее прошли тестирование), получавших метадонную поддерживающую терапию. Между теми, кто тестировался на ВГС и кто не тестировался, статистически значимой разницы по возрасту, полу и продолжительности потребления героина не было. Медианный возраст 28 лет (от 17 до 52 лет), 61% мужчины, 29% работающих, медианная продолжительность потребления героина составляла 7 лет (от менее 1 года до 27 лет). Медианная продолжительность с момента первой регистрации составляла 1 год (от 1 месяца до 5 лет).			момент набора в исследование метадонную поддерживающую терапию. Тест-системы, которые использовались для оценки статуса ВГС, были описаны следующим образом: "первый негативный тест всех участников проводился с использованием тест-системы ВГС ELISA 2 или 3 поколения, за исключением одного случая, когда результат позднее подтверждался тестированием с помощью тест-системы 3 поколения."	сероконверсий (14%), что эквивалентно частоте сероконверсии 11 на 100 человеко-лет (95% ДИ 2-20). Проводился только одномерный анализ: было указано, что время, в течение которого проводилось метадонное лечение, "с сероконверсией не ассоциировалось". Однако об относительном риске и подтверждающих доверительных интервалах не сообщалось. Последующим одномерным анализом была описана анти-ВГС-позитивность, которая ассоциировалась с продолжительностью потребления героина в момент проведения теста (при продолжительности 5-9 лет ОР 1,53 в 95% ДИ 1,16-2,01, P<0,01 и при продолжительности 10+ лет ОР 1,96 в 95% ДИ 1,55-2,48, P<0,01) и принадлежностью к женскому полу для тех случаев, в которых продолжительность была менее пяти лет (ОР 1,71 в 95% ДИ от 1,08 до 2,71, P<0,05).
Smyth et al. 1999	Центр лечения наркозависимости в Дублине, Ирландия.	353 потребителя инъекционных наркотиков, потреблявших инъекционные наркотики менее 24 месяцев. 78% - героин, 21% - сульфат морфина, 1% -	Повторяющиеся поперечные обследования.	Новые клиенты в период с июля 1993 г. по декабрь 1996 г.	Влияние "расширенной программы по уменьшению вреда" на распространенность анти-ВГС (подтвержденную твердофазным иммуноферментным	Статистически значимое уменьшение среди тех, кто начал потребление инъекционных наркотиков после 1994 г. (КВП 0,43 в 95% ДИ 0,27-0,67, P<0,001), по сравнению с теми, кто

Каковы фактические данные об эффективности мер по снижению распространенности гепатита С и связанной с ним заболеваемости?  
 Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ  
 Апрель 2005 г.

		бензодиазепины. Возрастной диапазон или средний возраст не указан. 68% мужчины. Национальность не указана.			анализом 3 поколения) у лиц, потреблявших инъекционные наркотики до августа 1993 г., в период с августа 1993 г. по июль 1994 г., и лиц, начавших потребление после июля 1994 г.	начал потребление до 1994 г. Статистически значимое уменьшение распространенности среди тех, кто потребляет инъекционные наркотики менее 13 месяцев (КВ с поправкой 1,0), по сравнению с теми, кто потребляет более 13 месяцев (КВ с поправкой 1,76 в ДИ 1,10-2,80, P<0,017). Статистически значимое уменьшение распространенности анти-ВГС с течением времени среди тех, кто потребляет инъекционные наркотики менее 13 месяцев (P<0,003), но не среди тех, кто потребляет более 13 месяцев (P=0,33) – доверительные интервалы не указываются.
Somani et al. 2000	Четыре клиники, проводящие опиат-заместительную терапию, в Цюрихе, Швейцария.	603 потребителя наркотиков, средний возраст 30,7 лет (стандартное отклонение 6,2), 62% мужчины. Национальность не указывалась. У всех, кроме одного, в анамнезе было употребление героина, а 80% сообщило об употреблении кокаина. 75% сообщили об употреблении инъекционных наркотиков.	Поперечное исследование	6 месяцев с июля 1997 г. по январь 1998 г.	Ассоциации между ПОИ и распространенностью ВГС. Точные процедуры серологического тестирования указаны не были, но различались между клиниками.	Защитное действие "порядка 80% у тех, кто начал потребление инъекционных наркотиков после 1991 г., в противоположность тем, кто начал до 1987 г." Статистический анализ в отчете не представлен. Данные представлены в графическом виде как описательные.
Taylor et al. 2000	Глазго, Шотландия.	1949 образцов слюны, взятых у ПИН в условиях как проведения, так и отсутствия лечения. Возраст от 16 до 49 лет, медианный возраст 26 лет, медианная	Проспективное исследование данных ежегодных поперечных обследований за период между 1990-94 гг. и 1996 г.	1990-1996 гг.	Влияние ПОИ на ежегодную распространенность антител к ВГС среди ПИН, определяемую с помощью модифицированной тест-системы ELISA (Monolisa	1189 образцов из 1949 (61%) были анти-ВГС-позитивными (95% ДИ 59%-63%). Показатели распространенности в год варьировали от наивысшего

Каковы фактические данные об эффективности мер по снижению распространенности гепатита С и связанной с ним заболеваемости?  
 Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ  
 Апрель 2005 г.

		продолжительность потребления инъекционных наркотиков 7,4 года, 72% мужчины.			Anti-HCV-Sanofi Pasteur, Франция), предназначенной для обнаружения антител в слюне.	67% в 1990 году (95% ДИ 62%-72%) до низшего 56% в 1996 году (95% ДИ 49%-63%). Расчетный суммарный показатель серологической распространенности анти-ВГС составлял 72%. В модели множественной регрессии продолжительность инъекционного потребления, год начала инъекций, число сроков тюремного заключения с начала инъекционного потребления и место жительства значительно увеличивали вероятность положительного результата тестирования. Те, кто начал инъекции после введения обмена игл и шприцев, имели значительно меньшую вероятность положительного результата тестирования на анти-ВГС, чем те, кто начал инъекции раньше.
Thiede et al. 2000	4 центра лечения метадонем, шт. Вашингтон, США.	716 участников (показатель участия 83% от выборки 999 человек, сформированной по систематическому принципу). Показатель участия в контрольном наблюдении в течение одного года составил 84%. Возраст старше 14 лет; медианный возраст 38 лет; 51% мужчины, 77% белые; 74% начали вводить	Проспективное когортное исследование частоты случаев.	Между октябрём 1994 г. и январём 1998 г. Были собраны исходные данные и собирались данные контрольного наблюдения с интервалом 12 месяцев.	Влияние метадонного поддерживающего лечения на частоту случаев ВГС у тех, кто "прекратил метадонное лечение", "прервал метадонное лечение" или "продолжал метадонное лечение в течение периода контрольного наблюдения". Тестирование на анти-ВГС осуществлялось с помощью	Статистически не значимое уменьшение числа случаев сероконверсии к ВГС у тех, кто продолжал лечение (КВП 0,4 в 95% ДИ 0-4,2).

Каковы фактические данные об эффективности мер по снижению распространенности гепатита С и связанной с ним заболеваемости?  
 Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ  
 Апрель 2005 г.

		инъекционные наркотики за 10 лет и более до включения в исследование.			иммуноферментного анализа 3 поколения (EIA; Abbot Laboratories) с повторным тестированием для подтверждения положительных результатов.	
Van Ameijden et al. 1993	Программы метадоновой терапии с низким порогом и клиника ИППП для проституток, потребляющих наркотики, Амстердам, Нидерланды.	305 гетеросексуалов-потребителей наркотиков, которые совершили посещение для зачисления в программу и по крайней мере одно контрольное посещение между декабрем 1985 г. и сентябрем 1989 г. 46% мужчин, 69% голландцев, 21% немцев. Средний возраст 31,2 года (стандартное отклонение 5,8) среди мужчин и 27,2 лет среди женщин (стандартное отклонение 5,2). На момент зачисления 88% по крайней мере один раз вводили инъекцию наркотика.	Обсервационное когортное исследование с четырьмя ежемесячными контрольными обследованиями с анкетированием по стандартному вопроснику, медицинским осмотром и анализом крови на HbSag, ВГС и ВИЧ.	Декабрь 1985 г. – сентябрь 1989 г.	Влияние ПОИ, информационной кампании, бесплатной раздачи презервативов и метадоновой поддерживающей терапии на частоту случаев ВГС. Анализ на антитела к ВГС проводился с помощью системы тестов на анти-ВГС ELISA 1 поколения (Ortho Diagnostics, г. Паритан, шт. Нью-Джерси).	Никакого статистически значимого уменьшения ежегодной частоты случаев на 100 человеко-лет за четыре года исследования установлено не было (1986 г. – 16,9; 1987 г. – 4,0; 1988 г. – 12,5; 1989 г. – 11,2; критерий хи-квадрат для тренда, P=0,79).

Примечание: в некоторых исследованиях приводятся данные о частоте случаев/распространенности для ВГВ и ВИЧ. В данной таблице представлены данные только о ВГС.

**Таблица 2. Исследования с применением статистического моделирования**

Автор, год	Условия проведения	Методы	Исход	Исходные допущения, определяющие на статистическую модель	Выводы
Федеральный департамент Австралии по здравоохранению и вопросам старения, 2002.	Международные исследования распространенности ВГС (с размером выборки более 50 человек) с целью сравнения изменений в распространенности ВГС в 9 городах, в которых были реализованы программы обмена игл (ПОИ) в период между данным исследованием и завершением предыдущего исследования, в 51 городе, где ПОИ уже существовали во время проведения исследований, и в 41 городе, где ПОИ не было.	Экологическое исследование	Эффективность ПОИ в профилактике передачи ВИЧ и ВГС. Эффективность затрат на вмешательство типа ПОИ в сравнении с достигаемым результатом в Австралии.	Между 1991 и 2000 годами во всей Австралии на ПОИ (исключая аптеки, которые продают иглы и шприцы) было истрчено примерно 141 миллион долларов (150 миллионов в ценах 2000 года). На основании издержек на течение всей жизни в соответствии со стадией болезни были рассчитаны издержки на лечение, которых удалось избежать, и эти расчеты были применены к прогнозируемой продолжительности жизни пациентов. В приведенных нормативных издержках на каждый компонент медицинской помощи были использованы цены 2000 года. Главным фактором, влияющим на характеристики издержек, является число больных, у которых болезнь прогрессирует в печеночную недостаточность. Хотя это число относительно невелико, затраты на лечение чрезвычайно высоки.  Затраты на лечение ВИЧ, которых удалось избежать, примерно в десять раз больше	Медианная распространенность ВГС 75% (диапазон показателей от 24% до 96%) в исследованиях в городах, где не было ПОИ, и 60% (диапазон от 17% до 98%) в городах, где была ПОИ (тренд неучастия $p=0,01$ ). Результаты показали, что до введения ПОИ изменений в распространенности ВГС было мало, а затем последовало уменьшение после введения ПОИ. Показателям распространенности ВГС до введения ПОИ 75% или 50% соответствовало снижение распространенности ВГС на 1,5% или на 2% в год. Суммарные затраты на лечение ВГС, которых удалось избежать на протяжении всей жизни больных, составили, согласно расчетам, 783 миллиона долларов (без дисконтирования). Было подсчитано, что в целом затраты на лечение в течение всей жизни больных с ВГС и ВИЧ-инфекцией, которых удалось избежать благодаря ПОИ, составляют 7808 миллионов долларов (до дисконтирования). Финансовая прибыль на государственные капиталовложения в ПОИ с

Каковы фактические данные об эффективности мер по снижению распространенности гепатита С и связанной с ним заболеваемости?  
 Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ  
 Апрель 2005 г.

				<p>затрат на лечение ВГС, что отражает сочетание таких факторов, как, в первую очередь, число случаев, которых удалось избежать (25000 случаев ВИЧ против 21000 случаев ВГС), более высокий процент диагностирования ВИЧ по сравнению с ВГС и более высокие средние ежегодные затраты на лечение ВИЧ по сравнению с ВГС.</p> <p>В расчетах финансовой прибыли на государственные капиталовложения будущие денежные суммы, связанные с вложениями в ПОИ и издержками на лечение, которых удалось избежать, дисконтировались на согласованный процент, который для государственных расходов обычно составляет 5% в год.</p> <p>Прирост количества лет жизни с поправкой на качество (QALYs) рассчитывался включением прироста как продолжительности, так и качества жизни, достигнутого благодаря тому, что удалось избежать заражения ВИЧ-инфекцией и ВГС (с учетом описанного выше дисконтирования на 5%).</p>	<p>точки зрения совокупного влияния на распространенность ВИЧ-инфекции и ВГС составила 3653 миллиона долларов в виде экономии затрат на лечение в течение всей жизни.</p> <p>Общий прирост лет жизни с поправкой на качество (QALYs) составил 170279 [рассчитан как чистая приведенная стоимость (1991)].</p>
Yazdanpanah et al. 1999.	Франция	Основанные на статистической модели оценки ежегодного	Оценить риск передачи гепатита С от инфицированного	В модели, выведенной из предыдущих многоцентровых исследований во Франции, в	Оценка риска передачи ВГС при выполнении одной операции колебалась в пределах от 1 на

Каковы фактические данные об эффективности мер по снижению распространенности гепатита С и связанной с ним заболеваемости?  
 Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ  
 Апрель 2005 г.

		<p>числа случаев передачи ВГС от инфицированных больных к неинфицированным хирургам или медсестрам.</p>	<p>больного к неинфицированному медицинскому работнику.</p>	<p>ходе которых документировалась частота случаев травмы кожного покрова<sup>1</sup>, принято в качестве исходного допущение о том, что от 1% до 10% всего населения являются серопозитивными на ВГС. Вероятность передачи вируса была выведена из сведенных в пул результатов девяти международных проспективных исследований<sup>2</sup>, в которых оценивалась вероятность передачи ВГС после чрескожной экспозиции (1,2%-3,4%). Однако эти оценки были выведены из исследований, посвященных травмам, которые чаще всего причиняются полыми иглами, и где речь шла о медсестрах, не пользующихся перчатками. Поэтому модель была улучшена с помощью результатов исследования ткани животных, в котором благодаря сочетанию перчаток и хирургических игл (а не полых) объем передаваемой крови был уменьшен на 86%<sup>3</sup>. Согласно оценок, благодаря вытирающему действию перчаток, которое имеет место до проникновения через кожный покров, достигается десятикратное уменьшение вероятности передачи ВГС.</p>	<p>2380000 до 1 на 238000. Оценочная величина совокупного риска заражения ВГС-инфекцией в связи с выполнением профессиональных обязанностей в течение одного года колебалась от 0,01% (1 из 10000) до 0,1% (1 из 1000). Это означает, что от 2 до 21 из 20 тысяч хирургов во Франции каждый год заражаются ВГС-инфекцией при выполнении профессиональных обязанностей. Для медсестер оценочная величина совокупного риска заражения инфекцией при выполнении профессиональных обязанностей в течение одного года колебалась от 0,0054% (1 из 18700) до 0,054% (1 из 1870), т.е. ВГС-инфекцией каждый год заражаются от 16 до 167 из 300000 медсестер Франции. Если допустить, что указанные вероятности со временем меняться не будут, оценочная величина совокупного риска заражения ВГС-инфекцией в связи с выполнением профессиональных обязанностей через 30 лет профессиональной практики будет колебаться от 0,3% до 3,1% для хирурга и от 0,1% до 1,6% для медсестры.</p>
--	--	---	---	---	--

<sup>1</sup> Johanet H, Antona D, Bouvet E. [Risks of accidental exposure to blood in the operating room. Results of a multicenter prospective study. Groupe d'Etude sur les Risques d'Exposition au Sang]. [French]. Annales de Chirurgie 1995; 49(5):403-410.

Каковы фактические данные об эффективности мер по снижению распространенности гепатита С и связанной с ним заболеваемости?  
 Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ  
 Апрель 2005 г.

Pollack 2001.	США	Статистическая модель случайного смешивания.	Эффективность ПОИ в сопоставлении с затратами на их проведение с точки зрения уменьшения распространенности ВГС и ВИЧ-инфекции.	Принимается допущение о случайном смешивании инфицированных потребителей, и поэтому не учитывается возможность неформальных социальных групп. Принимается допущение об устойчивом характере процесса передачи ВГС, и поэтому в условиях медленно меняющейся эпидемии применение модели ограничено.	Программы обмена игл (ПОИ) имеют ограниченную эффективность в уменьшении распространенности ВГС-инфекции в сопоставлении с затратами на их осуществление. Затраты на один случай инфекции, которого удалось предотвратить, составляют от 250000 до 1 миллиона долларов. Эффективность в сопоставлении с затратами оптимизируется, когда принимается во внимание стоимость на один предотвращенный случай ВИЧ-инфицирования. ПОИ более эффективны в уменьшении распространенности ВИЧ-инфекции ввиду более низкого коэффициента репродукции инфекции.
---------------	-----	--	---	--	--

<sup>1</sup> Abiteboul D, Antona A, Fourrier A, Brücker G, Deschamps J, Leprince A, et al. Exposition accidentelle au sang du personnel soignant. Résultats d'un an de surveillance du risqué pour les infirmières dans 17 hôpitaux. *Pathol Biol* 1992; 40:983-989.

<sup>2</sup> Puro V, Petrosillo N, Ippolito G, Jagger J. Update on occupational HCV Infection Incidence Studies: Literature Review (Abstract) 1er Colloque International sur les Infections Transmissibles par le Sang, Risque Professionnels et Prévention, 1995, Paris: A8.

<sup>3</sup> Mast S, Woolwine J, Gerberding J. Efficacy of gloves in reducing blood volumes transferred during simulated needlestick injury. *Journal of Infectious Diseases* 1993; 168:1589-1592.



**Таблица 3. Исследования с вмешательством по оценке эффективности антивирусной терапии**

Автор, год	Место и условия проведения	Методика	Участники, критерии включения и период набора участников	Вмешательство	Исходы	Результаты
Almasio et al 2003.	Пальмеро, Италия	Систематический обзор всех англоязычных и не англоязычных статей, выявленных в системе MEDLINE за период с 1987 г. по декабрь 2001 г.	Исследования включались в обзор в тех случаях, когда в них указывались данные о хроническом ВГС и УВО (который определялся как устойчивое необнаружение в сыворотке РНК ВГС методом ПЦР на шестом месяце контрольного наблюдения после антиретровирусной терапии.	Антивирусная терапия для лечения ВГС.	Снижение риска (рассчитываемое по модели случайных эффектов Der Simonian и Laird): цирроз ГЦК	Величина снижения риска развития цирроза или ГЦК у больных с устойчивым ответом - 0,22 (95% ДИ -0,36/-0,08) или -0,097 (95% ДИ -0,13/-0,08), соответственно, по сравнению с больными, не ответившими на лечение, или с больными, у которых наступил рецидив.
Bonis et al 1997	Бостон, США	Мета-анализ. Источник данных: исследования на английском и других языках, найденные в системе Medline (с 1966 г. по декабрь 1995 г.).	Включались исследования, в которых применялся альфа-интерферон для лечения хронического гепатита С и выполнялись биопсии до и после терапии. Включались данные из всех исследований, в которых была возможна стратификация гистологического ответа по результатам тестов на АЛТ или РНК (15 исследований). Если данных для количественного анализа было недостаточно, проводилась качественная	Для лечения хронического гепатита С применялся альфа-интерферон (с выполнением биопсии печени до и после терапии).	Чувствительность и специфичность АЛТ как критерия гистологического ответа после лечения гепатита С интерфероном.	Нормализация уровня АЛТ у больных с улучшившейся гистологической картиной печени была в 4,8 раза (95% ДИ 3,1-7,4) более вероятной, чем у больных без улучшений гистологической картины печени. С учетом строгих определений гистологического ответа улучшения гистологической картины наблюдались у 28% (95% ДИ 17-43%) больных, прошедших

Каковы фактические данные об эффективности мер по снижению распространенности гепатита С и связанной с ним заболеваемости?  
 Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ  
 Апрель 2005 г.

			оценка (42 исследования).			лечение интерфероном. Чувствительность и специфичность уровня АЛТ для определения гистологических изменений составляла 55% (95% ДИ 44-65%) и 75% (95% ДИ 67-81%), соответственно.
Camma et al 2001	Пальмеро, Италия	Мета-анализ 3 рандомизированных испытаний в контролируемых условиях и 15 нерандомизированных испытаний применения ИФН для профилактики ГЦК, выявленных поиском в MEDLINE (1985-1999 гг.).	Исследования включались в том случае, когда это было рандомизированное испытание в контролируемых условиях или нерандомизированное испытание с целью сравнения пролеченных интерфероном и не получавших лечения больных циррозом по специфичному критерию исхода заболеваемости ГЦК.	Антивирусная терапия для лечения хронического ВГС.	Разница в риске (рассчитанная по модели случайных эффектов Der Simonian и Laird) заболеваемости ГЦК у больных с УВО по сравнению с контрольными субъектами, не получавшими лечения.	Пулированная разница в риске заболеваемости - 19,1% (95%ДИ -13,1/-25,2 p<0,00001) среди больных с устойчивым ответом по сравнению с контрольными субъектами, не получавшими лечения.
Chung et al 2003	10 больниц в Японии.	Нерандомизированное клиническое испытание в контролируемых условиях.	684 анти-ВГС-негативных сотрудника, получившие уколы иглой при выполнении профессиональных обязанностей в течение марта 2001 г.	Краткосрочный курс (медианная продолжительность 1 день, диапазон 1-3 дня) лечения альфа-интерфероном внутримышечно.	Сероконверсия к анти-ВГС, определяемая с помощью тест-системы второго поколения.	У одного из 279 человек в группе пролеченных и у одного из 405 в группе непролеченных развился ВГС (приводятся только описательные данные). Оба "получили лечение интерфероном после развития острого гепатита, и позднее произошел клиренс ВГС."
Chung et al 2004. Испытание ACTG	Объекты ACTG ("Группы по проведению клинических испытаний взрослых	Рандомизированное испытание в контролируемых условиях.	133 больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС.	Лечение 48 недель либо пегинтерфероном альфа-2а (180 мкг в неделю), либо интерфероном альфа-2а	УВО (определяемый по УВО менее 60 МЕ на мл) через 24 недели после завершения терапии. Гистологический ответ у тех, кому была	Пегилированный интерферон с рибавирином ассоциировали со значительно более

Каковы фактические данные об эффективности мер по снижению распространенности гепатита С и связанной с ним заболеваемости?  
 Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ  
 Апрель 2005 г.

	больных СПИДом"), США.			(6 миллионов МЕ три раза в неделю в течение 12 недель, затем 3 миллиона МЕ три раза в неделю в течение 36 недель. Обе группы получали рибавирин по схеме эскалации дозы.	выполнена биопсия печени (у кого не было УВО на 24-й неделе лечения).	высоким процентом УВО, чем лечение интерфероном с рибавирином (27% против 12%, P=0,03). У больных с генотипом 1 процент УВО был 14% против 73% у тех, кто был инфицирован другими генотипами. Гистологические ответы наблюдались у 35% участников без УВО, которым была выполнена биопсия печени.
Laguno et al 2004. Исследование CLINIVIC	Специализированное ВИЧ-отделение в клинической больнице в Барселоне, Испания.	Рандомизированное испытание в контролируемых условиях.	95 ранее не лечившихся от ВГС больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, получавших помощь в период между апрелем 2001 г. и октябрём 2002 г.	Пегинтерферон подкожно (доза 100 мкг при массе тела менее 75 кг и 150 мкг при массе тела более 75 кг) плюс ежедневно рибавирин перорально, в сравнении со стандартной терапией (интерферон альфа-2b плюс ежедневно рибавирин перорально). Больные с генотипами 1 и 2 получали лечение в течение 48 недель, тогда как больные с генотипами 2 и 3 лечились только 24 недели.	УВО (определяемый как необнаружение РНК ВГС в сыворотке в конце периода контрольного наблюдения, т.е. через 24 недели после лечения).	УВО проявился у 44% больных, которые лечились комбинацией с пегинтерфероном альфа-2b, по сравнению с 21% у больных, лечившихся комбинацией со стандартным интерфероном (p=0,017). Различие сохранялось и с учетом результатов многомерного анализа (КВП 0,3 в 95% ДИ 0,1-0,85, P=0,025). При генотипах 1 и 4 УВО проявился у 38% лечившихся пегинтерфероном против 7% лечившихся обычным интерфероном (P=0,007). При генотипах 2 и 3 статистически значимой

Каковы фактические данные об эффективности мер по снижению распространенности гепатита С и связанной с ним заболеваемости?  
 Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ  
 Апрель 2005 г.

						разницы не наблюдалось.
Licata et al 2003	Пальмеро, Италия	Мета-анализ 16 испытаний в контролируемых условиях, выявленных в результате поиска в MEDLINE за 1985-2002 гг. Поиск был дополнен ручным поиском по спискам литературы.	Исследования включались в тех случаях, когда они были испытаниями в контролируемых условиях, в ходе которых лечение ИФН сравнивалось с отсутствием лечения, и когда они включали больных гепатитом либо пост-трансфузионного, либо спорадического происхождения. Всего пул данных включал данные о 640 больных (403 трансфузионных и 237 спорадических).	ИФН против отсутствия лечения при лечении острого гепатита С.	УВО (определяемый как РНК ВГС-негативный тест) в контрольном наблюдении после лечения.	Статистически значимая пулированная оценка эффективности лечения. Разница в риске УВО 49%; 95% ДИ 32,0-65% при лечении по сравнению с отсутствием лечения, P<0,00001; NNT (число нуждавшихся в лечении)=2. Пулированная разница в риске 66% (95% ДИ 16,4-43,3) в исследованиях с высокой еженедельной дозой ИФН и 29,9% (95% ДИ 16,4-43,3) в исследованиях с низкой еженедельной дозой ИФН.  Разница в риске интервала с момента наступления болезни до начала лечения статистически не значима: 49,9% (95% ДИ 7,6-93,3%) при начале лечения в течение 60 дней после наступления болезни и 45,4% (95% ДИ 25,4-65,4%) у тех, кто получил лечение через 60 дней после наступления болезни.
Nishiguchi et al 2001	В условиях лечения в г. Осака, Япония	Рандомизированное испытание в	90 больных хроническим ВГС и компенсированным	Альфа-интерферон	Декомпенсированная	ГЦК выявлена у 33 (73%) из 45

Каковы фактические данные об эффективности мер по снижению распространенности гепатита С и связанной с ним заболеваемости?  
 Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ  
 Апрель 2005 г.

		контролируемых условиях лечения альфа-интерфероном в сопоставлении с симптоматическим лечением.	циррозом.		печеночная недостаточность Гепатоцеллюлярная карцинома Смерть	контрольных субъектов и у 12 (27%) из 45 больных, получавших лечение ( $P < 0,001$ , ДИ не указывается). Коэффициент риска (по результатам многомерного анализа) прогрессирования к классу В по шкале Чайльд-Пью при лечении интерфероном в сравнении с симптоматическим лечением 0,250 (95% ДИ 0,124-0,440), развития ГЦК 0,256 (95% ДИ 0,125-0,533) и смерти 0,135 (0,049-0,372).
Perronne et al 2004 - исследование RIBAVIC	Франция	Рандомизированное многоцентровое, открытое, в контролируемых условиях.	412 больных (40 лет, 74% мужчины, 79% ПИН), инфицированных ВИЧ и ВГС.	Пегинтерферон альфа-2b с рибавирином против стандартной комбинированной терапии: интерферон альфа-2b с рибавирином.	УВО	27% при лечении комбинацией с пегинтерфероном и 18% при стандартном комбинированном лечении.
Poynard et al 2000	Париж, Франция	3 рандомизированных испытания в контролируемых условиях, воспроизведенных с разрешения основных исследователей.	1509 больных, у которых были взяты парные биопсии, из первоначальной когорты 2089 участников (статистически значимой разницы между обеими популяциями нет).	Интерферон альфа-2b с рибавирином против только интерферона.	Прогрессирование фиброза печени в биопсиях, взятых до и после лечения. Показатели прогрессирования и регрессии фиброза между биопсиями рассчитывались по методу Каплана-Мейера и по темпу прогрессии фиброза в год.	Процент больных без значительного фиброза (стадия 0 или 1) на 96 неделе составлял 68+/-4% (среднее +/- средняя квадратическая ошибка) при лечении по комбинированной схеме в течение 48 недель; 64 +/-4% при лечении только интерфероном в течение 48 недель; 42 +/- 7% при комбинированной схеме

Каковы фактические данные об эффективности мер по снижению распространенности гепатита С и связанной с ним заболеваемости?  
 Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ  
 Апрель 2005 г.

						лечения в течение 24 недель (ниже, чем при обеих 48-недельных схемах $P < 0,001$ ) и 24 +/- 9% при лечении только интерфероном в течение 24 недель (ниже, чем при комбинированной схеме в течение 24 недель; $P = 0,02$ ).
Torgiani et al 2004. Исследование APRICOT	95 центров в 19 странах.	Рандомизированное испытание в контролируемых условиях.	868 больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, ранее не лечившихся интерфероном или рибавирином.	Лечение в течение 48 недель либо пегинтерфероном альфа-2а (180 мкг в неделю) с рибавирином (800 мг в день), либо пегинтерфероном альфа-2а с плацебо, либо стандартной терапией, т.е. интерфероном альфа-2а (3 миллиона МЕ три раза в неделю плюс рибавирин).	УВО [определяется как уровень РНК ВГС в сыворотке менее 50 МЕ на мл в конце контрольного наблюдения (72 неделя)].	УВО значительно выше у тех, кто получал пегинтерферон альфа-2а с рибавирином, по сравнению со стандартной терапией (40% против 12%, коэффициент вероятности 5,40; 97,5% ДИ 1,83-4,58; $p < 0,001$ ) или у тех, кто получал монотерапию пегинтерфероном альфа-2а (40% против 20%; КВ 2,89; 97,5% ДИ 1,83-4,58, $p = 0,008$ ).

## Литература

1. Lavanchy D. Hepatitis C: public health strategies. *Journal of Hepatology*, 1999, 31(Suppl 1):146–151.
2. Des Jarlais DC, Schuchat A. Hepatitis C among drug users: deja vu all over again? *American Journal of Public Health*, 2001, 91(1):21–2.
3. World Health Organization. Hepatitis C. *Weekly Epidemiology Record*, 1997, 72:65–69.
4. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *Drugs in Focus 11: Hepatitis C: A Hidden Epidemic*. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2001.
5. Simmonds P, et al. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *Journal of General Virology*, 1993, 74(11):2391–2399.
6. Bourliere M, et al. Epidemiological changes in hepatitis C virus genotypes in France: evidence in intravenous drug users. *Journal of Viral Hepatitis*, 2002, 9(1):62–70.
7. Crofts N, Dore G, Locarnini S. *Hepatitis C: An Australian Perspective*. Melbourne: IP Communications, 2001.
8. Hunter GM, et al. Measuring injecting risk behaviour in the second decade of harm reduction: a survey of injecting drug users in England. *Addiction*, 2000, 95(9):1351–1361.
9. Wodak A, Crofts N. Once more unto the breach: controlling hepatitis C in injecting drug users. *Addiction*, 1996, 91(2):181–184.
10. Roy K, et al. Monitoring hepatitis C virus infection among injecting drug users in the European Union: a review of the literature. *Epidemiology & Infection*, 2002, 129(3):577–585.
11. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *Annual Report on the State of the Drugs Problem in the European Union and Norway*. Luxembourg, EMCDDA, 2003.
12. Jager J, Limburg W, Kretzschmar M, Postma M, Wiessing L. Hepatitis C and Injecting Drug Use: impact, costs and policy options. Monograph No 7. 2004. Luxembourg, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction EMCDDA.
13. Mathei C, Buntinx F, van Damme P. Seroprevalence of hepatitis C markers among intravenous drug users in western European countries: a systematic review. *Journal of Viral Hepatitis*, 2002, 9(3):157–73.
14. Brunton C, et al. Cumulative incidence of hepatitis C seroconversion in a cohort of seronegative injecting drug users. *New Zealand Medical Journal*, 2000, 113(1106):98–101.
15. Crofts N, et al. Hepatitis C virus infection among a cohort of Victorian injecting drug users. *Medical Journal of Australia*, 1993, 159(4):237–241.
16. Patrick DM, et al. Incidence of hepatitis C virus infection among injection drug users during an outbreak of HIV infection. *Canadian Medical Association Journal*, 2001, 165(7):889–95.

17. Selvey LA, Denton M, Plant AJ. Incidence and prevalence of hepatitis C among clients of a Brisbane methadone clinic: factors influencing hepatitis C serostatus. *Australian & New Zealand Journal of Public Health*, 1997, 21(1):102–104.
18. Van Beek I, et al. Infection with HIV and hepatitis C virus among injecting drug users in a prevention setting: retrospective cohort study. *BMJ*, 1998, 317(7156):433–437.
19. Villano SA, et al. Incidence and risk factors for hepatitis C among injection drug users in Baltimore, Maryland. *Journal of Clinical Microbiology*, 1997, 35(12):3274–3277.
20. Panlilio AL, Chamberland ME, Shapiro C. Human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus serosurvey among hospital based surgeons. *Infection Control Hospital Epidemiology*, 1993, 14:419.
21. Tokars JI, Chamberland ME, Shapiro C. Infection with hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus among orthopedic surgeons. Second Annual Meeting of the Society for Hospital *Epidemiology* of America, Baltimore, Maryland. 1992. (Abstract)
22. Klein RS, et al. Occupational risk for hepatitis C virus infection among New York City dentists. *Lancet*, 1991, 338(8782–8783):1539–1542.
23. Moss AR, Hahn JA. Syringe Exchange and Risk of Infection with Hepatitis B and C Viruses: Invited Commentary: Needle Exchange—No help for Hepatitis? *American Journal of Epidemiology*, 1999, 149(3):214–216.
24. Ashton M. Hepatitis C and Needle Exchange: Thematic Review Part 2: Case Studies. *Drug and Alcohol Findings*, 2003, (9):24–32.
25. Strathdee SA, et al. Needle exchange is not enough: Lessons from the Vancouver injecting drug use study. *AIDS*, 1997, 11(8):F59–F65.
26. The Needle Exchange Programs Prohibition Act of 1998 – Statements on Introduced Bills and Joint Resolutions. 21–4–1998.
27. Office of National Drug Control Policy. *Task Force Report on a Site Visit to Vancouver*. Washington, Executive Office of the President, 1998.
28. Schechter MT, et al. Do needle exchange programmes increase the spread of HIV among injection drug users? An investigation of the Vancouver outbreak. *AIDS*, 1999, 13(6):F45–51.
29. Goldberg D, Cameron S, McMenamin J. Hepatitis C virus antibody prevalence among injecting drug users in Glasgow has fallen but remains high. *Communicable Disease & Public Health*, 1998, 1(2):95–97.
30. Goldberg D, et al. Trends in HCV prevalence among injecting drug users in Glasgow and Edinburgh during the era of needle/syringe exchange. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2001, 33(6):457–461.
31. Hutchinson SJ, et al. Prevalence of hepatitis C among injectors in Scotland 1989–2000: Declining trends among young injectors halt in the late 1990s. *Epidemiology & Infection*, 2002, 128(3):473–477.



32. Taylor A, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection among injecting drug users in Glasgow 1990–1996: are current harm reduction strategies working? *Journal of Infection*, 2000, 40(2):176–183.
33. MacDonald MA, et al. Hepatitis C virus antibody prevalence among injecting drug users at selected needle and syringe programs in Australia, 1995–1997. *Medical Journal of Australia*, 2000, 172(2):57–61.
34. Mansson A-S, et al. Continued transmission of hepatitis B and C viruses, but no transmission of human immunodeficiency virus among intravenous drug users participating in a syringe/needle exchange program. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2000, 32(3):253–258.
35. Broers B, et al. Prevalence and incidence rate of HIV, hepatitis B and C among drug users on methadone maintenance treatment in Geneva between 1988 and 1995. *AIDS*, 1998, 12(15):2059–2066.
36. Somaini B, et al. A continuing concern: HIV and hepatitis testing and prevalence among drug users in substitution programmes in Zurich, Switzerland. *AIDS Care*, 2000, 12(449):460.
37. Hagan H, et al. Reduced risk of hepatitis B and hepatitis C among injection drug users in the Tacoma syringe exchange program. *American Journal of Public Health*, 1995, 85(11):1531–1537.
38. Hagan H, et al. Syringe exchange and risk of infection with hepatitis B and C viruses. *American Journal of Epidemiology*, 1999, 149(3):203–213.
39. Groseclose SL, et al. Impact of increased legal access to needles and syringes on practices of injecting-drug users and police officers, Connecticut, 1992–1993. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology*, 1995, 10(1):82–89.
40. Valleroy LA, et al. Impact of increased legal access to needles and syringes on community pharmacies' needle and syringe sales, Connecticut, 1992–1993. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology*, 1995, 10(1):73–81.
41. Commonwealth Department of Health and Ageing. *Return on Investment in Needle and Syringe Programs in Australia*. Canberra, Publications Production Unit, 2002.
42. Pollack HA. Cost-effectiveness of harm reduction in preventing hepatitis C among injection drug users. *Medical Decision Making*, 2001, 21(5):357–367.
43. Chamot E, et al. Incidence of hepatitis C, hepatitis B and HIV infections among drug users in a methadone-maintenance programme. *AIDS*, 1992, 6(4):430–431.
44. Crofts N, et al. Methadone maintenance and hepatitis C virus infection among injecting drug users. *Addiction*, 1997, 92(8):999–1005.
45. Rezza G, et al. Incidence rate and risk factors for HCV seroconversion among injecting drug users in an area with low HIV seroprevalence. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 1996, 28(1):27–29.
46. Thiede H, Hagan H, Murrill CS. Methadone treatment and HIV and hepatitis B and C risk reduction among injectors in the Seattle area. *Journal of Urban Health*, 2000, 77(3):331–345.

47. Van Ameijden EJ, et al. A longitudinal study on the incidence and transmission patterns of HIV, HBV and HCV infection among drug users in Amsterdam. *European Journal of Epidemiology*, 1993, 9(3):255–262.
48. Novick DM. The impact of hepatitis C virus infection on methadone maintenance treatment. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 2000, 67(5–6):437–443.
49. Ward J, Mattick RP, Hall W. The effectiveness of methadone maintenance treatment 2: HIV and infectious hepatitis. In: Ward J, Mattick RP, Hall W, eds. *Methadone Maintenance Treatment and Other Opioid Replacement Therapies*. Amsterdam, Harwood Academic Publishers, 1998:59–73.
50. Novick DM, et al. Methadone disposition in patients with chronic liver disease. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1981, 30(3):353–362.
51. Novick DM, et al. Effect of severe alcoholic liver disease on the disposition of methadone in maintenance patients. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 1985, 9(4):349–354.
52. Smyth BP, Keenan E, O'Connor JJ. Evaluation of the impact of Dublin's expanded harm reduction programme on prevalence of hepatitis C among short-term injecting drug users. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 1999, 53(7):434–435.
53. Hernandez-Aguado I, et al. Measures to reduce HIV infection have not been successful to reduce the prevalence of HCV in intravenous drug users. *European Journal of Epidemiology*, 2001, 17(6):539–544.
54. Ashton M. Hepatitis C and Needle Exchange: Thematic Review Part 4: The Active Ingredients. *Drug and Alcohol Findings*, 2004,(11):25–30.
55. Wright N, Tompkins C, Jones L. Exploring Risk Perception and Behaviour of Homeless Injecting Drug Users Diagnosed with Hepatitis C. *Health and Social Care in the Community*, (In Press) 2005.
56. Kapadia F, et al. Does bleach disinfection of syringes protect against hepatitis C infection among young adult injection drug users? *Epidemiology*, 2002, 136(6):738–741.
57. International Conference for the Development of Guidelines. Consumption rooms as professional service. In: *Addictions Health: Guidelines for the operation and use of consumption rooms*. 1999. <http://www.adf.org.au/injectingrooms/guidelines.pdf>. Взято с веб-сайта 17 марта 2005 г.
58. Medically Supervised Injecting Centre Evaluation Committee. *Final Report on the Evaluation Report of the Sydney Medically Supervised Injecting Centre*. Sydney, MSIC Evaluation Committee, 2003.
59. Hedrich D. *European Report on Drug Consumption Rooms*. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2004.
60. Jacob J, Rottman J, Stover H. Entstehung und Praxis eines Gesundheitsraumangebotes für Drogenkonsumierende. Abschlussbericht der einjährigen Evaluation des 'drop in Fixpunkt,' Hannover. Oldenburg, Bibliotheks und Informationssystem der Universität Oldenburg, 1999.
61. Nejedly M, Burki CM. Monitoring HIV risk behaviours in a street agency with injection room in Switzerland. Bern, Medizinischen Fakultät, Universität Bern, 1996.
62. Ronco C, et al. Evaluation der Gassenzimmer I, II und III in Basel. *Sozial und Präventivmedizin*, 1996, 41:S58–S68.

63. Warner M. Over de drempel. *Onderzoek naar de mogelijkheid om harddruggebruik binnen een opvangvoorziening in arnhem to reguleren*. Arnhem, Gelders Centrum voor verslavingszorg, 1997..
64. Zurhold H, et al. *Evaluation des Gesundheitsraumangebots für Drogenkonsumenten in drei europäischen Städten: Abschlussbericht*. 1997. Hamburg, Institut für Interdisziplinäre Sucht – und Drogenforschung (ISD), 1997.
65. Yazdanpanah Y, et al. Risk of hepatitis C virus transmission to surgeons and nurses from infected patients: Model-based estimates in France. *Journal of Hepatology*, 1999, 30(5):765–769.
66. Johanet H, Antona D, Bouvet E. [Risks of accidental exposure to blood in the operating room. Results of a multicenter prospective study]. Groupe d'Etude sur les Risques d'Exposition au Sang. [French]. *Annales de Chirurgie*, 49(5):403–410, 1995.
67. Tokars J, et al. Percutaneous injury during surgical procedures. *JAMA*, 1992, 267:2899–2904.
68. Zuckerman J, et al. Prevalence of hepatitis C antibodies in clinical health-care workers. *Lancet*, 1994, 343(8913):1618–1620.
69. Gerberding JL. Management of occupational exposure to blood borne viruses. *New England Journal of Medicine*, 1995, 332:444–451.
70. Alberti A, et al. Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology*, 2002, 36(5 Supp 1):195–200.
71. Licata A, et al. When and how to treat acute hepatitis C? *Journal of Hepatology*, 2003, 39(6):1056–1062.
72. Chung H, et al. Risk of HCV transmission after needlestick injury, and the efficacy of short-duration interferon administration to prevent HCV transmission to medical personnel. *Journal of Gastroenterology*, 2003, 38(9):877–879.
73. Santantonio T, et al. Natural course of acute hepatitis C: a long-term prospective study. *Digestive & Liver Disease*, 2003, 35(2):104–113.
74. Hofer H, et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology*, 2003, 37(1):60-4.
75. United States Department of Health and Human Services. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for post-exposure prophylaxis. *Morbidity & Mortality Weekly Report Recommendations & Reports*, 2001, 50(RR–11).
76. Wareham DW, Breuer J. Management of occupational exposure to hepatitis C: survey of United Kingdom practice. *Communicable Disease & Public Health*, 2000, 3(4):295–296.
77. Batallan A, et al. [Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: recent news about the benefit of caesarean sections]. [French]. *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité*, 2003, 31(11):964–968.
78. Ferrero S, et al. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a 10-year survey (1990–2000). *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2003, 82(3):229–234.
79. Newell ML, Pembrey L. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. [Review]. *Drugs of Today*, 2002, 38(5):321–337.

80. Nordbo SA, et al. [Vertical transmission of hepatitis C virus in a Norwegian county]. [Norwegian]. *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening*, 2002, 122(20):1977–1980.
81. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2001, 108(4):371–377.
82. Pappalardo BL. Influence of maternal human immunodeficiency virus (HIV) co-infection on vertical transmission of hepatitis C virus (HCV): a meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, 2003, 32(5):727–734.
83. Spencer JD, et al. Transmission of hepatitis C virus to infants of human immunodeficiency virus-negative intravenous drug-using mothers: rate of infection and assessment of risk factors for transmission. *Journal of Viral Hepatitis*, 1997, 4(6):395–409.
84. Steininger C, et al. Increased risk of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus by intrapartum infantile exposure to maternal blood. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 187(3):345–351.
85. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 2002, 36(5 Suppl 1):106–113.
86. Resti M, et al. Guidelines for the screening and follow-up of infants born to anti-HCV positive mothers. [Review]. *Digestive & Liver Disease*, 2003, 35(7):453–457.
87. Alric L, et al. [Hepatitis C and pregnancy] [French]. *Revue de Médecine Interne*, 23(3):283–291, 2002.
88. Raptopoulou-Gigi M, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in a cohort of pregnant women in northern Greece and transmission of HCV from mother to child. *European Journal of Epidemiology*, 2001, 17(3):263–266.
89. Kjaergard LL, Krogsgaard K, Gluud C. Ribavirin with or without alpha interferon for chronic hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002,(2).
90. Poynard T, et al. Viral hepatitis C. *Lancet*, 2003, 362(9401):2095–2100.
91. Strader DB, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*, 2004, 39(4):1147–1171.
92. Almasio PL, Venezia G, Craxi A. The impact of antiviral therapy on the course of chronic HCV infection. A systematic review. *Panminerva Medica*, 2003, 45(3):175–182.
93. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *Journal of Hepatology*, 1999, 31(Suppl 1):9–16.
94. Davis GL, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. *New England Journal of Medicine*, 1989, 321(22):1501–1506.
95. Marcellin P, et al. Recombinant human alpha-interferon in patients with chronic non-A, non-B hepatitis: a multicenter randomized controlled trial from France. *Hepatology*, 1991, 13(3):393–397.
96. Poynard T, et al. A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *New England Journal of Medicine*, 1995, 332(22):1457–1462.

97. Shiffman ML, et al. Relationship between biochemical, virological, and histological response during interferon treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology*, 1997, 26(3):780–785.
98. Bonis PA, et al. Correlation of biochemical response to interferon alfa with histological improvement in hepatitis C: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Hepatology*, 1997, 26(4):1035–1044.
99. Camma C, et al. The effect of interferon on the liver in chronic hepatitis C: a quantitative evaluation of histology by meta-analysis. *Journal of Hepatology*, 1997, 26(6):1187–1199.
100. Di Bisceglie AM, et al. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *New England Journal of Medicine*, 1989, 321(22):1506–1510.
101. Toccaceli F, et al. Long-term liver histology improvement in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon. *Journal of Viral Hepatitis*, 2003, 10(2):126–133.
102. Zioli M, et al. A histopathological study of the effects of 6-month versus 12-month interferon alpha-2b therapy in chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*, 1996, 25(6):833–841.
103. Poynard T, et al. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2000, 32(5):1131–1137.
104. Nishiguchi S, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet*, 2001, 357(9251):196–197.
105. Kryczka W, et al. Progress of liver disease in chronic hepatitis C patients who failed antiviral therapy. *Medical Science Monitor*, 2003, 9(Suppl 3):25–28.
106. Lau DT, et al. 10-Year follow-up after interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology*, 1998, 28(4):1121–1127.
107. Shiratori Y, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Annals of Internal Medicine*, 2000, 132(7):517–524.
108. Sobesky R, et al. Modeling the impact of interferon alfa treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C: a dynamic view. *Gastroenterology*, 1999, 116(2):378–386.
109. Tsubota A, et al. Time course of histological changes in patients with a sustained biochemical and virological response to interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*, 1997, 27(1):49–55.
110. Nishiguchi S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet*, 1995, 346(8982):1051–1055.
111. Camma C, et al. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: An evidence-based approach. *Journal of Hepatology*, 2001, 34(4):593–602.
112. Gramenzi A, et al. Impact of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus related cirrhosis. *Gut*, 2001, 48(6):843–848.

113. Ikeda K, et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology*, 1999, 29(4):1124–1130.
114. Imai Y, et al. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Annals of Internal Medicine*, 1998, 129(2):94–99.
115. International Interferon-alpha Hepatocellular Carcinoma Study Group. Effect of interferon-alpha on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Lancet*, 1998, 351(9115):1535–1539.
116. Kasahara A, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. [see comment]. *Hepatology*, 1998, 27(5):1394–1402.
117. Okanoue T, et al. Transient biochemical response in interferon therapy decreases the development of hepatocellular carcinoma for five years and improves the long-term survival of chronic hepatitis C patients. *Hepatology*, Research 2002, 23(1):62–77.
118. Tanaka H, et al. Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: A retrospective cohort study of 738 patients. *International Journal of Cancer*, 2000, 87(5):741–749.
119. Rockstroch JK, Spengler U. HIV and hepatitis C virus co-infection. *The Lancet Infectious Diseases*, 2004, 4(7):434–444.
120. Vandelli C, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *American Journal of Gastroenterology*, 2004, 99(5):855–859.
121. Boonyarad V, et al. Interspousal transmission of hepatitis C in Thailand. *Journal of Gastroenterology*, 2003, 38(11):1053–1059.
122. Hammer GP, et al. Low incidence and prevalence of hepatitis C virus infection among sexually active non-intravenous drug-using adults, San Francisco, 1997–2000. *Sexually Transmitted Diseases*, 2003, 30(12):919–924.
123. Valdivia JA, et al. [Hepatitis C virus infection in female sexual workers from northern Lima]. [Spanish]. *Revista de Gastroenterologia del Peru*, 2003, 23(4):265–268.
124. Marx MA, et al. Association of hepatitis C virus infection with sexual exposure in southern India. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 37(4):514–520.
125. Benhamou Y, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology* 1999, 30(4):1054–1058.
126. Eyster ME, et al. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 1993, 6(6):602–610.
127. Graham CS, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 2001, 33(4):562–569.
128. Rosenthal E, et al. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *AIDS*, 2003, 17(2):1803–1809.

129. Greub G, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*, 2000, 356(9244):1800–1805.
130. Rockstroch J, et al. Hepatitis B and hepatitis C in the EuroSIDA cohort: prevalence and effect on mortality, *AIDS*, progression and response to HAART. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 8 February 2004.
131. Sulkowski MS, et al. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA* 2002, 288(2):199–206.
132. Benhamou Y, et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus- and hepatitis C virus- coinfecting patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology*, 2001, 34(2):283–287.
133. Qurishi N, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet*, 362(9397):1708–13, 2003, 362(9397):1708–1713.
134. Sulkowski M, et al. Population prevalence of hepatic steatosis among antiretroviral experienced HCV/HIV co-infected adults with and without stavudine exposure. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 8 February 2004.
135. Montessori V, Harris M, Montaner JS. Hepatotoxicity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Seminars in Liver Disease*, 2003, 23(2):167–172.
136. Landau A, et al. Long-term efficacy of combination therapy with interferon-alpha 2b and ribavirin for severe chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS*, 2001, 15(16):2149–2155.
137. Sauleda S, et al. Interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected patients with congenital coagulation disorders. *Hepatology* 2001, 34(5):1035-1040.
138. Nasti G, et al. Chronic hepatitis C in HIV infection: feasibility and sustained efficacy of therapy with interferon alfa-2b and ribavirin. *AIDS*, 2001, 15(14):1783–1787.
139. Bochet M, De Torres M, Valentin MA, et al. Efficacy and tolerance of interferon alpha plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, IL, USA. 01 Feb 4; 2001.
140. Rockstroch J, Mannah M, Klausen G, et al. Interferon alpha and ribavirin therapy for hepatitis C in HIV-coinfecting patients. 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires, Argentina. 01 Jul 8; 2001.
141. Perronne C, Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel F, Morand P, Salmon D, Pialoux G, Raguin G, Grillo-Cournalin C, Cacoub P, ANRS HC02-RIBAVIC study group. Final Results of ANRS HC02-RIBAVIC: A Randomized Controlled Trial of Pegylated-Interferon-alfa 2b plus Ribavirin vs Interferon-alfa-2b plus Ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C in HIV co-infected patients. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Interventions, SF, CA, USA. 04 Feb 8; 2004.
142. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting persons. *New England Journal of Medicine*, 2004, 351(5):451-459.

143. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sanchez-Tapias JM et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS*, 2004, 18(13):F27-36.
144. Torriani FJ, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *New England Journal of Medicine*, 2004, 351(5):438–450.
145. Eyster ME, Sanders J, Goedert JJ. Viral clearance occurs very early during the natural resolution of hepatitis C virus infection in persons with haemophilia. *Haemophilia*, 2004, 10(1):75–80.
146. Lethagen S, et al. Clinical spectrum of hepatitis C-related liver disease and response to treatment with interferon and ribavirin in haemophilia or von Willebrand disease. *British Journal of Haematology*, 2001, 113(1):87–93.
147. Telfer P, et al. The progression of HCV-associated liver disease in a cohort of haemophilic patients. *British Journal of Haematology*, 1994, 87(3):555–561.
148. Franchini M, et al. The natural history of chronic hepatitis C in a cohort of HIV-negative Italian patients with hereditary bleeding disorders. *Blood*, 2001, 98(6):1836–1841.
149. Darby SC, et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. *Lancet*, 1997, 350(9089):1425–1431.
150. Makris M, et al. Guidelines on the diagnosis, management and prevention of hepatitis in haemophilia. *Haemophilia*, 2001, 7(4):339–345.
151. Santagostino E, et al. A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood*, 2003, 102(1):78–82.
152. Quintana M, et al. Progression of HIV infection and mortality by hepatitis C infection in patients with haemophilia over 20 years. *Haemophilia*, 2003, 9(5):605–612.
153. Wilde JT. HIV and HCV coinfection in haemophilia. *Haemophilia*, 2004, 10(1):1–8.
154. McCarthy M, et al. Liver transplantation for haemophiliacs with hepatitis C cirrhosis. *Gut*, 1996, 39(96):870–875.
155. Cohen AR, et al. Thalassaemia. *Hematology*, 2004, 14–34.
156. Li CK, et al. Interferon and ribavirin as frontline treatment for chronic hepatitis C infection in thalassaemia major. *British Journal of Haematology*, 2002, 117(3):755–758.
157. Beeson P. Jaundice Occurring 1 to 4 months after transfusion of blood and plasma. *JAMA*, 1943, 6:1332–1334.
158. Gerlich WH, Caspari G. Hepatitis viruses and the safety of blood donations. *Journal of Viral Hepatitis*, 1999, 6(SUPPL. 1):6–15.
159. Busch MP, et al. Declining value of alanine aminotransferase in screening of blood donors to prevent posttransfusion hepatitis B and C virus infection. *Transfusion*, 1995, 35(11):903–910.



160. Pereira A, Sanz C. A model of the health and economic impact of post-transfusion hepatitis C: Application to cost-effectiveness analysis of further expansion of HCV screening protocols. *Transfusion*, 2000, 40(10):1182–1191.
161. Loubiere S, et al. Including polymerase chain reaction in screening for hepatitis C virus RNA in blood donations is not cost-effective. *Vox Sanguinis*, 2001, 80(4):199–204.
162. Roth WK, Weber M, Seifried E. Feasibility and efficacy of routine PCR screening of blood donations for hepatitis C virus, hepatitis B virus, and HIV-1 in a blood-bank setting. *Lancet*, 1999, 353(9150):359–363.
163. Saldanha J, et al. Establishment of the first international standard for nucleic acid amplification technology (NAT) assays for HCV RNA. *Vox Sanguinis*, 1999, 76(3):149–158.
164. Fang C, et al. Correlation between nucleic acid testing (NAT) and serology in routine blood screening. *Transfusion*, 2001, 41(Suppl):81.
165. Van Hulst M, et al. Pharmaco-economics of blood transfusion safety: review of the available evidence. *Vox Sanguinis*, 2002, 83(2):146–155.
166. Loubiere S, Rotily M, Moatti J-P. Prevention could be less cost-effective than cure: The case of hepatitis C screening policies in France. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 2003, 19(4):632–645.
167. Finucane ML, Slovic P, Mertz CK. Public perception of the risk of blood transfusion. *Transfusion*, 2000, 40(8):1017–22.
168. Pratt CC, et al. Hepatitis C screening and management practices: a survey of drug treatment and syringe exchange programs in New York City. *American Journal of Public Health*, 2002, 92(8):1254–1256.
169. Bird SM, Goldberg DJ, Hutchinson SJ. Projecting severe sequelae of injection-related hepatitis C virus epidemic in the UK. Part 1: Critical hepatitis C and injector data. *Journal of Epidemiology & Biostatistics*, 2001, 6(3):243–265.
170. Inchauspe G, Feinstone S. Development of a hepatitis C virus vaccine. *Clinics in Liver Disease*, 2003, 7(1):243–259, xi.
171. Department of Health (for England). *Hepatitis C Action Plan for England*. London, 2004.
172. Hepatitis C moves up the political agenda. <http://www.bivda.co.uk/interest/index.cfm?ccs=111&cs=753>. Взято с веб-сайта 7 сентября 2004 г.