



Всемирная организация
здравоохранения

Европейское региональное бюро

РУКОВОДСТВО ПО СКРИНИНГУ, ОКАЗАНИЮ ПОМОЩИ И ЛЕЧЕНИЮ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

ОБНОВЛЕННАЯ ВЕРСИЯ

АПРЕЛЬ 2016 г.

РУКОВОДСТВО



Всемирная организация
здравоохранения

Европейское региональное бюро

РУКОВОДСТВО ПО СКРИНИНГУ, ОКАЗАНИЮ ПОМОЩИ И ЛЕЧЕНИЮ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

ОБНОВЛЕННАЯ ВЕРСИЯ

АПРЕЛЬ 2016 г.

РУКОВОДСТВО

Перевод с английского языка

Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016. Geneva: World Health Organization; 2016.

ISBN 978 92 890 5213 9

Запросы относительно публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ следует направлять по адресу:

Publications
WHO Regional Office for Europe
UN City, Marmorvej 51
DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

Кроме того, запросы на документацию, информацию по вопросам здравоохранения или разрешение на цитирование или перевод документов ВОЗ можно заполнить в онлайн-режиме на сайте Регионального бюро: <http://www.euro.who.int/PubRequest?language=Russian>.

© Всемирная организация здравоохранения, 2016 г.

Все права защищены. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения охотно удовлетворяет запросы о разрешении на перепечатку или перевод своих публикаций частично или полностью.

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого бы то ни было мнения Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса той или иной страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых полное согласие пока не достигнуто.

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 приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо явно выраженной или подразумеваемой гарантии их правильности. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни при каких обстоятельствах не несет ответственности за ущерб, связанный с использованием этих материалов. Мнения, выраженные в данной публикации авторами, редакторами или группами экспертов, необязательно отражают решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения.

Дизайн издания: blossoming.it

СОДЕРЖАНИЕ

БЛАГОДАРНОСТИ	5
СОКРАЩЕНИЯ	9
СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ	11
РЕЗЮМЕ	13
1. ТЕМАТИЧЕСКИЙ ОХВАТ И ЗАДАЧИ	19
1.1 Целевая аудитория	20
1.2 Сфера тематического охвата руководства	20
1.3 Руководства по смежной тематике	20
2. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ	22
2.1 Эпидемиология	22
2.2 Скрининг на ВГС-инфекцию	33
2.3 Оказание помощи пациентам с ВГС-инфекцией	33
2.4 Лечение ВГС-инфекции	34
2.5 Доступ к противовирусным препаратам прямого действия и их цена	38
3. РУКОВОДЯЩИЕ ПРИНЦИПЫ	40
3.1 Права человека	40
3.2 Доступ к медицинской помощи	40
3.3 Предоставление услуг	41
3.4 Комплексная медицинская помощь	41
3.5 Подход с позиций общественного здравоохранения	41
4. МЕТОДЫ	43
4.1 Обновление существующих руководств	43
4.2 Процесс разработки руководства ВОЗ	43
4.3 Формулирование рекомендаций	45
4.4 Распределение ролей	46
4.5 Декларация интересов	46
4.6 Доказательная база рекомендаций	47
5. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СКРИНИНГУ	54
5.1 Скрининг с целью выявления лиц, инфицированных ВГС	54
5.2 Когда проводить исследование для подтверждения диагноза хронической инфекции ВГС	59
6. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ ПОМОЩИ ЛИЦАМ С ВГС-ИНФЕКЦИЕЙ	63
6.1 Скрининг на употребление алкоголя и консультирование в целях сокращения умеренного и высокого уровней употребления алкоголя	63
6.2 Оценка степени фиброза и цирроза печени	68

7. РЕКОМЕНДАЦИИ В ОТНОШЕНИИ ЛЕЧЕНИЯ	75
7.1 Оценка показаний к лечению ВГС-инфекции	75
7.2 Лечение противовирусными препаратами прямого действия	79
7.3 Отмена рекомендации по лечению теллапревиром или боцепревиром	88
7.4 Предпочтительные и альтернативные схемы лечения хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С	90
7.5 Лечение пегилированным интерфероном и рибавирином	99
8. КЛИНИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ	103
8.1 Обследование пациента перед началом противовирусного лечения	103
8.2 Мониторинг нежелательных явлений	107
8.3 Лекарственные взаимодействия	112
8.4 Мониторинг ответа на лечение	113
8.5 Повторное лечение	115
9. ЧАСТНЫЕ СООБРАЖЕНИЯ ПРИМЕНИТЕЛЬНО К ОСОБЫМ ГРУППАМ НАСЕЛЕНИЯ	117
9.1 Лица, употребляющие инъекционные наркотики	117
9.2 Лица с коинфекцией ВИЧ/ВГС	119
9.3 Дети и подростки	122
9.4 Пациенты с циррозом печени	123
9.5 Пациенты с хронической болезнью почек	124
9.6 Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВГС	125
9.7 Пациенты с коинфекцией ТБ/ВГС	125
9.8 Женщины детородного возраста	126
10. ОПЕРАТИВНЫЕ АСПЕКТЫ	128
10.1 Факторы, которые необходимо принимать во внимание при определении приоритетных показаний к лечению	129
10.2 Планирование услуг	134
10.3 Предоставление услуг	135
10.4 Проблемы нарушения прав пациентов в результате применения мер борьбы с незаконной утечкой лекарственных препаратов	136
11. РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ОБНОВЛЕНИЕ РУКОВОДСТВА	139
БИБЛИОГРАФИЯ	140

Веб-приложения, 2016 г.

Все приложения размещены на страницах веб-сайта ВОЗ, посвященных гепатиту.

Приложение 1. Вопросы PICO

Приложение 2. Отчет о результатах сетевого метаанализа

Приложение 3. Анализ влияния на бюджет

Приложение 4. Ценности и предпочтения

Приложение 5. Таблицы принятия решений

Приложение 6. Резюме декларированных интересов

Приложение 7. Данные по обсервационным когортам

Веб-приложения к версии данного руководства 2014 г. приведены на сайте:

<http://who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines/en/>

БЛАГОДАРНОСТИ

В создание этого руководства внесли вклад многочисленные специалисты из разных организаций и областей знаний. ВОЗ выражает им искреннюю благодарность за уделенное время и предоставленную поддержку.

Группа по разработке руководства

Рекомендации 2016 г.

Председатель Группы по разработке руководства – Saeed Sadiq Hamid (Университет и клиническая больница Ага-Хана, Пакистан). Методология разработки руководства – Roger Chou (Университет здравоохранения и науки шт. Орегон, США).

В состав Группы по разработке руководства вошли следующие эксперты:

Isabelle Andrieux-Meyer (Врачи без границ, Швейцария); Evaldo Stanislaw Affonso Araújo (Клиника инфекционных болезней Университета Сан-Паулу, Бразилия); Manal Hamdy El-Sayed (Университет Аин Шамс, Египет); Charles Gore (Всемирный альянс по борьбе с гепатитом, Швейцария); Giten Khwairakram (TREAT Asia/amFAR – Фонд для исследований по проблеме СПИДА, Таиланд); Karine Lacombe (Госпиталь Сан-Антуан, Университет Сорбонна, Франция); Olufunmilayo Lesi (Университет Лагоса, Нигерия); Niklas Luhmann (Врачи мира, Франция); Francesco Negro (Клиника Женевского университета, Швейцария); David R. Nelson (Университет Флориды, США); Ponsiano Osama (УниверситетMakerere, Уганда); Baatarkhuu Oidov (Монгольский национальный университет медицинских наук, Монголия); Jürgen Rockstroh (Боннский университет, Германия); Tracy Swan (Treatment Action Group, США); Lynn E. Taylor (Медицинская школа Уоррена Алперта Университета Брауна, США); Emma Thomson (Университет Глазго, Соединенное Королевство); Lai Wei (Центр наук о здоровье Пекинского университета, Китай).

Рекомендации 2014 г.

Сопредседатели Группы по разработке руководства – Bryce Smith (Центры контроля и профилактики болезней, США) и Yngve Falck-Ytter (Университет Кейс Вестерн Резерв, США). Методология разработки руководства – Rebecca Morgan (Центры контроля и профилактики болезней, США) и Yngve Falck-Ytter.

В состав Группы по разработке руководства вошли следующие эксперты:

Isabelle Andrieux-Meyer (Врачи без границ, Швейцария); Ruth Birgin (Международная сеть «Женщины и снижение вреда», Австралия); Scott Bowden (Референс-лаборатория по инфекционным болезням шт. Виктория, Австралия);

Владимир Чуланов (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, референс-центр по вирусному гепатиту, Российская Федерация); Wahid Doss (Национальный научно-исследовательский институт гепатологии и тропической медицины, Египет); Nicolas Durier (TREAT Asia/amfAR – Фонд для исследований по проблеме СПИДА, Таиланд); Serge Paul Eholie (Клиника инфекционных и тропических болезней, Клинический центр Университета Трешвил, Кот-д’Ивуар); Manal Hamdy El-Sayed (Медицинский факультет Университета Аин Шамс, Египет); Jorge Enrique González (Национальная референс-лаборатория, Аргентина); Charles Gore (Всемирный альянс по борьбе с гепатитом, Швейцария); Koji Ishii (Национальный институт инфекционных болезней, Япония); S. M. Wasim Jafri (Университет Ага-Хана, Пакистан); Maud Lemoine (Совет по медицинским исследованиям, отделение по Гамбии, Империял Колледж, Лондон, Соединенное Королевство); Anna Lok (Университет шт. Мичиган и Американская ассоциация по изучению болезней печени, США); Endale Kassa Lulu (Университет Аддис-Абебы, Эфиопия); Nahum Méndez-Sánchez (Клиника и фонд «Медика Сур» [Медицина Юга], Мексика); Shiv Kumar Sarin (Научный институт проблем печени и желчных путей, Индия); Masashi Mizokami (Национальный институт инфекционных болезней, Япония); Dasha Ocheret (Евразийская сеть по снижению вреда, Литва); Frederick Okoth (Кенийский институт медицинских исследований, Кения); John Parry (Служба здравоохранения Англии, Соединенное Королевство); Umesh Sharma (Азиатская сеть людей, употребляющих наркотики, Индия/Австралия); Bernd Stalenkrantz (Международная сеть людей, употребляющих наркотики, Швеция); Tracy Swan (Treatment Action Group, США); Lynn E. Taylor (Медицинская школа Уоррена Алперта Университета Брауна, США); Xiaochun Wang (Национальный центр профилактики и контроля СПИДа/ИППП, Китай).

Группа внешних рецензентов

В качестве независимых внешних рецензентов проектов руководства выступили следующие эксперты:

Jude Byrne (Австралийская лига потребителей инъекционных и запрещенных наркотиков, Австралия); Владимир Чуланов (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Российская Федерация); Curtis Cooper (Университет Оттавы, Канада); Graham Cooke (Империял Колледж Лондон, Соединенное Королевство); Marc Ghany (Национальные институты здравоохранения, США); Jorge Enrique Gonzalez (Национальная референс-лаборатория, Аргентина); Sharon Hutchinson (Служба защиты здоровья Шотландии, Соединенное Королевство); Wasim Jafri (Университет Ага-Хана, Пакистан); Endale Kassa (Университет Аддис-Абебы, Эфиопия); Ahmed Khatib (Министерство здравоохранения и социального обеспечения, Занзибар, Танзания); Anna Lok (Университет шт. Мичиган, США); Pauline Londeix («Экт Ап» – Базель, Европа); Людмила Майстат (Альянс общественного здравоохранения, Украина); Nahum Méndez-Sánchez (Клиника и фонд «Медика Сур» [Медицина Юга], Мексика); Mojca Maticic (Университетский медицинский центр, Любляна, Словения); Frederick Okoth (Кенийский институт медицинских исследований, Кения); Lars Peters (Университет Копенгагена, Дания); Shiv Kumar Sarin (Научный институт проблем печени и желчевыводящих путей, Индия); Mark Thursz (Империял Колледж, Лондон,

Соединенное Королевство); Emmanouil Tsochatzis (Королевская свободная больница и Университетский колледж, Лондон, Институт проблем печени и системы пищеварения, Соединенное Королевство); Imam Waked (Национальный институт гепатологии, Египет); Takaji Wakita (Национальный институт инфекционных болезней, Япония); Yazdan Yazdanpanah (Больница Биша Клод-Бернар, Франция).

Разработка руководства

Авторы первых проектов руководства – Emma Thomson (рекомендации 2014 г.) и Nowlan Selvaratt (рекомендации 2016 г.) (Империял Колледж, Лондон, Соединенное Королевство). Дополнительный вклад внесли Isabelle Andrieux-Meyer, Kuniaki Arai, Nathan Ford, Azumi Ishizaki, Wasim Jafri, Niklas Luhmann и Lynn E. Taylor. Предварительные версии руководства были рассмотрены и дополнены членами Группы по разработке руководства, независимыми рецензентами и сотрудниками Секретариата ВОЗ. Редактирование заключительного проекта – Bandana Malhotra.

Руководящие комитеты

В состав Руководящего комитета по разработке руководства в отношении рекомендаций 2016 г. вошли следующие сотрудники ВОЗ:

Департамент по ВИЧ и Глобальная программа по гепатиту: Kuniaki Arai, Philippa Easterbrook, Nathan Ford, Joseph Perriens, Stefan Wiktor.

Департамент по основным лекарственным средствам и медицинской продукции: Peter Beyer, Nicola Magrini.

Региональное бюро ВОЗ для стран Западной части Тихого океана: Nick Walsh.

В состав Руководящего комитета по разработке руководства в отношении рекомендаций 2014 г. вошли следующие сотрудники ВОЗ:

Stefan Wiktor, Tim Nguyen (Глобальная программа по гепатиту); Nicolas Clark (Борьба со злоупотреблением психоактивными веществами); Philippa Easterbrook, Marco Vitoria (Департамент по ВИЧ/СПИДу); Anita Sands (Основные лекарственные средства и медицинская продукция).

Приносим благодарность следующим сотрудникам за внесенный технический вклад, методические советы по процессу разработки руководства ВОЗ и оказание поддержки Руководящему комитету: Susan Norris и Myriam Felber (Секретариат Комитета по пересмотру руководства); Sylvie Briand и Charles Penn (Департамент эпидемических и пандемических болезней); Irina Gramova (Европейское региональное бюро ВОЗ); Andrew Ball, Nathan Ford, Hande Harmanci, Sarah Hess, Gottfried Hirnschall, Azumi Ishizaki, Lydia Kawanguzi, Oyuntungalag Namjilsuren, Naoko Obara, Laurent Poulain, Hayet Souissi, Elleanie Tewolde, (Департамент по ВИЧ/СПИДу); Yohhei Hamada и Annabel Baddeley (Глобальная программа по туберкулезу).

Группы по проведению систематических обзоров

Мы хотели бы отметить вклад следующих научных работников, которые провели сетевой метаанализ и анализ бюджетных последствий, составили профили фактических данных и таблицы GRADE применительно к рекомендациям 2016 г.: Edward Mills (руководитель группы), Eric Druyts, Sam Keeping, Global Evaluative Sciences, Ванкувер, Канада.

То же применительно к рекомендациям 2014 г.:

Margaret Hellard – руководитель группы, Joe Doyle – старший рецензент (Институт Бернета, Мельбурн, Австралия); Sharon Hutchinson, Esther Aspinall, David Goldberg (Каледонский университет Глазго и Служба защиты здоровья Шотландии, Соединенное Королевство).

С признательностью отмечаем вклад следующих специалистов, предоставивших технические презентации и поделившихся результатами своих исследований с Группой по разработке руководства 2014 г.:

Louise Longworth (Институт Брунеля, Соединенное Королевство); Natasha Martin (Бристольский университет, Соединенное Королевство); Emma Thomson (Университет Глазго / Империял Колледж, Лондон, Соединенное Королевство); Emmanuel Tsochatzis (Королевская свободная больница и Институт UCL, Соединенное Королевство); Yazdan Yazdaranah (Парижский университет, Франция).

Общая координация

Координацию процесса разработки настоящего руководства осуществил Stefan Wiktor.

Финансирование

Настоящее руководство было разработано при финансовой поддержке со стороны Центров по контролю и профилактике болезней, США, и Министерства здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии.

СОКРАЩЕНИЯ

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АРВ	антиретровирусные (о препаратах)
АРТ	антиретровирусная терапия
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ВГВ	вирус гепатита В, вирусный гепатит В
ВГС	вирус гепатита С, вирусный гепатит С
ВЛС	взаимодействие лекарственных средств
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГГТП	гаммаглутамилтранспептидаза
ГП	гликопротеин
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ДИ	доверительный интервал
ИФА	иммуноферментный анализ
ЛУИН	лица, употребляющие инъекционные наркотики
МНО	международное нормализованное отношение
МСМ	мужчины, имеющие секс с мужчинами
НИОТ	нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
НПО	неправительственная организация
ОАК	общий анализ крови
ОЗТ	опиоидная заместительная терапия
ОР	относительный риск
ОШ	отношение шансов
РКИ	рандомизированное контролируемое испытание
РНК	рибонуклеиновая кислота
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СНСД	страны с низким и средним уровнем доходов
СНЯ	серьезное нежелательное явление
ТБ	туберкулез
УВО	устойчивый вирусологический ответ

AASLD	Американская ассоциация по исследованию болезней печени (American Association for the Study of Liver Disease)
APRI	индекс отношения уровня аспартатаминотрансферазы к числу тромбоцитов (aminotransferase/platelet ratio index)
ASSIST	скрининг-тест по выявлению употребления алкоголя, табака и других психоактивных веществ (Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test)
BCRP	белок резистентности рака молочной железы (breast cancer resistance protein)
CrI	Байесовский доверительный интервал (credible interval в Байесовской статистике, отличать от доверительного интервала –confidence interval)
DAA	противовирусные препараты прямого действия (direct-acting antiviral drugs)
DDI	лекарственные взаимодействия (drug–drug interaction)
EASL	Европейская ассоциация по исследованию печени (European Association for the Study of the Liver)
EMA	Европейское агентство по лекарственным препаратам (European Medicines Agency)
FDA	Управление США по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration)
GRADE	Система оценки обоснованности научных рекомендаций (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)
Hb	гемоглобин
mhGAP	Программа ВОЗ по заполнению пробелов в области охраны психического здоровья (Mental Health Gap Action Programme)
NAT	анализ нуклеиновых кислот (nucleic acid testing)
NS3/NS4A	неструктурный протеин 3 / неструктурный протеин 4A
NS5B	неструктурный протеин 5B (ВГС)
PICO	население/вмешательство/сравнение/результат (population/intervention/comparison/outcome)
RAV	вариант, коррелирующий с резистентностью (resistance-associated variant)

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

Антитела к ВГС
(*Anti-HCV antibodies*)

Наличие в организме антител к вирусу гепатита С (ВГС) указывает на предшествующий контакт с ВГС

Быстрый вирусологический ответ (*Rapid virological response*)

Неопределяемый уровень РНК ВГС через 4 недели после начала лечения

Виремическая ВГС-инфекция
(*Viraemic HCV*)

Наличие в крови РНК ВГС

Вирусный прорыв
(*Viral breakthrough*)

Снижение вирусной нагрузки РНК ВГС свыше 2 log на 12-й неделе лечения

Замедленный вирусологический ответ
(*Delayed virological response*)

Снижение вирусной нагрузки РНК ВГС свыше 2 log при определяемом уровне РНК ВГС на 12-й неделе лечения и при неопределяемом уровне РНК ВГС на 24-й неделе лечения

Нулевой ответ (на лечение)
(*Null response*)

Снижение вирусной нагрузки РНК ВГС свыше 2 log при определяемом уровне РНК ВГС на 12-й неделе лечения и при неопределяемом уровне РНК ВГС на 24-й неделе лечения

Отрицательное прогностическое значение
(*Negative predictive value*)

Вероятность того, что отрицательные результаты анализов у данных лиц действительно свидетельствуют об отсутствии у них инфекции/заболевания. На прогностические значения оказывает влияние распространенность заболевания в популяции

Отсутствие ответа (на лечение)
(*Non-response*)

Обнаружение РНК ВГС в течение всего курса лечения

Положительное прогностическое значение
(*Positive predictive value*)

Вероятность того, что положительные результаты анализов у данных лиц действительно свидетельствуют о наличии у них инфекции/заболевания. На прогностические значения оказывает влияние распространенность заболевания в популяции

Ранний вирусологический ответ
(*Early virological response*)

Снижение вирусной нагрузки РНК ВГС свыше 2 log на 12-й неделе лечения

Расширенный быстрый вирусологический ответ
(*Extended rapid virological response*)

Неопределяемый уровень РНК ВГС через 4 недели (быстрый ответ) и через 12 недель (расширенный ответ) после начала лечения

Рецидив
(*Relapse*)

Неопределяемый уровень РНК ВГС в крови на момент завершения лечения, однако повторное выявление РНК ВГС в течение последующих 24 недель

Система GRADE

Система оценки обоснованности научных рекомендаций (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) – подход, используемый для оценки качества фактических данных и формулирования рекомендаций

Специфичность
(*Specificity*)

Способность теста правильно выявлять лиц без инфекции/заболевания (отношение числа истинно отрицательных результатов к сумме истинно отрицательных и ложноположительных результатов)

Устойчивый вирусологический ответ (УВО) (*Sustained virological response, SVR*)

Неопределяемый уровень РНК ВГС в крови на момент завершения лечения, через 12 недель (УВО-12) или 24 недели (УВО-24)

Хроническая инфекция ВГС
(*Chronic HCV*)

Устойчивое присутствие в крови РНК ВГС через шесть месяцев и дольше после заражения

Частичный ответ
(*Partial response*)

Снижение вирусной нагрузки РНК ВГС на 2 log к 12-й неделе лечения, однако РНК ВГС продолжает определяться на 24-й неделе или на момент завершения лечения

Чувствительность
(*Sensitivity*)

Способность теста правильно выявлять лиц с инфекцией/заболеванием (отношение числа истинно положительных результатов к сумме истинно положительных и ложноотрицательных результатов)

РЕЗЮМЕ

В мире продолжают расти заболеваемость и смертность в результате инфекции, вызываемой вирусом гепатита С (ВГС). От ее осложнений, в число которых входят цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) и печеночная недостаточность, ежегодно умирают примерно 700 000 человек. Противовирусная терапия позволяет полностью излечить пациентов с ВГС-инфекцией. Однако поскольку эта болезнь на первых порах протекает бессимптомно, многие инфицированные люди не знают о своем состоянии, а те, которым поставлен верный диагноз, нередко не имеют доступа к лечебной помощи.

Область терапии, относящаяся к лечению ВГС-инфекции, продолжает активно развиваться, и за время, прошедшее после выхода в свет в 2014 г. первого Руководства ВОЗ по скринингу, оказанию медицинской помощи и лечению при инфекции, вызванной вирусом гепатита С, появился ряд новых лекарственных препаратов, получивших одобрение по крайней мере от одного регулирующего органа, осуществляющего строгий контроль. Эти лекарства, получившие название «противовирусные препараты прямого действия» (ПППД), радикально изменили лечение ВГС-инфекции: они применяются перорально, курсами меньшей длительности (вплоть до восьми недель), позволяют полностью излечивать свыше 90% случаев и имеют меньше серьезных побочных эффектов по сравнению с предшествующими схемами лечения на основе интерферона. ВОЗ обновляет свое руководство по лечению гепатита С в целях предоставления рекомендаций по использованию этих новых препаратов.

Основная задача данного руководства ВОЗ – представить обновленные и объективно обоснованные рекомендации по лечению пациентов с гепатитом С с применением только различных комбинаций ПППД. Изложены предпочтительные схемы терапии в зависимости от генотипа ВГС и анамнеза заболевания пациента, а также рассмотрена целесообразность дальнейшего применения определенных препаратов. В документе также приведены впервые изданные в 2014 г. рекомендации по скринингу на ВГС-инфекцию и оказанию помощи инфицированным пациентам. Ключевая аудитория руководства – это клиницисты, а также организаторы здравоохранения, работающие в странах с низким и средним уровнем дохода, которые разрабатывают национальные клинические руководства и планируют программы и работу служб лечения инфекционных болезней. Положения руководства актуальны для всех стран, в том числе с высоким уровнем дохода.

Руководство было разработано в соответствии с процессами, описанными в Справочнике ВОЗ по разработке руководств и с использованием Системы оценки обоснованности научных рекомендаций GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). Система GRADE содержит методические указания и инструменты для постановки вопросов для исследований, формирования механизмов анализа, составления систематических обзоров,

оценки общего качества фактических данных и определения направления и силы рекомендаций. Процесс состоял из многочисленных этапов, включая создание Группы по разработке руководства и формулирование серии вопросов в области скрининга, оказания помощи и лечения, структурированных в формате PICO (население, вмешательство, сравнение, результаты). Были выполнены систематические обзоры наилучших имеющихся фактических данных, результаты которых были оценены на предмет качества и представлены в профилях доказательств по системе GRADE. В отношении рекомендаций по предпочтительным схемам лечения был проведен сетевой метаанализ для сравнения эффективности и безопасности противовирусных препаратов, применяемых для лечения ВГС-инфекции. Для каждой схемы были рассчитаны суммарные показатели частоты достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО), серьезных нежелательных явлений (СНЯ), преждевременного прекращения лечения и уровней смертности, со стратификацией по генотипам и опыту предшествующего лечения. Кроме того, был проведен анализ влияния на бюджет с оценкой величины затрат в расчете на одного пациента и общей стоимости лечения определенной популяции в отдельных странах.

При составлении рекомендаций Группа по разработке руководства принимала во внимание доказательную базу, а также характеристики каждой схемы лечения, такие как нагрузка на пациентов в связи с необходимостью многократного приема лекарств, частота лекарственных взаимодействий и необходимость в подключении интерферона или рибавирина. С учетом всех соображений были отобраны предпочтительные и альтернативные схемы лечения для каждого генотипа. Организаторы программ смогут определить оптимальные стратегии на основе ценовых факторов, наличия лекарственных препаратов и эндемичных генотипов ВГС в своих странах. В поддержку принятия решений руководство также охватывает такие клинические аспекты, как определение приоритетных показаний к терапии, взаимодействие лекарственных средств, мониторинг ответа на лечение и нежелательных реакций, лечение беременных и лиц с коинфекцией, а также соображения относительно оказания лечебной помощи особым группам населения.

Резюме рекомендаций

Новые рекомендации (2016 г.)

Лечение противовирусными препаратами прямого действия: для лечения пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, рекомендуется вместо схем с пегилированным интерфероном и рибавирином использовать схемы с применением ПППД.

(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)

Особые подгруппы: пациентам с генотипом 3 ВГС с циррозом печени и пациентам с генотипами 5 и 6 ВГС, вне зависимости от наличия цирроза, в качестве альтернативного варианта лечения по-прежнему рекомендована схема на основе интерферона – комбинация софосбувир/пегилированный интерферон/рибавирин.

Отмена рекомендации по лечению теллапревиром или боцепревиром:
для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита С, более не рекомендуются схемы, содержащие теллапревир или боцепревир.

(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)

Предпочтительные и альтернативные схемы лечения хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С

Сила рекомендации и качество доказательств

Схемы для генотипов 1 и 4: сильная рекомендация, среднее качество доказательств

Схемы для генотипов 2 и 3: сильная рекомендация, низкое качество доказательств

Схемы для генотипов 5 и 6: условная рекомендация, крайне низкое качество доказательств

Обзор рекомендуемых предпочтительных схем терапии с указанием продолжительности курса лечения*

Пациенты без цирроза печени

	Даклатасвир/ софосбувир	Ледипасвир/ софосбувир	Софосбувир/ рибавирин
Генотип 1	12 недель	12 недель ^а	
Генотип 2			12 недель
Генотип 3	12 недель		24 недели
Генотип 4	12 недель	12 недель	
Генотип 5		12 недель	
Генотип 6		12 недель	

Пациенты с циррозом печени

	Даклатасвир/ софосбувир	Даклатасвир/ софосбувир/ рибавирин	Ледипасвир/ софосбувир	Ледипасвир/ софосбувир/ рибавирин	Софосбувир/ рибавирин
Генотип 1	24 недели	12 недель	24 недели	12 недель ^б	
Генотип 2					16 недель
Генотип 3		24 недели			
Генотип 4	24 недели	12 недель	24 недели	12 недель ^б	
Генотип 5			24 недели	12 недель ^б	
Генотип 6			24 недели	12 недель ^б	

* Продолжительность лечения адаптирована из руководств 2015 г. Американской ассоциации по исследованию болезней печени (AASLD) и Европейской ассоциации по исследованию печени (EASL).

^а Продолжительность лечения может быть сокращена до 8 недель у пациентов, ранее не получавших лечение, без цирроза печени, если исходный уровень РНК ВГС ниже 6 млн (6,8 log) МЕ/мл. При уменьшении продолжительности лечения следует соблюдать осторожность.

^б Если количество тромбоцитов <75 x 10⁹/мкл, назначается терапия с рибавирином в течение 24 недель.

Обзор рекомендуемых альтернативных схем терапии с указанием продолжительности курса лечения*

Пациенты без цирроза печени

	Симепревив/ софосбувир	Даклатасвир/ софосбувир	Омбитасвир/ паритапревив/ ритонавир/ дасабувир	Омбитасвир/ паритапревив/ ритонавир/ рибавирин	Софосбувир/ пегилированный интерферон/ рибавирин
Генотип 1	12 недель ^а		12 недель ^б		
Генотип 2		12 недель			
Генотип 3					
Генотип 4	12 недель			12 недель	
Генотип 5					12 недель
Генотип 6					12 недель

* Продолжительность лечения адаптирована из руководств AASLD и EASL от 2015 г.

^а Если пациент, инфицированный генотипом 1а ВГС, имеет мутацию Q80K, схему симепревив/софосбувир применять не следует.

^б Пациентов с генотипом 1а ВГС следует лечить по схеме омбитасвир/паритапревив/ритонавир/дасабувир и рибавирин; пациентов с генотипом 1b следует лечить по схеме омбитасвир/паритапревив/ритонавир/дасабувир.

Пациенты с циррозом печени

Данную схему терапии можно назначать пациентам с компенсированным или декомпенсированным циррозом печени

Данные схемы терапии можно назначать только пациентам с компенсированным циррозом печени, так как у пациентов с декомпенсированным циррозом они могут вызвать печеночную недостаточность или смерть. Следовательно, эти схемы следует использовать только в условиях оказания специализированной медицинской помощи, а также при возможности достоверной оценки степени цирроза печени (компенсированный или декомпенсированный).

	Даклатасвир/ софосбувир	Симепревив/ софосбувир	Симепревив/ софосбувир/ рибавирин	Омбитасвир/ паритапревив/ ритонавир/ дасабувир	Омбитасвир/ паритапревив/ ритонавир/ рибавирин	Софосбувир/ пегилиро- ванный интерферон/ рибавирин
Генотип 1		24 недели ^а	12 недель ^а	24 недели ^б		
Генотип 2	12 недель					
Генотип 3						12 недель
Генотип 4		24 недели	12 недель ^а		24 недели	
Генотип 5						12 недель
Генотип 6						12 недель

* Продолжительность лечения адаптирована из руководств AASLD и EASL от 2015 г.

^а Если пациент, инфицированный генотипом 1а ВГС, имеет мутацию Q80K, схему симепревив/софосбувир применять не следует.

^б Пациентов с генотипом 1а ВГС следует лечить схемой омбитасвир/паритапревив/ритонавир/дасабувир и рибавирин в течение 24 недель; пациентов с генотипом 1b следует лечить по схеме омбитасвир/паритапревив/ритонавир/дасабувир и рибавирин в течение 12 недель.

Обсуждение предпочтительных и альтернативных схем

Отбор предпочтительных и альтернативных схем лечения все еще сопряжен с некоторыми сложностями; тем не менее схемы, рекомендуемые в данном руководстве, – это шаг вперед к разработке единой оптимальной схемы для всех генотипов и всех пациентов вне зависимости от наличия цирроза печени и опыта предшествующего лечения. Кроме того, разработанные предпочтительные схемы терапии дают практикующим врачам возможность назначать терапию без интерферона и рибавирина всем пациентам (кроме подгруппы пациентов с генотипом 2 или с генотипом 3 при наличии цирроза печени). Таким образом, внедрение новых схем терапии упрощается благодаря снижению требований к генотипированию (в странах с доминированием одного генотипа), а также в связи с уменьшением риска прекращения лечения вследствие развития нежелательных явлений.

Несмотря на эти достижения, для внедрения рекомендаций потребуется время. Новые препараты не только имеют высокую стоимость, но и не получили пока одобрения регулирующих органов во многих странах. Кроме того, врачи многих стран не осведомлены о наличии таких препаратов. Настоящие рекомендации послужат основанием для внедрения ПППД в клиническую практику на официальном уровне с перспективой широкого применения новых схем терапии ввиду их высокой эффективности и меньшей необходимости в медицинских исследованиях и вмешательствах до и во время лечения, а также после его завершения.

Действующие рекомендации (из Руководства 2014 г.)

Скрининг для выявления лиц с ВГС-инфекцией: лицам, входящим в состав групп населения с высоким уровнем распространенности ВГС или подвергавшимся в прошлом риску инфицирования ВГС / практиковавшим рискованные формы поведения, рекомендуется предлагать серологическое тестирование на ВГС.

(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)

Когда проводить исследование для подтверждения диагноза хронической ВГС-инфекции: Предлагается проводить анализ на нуклеиновые кислоты (NAT) для выявления рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВГС сразу после получения положительного результата серологического теста на ВГС для постановки диагноза хронической ВГС-инфекции, в дополнение к NAT на РНК ВГС при определении показаний к противовирусной терапии ВГС-инфекции.

(Условная рекомендация, крайне низкое качество доказательств)

Скрининг на употребление алкоголя и консультирование в целях сокращения умеренного и высокого уровней употребления алкоголя: всем лицам с ВГС-инфекцией рекомендуется проводить оценку уровня употребления алкоголя и в случае выявления умеренного и высокого уровня предлагать вмешательства по модификации поведения, направленные на сокращение потребления алкоголя.

(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)

Оценка степени фиброза и цирроза печени: в условиях ограниченных ресурсов для оценки фиброза печени предлагается использовать индекс соотношения аминотрансферазы/тромбоциты (APRI) или FIB-4, а не другие неинвазивные тесты, такие как эластография или FibroTest, которые требуют большего объема ресурсов.

(Условная рекомендация, низкое качество доказательств)

Оценка показаний к лечению ВГС-инфекции: оценку показаний к противовирусному лечению рекомендуется проводить у всех взрослых и детей с хронической ВГС-инфекцией, в том числе у людей, употребляющих инъекционные наркотики.

(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)

Лечение пегилированным интерфероном и рибавирином: для лечения хронической ВГС-инфекции вместо стандартного непегилированного интерферона в сочетании с рибавирином рекомендуется применять пегилированный интерферон в сочетании с рибавирином.

(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)

1. ТЕМАТИЧЕСКИЙ ОХВАТ И ЗАДАЧИ

Предназначение настоящего руководства – дать научно обоснованные рекомендации в отношении скрининга, оказания помощи и лечения при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС). Они призваны в первую очередь дать основу для разработки или укрепления программ лечения гепатита С. Руководство является обновленной версией методического документа, впервые изданного Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в апреле 2014 г. (1), который явился первым руководством ВОЗ по лечению гепатита. Настоящий документ включает новые рекомендации по лечению ВГС, а также те рекомендации, которые остались в неизменном виде из документа 2014 г., – относительно диагностики ВГС-инфекции, клинического ведения случаев, включая консультирование по сокращению употребления алкоголя, а также оценку степени развития фиброза печени. Руководство 2014 г. включало рекомендации в отношении лечения такими препаратами, как пегилированный интерферон и рибавирин, боцепревир, симепревир, софосбувир и телапревир. За период, прошедший с апреля 2014 г., появился ряд новых пероральных противовирусных препаратов прямого действия (ПППД), получивших одобрение по крайней мере от одного регулирующего органа, осуществляющего строгий контроль. В число таких препаратов вошли асунапревир, даклатасвир, ледипасвир, а также комбинация омбитасвира, паритапревира и дасабувира. Эти препараты, за исключением асунапревира, в 2015 г. были внесены в Примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств (2). В настоящем руководстве приведены новые рекомендации по использованию этих ПППД.

Достижения в разработке лекарственных препаратов вносят коренные изменения в лечение ВГС-инфекции. Наиболее важно, что наличие ряда ПППД позволяет использовать их в сочетании, что сокращает потребность в интерфероне. Важно также, чтобы организаторы программ лечения гепатита и клиницисты имели достоверные представления о надлежащем использовании этих препаратов. Таким образом, в дополнение к рекомендациям по скринингу и оказанию помощи в задачи настоящего руководства входит предоставление рекомендаций о применении этих новых препаратов и, в частности, рекомендаций по «предпочтительным» комбинациям таких препаратов в зависимости от генотипа вируса и других клинических факторов.

Руководство ВОЗ по использованию данных препаратов поможет в решении вопроса о включении их в национальные фармакопеи. Кроме того, ускоренное внедрение ПППД в странах будет дополнять другие механизмы ВОЗ, направленные на улучшение доступа к этим препаратам. Речь, в частности, идет о предварительной квалификации непатентованных

ПППД (дженериков) и предоставлении необходимой технической помощи должностным лицам системы здравоохранения в странах.

1.1. Целевая аудитория

Несмотря на то что рекомендации, содержащиеся в настоящем руководстве, применимы во всех странах, ключевой аудиторией являются должностные лица министерств здравоохранения, работающие в странах с низким и средним уровнем дохода (СНСД), которые отвечают за подготовку национальных клинических руководств и планируют программы и работу служб лечения инфекционных болезней. Рекомендации предназначены для использования должностными лицами государственных органов в качестве основы для разработки национальных стратегий, планов и лечебных руководств в отношении гепатита. Для стран, где уже имеются национальные планы/программы, настоящее руководство может служить основой для обновления национальных руководств по лечению гепатита и принятия решений о том, какие препараты следует включить в национальные фармакопеи и какие схемы лечения использовать. Кроме того, работники неправительственных организаций (НПО), организующие и предоставляющие услуги лечения гепатита С, могут использовать данные рекомендации для обоснования необходимых элементов лечебных услуг. Эти рекомендации также могут служить полезным ресурсом для клиницистов, осуществляющих лечение пациентов с ВГС-инфекцией.

1.2 Сфера тематического охвата руководства

Хотя большинство рекомендаций относится к вопросам лечения, в руководстве также включены рекомендации, относящиеся к скринингу и общему оказанию помощи пациентам; это подчеркивает важность обеспечения непрерывности оказания помощи, которая является ключевым элементом клинического ведения случаев ВГС-инфекции. Каждая из этих тем носит комплексный характер и включает многочисленные параметры, которые невозможно было полностью оценить силами Группы по разработке руководства. Так, в разделе по скринингу не обсуждается вопрос отбора лабораторных тестов; в разделе по оказанию помощи Группа оценила только одно вмешательство (консультирование по вопросам сокращения употребления алкоголя), а в разделе по лечению отсутствуют рекомендации по терапии осложнений ВГС, включая цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК).

1.3 Руководства по смежной тематике

Настоящее руководство дополняет ранее изданное руководство ВОЗ по первичной профилактике инфекции, вызванной ВГС и другими вирусами, передающимися через кровь, путем повышения безопасности переливания крови и инъекций, а также путем оказания медицинской помощи

людям, употребляющим инъекционные наркотики (ЛУИН), и представителям других уязвимых групп, включая людей, живущих с ВИЧ. Дополнительные рекомендации по частным вопросам, относящимся к ведению случаев ВГС-инфекции, содержатся в следующих документах:

- *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection* (Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции) Geneva: WHO; 2016 (3).
- *Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with hepatitis B infection* (Руководство по хроническому гепатиту В: профилактика, помощь и лечение). Geneva: WHO; 2015 (4).
- *Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs* (Руководство по профилактике вирусного гепатита В и С среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики). Geneva: WHO; 2012 (5).

2. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

2.1 Эпидемиология

Для планирования программ здравоохранения и содействия наращиванию усилий по лечению гепатита С большое значение имеют достоверные эпидемиологические данные. Важно знать, сколько лиц инфицированы ВГС, и число случаев смерти от поражений печени, обусловленных данной инфекцией, распространенность заболеваемости, связанной с ВГС, распределение генотипических вариантов вируса и стадий развития фиброза. Это имеет значение, поскольку от генотипа и присутствия или отсутствия цирроза может зависеть отбор схем примененияПППД, а срочность начала лечения во многом определяется степенью развития фиброза печени. К сожалению, вследствие недостатка сведений, поступающих из ряда регионов мира, данные по этим ключевым эпидемиологическим параметрам носят ограниченный характер.

2.1.1 Бремя инфекции и смертности от ВГС

Ежегодное число случаев смерти от заболеваний, связанных с ВГС, продолжает расти. По расчетным данным Исследования глобального бремени болезней, число случаев смерти от гепатита С в 1990 г. составляло 333 000, в 2010 г. – 499 000, а в 2013 г. – 704 000 (6, 7). Рост смертности отражает высокий уровень заболеваемости гепатитом С, имевший место в середине XX века. Этот уровень предположительно резко повысился в 1940-х годах вследствие расширенного использования парентеральных вмешательств и инъекционного употребления наркотиков (8). В 1990-х годах, после открытия ВГС, внедрения скрининга крови на присутствие данного вируса, совершенствования контроля инфекций и содействия повышению безопасности инъекций среди ЛУИН, заболеваемость снизилась. Несмотря на это, значительное число лиц, которые были инфицированы 30–60 лет назад, умирают сегодня от цирроза печени, обусловленного ВГС и от ГЦК, поскольку эти осложнения нередко развиваются в течение десятилетий. На предстоящий ряд десятилетий прогнозируется дальнейший рост числа случаев смерти, если только не произойдет значительное наращивание масштабов лечения (9). В некоторых странах в последнее время наблюдается рост случаев ВГС среди молодых ЛУИН и ВИЧ-инфицированных мужчин, (МСМ) (10, 11).

Недавний анализ глобальной распространенности ВГС показывает, что, возможно, истинное число лиц, зараженных ВГС, меньше, чем ранее прогнозировалось. В 2013 г. был выполнен систематический обзор, по выводам которого общее число лиц с наличием ВГС в анамнезе (присутствие антител к ВГС) составляет 184 млн (12). Из них 130–150 млн,

возможно, страдают от хронической инфекции (положительный результат теста на РНК ВГС). По данным другого недавнего систематического обзора, в который не были включены более старые исследования, 115 млн лиц дают положительные результаты тестов на антитела к ВГС, и 80 млн страдают от хронической инфекции (табл. 2.1) (13). Эти более низкие

ТАБЛИЦА 2.1 Ориентировочная распространенность ВГС-инфекции в разбивке по регионам, использованным в исследовании глобального бремени болезней (13)

Регионы	Распространенность антител к ВГС (ДИ) ^а	Распространенность ВГС-виремии (ДИ) ^б	Показатель виремии	Население в 2013 г. (млн чел.)	С антителами к ВГС (млн чел.)	С ВГС-виремией (млн чел.)
Австралия	1,4% (1,0-1,5%)	1,0% (0,8-1,1%)	75%	28	0,4 (0,3-0,4)	0,3 (0,2-0,3)
Азиатско-Тихоокеанский регион (высокий уровень дохода)	1,1% (0,5-1,7%)	0,8% (0,4-1,2%)	74%	182	2,0 (0,9-3,0)	1,5 (0,6-2,2)
Азия, Восточная	1,2% (0,4-1,8%)	0,7% (0,3-1,1%)	60%	1434	16,6 (6,3-25,3)	10,0 (3,9-15,1)
Азия, Центральная	5,4% (3,5-6,8%)	2,3% (1,5-3,0%)	43%	84	4,5 (2,9-5,7)	1,9 (1,3-2,5)
Азия, Юго-Восточная	1,0% (0,8-1,8%)	0,7% (0,5-1,1%)	63%	635	6,6 (5,3-11,3)	4,2 (3,4-7,2)
Азия, Южная	1,1% (0,7-1,5%)	0,9% (0,5-1,2%)	81%	1650	18,8 (11,3-24,5)	15,2 (8,9-19,8)
Европа, Восточная	3,3% (1,6-4,5%)	2,3% (1,1-3,0%)	69%	207	6,8 (3,4-9,3)	4,7 (2,4-6,3)
Европа, Западная	0,9% (0,7-1,5%)	0,6% (0,5-1,0%)	70%	425	3,7 (3,0-6,3)	2,6 (2,1-4,4)
Европа, Центральная	1,3% (1,1-1,6%)	1,0% (0,9-1,2%)	80%	119	1,5 (1,3-1,9)	1,2 (1,1-1,5)
Карибский бассейн	0,8% (0,2-1,3%)	0,6% (0,1-0,9%)	70%	39	0,3 (0,1-0,5)	0,2 (0,0-0,4)
Латинская Америка, Анды	0,9% (0,4-1,3%)	0,6% (0,3-0,9%)	70%	57	0,5 (0,2-0,7)	0,4 (0,2-0,5)
Латинская Америка, тропическая зона	1,2% (0,9-1,2%)	1,0% (0,7-1,0%)	80%	207	2,5 (1,9-2,6)	2,0 (1,5-2,1)
Латинская Америка, Центральная	1,0% (0,8-1,4%)	0,8% (0,6-1,1%)	75%	246	2,6 (1,9-3,5)	1,9 (1,4-2,6)
Латинская Америка, Южная	1,2% (0,5-2,1%)	0,9% (0,4-1,6%)	79%	62	0,8 (0,3-1,3)	0,6 (0,2-1,0)
Океания	0,1% (0,1-0,6%)	0,1% (0,1-0,4%)	69%	10	0,0 (0,0-0,1)	0,0 (0,0-0,0)
Северная Америка, страны с высоким уровнем дохода	1,0% (1,0-1,9%)	0,8% (0,7-1,4%)	76%	355	3,7 (3,4-6,7)	2,8 (2,6-5,0)
Северная Африка и Ближний Восток	3,1% (2,5-3,9%)	2,1% (1,7-2,6%)	66%	469	14,6 (11,9-18,2)	9,7 (7,8-12,1)
Страны Африки к югу от Сахары, восток	1,0% (0,6-3,1%)	0,6% (0,4-2,0%)	62%	385	3,9 (2,4-12,1)	2,4 (1,6-7,9)
Страны Африки к югу от Сахары, запад	5,3% (2,9-9,1%)	4,1% (2,3-6,7%)	77%	367	19,3 (10,5-33,3)	14,9 (8,5-24,6)
Страны Африки к югу от Сахары, центр	4,2% (2,4-9,2%)	2,6% (1,5-5,5%)	61%	100	4,3 (2,4-9,2)	2,6 (1,5-5,5)
Страны Африки к югу от Сахары, юг	1,3% (0,8-2,5%)	0,9% (0,6-1,7%)	69%	75	1,0 (0,6-1,9)	0,7 (0,4-1,3)
Другие регионы	1,9% (1,0-3,4%)	1,3% (0,7-2,4%)	69%	27	0,5 (0,3-0,9)	0,4 (0,2-0,7)
Всего	1,6% (1,3-2,1%)	1,1% (0,9-1,4%)	70%	7162	114,9 (91,9-148,7)	80,2 (64,4-102,9)

^аНаличие антител, указывающих на контакт с ВГС

^бНаличие РНК, указывающее на хроническую ВГС-инфекцию

цифры можно объяснить снижением заболеваемости, а также совершенствованием серологических тестов на ВГС, что приводит к сокращению числа ложноположительных результатов. Если эти цифры верны, то более низкое бремя болезней означает, что совокупное число лиц, нуждающихся в лечении в связи с ВГС, может быть меньше, чем полагали раньше, хотя и остается высоким. Также получены более точные расчеты распространенности ВГС в Африке. По результатам систематического обзора выполненных там исследований, распространенность ВГС составляет 2,98%. При этом для работ из Западной Африки характерны более высокие цифры, а из Юго-Восточной Африки – более низкие (14). Вариабельность оценок, возможно, отчасти обусловлена дефицитом данных из многих стран и отбором групп для тестирования, которые не являются репрезентативными по отношению к населению в целом.

Вследствие наличия общих путей передачи инфекции определенным группам, в частности ЛУИН, свойственны высокие уровни коинфекции ВИЧ и ВГС; однако надежных расчетов глобальной распространенности такой коинфекции не имеется. В одной из часто цитируемых статей упоминается, что общая численность лиц с коинфекцией в мире составляет 4 млн, однако эта цифра не основана на систематическом обзоре данных. Недавние обзоры литературы указывают на то, что распространенность коинфекции может быть ниже, чем ранее предполагалось. В одном из аналитических исследований показано, что на глобальном уровне от коинфекции может страдать 2,3 млн человек; согласно другой работе, в Африканских странах 5,7% лиц с ВИЧ-инфекцией также заражены ВГС (14, 15). Следует отметить, что распространенность коинфекции в целом ниже там, где первичный путь передачи ВИЧ не связан с инъекционным применением наркотиков.

Лица из групп повышенного риска инфицирования ВГС также подвергаются риску заражения туберкулезом (ТБ) (16), поскольку ТБ эндемичен во многих странах, где не проводится систематический скрининг донорской крови. ТБ – это также наиболее распространенное проявление СПИДа и ведущая причина смертности, связанной с ВИЧ-инфекцией.

Большое значение для планирования услуг лечения ВГС-инфекции имеет установление доли лиц, страдающих от выраженного фиброза печени. Таким пациентам следует в приоритетном порядке назначать лечение против ВГС, поскольку они подвержены более высокому риску декомпенсированного цирроза и ГЦК. Несмотря на отсутствие популяционных данных по этому параметру, резонно предположить, что у 10–30% лиц с хронической ВГС-инфекцией имеется фиброз печени на стадии F3 или F4.

2.1.2 Распределение генотипов

ВГС – это мелкий вирус позитивной полярности с оболочкой из РНК. Он обладает высоко вариабельным геномом, который подразделяется на шесть генотипических групп (17). Существующие схемы лечения с применением ПППД значительно более эффективны при определенных

генотипах по сравнению с другими. Таким образом, до начала лечения пациента важно установить генотип вируса, которым он инфицирован. Высокая стоимость и сложности генотипирования, рассматриваемого в качестве необходимого условия для определения показаний к лечению, являются серьезным препятствием для наращивания масштабов лечения ВГС-инфекции. Распределение генотипов и субгенотипов ВГС в значительной степени варьируется по различным регионам мира (рис. 2.1). По данным недавнего обзора, наиболее распространенным является генотип 1, на который приходится 46,2% всех случаев ВГС-инфекции, за ним следует генотип 3 (30,1%) (18). Разнообразие генотипов также варьируется. Наиболее высокая степень вариабельности наблюдается в Китае и странах Юго-Восточной Азии, в то время как в некоторых других странах, таких как Египет и Монголия, почти все случаи ВГС-инфекции обусловлены одним и тем же генотипом (18). В странах, где эпидемиологический профиль показывает присутствие лишь единственного генотипа ВГС, генотипирование можно не проводить. В ближайшем будущем разработка пангенотипических схем применения ПППД может сократить потребность в генотипировании, что поможет расширить масштабы лечения ВГС-инфекции.

Определенные группы подвержены более высокому риску заражения; расчетные данные распространения ВГС в этих группах показаны в таблице 2.2. Относительная важность факторов риска инфицирования ВГС в значительной степени варьируется в зависимости от географического региона и исследованных групп населения. Более широкий доступ к тестированию на ВГС и совершенствование эпиднадзора – это важные шаги как для повышения числа выявляемых случаев ВГС-инфекции, так и для получения более надежных данных о распределении таких случаев среди населения в целом и среди групп повышенного риска.

РИСУНОК 2.1 Глобальное распределение генотипов ВГС (18)

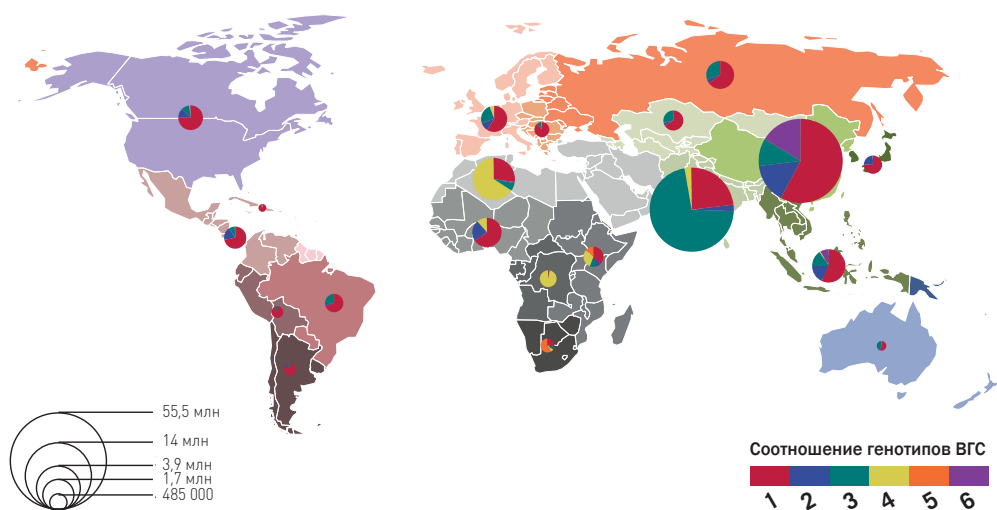


ТАБЛИЦА 2.2 Группы населения, подверженные повышенному риску ВГС-инфекции

Группы населения	Комментарии
Лица, употребляющие инъекционные наркотики (ЛУИН) (19)	ЛУИН подвержены наиболее высокому риску инфицирования. Глобальная распространенность антител против ВГС среди ЛУИН составляет 67%.
Лица, которым были введены зараженные препараты крови, или подвергнувшиеся инвазивным процедурам в медицинских учреждениях с неудовлетворительным соблюдением правил инфекционного контроля (20–30)	Риск заражения варьируется в зависимости от частоты медицинских процедур (число инъекций/чел./год), а также уровня соблюдения правил инфекционного контроля. Большое число инъекций и низкий уровень инфекционного контроля могут приводить к высокой распространенности ВГС среди населения в целом (например, в Египте в 2015 г. распространенность хронической ВГС-инфекции, подтвержденной тестами на нуклеиновую кислоту, составила 4,4%) (31).
Дети, рожденные у женщин, инфицированных ВГС (30, 32–35)	Среди матерей, не инфицированных ВИЧ, риск передачи ВГС оценивается на уровне 4–8%. Среди ВИЧ-положительных матерей такой риск составляет 10,8–25%.
Лица, сексуальные партнеры которых инфицированы ВГС (36–40)	Низкий или нулевой риск половой передачи ВГС среди ВИЧ-отрицательных гетеросексуальных пар и среди ВИЧ-отрицательных мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ). Риск половой передачи тесно коррелирует с предсуществующей ВИЧ-инфекцией.
Люди с ВИЧ-инфекцией (40–48)	Лица с ВИЧ-инфекцией, в особенности МСМ, подвержены повышенному риску ВГС-инфекции при незащищенном сексе.
Лица, употребляющие интраназальные наркотики (49)	Неинъекционное употребление наркотиков (например, с групповым использованием приспособлений для вдыхания кокаина) коррелирует с более высоким риском инфицирования ВГС.
Лица с татуировками или пирсингом (50)	Среди людей с татуировками отмечается более высокая распространенность ВГС по сравнению с теми, у кого их нет (отношение шансов = 2,24; 95% ДИ 2,01–2,50).

2.1.3 Пути передачи инфекции и профилактика

Передача, связанная с оказанием медицинской помощи

ВГС-инфекция прочно коррелирует с проявлениями социальной несправедливости в отношении здоровья. В СНСД заражение наиболее часто связано с небезопасной практикой проведения инъекций и процедур, таких как почечный диализ и переливание непроверенной донорской крови (28, 51). В среднем в мире ежегодно производится свыше 16 млрд инъекций, и 40% из них считаются небезопасными (главным образом в странах Африки к югу от Сахары и в Азии) (52). Согласно последнему докладу ВОЗ о безопасности крови (2011 г.), 39 стран не проводят планового тестирования всей донорской крови на вирусы, передающиеся с кровью (53). Наиболее хорошо документированный пример передачи, связанный с оказанием медицинской помощи, – это генерализованная эпидемия ВГС-инфекции в результате небезопасных

инъекций, произошедшая в Египте, где распространенность положительных тестов на РНК ВГС в некоторых районах в 2015 г. составила 7,7% (31). В странах с высоким уровнем дохода лица, получившие непроверенные препараты крови до введения скрининга крови на ВГС, также были подвержены повышенному риску заражения. Обеспечение всеобщего доступа к безопасному переливанию крови требует внедрения ключевых стратегий для гарантированного безопасного и достаточного по объемам снабжения донорской кровью, включая соблюдение принципа стопроцентного добровольного донорства крови и стопроцентное тестирование донорской крови в условиях гарантии качества. ВОЗ разработала руководство по оптимальной практике в отношении взятия крови из вены, проведения инъекций и сопряженных процедур (табл. 2.3).

Передача инфекции среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики

В странах со средним и высоким уровнем дохода преобладающая часть случаев ВГС-инфекции приходится на ЛУИН, которые используют нестерильные приспособления для инъекций и загрязненные растворы наркотиков. Согласно оценкам, в 148 странах около 16 млн человек являются активными потребителями инъекционных наркотиков, и у 10 млн из них имеются серологические признаки ВГС-инфекции (19). ЛУИН, инфицированные ВГС, подвержены повышенному риску общей смертности, что отражает комбинированную роль инъекционного употребления наркотиков, низкого социально-экономического статуса, неудовлетворительного доступа к услугам медицинской помощи и наличия отягощающих средовых факторов (табл. 2.4 и 2.5) (19, 54).

Передача инфекции от матери ребенку

Риск передачи ВГС от матери ребенку возникает в 4–8% родов среди женщин, инфицированных ВГС, и в 10,8–25% родов среди женщин с коинфекцией ВИЧ и ВГС (табл. 2.2) (30, 32–35). Проверенных вмешательств, позволяющих сократить риск такой передачи, не имеется.

Половая передача

Половая передача ВГС в гетеросексуальных парах наблюдается редко (55). Она более распространена среди ВИЧ-положительных лиц, особенно среди МСМ (56). В ряде недавних вспышек ВГС-инфекции среди МСМ в Европе, Австралии и Соединенных Штатах передача была связана с сексуальными контактами, а также с использованием неинъекционных рекреационных наркотиков, масштаб которого был, вероятно, занижен в отчетности (57, 58). ВИЧ-положительные гетеросексуальные партнеры ВГС-инфицированных лиц также с большей вероятностью заражаются ВГС. Это может быть результатом половой передачи, контактов с кровью или скрытого инъекционного или неинъекционного употребления наркотиков, например при совместном использовании соломинок для вдыхания кокаина (57). В таблице 2.6 суммированы рекомендации по профилактике передачи ВГС-инфекции половым путем.

ТАБЛИЦА 2.3 Рекомендации ВОЗ по предупреждению ВГС-инфекции при оказании медицинской помощи

• Гигиена рук: включая хирургическую обработку рук, мытье рук и использование перчаток
• Безопасное обращение с острыми предметами и безопасное удаление отходов
• Безопасная очистка оборудования
• Тестирование донорской крови
• Улучшенный доступ к безопасной крови
• Обучение медицинского персонала

Источники: WHO guidelines on hand hygiene in health care (Руководство ВОЗ по гигиене рук при оказании медицинской помощи). Geneva: World Health Organization; 2009 (<http://www.who.int/gpsc/5may/tools/9789241597906/en/>, accessed 10 March 2016).

Безопасный аборт: рекомендации для систем здравоохранения по вопросам политики и практики. Второе издание. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/unsafe_abortion/9789241548434/ru/, по состоянию на 12 августа 2016 г.).

Universal access to safe blood transfusion (Всеобщий доступ к безопасному переливанию крови). Geneva: World Health Organization; 2008 (<http://www.who.int/bloodsafety/universalbts/en/>, accessed 10 March 2016).

Blood donor selection: guidelines on assessing donor suitability for blood donation (Отбор доноров крови: руководство по проведению оценки потенциальных доноров на предмет пригодности для сдачи крови). Geneva: World Health Organization; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/76724/1/9789241548519_eng.pdf, accessed 10 March 2016).

WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy (Руководство ВОЗ по взятию крови из вены: приемы оптимальной практики). Geneva: World Health Organization; 2010 (http://www.who.int/injection_safety/sign/drawing_blood_best/en/index.html, accessed 10 March 2016).

ТАБЛИЦА 2.4 Комплексный пакет мер, разработанный ВОЗ, УНП ООН и ЮНЭЙДС, по профилактике, лечению и оказанию помощи в связи с ВИЧ-инфекцией у ЛУИН

1. Предоставление стерильного оснащения для инъекций, включая иглы, шприцы и другие принадлежности для введения наркотиков
2. Опиоидная заместительная терапия и другие виды лечения наркозависимости
3. Консультирование и тестирование на ВИЧ
4. Антиретровирусная терапия
5. Профилактика и лечение инфекций, передаваемых половым путем
6. Программы предоставления презервативов для лиц, употребляющих инъекционные наркотики, и их половых партнеров
7. Информация, просветительные мероприятия и коммуникация, специально предназначенные для лиц, употребляющих инъекционные наркотики, и их половых партнеров
8. Профилактика (включая вакцинацию), диагностика и лечение вирусного гепатита
9. Профилактика, диагностика и лечение туберкулеза

ЮНЭЙДС – Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДУ; УНП ООН – Управление Организации Объединенных Наций по наркотикам и преступности

Источник: ВОЗ, ЮНИСЕФ, ЮНЭЙДС. Техническое руководство для стран по разработке целей в рамках концепции обеспечения всеобщего доступа к профилактике, лечению и уходу в связи с ВИЧ-инфекцией среди потребителей инъекционных наркотиков. Обновление 2012 года. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/idu/targets_universal_access/ru/, по состоянию на 12 августа 2016 г.).

ТАБЛИЦА 2.5 Рекомендации ВОЗ по предупреждению ВГС-инфекции среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики*

<ul style="list-style-type: none"> • Предлагать людям, употребляющим инъекционные наркотики, проведение быстрого курса вакцинации против гепатита В.
<ul style="list-style-type: none"> • Предоставлять людям, употребляющим инъекционные наркотики, стимулы для повышения обращаемости и прохождения полного курса вакцинации против гепатита В.
<ul style="list-style-type: none"> • Осуществлять программы по предоставлению людям, употребляющим инъекционные наркотики, стерильных игл и шприцев с малым мертвым объемом.
<ul style="list-style-type: none"> • Предлагать людям, употребляющим инъекционные наркотики, мероприятия по принципу «равные помогают равным», направленные на профилактику вирусных гепатитов.
<ul style="list-style-type: none"> • Предлагать опиоидную заместительную терапию для лечения опиоидной зависимости; проводить работу, направленную на сокращение поведенческих факторов риска ВГС и передачи ВГС при употреблении инъекционных наркотиков, а также на повышение приверженности пациентов лечению ВГС-инфекции.
<ul style="list-style-type: none"> • Объединять лечение опиоидной зависимости с оказанием медицинской помощи в связи с гепатитом.

* в дополнение к вмешательствам, перечисленным в таблице 2.4

Источники: Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs [Руководство по профилактике вирусного гепатита В и С среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики]. Geneva: WHO; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75357/1/9789241504041_eng.pdf, accessed 10 March 2016).

Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence [Руководство по фармакотерапии опиоидной зависимости в сочетании с психосоциальной поддержкой]. Geneva: World Health Organization; 2009 (http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf, accessed 10 March 2016).

ТАБЛИЦА 2.6 Рекомендации ВОЗ по профилактике передачи ВГС-инфекции половым путем

<ul style="list-style-type: none"> • Пропаганда правильного и систематического использования презервативов
<ul style="list-style-type: none"> • Регулярный скрининг секс-работников в условиях высокой распространенности инфекции
<ul style="list-style-type: none"> • Комплексные меры, направленные на устранение дискриминации и гендерного насилия, и расширение доступа к медицинским и социальным службам для уязвимых лиц

Источники: Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections for sex workers in low- and middle-income countries: recommendations for a public health approach [Профилактика и лечение ВИЧ и других инфекций, передаваемых половым путем, у секс-работников в странах с низким и средним уровнем дохода: рекомендации с позиций общественного здравоохранения]. Geneva: World Health Organization; 2012 (http://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/en/index.html, по состоянию на 11 марта 2016 г.).

Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections among men who have sex with men and transgender people [Профилактика и лечение ВИЧ-инфекции и других инфекций, передаваемых половым путем, у мужчин, практикующих секс с мужчинами, и трансгендерных лиц]. Geneva: World Health Organization, Department of HIV/AIDS; 2011 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/msm_guidelines2011/en/, accessed 11 March 2016).

Другие пути передачи

Другие пути передачи ВГС включают внутриносовое введение наркотиков и прочие виды передачи через кровь, например при оказании медицинской помощи, проведении косметических процедур (таких как татуировка и пирсинг), скарификации и обрезания крайней плоти (50, 59).

2.1.4 Коинфекции

Коинфекция ВИЧ/ВГС

ВИЧ и ВГС имеют общие пути передачи и, по оценкам, на глобальном уровне 2,3 млн человек коинфицированы этими двумя вирусами (15). По мере все более широкого распространения антиретровирусной терапии (АРТ), которая сокращает риск оппортунистических инфекций, связанных с ВИЧ, одной из ведущих причин смерти в связи с ВИЧ в некоторых странах с высоким уровнем дохода стали вызванные ВГС поражения печени, обогнавшие в этом отношении ВИЧ-индикаторные заболевания (60). Коинфекция ВИЧ и ВГС более подробно обсуждается далее, в разделе 9.2.

Коинфекция ВГВ/ВГС

Коинфекция вирусного гепатита В (ВГВ) и ВГС часто обнаруживается в эндемичных по ВГВ странах Азии, Африки к югу от Сахары и Южной Америки. В некоторых регионах коинфекцию ВГВ могут иметь вплоть до 25% ВГС-инфицированных лиц (61–66). Эта тема рассматривается более подробно в разделе 9.6.

Коинфекция ВГС/туберкулез

Группы, подверженные повышенному риску заражения ВГС, также подвержены риску заражения туберкулезом. ТБ носит эндемический характер во многих странах, где не проводится систематический скрининг крови и ее компонентов. ТБ – это наиболее часто встречающееся СПИД-индикаторное заболевание и ведущая причина смертности, связанной с ВИЧ-инфекцией. ЛУИН подвержены более высокому риску развития ТБ вне зависимости от их ВИЧ-статуса. Среди ЛУИН, у которых развивается ТБ, двое из троих имеют антитела против ВГС. Люди, живущие с ВИЧ-инфекцией и применяющие инъекционные наркотики, подвержены в 2–6 раз более высокому риску развития ТБ по сравнению с теми, кто не применяет инъекционные наркотики. Для лиц, содержащихся в местах лишения свободы и подверженных высокому риску заражения ВГС, также характерен повышенный риск коинфекции ТБ. Вероятность заражения ТБ для таких людей в 23 раза превышает аналогичный риск для населения в целом (67, 68). Надлежащее оказание помощи лицам, которым назначено лечение ВГС-инфекции, должно включать скрининг на активный ТБ, поскольку комплексное оказание помощи в этом случае требует тщательного клинического анализа с учетом побочных эффектов и взаимодействия лекарств, используемых для лечения ВИЧ-инфекции, ТБ и вирусного гепатита. Эта тема рассматривается более подробно в разделе 9.7.

2.1.5 Естественное течение ВГС-инфекции

ВГС может вызывать развитие как острого, так и хронического гепатита. Хроническая ВГС-инфекция обычно протекает бессимптомно и крайне

редко приводит к развитию жизнеугрожающих состояний. В отсутствие лечения у 15–45% инфицированных лиц в течение 6 месяцев после заражения наблюдается спонтанное разрешение острой инфекции с исчезновением вируса из организма. Почти все оставшиеся 55–80% лиц являются носителями вируса ВГС до конца жизни (при отсутствии лечения) и рассматриваются как пациенты с хронической ВГС-инфекцией. Антитела к ВГС образуются в период острой инфекции и сохраняются на протяжении всей последующей жизни. Лицам с наличием антител против ВГС для подтверждения диагноза хронической ВГС-инфекции необходимо проводить тест на нуклеиновую кислоту (NAT), что позволяет выявить РНК ВГС, определяющую присутствие вируса (69, 70).

При отсутствии лечения хроническая ВГС-инфекция может вызвать развитие цирроза печени, печеночной недостаточности и ГЦК (рис. 2.2). У лиц с хронической ВГС-инфекцией риск развития цирроза печени в течение последующих 20 лет составляет 15–30% (71–73). Риск развития ГЦК у пациентов с циррозом составляет примерно 2–4% в год (74).

РИСУНОК 2.2 Естественное течение ВГС-инфекции



Различают компенсированный и декомпенсированный цирроз печени (75). Последний определяется как цирроз, характеризующийся хотя бы одним из следующих симптомов: желтуха, асцит или энцефалопатия. В качестве инструмента балльной оценки тяжести поражения печени используется система классификации Чайлда–Теркотта–Пью (76). В соответствии с той системой на основе клинических и лабораторных критериев пациентов разделяют на классы А, В и С. Наиболее тяжелое поражение печени соответствует классу С (табл. 2.7). Пациентам классов В и С по Чайлду–Пью или с декомпенсированным циррозом некоторые схемы лечения ВГС-инфекции противопоказаны.

Риск цирроза и ГЦК варьирует в зависимости от конкретных характеристик или поведения пациента. Так, например, более высокому риску подвержены мужчины, лица, злоупотребляющие алкоголем, пациенты

ТАБЛИЦА 2.7 Шкала Чайлда–Теркотта–Пью (шкала Чайлда–Пью)

Баллы	1	2	3
Энцефалопатия	Отсутствует	Минимальная (степень 1 или 2)	Выраженная (степень 3 или 4)
Асцит	Отсутствует	Контролируемый	Рефрактерный
Общий билирубин (мкмоль/л) (мг/дл)	<34 (<2)	34–51 (2–3)	>51 (>3)
Альбумин (г/дл)	≥ 3,5	2,8–3,5	<2,8
Протромбиновое время (в секундах) или МНО	<4 или <1,7	4–6 или 1,7–2,3	>6 или >2,3

МНО – международное нормализованное отношение (показатель системы свертывания крови)

Класс А по Чайлду–Пью – 5–6 баллов

Класс В по Чайлду–Пью – 7–9 баллов

Класс С по Чайлду–Пью – 10–15 баллов

с коинфекцией ВГВ или ВИЧ и с иммуносупрессией (77). Нарушения здоровья, связанные с ВГС-инфекцией, не ограничиваются поражением печени. Внепеченочные проявления ВГС включают такие состояния, как криоглобулинемия, гломерулонефрит, тиреоидит и синдром Шегрена, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, а также кожные поражения, такие как поздняя кожная порфирия и красный плоский лишай. У лиц с хронической ВГС-инфекцией с большей вероятностью развиваются когнитивные дисфункции, повышенная утомляемость и депрессия (78). Эти проявления могут быть связаны с репликацией вируса в тканях головного мозга, однако причинная связь между такими расстройствами и хронической ВГС-инфекцией окончательно не доказана (79).

2.1.6 Естественное течение коинфекции ВИЧ/ВГС

Коинфекция с ВИЧ оказывает неблагоприятное влияние на течение ВГС, и у таких пациентов, обычно имеющих выраженную степень иммунодефицита ($CD4 < 200$ клеток/ $мм^3$), значительно ускоряется прогрессирование поражений печени с развитием цирроза (включая его декомпенсированную стадию) и ГЦК по сравнению с лицами с моноинфекцией ВГС (80–83). В эпоху комбинированной АРТ в странах с высоким уровнем дохода поражения печени, связанные с ВГС, стали ведущей причиной смерти среди лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией (60, 84, 85), составляя, по данным одного из исследований в США, приблизительно 47% смертельных исходов.

Остается неясным, ускоряет ли ВГС-инфекция прогрессирование ВИЧ-инфекции, определяемое проявлениями СПИДа или смертельным исходом (86). На примере двух крупных европейских когорт было показано, что после начала АРТ восстановление $CD4$ у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС протекало хуже, чем у тех, кто страдал только от ВИЧ-инфекции.

При коинфекции ВИЧ/ВГС отмечено более быстрое прогрессирование ВИЧ-инфекции, чем при моноинфекции, а также нарушение темпов восстановления клеток CD4. Однако в других исследованиях таких различий продемонстрировано не было (86–90). Оценка влияния ВГС-инфекции на прогрессирование ВИЧ-инфекции может быть искажена в результате негативных последствий для здоровья, связанных с инъекционным применением наркотиков, которое тесно коррелирует с ВГС-инфекцией (91, 92). ГЦК у лиц с ВГС-инфекцией может развиваться в более молодом возрасте и в течение более коротких сроков после заражения (93).

2.2 Скрининг на ВГС-инфекцию

Скрининг на ВГС-инфекцию проводится с использованием серологического тестирования. При положительном результате для подтверждения диагноза хронической ВГС-инфекции требуется тест на нуклеиновую кислоту (NAT), позволяющий выявить вирусную РНК. Силами ВОЗ был проведен ряд оценок скрининг-тестов, и имеются данные по их чувствительности, специфичности и положительной и отрицательной прогностической ценности. Важно учитывать возможность наличия у лиц с ВГС-инфекцией также и других вирусов, передающихся через кровь, и в дополнение к ВГС необходимо проводить скрининг на ВГВ и ВИЧ. Для некоторых групп риска, таких как люди, живущие с ВИЧ, заключенные и ЛУИН, показан скрининг и на другие инфекции, например туберкулез. В 2016 г. будет выпущено в свет руководство ВОЗ по тестированию на гепатит В и гепатит С.

2.3 Оказание помощи пациентам с ВГС-инфекцией

Спектр поражений печени у лиц с ВГС варьирует от слабо выраженного фиброза до цирроза и ГЦК. Со временем компенсированный цирроз может прогрессировать до стадии декомпенсации, что проявляется асцитом, гепатомегалией, спонтанным бактериальным перитонитом, варикозным расширением вен пищевода и желудка и в конечном счете развитием таких жизнеугрожающих состояний, как печеночная недостаточность, почечная недостаточность и сепсис. У пациентов с циррозом может возникать ГЦК с частотой 2–4% в год (74). Диагноз «декомпенсированная болезнь печени» основан на клинических признаках и данных лабораторных тестов, и поэтому до начала лечения необходимо проводить тщательное медицинское обследование пациентов. Стадию заболевания можно определить по результатам биопсии печени или путем использования разнообразных неинвазивных методов. Эти методы детально обсуждаются в разделе 6.2.

Определение стадии ВГС-инфекции имеет большое значение, поскольку позволяет выявить пациентов на развернутых стадиях заболевания, которые нуждаются в тщательном наблюдении и первоочередном проведении лечения до развития декомпенсированного цирроза. Во многих странах с высоким уровнем дохода всех лиц с хронической ВГС-инфекцией в отсутствие противопоказаний рассматривают как кандидатов для проведения

лечения (несмотря на то что многим не предоставляется такой возможности из-за ограничений со стороны финансирующих структур, стремящихся сократить медицинские расходы). Среди ЛУИН, в тех случаях, когда доступ к лечению ограничен, стадия фиброза можно использовать для приоритизации лечения пациентов на более поздних стадиях заболевания (например с циррозом или с фиброзом печени $\geq F2$).

Лица, инфицированные ВГС, часто имеют и другие сопутствующие заболевания, такие как ВГВ, ВИЧ, ТБ, а также являются потребителями наркотиков. В отношении оказания помощи ЛУИН и ВИЧ-инфицированным имеется соответствующее руководство ВОЗ (см. раздел 1.3). Частой проблемой в определенных группах населения, инфицированных ВГС, является злоупотребление алкоголем, что может ускорять прогрессирование заболевания. Рекомендации ВОЗ по сокращению употребления алкоголя детально обсуждаются в разделе 6.1.

2.4 Лечение ВГС-инфекции

В течение первых десятилетий после открытия ВГС (в 1989 г.) были разработаны методы лечения заболевания, вызываемого данным вирусом. Первый метод был основан на применении альфа-интерферона, который представляет собой цитокин, высвобождаемый клетками хозяина в присутствии патогенного фактора. При введении путем подкожной инъекции он подавляет репликацию ВГС и модулирует иммунный ответ против инфицированных клеток печени (94). Добавление рибавирина – ингибитора нуклеозидов с неясным механизмом действия против ВГС – повышало эффективность терапии и частоту случаев полного излечения. Добавление полиэтиленгликоля к интерферону путем процесса, известного как пегилирование, удлиняет период полувыведения интерферона. Однако курсы пегилированного интерферона/рибавирина плохо переносились пациентами, сопровождалась серьезными нежелательными явлениями; показатель излечения, в зависимости от генотипа пациента, наличия цирроза печени, ВИЧ-статуса и предшествующего лечения, составлял от 40 до 65%. Резкое улучшение методов лечения ВГС наступило после внедрения лекарственных препаратов для перорального применения, которые прямо подавляют цикл репликации ВГС. Эти лекарства, известные как противовирусные препараты прямого действия (ПППД), направлены на три важные мишени в геноме ВГС: протеазу NS3/4A и НК-зависимые полимеразы NS5A и NS5B. Применение ПППД позволяет получать более выраженный устойчивый вирусологический ответ (УВО) по сравнению со схемами на основе интерферона и проводить более короткие курсы. ПППД назначаются внутрь и имеют меньше побочных эффектов. Индивидуальные ПППД варьируют по своей терапевтической и генотипической эффективности, выраженности нежелательных явлений и лекарственных взаимодействий, и их следует использовать в комбинации по меньшей мере двух препаратов данной группы (95).

Первое поколение ПППД, появившихся на рынке, было представлено ингибиторами протеазы боцепревиром и телапревиром, которые назначали совместно с интерфероном и рибавирином. Однако эти препараты были эффективны лишь при лечении пациентов с инфекцией генотипа 1. Кроме того, они вызывали частые и иногда тяжелые побочные эффекты, особенно у лиц на более поздних стадиях заболевания (94). ПППД второго поколения характеризуются более высокими уровнями УВО, они безопаснее, и их можно использовать в комбинациях, которые избавляют от необходимости применять интерферон и рибавирин. Соответственно, эти лечебные схемы обозначают как «безинтерфероновые». Комбинации двух или больше подклассов этих ПППД продемонстрировали превосходную эффективность в контролируемых условиях, несмотря на то что показатели излечения среди определенных подгрупп пациентов были ниже (95).

По состоянию на октябрь 2015 г. одобрены к применению для лечения лиц с ВГС-инфекцией восемь отдельных ПППД (см. табл. 2.8).

ТАБЛИЦА 2.8 Классы ПППД, лицензированные для лечения ВГС-инфекции (по состоянию на октябрь 2015 г.)

Ингибиторы протеазы (NS3/4A)	Ингибиторы NS5A	Ингибитор полимеразы (NS5B), нуклеоз(т)идный аналог	Ингибитор полимеразы (NS5B), нуклеозидный аналог
Асунапревир	Даклатасвир	Софосбувир	Дасабувир
Паритапревир	Ледипасвир		
Симепревир	Омбитасвир		

Асунапревир

Асунапревир – это ингибитор протеазы, который используется в сочетании с даклатасвиром, главным образом у пациентов с инфекцией генотипа 1b.

Даклатасвир

Даклатасвир – это ингибитор NS5A, который был испытан в схеме ежедневного применения в комбинации с софосбувиром и с дозированным по массе тела рибавирином (или без него) у пациентов, инфицированных генотипами 1–4. Даклатасвир продемонстрировал свою безопасность и эффективность в комбинации с софосбувиром, в частности у пациентов с декомпенсированным поражением печени, в состоянии после трансплантации печени и с коинфекцией ВИЧ/ВГС (96). Препарат можно использовать без корректировки дозы у пациентов с почечной недостаточностью (97). Даклатасвир не характеризуется значительными лекарственными взаимодействиями, и его можно безопасно назначать совместно с препаратами для опиоидной заместительной терапии (ОЗТ). Требуются некоторые корректировки дозы при назначении лицам, получающим АРТ по поводу ВИЧ-инфекции.

Ледипасвир

Ледипасвир – это ингибитор NS5A, который назначают совместно с софосбувиром. Он продемонстрировал хорошую эффективность при использовании у пациентов, инфицированных генотипами 1, 4, 5, и 6, и в условиях декомпенсированного поражения печени. Уровень лекарственных взаимодействий незначительный, однако важным соображением является то, что для всасывания ледипасвира необходимо низкое значение pH желудочного содержимого и поэтому его следует с осторожностью назначать совместно с препаратами, снижающими желудочную кислотность, поскольку это может снижать всасывание. Некоторые схемы применения антиретровирусных препаратов (АРВ) при ВИЧ-инфекции следует использовать с осторожностью, в особенности при использовании тенофовира в комбинации с некоторыми другими АРВ-препаратами.

Паритапревир (усиленный ритонавиром), омбитасвир и дасабувир

Паритапревир, ингибитор протеазы, усиленный ритонавиром, и омбитасвир, ингибитор NS5A, эффективны в лечении пациентов, зараженных ВГС с генотипом 4 (98). Для пациентов, инфицированных генотипом 1, следует дополнительно назначать ингибитор NS5B дасабувир (99). Важные особенности применения данного препарата включают необходимость мониторинга повышения печеночных ферментов, в частности, аланинаминотрансферазы (АЛТ) в течение первых нескольких недель лечения, добавление рибавирина для пациентов, инфицированных генотипом подтипов 1a и 4, различную продолжительность лечения в соответствии с подтипом и в зависимости от наличия цирроза, а также относительно высокое число ежедневно принимаемых таблеток при двухразовой дозировке. До начала лечения следует также учитывать многочисленные лекарственные взаимодействия. Поскольку ритонавир также используется для лечения ВИЧ-инфекции, важно своевременно выявлять ее наличие у пациента и проводить комбинированную АРТ для подавления ВИЧ до начала лечения ВГС. В противном случае может развиваться устойчивость ВИЧ к ритонавиру. Для пациентов с почечной недостаточностью коррективки доз не требуется. В октябре 2015 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) выпустило предупреждение о том, что лечение омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром противопоказано пациентам с хронической болезнью печени на поздних стадиях (то есть с циррозом класса В и С по Чайлду–Пью), поскольку это может значительно усугубить поражение печени (100).

Симепревир

Симепревир – это ингибитор протеазы второго поколения, который эффективен у пациентов с генотипами 1 и 4, за исключением случаев полиморфизма Q80K, ассоциированного с генотипом 1a (101). Симепревир можно использовать параллельно с ОЗТ (метадон и бупренорфин), однако для него характерны существенные лекарственные взаимодействия, в частности, с препаратами для лечения ВИЧ, и симепревир не

рекомендуется для пациентов с умеренным или тяжелым поражением печени (классы В и С по Чайлду–Пью), поскольку у этих пациентов отмечается значительное повышение концентрации симепревира в крови.

Софосбувир

Софосбувир – это нуклеотидный аналог ингибитора NS5B, специфичный для ВГС, проявляющий пангенотипическую противовирусную активность с высоким барьером для устойчивости (102). Продемонстрирована его эффективность в отношении инфекций с генотипами 1–6 в многочисленных условиях и в комбинации с другими противовирусными препаратами. Использование препарата показано только для пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) >30 мл/мин/1,73 м², поскольку для случаев с тяжелым поражением почек или во время гемодиализа его безопасность не проверена. Лекарственные взаимодействия многочисленны, и препарат не взаимодействует с препаратами для ОЗТ или лечения ВИЧ-инфекции, включая усиленные ритонавиром ингибиторы протеазы.

Одобрённые ПППД или те, что, по всей вероятности, будут одобрены в 2016 г.

Гразопревир и элбасвир

Гразопревир (МК-5172) – это ингибитор протеазы, а элбасвир (МК-8742) – ингибитор NS5A, который был одобрен FDA в январе 2016 г. Схема применения эффективна против генотипов 1, 4 и 6. К моменту проведения совещания Группы по разработке руководства изначально имеющиеся данные указывали на то, что это сочетание демонстрирует эффективность в разнообразных ситуациях, в том числе при коинфекции с ВИЧ-инфекцией и в стадиях 4 и 5 хронической болезни почек (включая пациентов на гемодиализе). Недавние данные свидетельствуют о том, что для некоторых категорий пациентов комбинация гразопревира и элбасвира пользы не приносит. У лиц, инфицированных генотипом 1а, наличие изначально устойчивости к NS5A, которая встречается приблизительно у 12% пациентов, вело к выраженному сокращению УВО в сравнении с пациентами без изначально устойчивости (69 и 96% соответственно) (103). Данная комбинация детально не обсуждается в настоящем руководстве, поскольку она не была одобрена регулирующими органами на момент совещания Группы по разработке руководства.

GS-5816 (велпатасвир) и GS-9857

GS-5816 (велпатасвир) – это ингибитор NS5A, а GS-9857 – это ингибитор протеазы. Данные клинических исследований велпатасвира и софосбувира ± GS-9857 продолжают поступать в настоящее время, и предварительные результаты позволяют прогнозировать высокую эффективность и безопасность этих препаратов. Данные по фазе 3 демонстрируют устойчивый потенциал для пангенотипической схемы лечения с использованием софосбувира и велпатасвира с фиксированными дозами

(104–106). Данная комбинация детально не обсуждается в настоящем руководстве, поскольку она не была одобрена регулирующими органами на момент совещания Группы по разработке руководства.

2.5 Доступ к противовирусным препаратам прямого действия и их цена

Внедрение терапии с применением ПППД привело к росту числа пациентов, получающих лечение, однако этот рост почти полностью приходится на страны с высоким уровнем дохода. Объем продаж наиболее широко распространенного ПППД – софосбувира – вырос с 140 млн долл. США в 4-м квартале 2014 г. до 1,3 млрд долл. США во 2-м квартале 2015 г. При этом 96% всех продаж (от начала выпуска на рынок до конца 2-го квартала 2015 г.) приходится на США и Европу (107).

Когда лечение ПППД было впервые внедрено в США в 2013 г., оптовая цена лекарственных препаратов для лечения одного пациента составляла 84 000 долл. За прошедший период цены в США снизились в результате договорных скидок, однако все еще превышают 50 000 долл. на одного пациента. Высокие цены привели к тому, что финансирующие организации устанавливают жесткие критерии права на получение лечения.

В ряде стран получен доступ к ПППД по гораздо более низким ценам в результате прямых переговоров с производителями и благодаря внедрению непатентованных препаратов. Благоприятным развитием событий является заключение лицензионных соглашений между патентообладателями и производителями непатентованных препаратов, что также позволило значительно снизить цены. Так, например, непатентованные препараты софосбувира появляются на рынке по цене ниже 900 долл. США на 12-недельный курс лечения одного пациента; поступают отдельные сообщения даже о более низких ценах (например, 500 долл. США на 12 недель на пациента в Индии) (108). Наличие дженериков от различных производителей позволит обеспечить комбинирование различных ПППД. Однако это сопряжено с трудностями, поскольку некоторые из производителей еще не добились заключения лицензионных соглашений.

Для стран со средне-высоким уровнем дохода характерна другая динамика. Поскольку эти страны рассматриваются как обладающие рыночным потенциалом, их, как правило, исключают из лицензионных соглашений и они должны изыскивать другие варианты для приобретения этих препаратов по доступным ценам. Так, в настоящее время используют подход дифференцированного ценообразования, когда государственные представители ведут переговоры о ценах непосредственно с производителями. Примером является Бразилия, где стоимость 12-недельного курса софосбувира составляет примерно 6900 долл. США (109). Хотя дифференцированное ценообразование позволяет добиться цен более низких, чем существуют в странах с высоким уровнем дохода, согласованные цены выше, чем цены на дженерики (110) и могут быть экономически

недоступными ввиду высокого бремени болезней в некоторых из этих стран. Другие варианты включают обязательное лицензирование, а также использование других гибких стратегий, которые допускаются в рамках соглашения Всемирной торговой организации по торговым аспектам прав интеллектуальной собственности (111).

Кроме высоких цен на лекарственные препараты во многих странах имеется ряд других барьеров для расширения лечения ВГС-инфекции. Эти барьеры описаны в таблице 2.9.

ТАБЛИЦА 2.9 Барьеры в системе здравоохранения для доступа к лечению ВГС (1)

Для наращивания масштаба лечения ВГС необходимо преодолевать ряд технических, логистических и финансовых препятствий.

Тестирование на ВГС: большинство лиц с ВГС-инфекцией остаются недиагностированными, и лишь незначительное число имеют доступ к тестированию на ВГС. Требуется повышение уровня инвестиций в услуги тестирования на ВГС. Также необходимо иметь национальные стратегии тестирования для внедрения подходов, основанных на оптимальной оценке распространенности ВГС-инфекции, так чтобы службы тестирования охватывали контингенты с высокой распространенностью инфекции среди общего населения и его ключевых групп.

Лабораторный потенциал: в настоящее время диагностика и клиническое ведение случаев ВГС-инфекции требуют применения сложных лабораторных технологий, позволяющих устанавливать наличие хронической инфекции, определять вирусный генотип и оценивать степень развития фиброза печени. Во многих странах с низким уровнем дохода имеется дефицит лабораторий, которые могут выполнять такие тесты. Терапия с применением ПППД дает возможность упростить лабораторные требования, поскольку комбинации этих препаратов в будущем должны быть эффективны против всех генотипов, таким образом сокращая потребность в генотипировании. ПППД также намного более безопасны, что упрощает задачу мониторинга побочных явлений.

Системы здравоохранения: сегодня лечение ВГС осуществляется в специализированных центрах силами гепатологов и других узких специалистов. Для наращивания масштабов лечения ВГС-инфекции необходимо привлекать врачей общего профиля и других медицинских работников в учреждениях первичной медико-санитарной помощи. Эти учреждения должны получать необходимое оснащение, и значительно большее число медицинских работников будет нуждаться в обучении методам ведения клинических случаев ВГС-инфекции.

3. РУКОВОДЯЩИЕ ПРИНЦИПЫ

Всеобъемлющей целью Всемирной организации здравоохранения является достижение всеми людьми наивысшего возможного уровня здоровья. Настоящее руководство разработано с учетом данного принципа и положений Всеобщей декларации прав человека Организации Объединенных Наций [112]. Люди, инфицированные ВГС, часто подвергаются стигматизации и дискриминации, и поэтому крайне важно, чтобы разработанные рекомендации и основанная на них политика содействовали соблюдению основных прав человека, в том числе права на конфиденциальность и принятие взвешенных решений в отношении прохождения скрининга на ВГС-инфекцию и лечения.

3.1 Права человека

В основе настоящего руководства лежит принцип защиты прав человека в отношении всех лиц, инфицированных ВГС. Такие люди часто характеризуются повышенной уязвимостью в связи с неблагоприятным социально-экономическим положением, ограниченным доступом к надлежащей медицинской помощи или вследствие принадлежности к группам, подвергающимся маргинализации и стигматизации, таким как ЛУИН или заключенные. Поэтому весьма важно, чтобы скрининг на ВГС не стал поводом для дискриминации лиц с положительными результатами теста, в частности в форме отказа в приеме на работу или в получении образования. основополагающие принципы настоящего руководства – соблюдение прав человека и справедливости в доступе к диагностическому обследованию и лечению.

3.2 Доступ к медицинской помощи

Пункт 3.8 из программы ООН «Цели в области устойчивого развития» гласит: *«Обеспечить всеобщий охват услугами здравоохранения, в том числе защиту от финансовых рисков, доступ к качественным основным медико-санитарным услугам и доступ к безопасным, эффективным, качественным и недорогим основным лекарственным средствам и вакцинам для всех»* [113]. Доступ к медицинской помощи – одно из основных прав человека, в равной степени касающееся мужчин, женщин и детей обоюбого пола, независимо от расовой принадлежности, сексуальных предпочтений, социально-экономического положения или поведенческих практик, включая употребление наркотиков. Необходимо на официальном уровне

всячески содействовать практическому осуществлению положений Женевской декларации 2006 г. о соблюдении антидискриминационных законов для защиты прав уязвимых групп населения и обеспечения принципов конфиденциальности (114).

3.3 Предоставление услуг

Для предоставления качественных услуг в рамках скринингового обследования, оказания помощи и лечения лиц с ВГС-инфекцией необходимы квалифицированный персонал и соответствующее материально-техническое оснащение для обеспечения регулярного наблюдения за пациентами, особенно за теми, кто проходит лечение. Требования к материально-технической базе при лечении ВГС-инфекции зависят от типа медицинского учреждения, но всегда включают наличие соответствующих лабораторий для мониторинга токсичности и эффективности медикаментозной терапии и достаточные запасы препаратов (включая холодильное оборудование для хранения пегилированного интерферона). Проведение тестирования в соответствии с требованиями системы управления качеством является главным условием обеспечения достоверных результатов исследования. основополагающие принципы надлежащей клинической практики – защита конфиденциальности и отсутствие принуждения. Для эффективного оказания медицинской помощи необходимо обеспечить приемлемость услуг здравоохранения для населения, поэтому желательно, чтобы в систему оказания помощи были вовлечены организации, представляющие интересы пациентов, и группы взаимной поддержки.

3.4 Комплексная медицинская помощь

Люди, инфицированные ВГС, нередко нуждаются в дополнительных видах медицинской помощи. В этой группе населения высока распространенность депрессии, у многих ЛУИН встречается опиоидная зависимость, а пациентам с коинфекцией ВИЧ требуется дополнительная терапия. Инфицирование ВГС широко распространено среди заключенных или лиц, ранее находившихся в местах лишения свободы, таких как ЛУИН, для которых пребывание в местах заключения сопряжено с повышенным риском заболевания туберкулезом, в особенности с множественной лекарственной устойчивостью. Поэтому при проведении скрининга на ВГС-инфекцию и определении показаний к противовирусной терапии необходимо также исключить сопутствующие заболевания. Стратегия комплексного оказания медицинских услуг требует адаптации к специфике каждой страны с учетом того, какие службы имеются в наличии. Широкие консультации с привлечением общественных организаций (в том числе сообществ людей, употребляющих наркотики) являются главным принципом комплексного оказания медицинской помощи.

3.5 Подход с позиций общественного здравоохранения

В соответствии со стратегией, предложенной в руководстве ВОЗ по ВИЧ-инфекции еще в 2002 г. *(115)*, описанные в данном руководстве мероприятия по расширению масштабов противовирусного лечения ВГС-инфекции опираются на подход с позиций общественного здравоохранения. Он заключается в обеспечении как можно более широкого доступа к высококачественным услугам на общепопуляционном уровне на основе упрощенных и стандартизированных методов и при соблюдении баланса между внедрением наилучшим образом зарекомендовавших себя стандартов предоставления помощи и тем, что может быть практически реализовано в широком масштабе в условиях ограниченности ресурсов.

4. МЕТОДЫ

4.1 Обновление действующих руководств

Первые рекомендации ВОЗ в отношении ВГС «Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection» (Руководство по скринингу, оказанию медицинской помощи и лечению лиц, инфицированных вирусом гепатита С) были выпущены в 2014 г. (1). За это время в клиническую практику вошли новые лекарственные средства для лечения ВГС-инфекции – противовирусные препараты прямого действия (ПППД). Некоторые из этих препаратов – даклатасвир, ледипасвир и комбинация омбитасвира, паритапревира и дасабувира – в 2015 г. были включены в Примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств (2). Вслед за этим эксперты ВОЗ приступили к разработке нового руководства с целью представить обновленные и объективно обоснованные рекомендации по применению пероральных комбинаций ПППД для лечения вирусного гепатита С (при условии доступности препаратов). В новых рекомендациях представлены предпочтительные схемы терапии в зависимости от генотипа ВГС и анамнеза заболевания пациента, а также рассмотрена целесообразность дальнейшего назначения существующих препаратов. В дополнение к этим новым рекомендациям в настоящее руководство перенесены из руководства 2014 г. рекомендации по скрининговому обследованию и помощи лицам с ВГС-инфекцией, а также по схемам терапии, которые не потеряли своего клинического значения. В настоящем разделе подробно описывается процесс разработки новых рекомендаций 2016 г. Аналогичный процесс в отношении предыдущих рекомендаций (2014 г.) описан в руководстве 2014 г. (1).

4.2 Процесс разработки руководства ВОЗ

Настоящее руководство ВОЗ было разработано в соответствии с рекомендациями по составлению стандартных руководств, представленными в пособии ВОЗ «WHO Handbook for guidelines development» (Справочник ВОЗ по составлению руководств) (116). При этом разработчики опирались на основные положения системы GRADE (Система оценки обоснованности научных рекомендаций) (117). Был создан Руководящий комитет ВОЗ, в который вошли сотрудники с соответствующим опытом из различных подразделений ВОЗ. Комитет полностью контролировал процесс разработки рекомендаций. Была также сформирована Группа по разработке руководства – таким образом, чтобы обеспечить представительство различных заинтересованных сторон, включая организации людей, живущих с ВГС-инфекцией, группы по защите прав и интересов пациентов, а также ученых и врачей. При определении состава Группы должное внимание уделялось

географической и гендерной сбалансированности. Предложение о разработке руководящих принципов было подано на рассмотрение Комитета ВОЗ по обзору руководящих принципов и одобрено в апреле 2015 г. Руководящий комитет обозначил возможные темы для разработки рекомендаций и сформулировал их в формате PICO «Population, Intervention, Comparison, Outcomes» (население, вмешательство, сравнение, результат). В отношении каждого вопроса PICO были определены исходы, значимые для пациента. Группа по разработке руководства обсудила и согласовала их в ходе нескольких веб-конференций (веб-приложение 1, 2016 г.). Все исходы были разделены на категории в зависимости от их значимости для пациентов. В июне 2015 г. состоялось совещание Группы по разработке руководства.

С целью сравнительной оценки безопасности и эффективности схем терапии были выполнены систематические обзоры и метаанализ данных. Эксперты Группы оценили качество доказательств, которое могло быть повышено или понижено в зависимости от определенных критериев. *Факторы, понижающие уровень качества доказательств*, включали (1) риск возникновения систематических ошибок (определенный с помощью Кокрановского метода оценки риска систематической ошибки); (2) несогласованность или разнородность результатов различных исследований; (3) косвенность доказательств (получение результатов для популяции, отличающейся от намеченной для исследования, или использование показателей, основанных на косвенных сравнениях); (4) неточность определения размера эффекта. С другой стороны, уровень качества доказательств *повышался*, если отмечался существенный размер эффекта, то есть когда различие в частоте достижения УВО между разными схемами терапии достигало 10%. Снижение уровня качества доказательств в связи с публикационным смещением не проводилось, так как неопубликованные данные поступали непосредственно от производителей противовирусных препаратов. После оценки достоверности имеющихся доказательств их качество определяли как высокое, среднее, низкое и крайне низкое (табл. 4.1.).

ТАБЛИЦА 4.1 Категории оценки качества доказательств по системе GRADE (118)

• Высокое: несомненная уверенность в том, что истинный эффект близок к рассчитываемому.
• Среднее: средняя уверенность в оценке эффекта: истинный эффект близок к рассчитываемому эффекту, но может и существенно отличаться.
• Низкое: слабая уверенность в оценке эффекта: истинный эффект может существенно отличаться от рассчитываемого эффекта.
• Крайне низкое: крайне слабая уверенность в оценке эффекта: истинный эффект вероятно весьма далек от рассчитываемого.

4.3 Формулирование рекомендаций

На совещании Группы по разработке руководства, состоявшемся в июне 2015 г., были представлены результаты систематических обзоров и сетевых метаанализов по каждому вопросу PICO, а затем рассмотрены профили доказательств и таблицы принятия решений с целью достижения взаимопонимания и согласия в отношении критериев оценки. Затем Группа сформулировала рекомендации, опираясь на сводный уровень качества доказательств для совокупности исследований, а также с учетом соотношения пользы и вреда, ценностей и предпочтений и последствий в плане ресурсов. Все эти вопросы члены Группы решали в ходе дискуссий. Рекомендации включали в категорию сильных (когда члены Группы были уверены в том, что польза вмешательства несомненно перевешивает возможный вред) или условных (когда члены Группы полагали, что польза вмешательства возможно перевешивает вред). К главным факторам при определении направленности («за» или «против» применения вмешательства) и силы рекомендаций относились уверенность в размере эффекта рассмотренного вмешательства, ценности и предпочтения в отношении исхода вмешательства, соотношение пользы и вреда и необходимые ресурсы. Затем рекомендации были сформулированы и приняты в окончательной редакции всеми членами Группы. После того как были рассмотрены все замечания и вопросы членов Группы по разработке руководства, председатель просил членов Группы подтвердить их согласие с рекомендациями. При отсутствии разногласий рекомендации считались окончательно принятыми. Все члены Группы выразили полное согласие со всеми рекомендациями. Затем Группа оценила необходимые требования для практического осуществления рекомендаций, а также определила области и вопросы, нуждающиеся в дополнительной проработке. Также на совещаниях в соответствии со стандартными требованиями ВОЗ были оглашены декларации интересов (веб-приложение 6, 2016 г.).

Уже после того, как в июне 2015 г. состоялось совещание Группы по разработке руководства, появились новые данные, затронувшие содержание рекомендаций. К ним, в частности, относились данные по лечению пациентов с ВГС генотипов 2 и 3, представленные на ежегодном совещании Американской ассоциации по исследованию болезней печени (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD) в ноябре 2015 г., а также в предупреждении, выпущенном FDA в октябре 2015 г. об опасности использования препаратов омбитасвира, паритапревира и дасабувира у пациентов с циррозом печени. Эти данные включили в обновленный метаанализ, а полученные результаты обсудили во время двух веб-совещаний в ноябре и декабре 2015 г. В ходе этих совещаний были предложены дополнительная альтернативная схема терапии для ВГС генотипа 2 и изменения в схеме лечения, рекомендованной для ВГС генотипа 3. Членам Группы по разработке руководства предложили сообщить по электронной почте о своем согласии с формулировками двух новых рекомендаций для подтверждения консенсуса. Все члены Группы согласились с предложенными рекомендациями. Результаты этих обсуждений представлены в обобщенном виде в таблицах принятия решений (веб-приложение 5, 2016 г.).

Подготовленный проект документа был разослан членам Группы по разработке руководства, а также направлен в Руководящий комитет ВОЗ. Предложенные изменения были внесены во второй вариант проекта. Если поступившие от экспертов замечания не были достаточно четкими, к их авторам обращались за разъяснениями. Также второй вариант проекта был разослан внешним рецензентам, и затем документ был рассмотрен повторно с учетом поступивших замечаний. Предложенные внешними рецензентами стилистическая правка формулировок рекомендаций или изменения тематического охвата руководства не учитывались.

4.4 Распределение ролей

Члены Группы по разработке руководства помогли сформулировать вопросы PICO, провели оценку профилей доказательств и таблиц принятия решений, определили и согласовали формулировки рекомендаций и рассмотрели все проекты руководства.

Рецензенты рассмотрели проект руководства, внесли замечания и предложили редакторские изменения.

Ответственный за методологию обеспечивал надлежащее соблюдение принципов GRADE в течение всего процесса разработки руководства. В его обязанности входило формулирование вопросов PICO, обеспечение полноты и качества систематических обзоров, а также подготовка профилей доказательств и таблиц принятия решений. Кроме того, ответственный за методологию консультировал членов Группы по разработке руководства при составлении формулировок и определении силы рекомендаций.

4.5 Декларация интересов

В соответствии с политикой ВОЗ все будущие члены Группы по разработке руководства должны были заполнить и представить формы ВОЗ для декларации интересов и краткие биографические справки. Эти справки были размещены на веб-сайте ВОЗ для дальнейшего рассмотрения и представления замечаний. Руководящий комитет рассмотрел и оценил декларации каждого члена Группы и согласовал подход к оценке потенциальных конфликтов интересов. В обсуждении данного подхода участвовал сотрудник Отдела ВОЗ по обеспечению соблюдения, управлению рисками и этике. Представители гражданских общественных организаций, финансируемых в основном за счет частных (главным образом фармацевтических) компаний, и лица, получившие от фармацевтических компаний гонорары размером более 5000 долларов в год (порог ВОЗ для отнесения финансовых интересов в разряд «значительных»), были признаны имеющими конфликты интересов. Они были допущены только к «ограниченному» участию в работе Группы по разработке руководства. Такой вид участия подразумевал, что эти члены Группы были вовлечены в разработку вопросов PICO и техническую экспертизу сводных доказательств,

но не участвовали в формулировании рекомендаций. В число членов группы с «ограниченным» участием вошли Charles Gore, Francesco Negro и Jürgen Rockstroh (веб-приложение 6, 2016 г.).

4.6 Доказательная база рекомендаций

Для решения научных вопросов рассматриваемой тематики и определения значимых для пациентов исходов были выполнены систематические обзоры и метаанализы данных литературы. При проведении обзоров критерии включения или исключения опубликованных работ (например, план исследования, размер выборки, продолжительность наблюдения) были основаны на наличии необходимых и доступных доказательств, позволяющих ответить на вопросы исследования. Кроме того, были рассмотрены действующие национальные и международные руководства и по мере необходимости запрошены и получены всесторонние обзоры и технические отчеты. При разработке руководства 2014 г. систематические обзоры поручали внешним экспертам через Институт Бернета в Австралии и Каледонский университет Глазго / Управление по охране здоровья населения Шотландии. Систематические обзоры при подготовке новых рекомендаций 2016 г. проводились под эгидой Научного центра по глобальной оценке результатов исследований (Global Evaluative Sciences) в Ванкувере, Канада. Были проведены поиск и анализ клинических исследований, в которых оценивались рассматриваемые препараты. Аналитики связались с производителями изучаемых ПППД (AbbVie, BMS, Gilead и Janssen) и попросили их сообщить любые дополнительные данные, полученные в ходе клинических исследований. Стратегии поиска и обобщение доказательств представлены в веб-приложении 2, 2016 г.

Чтобы дополнить результаты клинических исследований, главных исследователей, которые курировали обсервационные когортные исследования у пациентов, получающих лечение на основе ПППД, попросили представить последние данные по частоте достижения УВО, частоте развития серьезных нежелательных явлений (СНЯ) и прекращения лечения вследствие побочных эффектов. Были изучены опубликованные и неопубликованные данные из следующих исследований: HCV-TARGET (119), NEPAVIN (120, 121) и NEPATHER (122) (веб-приложение 7, 2016 г.).

4.6.1 Сетевой метаанализ

Многие клинические исследования схем лечения на основе ПППД были организованы как неконтролируемые исследования в одной группе лечения без группы сравнения, что сильно осложнило оценку их результатов. Поэтому для прямой оценки сравнительной эффективности и безопасности разных режимов терапии можно было использовать только ограниченные данные. В результате прямое сравнение исходов терапии с помощью попарного метаанализа стало невозможным (веб-приложение 2, 2016 г.).

Чтобы преодолеть это ограничение, был выполнен сетевой метаанализ, который представляет собой статистический подход, сочетающий прямые

и косвенные доказательства, для того чтобы оптимизировать использование имеющихся данных и получить возможность сравнения вмешательств в тех случаях, когда отсутствуют прямые сравнительные исследования этих технологий (123). В рамках данного подхода создается сеть результатов различных схем терапии и оценивается размер эффекта для каждого возможного попарного сравнения, независимо от того, проводилось ли их прямое сравнение в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ). Сетевой метаанализ широко используется при разработке клинических рекомендаций; Рабочая группа GRADE недавно выпустила руководство по оценке результатов сетевого метаанализа, на которое опирались и разработчики данных рекомендаций (124).

Собственно метаанализ проходил в три этапа. Во-первых, проводился систематический обзор публикаций, в которых были доложены результаты клинических исследований ПППД (см. выше), а также обзор данных клинических исследований, полученных от производителей препаратов. Во-вторых, основные показатели исходов (например, УВО, СНЯ, частота прекращения лечения и уровни смертности) из этих клинических исследований вносились в модель сетевого метаанализа, при этом для каждого режима терапии проводилась стратификация результатов по генотипу и опыту предшествующего лечения. В-третьих, в связи с отсутствием групп сравнения в большинстве исследований такие группы были смоделированы (125). С этой целью данные сравнительных исследований, а именно средние показатели исходов у пациентов, получавших комбинацию пегилированный интерферон/рибавирин, были использованы для имитации виртуальной контрольной группы лечения пегилированным интерфероном в комбинации с рибавирином. Из вышеизложенного следует, что применение методологии сетевого метаанализа при работе с данными неконтролируемых исследований позволяет увеличить объем данных, доступных для анализа. Так как схемы противовирусной терапии ВГС различаются по продолжительности лечения, наличию или отсутствию в схеме рибавирина и т. д., различные схемы лечения, использующие одни и те же препараты, были объединены в одну. Поскольку цирроз печени влияет на исход лечения, было проведено два отдельных анализа: один с поправкой на долю пациентов с циррозом печени в отдельных исследованиях, а другой – без коррекции. Так как оба анализа продемонстрировали схожие результаты, то в дальнейшем для исследования использовался анализ без коррекции.

В анализ были включены только схемы терапии, представлявшие интерес для исследователей. В них вошли препараты, которые были одобрены к применению FDA или Европейским агентством по лекарственным препаратам (EMA). Так как в некоторых странах одобрение регулирующих органов также получил асунапревир, его тоже включили в анализ. Поскольку предполагается, что пациенты с генотипами 1 и 4 должны иметь сопоставимые результаты лечения, эти генотипы были объединены (табл. 4.2 и 4.3).

Краткий обзор исследований, включенных в сетевой метаанализ

ТАБЛИЦА 4.2 Краткий обзор включенных в сетевой метаанализ исследований, в которых изучались пациенты с ВГС генотипа 1 и 4, ранее не получавшие лечение

Комбинированные схемы лечения	Число пациентов (Число групп)	Доля пациентов с УВО, % (95% доверительный интервал)	Индивидуальные схемы лечения	Число пациентов (Число групп)	Доля пациентов с УВО, % (95% доверительный интервал)
Пегилированный интерферон/рибавирин (PR)	1564 (16)	46,86 (41,87; 51,86)	PR 1–48	1564 (16)	46,86 (41,87; 51,86)
Телапревир (TVR) + PR	641 (7)	76,47 (70,21; 82,74)	TVR + PR 1–12, PR 13–48	117 (2)	65,30 (50,21; 80,39)
			TVR + PR 1–12, PR 13–24 или PR 13–48**	524 (5)	78,71 (74,28; 83,13)
Боцепревир (BOC) + PR	901 (4)	66,43 (61,81; 71,05)	PR 1–4, BOC + PR 5–48	533 (3)	63,32 (58,39; 68,24)
			PR 1–4, BOC + PR 5–28 или BOC + PR 5–36, PR 37–48	368 (1)	68,08 (61,73; 74,42)
Симепревир (SMV) + PR	686 (5)	80,51 (77,54; 83,47)	SMV + PR 1–12, PR 13–24*	633 (4)	80,61 (77,53; 83,69)
			SMV + PR 1–12, PR 13–48	53 (1)	79,25 (68,33; 90,16)
SMV + софосбувир (SOF)	40 (4)	97,32 (90,35; 100,00)	SMV + SOF 1–12	7 (1)	85,71 (59,79; 100,00)
			SMV + SOF 1–24	8 (1)	100,00 (85,03; 100,00)
			SMV + SOF + R 1–12	12 (1)	91,67 (76,03; 100,00)
			SMV + SOF + R 1–24	13 (1)	100 (90,28; 100,00)
SOF + PR	464 (3)	90,18 (87,48; 92,89)	SOF + PR 1–12	344 (2)	89,55 (86,31; 92,78)
			SOF + PR 1–24	120 (1)	91,67 (86,72; 96,61)
SOF + R	390 (9)	77,26 (67,98; 86,54)	SOF + R 1–24	390 (9)	77,26 (67,98; 86,54)
			SOF + LDV 1–8	221 (2)	94,06 (91,04; 97,08)
Ледипасвир (LDV) + SOF	1028 (8)	97,65 (96,03; 99,26)	SOF + LDV 1–12	563 (5)	98,56 (96,91; 100,00)
			SOF + LDV 1–24	212 (1)	97,70 (95,70; 99,69)
			DCV + SOF 1–12	125 (2)	98,40 (94,91; 100,00)
Даклатасвир (DCV) + SOF	195 (5)	98,35 (96,14; 100,00)	DCV + SOF 1–24	14 (1)	100,00 (90,92; 100,00)
			DCV + SOF + R 1–12	41 (1)	95,12 (88,53; 100,00)
			DCV + SOF + R 1–24	15 (1)	100,00 (91,47; 100,00)
DCV + асунапревир (ASV) ***	265 (2)	83,07 (75,99; 90,15)	DCV + ASV 1–24	265 (2)	83,07 (75,99; 90,15)
Омбитасвир (OMB) + паритапревир/ритонавир (PAR)/г ± дасабувир (DSV)	1399 (8)	96,99 (95,19; 98,78)	OMB + PAR/г + DSV 1–12	414 (2)	94,86 (86,25; 100,00)
			OMB + PAR/г + DSV + R 1–12	869 (4)	97,20 (94,75; 99,65)
			OMB + PAR/г + DSV + R 1–24	74 (1)	94,59 (89,44; 99,75)
			OMB + PAR/г + R 1–12	42 (1)	100,00 (96,80; 100,00)
			OMB + PAR/г + R 1–24**	--	--

* Данная схема лечения не испытывалась в этой популяции. Данные относятся к схеме SMV + PR 1–12, PR 13–24 или PR 13–48.

** Данная схема лечения не испытывалась в этой популяции.

*** Хотя данная схема лечения не получила одобрения EMA или FDA, она была включена в анализ как представляющая интерес в некоторых случаях.

ASV – асунапревир; BOC – боцепревир; DCV – даклатасвир; DSV – дасабувир; LDV – ледипасвир; OMB – омбитасвир; PAR/г – паритапревир/ритонавир; PR – пегилированный интерферон/рибавирин; R – рибавирин; SMV – симепревир; SOF – софосбувир; TVR – теллапревир

ТАБЛИЦА 4.3 Краткий обзор включенных в сетевой метаанализ исследований, в которых изучались пациенты с ВГС генотипа 1 и 4, ранее получавшие лечение

Комбинированные схемы лечения	Число пациентов (Число групп)	Доля пациентов с УВО, % (95% доверительный интервал)	Индивидуальные схемы лечения	Число пациентов (Число групп)	Доля пациентов с УВО, % (95% доверительный интервал)
Пегилированный интерферон/рибавирин (PR)	592 (6)	21,70 (15,19; 28,20)	PR 1–48	592 (6)	21,70 (15,19; 28,20)
Телапревир (TVR) + PR	650 (2)	59,37 (49,97; 68,78)	TVR + PR 1–12, PR 13–48	650 (2)	59,37 (49,97; 68,78)
			TVR + PR 1–12, PR 13–24 или PR 13–48**	--	--
Боцепревир (BOC) + PR	457 (3)	63,13 (58,49; 67,77)	PR 1–4, BOC + PR 5–48	295 (2)	65,44 (60,02; 70,87)
			PR 1–4, BOC + PR 5–36 или BOC + PR 5–36, PR 37–48	162 (1)	58,64 (51,06; 66,23)
			PR 1–4, BOC + PR 5–36, PR 37–48**	--	--
Симепревир (SMV) + PR	830 (5)	64,93 (52,21; 77,66)	SMV + PR 1–12, PR 13–24*	332 (2)	68,71 (46,90; 90,52)
			SMV + PR 1–12, PR 13–48	492 (3)	61,53 (50,95; 72,12)
SMV + софосбувир (SOF)	127 (8)	93,96 (89,65; 98,27)	SMV + SOF 1–12	21 (2)	95,66 (89,38; 100,00)
			SMV + SOF 1–24	23 (2)	83,97 (72,82; 95,11)
			SMV + SOF + R 1–12	42 (2)	95,58 (94,82; 100,00)
			SMV + SOF + R 1–24	41 (2)	83,97 (72,82; 95,11)
SOF + PR	--	--	SOF + PR 1–12**	--	--
			SOF + PR 1–24**	--	--
SOF + R	49 (2)	75,46 (53,94; 96,98)	SOF + R 1–24	49 (2)	75,46 (53,94; 96,98)
			SOF + ледипасвир (LDV)	412 (6)	97,88 (95,64; 100,00)
Даклатасвир (DCV) + SOF	87 (3)	98,10 (94,82; 100,00)	SOF + LDV 1–12	226 (4)	95,57 (89,61; 100,00)
			SOF + LDV 1–24	186 (2)	98,74 (97,14; 100,00)
			DCV + SOF 1–12	46 (1)	97,83 (93,61; 100,00)
			DCV + SOF 1–24	21 (1)	100 (93,77; 100,00)
			DCV + SOF + R 1–12**	--	--
DCV + асунапревир (ASV)	233 (2)	62,85 (15,23; 100,00)	DCV + SOF + R 1–24	20 (1)	95,00 (85,45; 100,00)
			DCV + ASV 1–24	233 (2)	62,85 (15,23; 100,00)
Омбитасвир (OMB) + паритапревир/ритонавир (PAR)/r ± дасабувир (DSV)	745 (6)	97,26 (94,98; 99,54)	OMB + PAR/r + DAS 1–12	91 (1)	100,00 (98,50; 100,00)
			OMB + PAR/r + DAS + R 1–12	507 (3)	95,02 (91,85; 98,20)
			OMB + PAR/r + DAS + R 1–24	98 (1)	96,94 (93,53; 100,00)
			OMB + PAR/r + R 1–12	49 (1)	100,00 (97,24; 100,00)
			OMB + PAR/r + R 1–24**	--	--

* Данная схема лечения не испытывалась в этой популяции. Данные относятся к схеме SMV + PR 1–12, PR 13–24 или PR 13–48.

** Данная схема лечения не испытывалась в этой популяции.

*** Хотя данная схема лечения не получила одобрения EMA или FDA, она была включена в анализ как представляющая интерес в некоторых случаях.

ASV: асунапревир; BOC: боцепревир; DCV: даклатасвир; DSV: дасабувир; LDV: ледипасвир; OMB: омбитасвир; PAR/r: паритапревир/ритонавир; PR: пегилированный интерферон/рибавирин; R: рибавирин; SMV: симепревир; SOF: софосбувир; TVR: теллапревир

Генотипы 2 и 3 были проанализированы отдельно, так же как и генотипы 5 и 6. Недостаточность доказательств (фактических данных) для генотипов 2, 3, 5 и 6 не позволила применить подход с использованием сетевого метаанализа. Исходы лечения этих генотипов оценивались при анализе прямых объединенных результатов отдельных исследований.

Исследования, не включенные в сетевой метаанализ

Пациенты с ВГС генотипа 2 и 3, ранее не получавшие лечение

Так как генотипы 2 и 3 характеризуются неодинаковыми реакциями на различные ПППД, была предпринята попытка проанализировать исходы лечения для этих генотипов по отдельности; однако во многих клинических исследованиях представлены сводные исходы по этим генотипам. Если данные для каждого генотипа по отдельности были недоступны, оценка частоты отмены лечения вследствие развития нежелательных явлений и СНЯ проводилась с использованием сводных данных по генотипам. Кроме того, в случае отсутствия отдельных данных по ранее не проходившим лечение и получавшим лечение пациентам также использовались сводные данные. Из-за недостаточности и разнородности имеющихся данных построить модель для сетевого метаанализа с последующим проведением непрямого сравнения между разными схемами лечения не представлялось возможным, и поэтому данные были представлены по объединенным выборкам пациентов.

Генотип 2

УВО, прекращение лечения вследствие развития нежелательных явлений или СНЯ и смертность оценивались по результатам лечения десяти, четырех и двух групп исследования, соответственно. Оценивались следующие схемы терапии на основе ПППД: даклатасвир/софосбувир ± рибавирин и софосбувир/рибавирин.

Генотип 3

Оценка УВО среди пациентов с генотипом 3 проводилась по результатам лечения девяти групп. При этом результаты лечения семи из этих групп использовались для оценки частоты прекращения лечения вследствие развития нежелательных явлений и результаты четырех групп – для оценки частоты развития СНЯ и смертности. Оценивались следующие схемы терапии на основе ПППД: даклатасвир/софосбувир ± рибавирин, софосбувир/пегилированный интерферон/рибавирин и софосбувир/рибавирин.

Пациенты с ВГС генотипа 2 и 3, ранее проходившие лечение

Так же как в исследованиях с участием пациентов, ранее не проходивших лечение, во многих случаях исходы лечения для генотипов 2 и 3 представляли в объединенном виде по причине относительной малочисленности данных. Там, где это возможно, данные анализировали по отдельности.

Генотип 2

Частоту достижения УВО при назначении рассматриваемых схем терапии оценивали по результатам лечения семи групп исследования. Прекращение лечения вследствие развития нежелательных явлений, частота развития СНЯ и смертность оценивались по результатам лечения четырех, трех и двух групп соответственно. Оценивались следующие схемы терапии на основе ПППД: даклатасвир/софосбувир ± рибавирин и софосбувир/рибавирин.

Генотип 3

Оценка УВО проводилась по результатам лечения двенадцати групп, а прекращение лечения вследствие развития нежелательных явлений, частота появления СНЯ и смертность оценивались по результатам лечения трех групп. Оценивались следующие схемы терапии на основе ПППД: даклатасвир/софосбувир ± рибавирин, софосбувир/пегилированный интерферон/рибавирин и софосбувир/рибавирин.

Группа пациентов с ВГС генотипа 5 и 6, ранее получавших и не получавших лечение по поводу ВГС

Четыре группы исследования, которые в общей сложности включали 77 пациентов с ВГС генотипа 5 и 6 без учета наличия или отсутствия предшествующего лечения, оценивались в отношении исходов лечения с использованием схем софосбувир/пегилированный интерферон/рибавирин и ледипасвир/софосбувир.

4.6.2 Анализ влияния на бюджет

Была проведена оценка затрат в расчете на одного пациента и общей стоимости лечения определенной популяции в Бразилии, Монголии и Украине (веб-приложение 3, 2016 г.). Выбор стран был основан на том, что на их примере можно было проиллюстрировать эпидемиологические характеристики и ответные меры системы здравоохранения, типичные для стран со средним уровнем дохода. Недостаток данных по эпидемиологии ВГС и по расходам в области здравоохранения не позволил включить в анализ страны Африканского региона. Для каждой страны были рассчитаны пропорции от общего числа лиц, инфицированных ВГС, и определена доля пациентов, которым был поставлен диагноз. Расчет затрат на лечение проводился с учетом различных генотипов ВГС, предшествующей терапии и наличия цирроза печени. Сравнивались две различные схемы лечения всех пациентов: пегилированный интерферон/рибавирин и схема на основе ПППД с использованием комбинаций даклатасвира, ледипасвира, рибавирина и софосбувира в зависимости от распределения генотипов в странах. Оценивались затраты на медикаментозную терапию и проведение лабораторного мониторинга. С целью получения информации о стоимости препаратов был проведен неофициальный опрос ведущих специалистов в выбранных странах (109). Группа по разработке руководства использовала полученную информацию при сравнении стоимости внедрения рекомендуемых схем лечения на основе ПППД со стоимостью схем на основе интерферона, которые входят в стандартные протоколы лечения ВГС-инфекции во многих странах.

4.6.3 Ценности и предпочтения

Для того чтобы представить информацию о ценностях и предпочтениях, необходимо было определить, какие характеристики схем лечения считались значимыми с точки зрения пациента (веб-приложение 4, 2016 г.). С этой целью был осуществлен поиск публикаций по данной теме в электронной базе данных MEDLINE по терминам, относящимся к вирусному гепатиту С, противовирусной терапии и предпочтениям пациентов. Для обнаружения дополнительных исследований были также проанализированы библиографические списки статей по данной теме. В результате поиска были обнаружены четыре исследования, в которых проводилась оценка предпочтений пациентов в отношении лечения ВГС-инфекции. Согласно результатам этих исследований, к наиболее значимым для пациентов исходам относились общая эффективность терапии (вероятность полного излечения) и, помимо этого, риск развития нежелательных явлений. Другими значимыми для пациента характеристиками схем лечения оказались частота приема лекарств, необходимость инъекционного введения препаратов и, в меньшей степени, продолжительность курса лечения.

Группа по разработке руководства учла полученные сведения при формулировании рекомендаций и определении предпочтительных и альтернативных схем терапии. Разграничение между предпочтительными и альтернативными схемами было проведено на основании эффективности и безопасности терапии, а также с учетом характеристик отдельных схем, сопряженных со значимыми для пациентов исходами и предпочтениями. Для того чтобы облегчить выбор схемы терапии, члены Группы ранжировали приемлемость различных схем лечения ВГС по категориям. Согласно этой оценке, схемы терапии с применением пегилированного интерферона имели «низкую приемлемость», а схемы с включением рибавирина – «среднюю приемлемость». К другим факторам, позволяющим определять приемлемость как «среднюю», относились необходимость многократного ежедневного приема препарата, частота лекарственного взаимодействия и необходимость лабораторного мониторинга. Схемы лечения без включения пегилированного интерферона или рибавирина, имеющие однократный ежедневный режим дозирования и незначительное число лекарственных взаимодействий, были отнесены к схемам лечения с «высокой приемлемостью». В качестве предпочтительных схем лечения были выбраны только схемы с высокой и средней приемлемостью.

5. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СКРИНИНГУ

5.1 Скрининг с целью выявления лиц, инфицированных ВГС

Действующая рекомендация от 2014 г.

Лицам, входящим в состав групп населения с высоким уровнем распространенности ВГС или подвергавшимся в прошлом риску инфицирования ВГС / практиковавшим рискованные формы поведения, рекомендуется предлагать серологическое тестирование на ВГС.

Сильная рекомендация, среднее качество доказательств

Примечание: Информация о серологических диагностических тестах ВОЗ на ВГС, прошедших преаквалификацию, регулярно обновляется на сайте: http://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/PQ_list/en

5.1.1 Общие сведения

Во многих странах доступ к тестированию на ВГС ограничен, поэтому диагноз не устанавливается до тех пор, пока заболевшие не попадают в медицинские учреждения с симптомами цирроза печени или ГЦК (126). К этому времени у пациентов нередко обнаруживается далеко зашедшее вирус-индуцированное поражение печени, и терапия может быть противопоказана. Поэтому крайне важно разработать подходы, которые обеспечат диагностику хронической ВГС-инфекции на ранней стадии заболевания. В 2014 г. Группа по разработке руководства оценила значение подходов, основанных на определении группы риска и распространенности заболевания. Сущность этих подходов, рекомендованных во многих странах с высоким уровнем дохода, состоит в том, что скрининг на ВГС проводится у лиц, практикующих поведение, которое повышает риск инфицирования ВГС, или принадлежащих к популяции с известной высокой распространенностью ВГС-инфекции (127, 128). Сложность при рассмотрении этих подходов заключается в том, что относительное значение факторов риска и наличия в прошлом рискованных форм поведения, повышающих вероятность инфицирования ВГС, существенно варьирует в зависимости от географических условий и изучаемой популяции (табл. 5.1). В 2016 г. ВОЗ планирует выпустить руководство по скринингу, в которое войдут более детальные рекомендации по тестированию на гепатит В и С, в том числе стратегии проведения тестирования (например, определение категорий лиц, подлежащих скрининговому обследованию).

ТАБЛИЦА 5.1 Категории лиц с высокой распространенностью ВГС-инфекции или с наличием в анамнезе контактов с инфекцией и/или рискованного поведения

• Лица, получившие медицинскую или стоматологическую помощь в медицинских учреждениях, где применяемые методики не отвечают стандартам инфекционного контроля
• Лица, перенесшие переливание крови и ее компонентов, до внедрения серологического обследования доноров крови на ВГС, или в странах, где не проводится плановое серологическое обследование донорской крови на ВГС
• Лица, употребляющие инъекционные наркотики (ЛУИИН)
• Лица, перенесшие косметические процедуры, такие как татуировки, пирсинг или скарификация кожи, в учреждениях, где применяемые методики не отвечают стандартам инфекционного контроля
• Дети, рожденные от женщин, инфицированных ВГС
• Лица, живущие с ВИЧ
• Лица, которые используют/использовали интраназальные наркотики
• Заключенные и лица, ранее находившиеся в местах лишения свободы

5.1.2 Доказательная база

Был проведен систематический обзор с целью оценить эффективность мероприятий по продвижению упреждающего тестирования на ВГС, направленного на диагностику заболевания до появления симптомов поражения печени, вызванного ВГС. Оценивались следующие исходы: число проведенных тестов на ВГС, число выявленных серопозитивных случаев, число направлений к специалисту, число случаев назначения лечения по поводу ВГС, прогрессирование заболевания, УВО, качество жизни и общая смертность [веб-приложение 3, 2014 г.].

Было рассмотрено 16 исследований: пять РКИ, четыре исследования, не относящиеся к РКИ, три исследования «до и после», четыре анализа временных рядов. В 12 из этих исследований сообщалось о мероприятиях, направленных на продвижение тестирования на ВГС в целевых группах по инициативе практикующего врача. Указанные мероприятия включали повышение информированности практикующих врачей путем учебных занятий на рабочем месте или рассылки необходимой информации по почте, привлечение дополнительных кадров, обязательное предложение каждому пациенту пройти тестирование или помещения памяток в медицинскую карту. В четырех исследованиях сообщалось о мероприятиях, направленных на продвижение тестирования на ВГС в целевых группах с использованием СМИ или других видов информационного воздействия, таких как приглашения на ознакомительные семинары для медицинских работников, размещение в медицинских учреждениях брошюр или плакатов, посвященных тестированию на ВГС, а также проведение информационно-просветительских кампаний на телевидении и радио.

Стратегия продвижения целевого тестирования на ВГС по инициативе практикующего врача оказалась более эффективной по сравнению с привлечением через СМИ или другими способами информирования, по таким

критериям оценки, как число лиц, прошедших тестирование, число положительных результатов серологического анализа на ВГС и число посещений и направлений к специалистам. Однако уровень достоверности доказательств был оценен как средний из-за несогласованности и неточности определения показателей относительного риска (ОР).

Продвижение тестирования на ВГС в определенных группах привело к повышению уровня использования этой услуги по сравнению с недифференцированным подходом (ОР 2,9; 95% доверительный интервал [ДИ] 2,0–4,2). Целенаправленное продвижение тестирования по инициативе врача привело к увеличению как числа людей, прошедших тест на ВГС, так и числа выявленных серопозитивных случаев ВГС (ОР 3,5; 95% ДИ 2,5–4,8 и ОР 2,3; 95% ДИ 1,5–3,6 соответственно). Целенаправленное продвижение тестирования через СМИ было менее эффективным в плане увеличения числа людей, прошедших тест на ВГС и числа выявленных серопозитивных случаев в (ОР 1,5; 95% ДИ 0,7–3,0 и ОР 1,3; 95% ДИ 1,0–1,6 соответственно). Целенаправленное тестирование по сравнению с недифференцированным подходом сопровождалось более выраженным увеличением числа направлений к специалистам (ОР 3,0; 95% ДИ 1,8–5,1) и консультативных приемов (ОР 3,7; 95% ДИ 1,9–7,0).

Несмотря на то что расширение скринингового обследования привело к увеличению охвата лечением по поводу ВГС-инфекции, это не сопровождалось большей частотой достижения УВО или снижением смертности. Отсутствие влияния на исходы могло быть связано с коротким периодом наблюдений в большинстве исследований. Несмотря на отсутствие прямых доказательств того, что целенаправленное тестирование на ВГС способствует снижению смертности, увеличение частоты направлений к специалистам и охвата лечением косвенно свидетельствует о таком эффекте, и более долгосрочные исследования должны это подтвердить.

5.1.3 Обоснование рекомендаций

Обобщение доказательств свидетельствует о том, что мероприятия, проводимые по инициативе врача или в рамках популяризаторской деятельности СМИ, эффективны в плане увеличения уровня использования скрининговых тестов, частоты обнаружения лиц, инфицированных ВГС, и направления их к специалисту. Однако в рассматриваемых исследованиях использовались разные подходы к достижению этих результатов. Поэтому в 2014 г. Группа по разработке руководства не смогла предложить единую стратегию для увеличения частоты прохождения тестирования на ВГС. В качестве альтернативы Группа рекомендовала более общий подход, предусматривающий тестирование лиц, практикующих поведение, которое повышает риск инфицирования ВГС, или принадлежащих к популяции с известной высокой распространенностью ВГС (табл. 5.1). Однако в ряде стран, где распространена практика небезопасных инъекций или инвазивных медицинских процедур, большинство населения будет относиться к популяции с «известной высокой

распространенностью ВГС». Определение подходов к осуществлению этой рекомендации будет меняться в зависимости от характеристик групп с высокой распространенностью ВГС в стране, доступности ресурсов и услуг по проведению тестирования в медицинских учреждениях и в формате аутрич.

Соотношение пользы и вреда

Ожидается, что целенаправленное тестирование лиц, принадлежащих к группам риска или популяциям с высокой распространенностью ВГС, увеличит число выявленных ВГС-инфицированных лиц, частоту обращений к специалисту и охват лечением, что в свою очередь повысит вероятность успешного лечения пациентов. Дополнительным преимуществом скрининга является предоставление лицу, узнавшему о своем статусе инфицирования ВГС, возможности изменить поведение и снизить риск передачи инфекции, например отказавшись от практики общего использования инъекционных принадлежностей несколькими лицами. В рассмотренных исследованиях не оценивались возможные нежелательные исходы, но Группа по разработке руководства 2014 г. признала, что лица с ВГС-инфекцией могут столкнуться со стигматизацией, дискриминацией и риском потери работы и доступа к медицинским услугам. Таким образом, для расширения скрининга на ВГС крайне важно обеспечить добровольность и полную конфиденциальность тестирования. Члены Группы по разработке руководства 2014 г. также выразили обеспокоенность тем, что лица с ВГС-инфекцией, выявленные в результате мер по расширению скрининга в СНСД, могут не получить доступа к помощи и лечению. Несмотря на эти опасения, Группа по разработке руководства 2014 г. пришла к мнению о том, что человек имеет право знать свой статус инфицирования ВГС, а увеличение числа лиц с установленным диагнозом может привести к увеличению спроса на лечение. Группа по разработке руководства 2014 г. вынесла заключение, что ожидаемые преимущества перевешивают нежелательные последствия. В настоящее время эксперты ВОЗ разрабатывают специальное руководство по скринингу и тестированию на гепатит В и С, в котором будут подробно освещены многие актуальные вопросы.

Ценности и предпочтения

В популяциях, где распространенность ВГС-инфекции выше в маргинальных группах (например, ЛУИН), целенаправленное обследование на ВГС, входящее в систему профилактических и лечебных услуг, может привести к сокращению неравенств в отношении здоровья. Группа по разработке руководства 2014 г. пришла к заключению, что скрининг будет приемлем для данной категории лиц, если он будет проводиться без элементов принуждения, с соблюдением конфиденциальности, учетом культурных особенностей других культур, а также с обеспечением последующего доступа к необходимым услугам здравоохранения.

Соображения по поводу ресурсов

Переход от тестирования при появлении симптомов заболевания как основной стратегии для диагностики ВГС к модели, подразумевающей проведение скрининга целевых популяций (групп риска или популяций с высокой распространенностью ВГС), требует привлечения дополнительных ресурсов, в частности для обучения медицинских работников, укомплектования кадрами, обеспечения принадлежностями для взятия крови из вены, проведения консультирования и серологической диагностики. К тому же, положительные результаты серологических исследований на ВГС требуют дополнительного тестирования для подтверждения хронической инфекции (см. раздел 5.2). Для обеспечения высоких стандартов практики необходим мониторинг работы клинических и лабораторных учреждений. Целенаправленное тестирование подразумевает зависимость величины затрат от конкретных условий: например, если ВГС-инфекция распространена в общей популяции, то потребуются значительные усилия для проведения скрининга, которые выльются в существенное повышение расходов. Члены Группы по разработке руководства 2014 г. обратили особое внимание на важность обеспечения доступа к лечению после скрининга. Группа отметила, что необходимым условием благоприятного влияния скрининга на основные исходы (в том числе на качество жизни и смертность) является обеспечение инфраструктуры как для обследования, так и для лечения; поэтому ресурсы, выделяемые на скрининг, должны быть соизмеримы с увеличением средств на лечение.

5.1.4 Практическое осуществление

Для практического осуществления настоящей рекомендации необходимо провести эпидемиологическую оценку характеристик ВГС в конкретной стране или регионе, где планируется расширить тестирование на ВГС. Сложность состоит в том, что во многих странах данные по распространенности ВГС недостаточны или отсутствуют. В странах с высоким уровнем дохода для расширения тестирования на ВГС используются два подхода. Первый подход состоит в установлении групп риска, имеющих показания для скрининга, в то время как при втором подходе, принятом в США, определяются демографические группы по возрастным критериям [127, 128]. Выявление групп риска представляет определенную проблему, так как многие люди не желают признаваться в поведении, которое осуждается обществом, например в употреблении наркотиков.

В обоих случаях для успешного осуществления рекомендации необходимо разработать национальную стратегию в области тестирования на ВГС с конкретными предложениями по реализации. Значительные средства необходимы для закупки тест-систем, обучения медицинских и лабораторных работников, а также для внедрения программы обеспечения качества. Другая задача состоит в том, чтобы всех пациентов с установленным диагнозом направляли на соответствующее лечение. Необходимые мероприятия включают определение показаний к терапии, консультирование по изменению образа жизни, направленное на то, чтобы затормозить

прогрессирование заболевания печени (например, путем уменьшения употребления алкоголя), а также меры, принимаемые для профилактики передачи инфекции.

5.1.5 Особые соображения в отношении лиц с коинфекцией ВИЧ/ВГС

В США и Западной Европе действуют рекомендации, согласно которым всем лицам с ВИЧ-инфекцией следует пройти скрининг на ВГС в момент обращения за медицинской помощью по поводу ВИЧ-инфекции, а лицам с отрицательными результатами теста на ВГС, практикующим поведение, подвергающее их риску ВГС, такое как употребление инъекционных наркотиков, следует проходить скрининг на ВГС ежегодно. ВГС чаще встречается у лиц, живущих с ВИЧ, чем в общей популяции, однако показатели широко варьируют в разных странах.

5.1.6 Вопросы исследований

В целом прямых доказательств того, что тестирование на ВГС оказывает положительное влияние на исходы лечения и ВГС-ассоциированные заболеваемость и смертность, на данный момент недостаточно. Необходимы дальнейшие исследования в этой области, сосредоточенные на изучении исходов мероприятий по тестированию на ВГС в долгосрочной перспективе, особенно в странах с низким уровнем дохода. Требуется также провести оперативные исследования для оценки различных подходов к увеличению доступа и спроса на услуги, относящиеся к проведению скрининга, особенно среди маргинализированных групп населения и в странах с низким уровнем дохода.

5.2 Когда проводить исследование для подтверждения диагноза хронической инфекции ВГС

Действующая рекомендация от 2014 г.

Предлагается проводить анализ на нуклеиновые кислоты (NAT) для выявления рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВГС сразу после получения положительного результата серологического теста на ВГС для постановки диагноза хронической ВГС-инфекции, в дополнение к NAT на РНК ВГС при определении показаний к противовирусной терапии ВГС-инфекции.

Условная рекомендация, крайне низкое качество доказательств

5.2.1 Общие сведения

Примерно у 15–45% людей, инфицированных ВГС, происходит спонтанная элиминация вируса [69, 70, 129, 130]. У таких людей сохраняются положительные результаты теста на антитела к ВГС, хотя они уже избавились от инфекции. Для разграничения лиц с хронической ВГС-инфекцией и тех, у кого произошла элиминация вируса, необходимо провести анализ

нуклеиновых кислот (NAT) с определением РНК ВГС для обнаружения вируса в крови. Таким образом, стандартом диагностики хронической ВГС-инфекции является NAT для определения РНК ВГС у лиц с положительным результатом теста на антитела к ВГС. NAT на РНК ВГС следует проводить перед началом и в процессе терапии для оценки ответа на лечение (131, 132). Группа по разработке руководства 2014 г. сочла необходимым выяснить, дает ли какие-либо преимущества подтверждение хронической ВГС-инфекции методом NAT сразу после положительного результата серологического теста в дополнение к проведению NAT на РНК ВГС перед началом лечения. В 2016 г. ВОЗ планирует выпустить руководство по тестированию на ВГС, в котором будет дана дополнительная информация по этому вопросу, включая значение определения сердцевинного протеина ВГС в качестве альтернативы NAT.

5.2.2 Доказательная база

С целью оценки возможного преимущества проведения NAT на РНК ВГС сразу после положительного результата серологического теста («немедленное тестирование») по сравнению с тестированием для оценки показаний к противовирусной терапии («отсроченное тестирование») был выполнен систематический обзор (веб-приложение 3, 2014 г.). Оценивались следующие исходы: число случаев передачи ВГС, число пациентов, у которых был достигнут УВО, число случаев развития декомпенсированного заболевания печени и ГЦК, качество жизни и смертность.

Была произведена оценка полнотекстовых версий восьми статей (133–140). Ни одно исследование не соответствовало полностью критериям включения, так как все они были неконтролируемыми и в первую очередь предназначались для решения других вопросов исследований; поэтому качество доказательств признали очень низким. Так как цели исследований не совпадали, в них не сообщалось об исходах, определенных в вопросах PICO.

В связи с этим ни одно исследование не подлежало качественной или количественной оценке, а отсутствие релевантных исследований сделало проведение нарративного синтеза и метаанализа невозможным. Чтобы собрать недостающие данные, был проведен расширенный поиск систематических обзоров, комментариев к публикациям и других видов исследований с целью обнаружения актуальных исследований, в которых изучались бы сроки проведения NAT и, в частности, сравнивалось проведение NAT в любые сроки с отсутствием этого анализа. Однако расширение поиска не помогло обнаружить какие-либо ссылки на первичные исследования или систематические обзоры.

После этого был проведен анализ статей с целью поиска не прямых доказательств, относящихся к вопросу исследования. Были обнаружены косвенные доказательства недостаточного использования NAT на РНК ВГС среди лиц, имеющих показания к данному обследованию (136, 138, 139, 141). Rongey и соавторы исследовали когорту ветеранов в США, имевших положительные результаты теста на антитела к ВГС, и обнаружили, что NAT на РНК

ВГС чаще выполняли пациентам с повышенным уровнем аминотрансфераз, с гепатитом, не связанным с ВГС, или с декомпенсированной формой заболевания печени, в то время как пациентам старше 65 лет и ЛУИН тестирование на РНК ВГС назначали гораздо реже [136].

5.2.3 Обоснование рекомендации

Соотношение пользы и вреда

Принимая во внимание отсутствие прямых или косвенных доказательств из систематических обзоров, Группа по разработке руководства 2014 г. обсудила последствия отказа от немедленного проведения NAT на РНК ВГС. Такие последствия включали ошибочное отнесение лиц со спонтанной элиминацией вируса к группе инфицированных ВГС. В результате эти люди могут сталкиваться с проявлениями стигматизации и дискриминации, в частности со сложностями при трудоустройстве и получении медицинских услуг. Установление факта инфицирования ВГС позволяет медицинским работникам начать профилактические мероприятия для защиты как самого инфицированного (например, консультирование по сокращению употребления алкоголя), так и его семьи или окружающих (например, сети ЛУИН), информируя их о методах снижения риска передачи ВГС. Знание статуса инфицирования ВГС дает возможность направить пациента на соответствующее лечение.

Потенциальный вред от обнаружения факта инфицирования ВГС заключается в развитии психологического стресса, обусловленного заражением опасной для жизни инфекцией, особенно в случае недоступности лечения. Несмотря на это, эксперты Группы по разработке руководства 2014 г. пришли к выводу, что польза от немедленного тестирования по сравнению с отсроченным перевешивает потенциальный вред.

Ценности и предпочтения

Немедленное тестирование, по всей вероятности, будет приемлемым для основных заинтересованных сторон. В случаях спонтанной элиминации вируса из организма пациенты смогут убедиться в выздоровлении, а лица с подтвержденным диагнозом хронического ВГС смогут принять необходимые меры для защиты своего здоровья и здоровья других людей.

Соображения по поводу ресурсов

Для проведения NAT на РНК ВГС необходимы существенные затраты. Стоимость тестирования высока: от 30 до 200 долл. США за один тест. К тому же лабораторное оборудование стоит дорого, а для проведения тестов нужен квалифицированный лабораторный персонал. Инфраструктура необходима не только для немедленного NAT, но и для тестирования на вирусную нагрузку (количественное определение РНК ВГС), проводимого для подбора и мониторинга противовирусной терапии, что означает необходимость дополнительных затрат на реагенты и техническое обслуживание, а также на проведение повторного тестирования до начала лечения

и в целом обуславливает дополнительные расходы на осуществление этой рекомендации. Таким образом, несмотря на вероятность увеличения расходов, связанных с более ранним проведением тестирования, Группа по разработке руководства 2014 г. пришла к заключению, что чистая выгода превышает величину дополнительных затрат, и немедленное NAT можно признать целесообразным в тех странах, где уже проводят NAT перед началом лечения.

5.2.4 Практическое осуществление

Группа по разработке руководства 2014 г. обратила особое внимание на то, что тестирование на ВГС должно быть добровольным, результаты теста – конфиденциальными, а обнаружение РНК ВГС в крови должно сопровождаться обязательным направлением пациента на лечение. Для обеспечения точных результатов тестирования необходимо, чтобы работа лабораторий подчинялась требованиям системы обеспечения качества. В связи с возможностью повторного инфицирования ВГС после спонтанной элиминации вируса или успешного лечения, лицам с неопределяемой РНК ВГС, которые по-прежнему находятся в группе риска по инфицированию ВГС (например, ЛУИН), рекомендуется проходить повторное тестирование.

5.2.5 Особые соображения в отношении лиц с коинфекцией ВИЧ/ВГС

У лиц с коинфекцией ВИЧ/ВГС могут встречаться ложноотрицательные результаты серологического теста на ВГС. Частота ложноотрицательных результатов теста на ВГС достигает 6% у ВИЧ-инфицированных лиц, проходящих обследование на антитела к ВГС с использованием тест-систем для иммуноферментного анализа (ИФА) второго поколения (142, 143), но может быть гораздо выше у лиц с выраженной иммуносупрессией на фоне ВИЧ-инфекции и на ранней стадии ВГС-инфекции (144, 145). Выраженная вариабельность количества лимфоцитов CD4 у лиц с ложноотрицательными результатами теста на антитела к ВГС, наблюдавшаяся в различных исследованиях, не позволила установить конкретный пороговый уровень CD4, снижение которого могло бы служить показанием для определения РНК ВГС у всех лиц с отрицательным тестом на антитела к ВГС. Влияние ВИЧ-положительного статуса на обнаружение антител к ВГС рассматривается в руководстве по тестированию на гепатиты В и С, которое в ближайшем будущем выйдет в свет.

5.2.6 Вопросы исследований

Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальных сроков проведения NAT на РНК ВГС с целью сравнения влияния немедленного и отсроченного тестирования на результаты лечения пациентов, в том числе на риск передачи ВГС, заболеваемость, смертность и качество жизни. Кроме того, требуются исследования новых лабораторных методик, способных подтвердить диагноз ВГС-инфекции без необходимости в дорогостоящем лабораторном оборудовании или специально обученном персонале.

6. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ ПОМОЩИ ЛИЦАМ С ВГС-ИНФЕКЦИЕЙ

6.1 Скрининг на употребление алкоголя и консультирование в целях сокращения умеренного и высокого уровней употребления алкоголя

Действующая рекомендация от 2014 г.

Всем лицам с ВГС-инфекцией рекомендуется проводить оценку уровня употребления алкоголя и в случае выявления умеренного и высокого уровня предлагать вмешательство по модификации поведения, направленные на сокращение потребления алкоголя.

Сильная рекомендация, среднее качество доказательств

Примечание: Скрининг-тест для выявления употребления алкоголя, табака и других психоактивных веществ (ASSIST) (146) можно использовать для количественной оценки уровня употребления алкоголя как низкого, среднего или высокого на основе ответов на восемь вопросов скрининга, которые оценивают частоту употребления и наличие проблем, связанных с алкоголем.

6.1.1 Общие сведения

У многих лиц с хронической инфекцией ВГС могут пройти десятилетия с того момента, когда произошло заражение, до развития фиброза и цирроза печени. В течение этого периода у инфицированного человека могут наблюдаться определенные нарушения здоровья (например, развитие ожирения) и формы поведения (например, злоупотребление алкоголем), способные ускорить прогрессирование поражения печени. Группа по разработке руководства 2014 г. рассмотрела различные вмешательства, замедляющие скорость развития поражения печени при ВГС-инфекции, и решила провести оценку мер, направленных на сокращение употребления алкоголя, учитывая высокую распространенность потребления алкоголя, доказанную способность алкоголя ускорять прогрессирование заболевания печени у лиц с ВГС-инфекцией [147] и прогнозируемую эффективность подобной стратегии в этой категории пациентов. Также Группа по разработке руководства 2014 г. обсудила меры по сокращению употребления марихуаны лицами с ВГС-инфекцией, однако данный вопрос не рассматривался в формате систематического обзора из-за нехватки данных и противоречивых сообщений о какой-либо связи марихуаны с прогрессированием заболевания печени [148].

Значительный уровень употребления алкоголя, 210–560 г в неделю (бокал вина или банка пива содержит 10–14 г алкоголя), удваивает риск развития цирроза печени, и даже умеренное употребление алкоголя может

оказывать весьма неблагоприятный эффект (149). Предназначением данного систематического обзора было исследовать эффективность поведенческих вмешательств, направленных на снижение уровней потребления алкоголя среди лиц с ВГС-инфекцией, по таким показателям, как успешность лечения ВГС-инфекции, прогрессирование поражений печени и качество жизни.

Употребление алкоголя среди лиц с ВГС-инфекцией варьирует в значительных пределах в различных географических регионах и группах риска. Во многих странах отсутствуют опубликованные данные по уровням распространенности употребления алкоголя в данной группе населения. В некоторых странах, таких как Египет и Саудовская Аравия, отмечены крайне низкие или практически нулевые уровни употребления алкоголя среди лиц с ВГС-инфекцией (149, 150). В других странах отмечаются сравнительно более высокие уровни, особенно среди ЛУИН и лиц, содержащихся в местах лишения свободы. В Китае, в одном из обследованных регионов большинство ЛУИН до начала инъекционного применения наркотиков регулярно употребляли алкоголь (151). В одном исследовании, проведенном в России, частота умеренного и высокого употребления алкоголя среди ЛУИН составила 26–30% (152). В Бразилии высокий уровень потребления алкоголя был зарегистрирован среди несовершеннолетних правонарушителей с хронической ВГС-инфекцией (153), а в исследовании с участием заключенных в Нигерии частота употребления алкоголя среди лиц с ВГС составила 59% (154). Уровень употребления алкоголя также был высоким в других группах лиц с ВГС-инфекцией: 37% мужчин и 9% женщин из числа коммерческих доноров плазмы, инфицированных ВГС, в городе Гуань, Китай, ежедневно употребляли свыше 40 г алкоголя (155). Исходя из этих цифр, Группа по разработке руководства 2014 г. пришла к заключению, что даже в странах, где потребление спиртных напитков невелико среди населения в целом, консультации, направленные на сокращение употребления алкоголя, вероятно могут оказывать полезный эффект.

6.1.2 Доказательная база

Был проведен систематический обзор исследований, посвященных эффективности кратких поведенческих вмешательств, направленных на сокращение употребления алкоголя среди лиц с ВГС-инфекцией, по сравнению с отсутствием таких поведенческих вмешательств для данной категории лиц. Учитываемые параметры включали сокращение или прекращение употребления алкоголя, УВО, фиброз печени, декомпенсированный цирроз печени, ГЦК, качество жизни и смертность (веб-приложение 3, 2014 г.).

Было найдено пять исследований, соответствовавших критериям РИСО для проведения оценки; два РКИ (156, 157) и три когортных исследования (158–160). В этих работах была проведена оценка различных вмешательств и применены различные критерии измерения уровня употребления алкоголя. Оцениваемые мероприятия включали четыре занятия по мотивационно-стимулирующей терапии, шесть двухчасовых групповых

консультаций, курс комплексного консультирования по сокращению потребления алкоголя и здоровому образу жизни продолжительностью 24 недели, а также два исследования с одной небольшой консультацией. Эти исследования в определенной степени продемонстрировали, что среди людей с хронической ВГС-инфекцией, которые употребляют алкоголь в умеренных и высоких дозах, вышеуказанные вмешательства могут снижать уровень потребления алкоголя. Однако качество фактических данных было оценено как среднее из-за существенной неоднородности экспериментальных и контрольных групп, а также критериев оценки уровня употребления алкоголя, использованных в этих исследованиях.

Проведены и другие исследования, оценивающие краткие консультации по сокращению употребления алкоголя среди лиц, не инфицированных ВГС. В одном из Кокрановских обзоров (Kaner et al., 161) было обнаружено, что у 5860 лиц, злоупотребляющих алкоголем и подверженных алкогольной зависимости, за которыми проводилось наблюдение в 22 исследованиях, скрининг на ВГС с последующим кратким вмешательством (по сравнению с отсутствием вмешательства) позволил значительно снизить средний еженедельный уровень употребления алкоголя с 313 до 38 г в неделю. Klímas с соавторами (162) оценивали эффективность психосоциальных вмешательств для лиц, злоупотребляющих алкоголем, которые параллельно с этим использовали запрещенные наркотики. В четырех исследованиях с 594 участниками было обнаружено, что мероприятия, направленные на модификацию поведения лиц, злоупотребляющих алкоголем, привели к значительному сокращению потребления алкоголя за 3 месяца (ОР 0,32) и 9 месяцев (ОР 0,16) по сравнению с обычным лечением. Качество фактических данных в целом было оценено как среднее по причине вариабельности типов вмешательств. Хотя эти исследования проводились у лиц без хронической ВГС-инфекции, Группа по разработке руководства 2014 г. пришла к заключению, что продемонстрированные преимущества будут справедливы и в отношении лиц с ВГС-инфекцией. Одним из ограничений было то, что большинство исследований, включенных в эти обзоры, было из Северной Америки и Европы. Таким образом, не определено, насколько они обобщаемы для использования в других регионах мира.

6.1.3 Обоснование рекомендации

Группа по разработке руководства 2014 г. в итоге пришла к выводу о наличии доказательств среднего качества о связи мероприятий по сокращению употребления алкоголя со снижением потребления алкоголя у лиц с хронической ВГС-инфекцией, принимающих алкоголь в умеренных и высоких дозах. Несмотря на отсутствие данных о том, влияют ли вмешательства по сокращению потребления алкоголя на более долгосрочные значимые исходы лечения, включая ответ на лечение, заболеваемость, смертность и качество жизни, Группа пришла к мнению, что эти показатели с высокой вероятностью можно улучшить. Группа по разработке руководств 2014 г. также сочла, что такое вмешательство будет приемлемым для ключевых заинтересованных сторон.

Соотношение пользы и вреда

Качество доказательств в пользу мероприятий по сокращению потребления алкоголя было расценено как среднее, а вероятность нежелательных эффектов – как минимальная. Однако значимость этой рекомендации определяется спецификой каждой страны, и существует вероятность, что страны с низким уровнем потребления алкоголя не сочтут целесообразным вкладывать столько же времени и ресурсов в проведение мероприятий по снижению потребления алкоголя, как другие страны.

Ценности и предпочтения

Было выражено мнение, что вмешательства, применяемые в контексте оценки состояния печени, будут приемлемы для лиц с ВГС-инфекцией при условии поддержания конфиденциальности. Что касается вопросов социальной справедливости, члены Группы разработки руководства 2014 г. сочли, что употребление алкоголя не должно служить противопоказанием для проведения лечения против ВГС.

Соображения по поводу ресурсов

Основные расходы на проведение краткого противоалкогольного консультативного вмешательства, по мнению Группы, относились к обучению клинических работников и консультантов, и требовалось дополнительное время для собственно проведения консультаций. Тем не менее Группа сочла, что проведение кратких (5–10 минут) противоалкогольных консультаций вряд ли вызовет существенный рост расходов и, по всей видимости, в большинстве случаев является практически реализуемым при оказании различных видов медицинской помощи.

6.1.4 Практическое осуществление

Важным вопросом в проведении краткого противоалкогольного вмешательства является отбор применяемого подхода. Группа по разработке руководства 2014 г. предложила использовать при планировании вмешательств по скринингу и сокращению потребления алкоголя разработанный ВОЗ (146) пакет ASSIST (скрининг-тест по выявлению употребления алкоголя, табака и других психоактивных веществ), поскольку он основан на доказательствах, содержит стандартизированный подход и предназначен для использования на уровне первичной медико-санитарной помощи. Пакет ASSIST включает инструменты для проведения оценки уровня потребления алкоголя и других психоактивных веществ, а также инструкции по проведению краткого консультирования.

Элементы подхода ASSIST приведены в таблице 6.1 и включают использование вопросника, касающегося употребления алкоголя и других веществ, классификацию уровня потребления алкоголя и, при необходимости, консультирование по сокращению употребления алкоголя или направление к специалисту.

ТАБЛИЦА 6.1 ASSIST – скрининг-тест по выявлению употребления алкоголя, табака и других психоактивных веществ (Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test) (146)

Набор ASSIST был разработан в ответ на глобальное бремя для общественного здравоохранения, связанное с употреблением психоактивных веществ. Он предназначен для использования в условиях первичной медико-санитарной помощи для оценки уровней зависимости и выявления применения вредных веществ среди лиц, не страдающих зависимостью. Подход ASSIST предназначен для эффективного использования в условиях различных культур.

Элементы этого набора описаны в трех руководствах:

1. *The ASSIST screening test: a manual for use in primary care*
2. *The ASSIST-linked brief intervention for hazardous and harmful substance use: a manual for use in primary care*
3. *Self-help strategies for cutting down or stopping substance use: a guide*

Подход ASSIST включает следующие элементы:

- вопросник для скрининга, ответы на который занимают 5–10 минут и который можно использовать в условиях первичной медико-санитарной помощи;
- определение баллов риска на основе вопросника, который позволяет присвоить пациенту категорию соответствующего риска. Категории определяют тип вмешательства следующим образом:
 - более низкий риск означает отсутствие необходимости для лечения;
 - умеренный риск является показанием для краткой консультации;
 - высокий риск является показанием для направления к специалисту для обследования и лечения.

Пособие по кратким вмешательствам помогает медицинским работникам в проведении простого краткого вмешательства для пациентов, подверженных риску.

Пособие для самопомощи – это ресурс для пациента в помощь для изменения своего поведения в отношении употребления психоактивных веществ.

Более полное описание подхода ASSIST дано в руководстве Программы действий ВОЗ по ликвидации пробелов в области охраны психического здоровья (mhGAP), которое содержит рекомендации по оказанию помощи при психических и неврологических расстройствах, а также при нарушениях, обусловленных употреблением психоактивных средств, в неспециализированных медицинских учреждениях в СНСД (163).

6.1.5 Вопросы исследований

Для всесторонней оценки влияния краткосрочных поведенческих вмешательств, таких как ASSIST, на другие исходы, в том числе заболеваемость, смертность и качество жизни, особенно в разных географических условиях, необходимо проводить дополнительные исследования. Измерение уровня потребления алкоголя – это сложная задача, и в различных исследованиях используются различные инструменты, что затрудняет проведение сравнений и обобщение фактических данных. При последующих

исследованиях для измерения уровня потребления алкоголя необходимо по мере возможности использовать валидированные и стандартизированные инструменты. Требуются оперативные исследования для оценки подходов, интегрирующих скрининг на алкоголизм и консультирование в различных географических условиях.

6.2 Оценка степени фиброза и цирроза печени

Действующая рекомендация от 2014 г.

В условиях ограниченных ресурсов для оценки фиброза печени предлагается использовать индекс соотношения аминотрансферазы/тромбоциты (APRI) или FIB-4, а не другие неинвазивные тесты, такие как эластография или FibroTest, которые требуют большего объема ресурсов.

Условная рекомендация, низкое качество доказательств

Примечание: Данная рекомендация сформулирована на основе предположения, что проведение биопсии печени невозможно. FibroScan[®], обладающий большей точностью по сравнению с APRI и FIB-4, является предпочтительным методом при наличии соответствующего оборудования и отсутствии препятствий, связанных со стоимостью исследования.

6.2.1 Общие сведения

Определение степени фиброза печени – это важный шаг в клиническом ведении лиц с ВГС-инфекцией. Лечение показано всем инфицированным лицам, однако, как описано в разделе 10.1, пациенты с циррозом печени должны получать его в первую очередь, поскольку они подвержены повышенному риску развития ГЦК и смертельного исхода в результате печеночной недостаточности. Кроме того, от наличия или отсутствия цирроза печени может зависеть отбор схем лечения. Поэтому Группа по разработке руководства 2014 г. сочла важным определить низкозатратные эффективные методы оценки степени фиброза печени, которые можно было бы легко применять в странах СНСД.

Биопсия печени считается «золотым стандартом» определения стадии заболевания печени и оценки степени фиброза, но в условиях ограниченных ресурсов этот метод не получил широкого распространения из-за высокой стоимости, инвазивности, дискомфорта для пациента, риска осложнений и ошибок при получении образца; кроме того, для интерпретации патоморфологических результатов требуется опытный персонал. Разработан ряд систем балльной оценки результатов биопсии печени, из которых особенно широко используется система METAVIR (табл. 6.2).

В настоящее время имеются разнообразные неинвазивные тесты на фиброз печени, основанные на анализе крови и визуальных методах обследования печени, которые могут быть более подходящими для СНСД

ТАБЛИЦА 6.2 Шкала METAVIR для оценки результатов биопсии печени (164)

Стадия по шкале METAVIR	F0	F1	F2	F3	F4
Определение	Фиброз отсутствует	Портальный фиброз без образования септ	Портальный фиброз с септами	Многочисленные септы без цирроза	Цирроз

ТАБЛИЦА 6.3 Отдельные неинвазивные тесты для оценки стадии фиброза печени (75, 164–169)

Исследование	Параметры	Необходимые условия	Стоимость
APRI	АСТ, тромбоциты	Простые сывороточные и гематологические исследования	+
FIB-4	Возраст, АСТ, АЛТ, тромбоциты	Простые сывороточные и гематологические исследования	+
FibroTest	gGT, гаптоглобин, билирубин, А1-аполипопротеин, альфа-2-макроглобулин	Специализированные тесты. Исследование в назначенных лабораториях	++
FibroScan®	Транзиентная эластография	Специальное оборудование	+++

АЛТ – аланинаминотрансфераза; APRI – индекс отношения уровня АСТ к числу тромбоцитов;
 АСТ – аспаратаминотрансфераза; ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза

РИСУНОК 6.1 Расчет показателей APRI и FIB-4

$$\text{APRI} = [(\text{АСТ (МЕ/л)} / \text{АСТ_ВГН(МЕ/л)}) \times 100] / \text{число тромбоцитов (10}^9\text{/л)}$$

$$\text{FIB-4} = \text{возраст (число лет)} \times \text{АСТ (МЕ/л)} / \text{число тромбоцитов (10}^9\text{/л)} \times [\text{АЛТ (МЕ/л)}]^{1/2}$$

АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; МЕ – международная единица;
 ВГН – верхняя граница нормы

(табл. 6.3). К ним относятся сывороточные тесты, такие как индекс соотношения аминотрансферазы и тромбоцитов (APRI), показатели FIB-4, которые измеряют не прямые маркеры фиброза, такие как АЛТ, аспаратаминотрансфераза (АСТ) и число тромбоцитов (рис. 6.1) – тесты, которые имеются во всех учреждениях, где проводится лечение пациентов с ВГС-инфекцией. Другие сывороточные тесты, например FibroTest, измеряют прямые маркеры фиброза, такие как гаптоглобин. Эти тесты запатентованы, и их следует использовать в лабораториях, отвечающих определенным стандартам качества, поэтому они дороже и менее доступны. Кроме того, не все из этих тестов позволяют распознавать все стадии фиброза или цирроза печени. Например, FIB-4 был оценен только в условиях диагностики значительной выраженности фиброза (стадия METAVIR \geq F2), в то время как APRI был валидирован для диагноза как

выраженного фиброза, так и цирроза печени. В более недавний период были разработаны новые технологии, которые основаны на ультразвуковых методах и позволяют определять степень фиброза и цирроза путем установления степени плотности печеночных тканей. Из них чаще всего оценивали применение транзиентной эластографии, выполненной аппаратом FibroScan® (Echosens, Париж). К факторам, препятствующим применению транзиентной эластографии, относятся следующие: высокая стоимость оборудования, необходимость проведения планового проведения повторной калибровки и наличия обученных операторов, а также отсутствие широко подтвержденных пороговых значений для конкретных стадий фиброза.

6.2.2 Доказательная база

Вопрос PICO для этой рекомендации был основан на двух допущениях. Первое – что биопсию печени будет невозможно делать по вышеизложенным причинам, и второе – что во всех учреждениях имеется доступ к лабораторным тестам, необходимым для расчета параметров APRI и FIB-4. Таким образом, результаты систематических обзоров были проанализированы для оценки полезности более сложных и дорогостоящих тестов (например, таких как FibroTest или FibroScan®) в сравнении с APRI и FIB-4 (веб-приложение 3, 2014 г.). Был проведен систематический обзор для оценки диагностической точности неинвазивных тестов для определения уровней фиброза печени среди взрослых пациентов с хронической ВГС-инфекцией. Систематический обзор включил полнотекстовые статьи и рефераты без языковых ограничений, в которых (i) оценивались неинвазивные тесты для определения стадии фиброза печени с использованием биопсии печени в качестве справочного стандарта; (ii) предоставлялись сведения о необходимых данных для расчета истинно положительных, ложноположительных, истинно отрицательных и ложноотрицательных диагностических результатов неинвазивных тестов на основе определенного порогового значения теста; (iii) интервал времени между проведением биопсии печени и индексным тестом не превышал 6 месяцев. Для синтеза и анализа данных гистологические баллы, используемые в отдельных исследованиях, были конвертированы в систему стадий METAVIR. Значительный фиброз (стадия METAVIR \geq F2) и цирроз печени (F4) были использованы в качестве показателей исхода. В целом качество доказательств оценивалось как низкое из-за потенциальных систематических ошибок, связанных с отсутствием заранее установленных пороговых значений тестов для определения конкретных стадий фиброза, а также вследствие низкого или неустановленного качества образцов, получаемых при биопсии печени. Суммарные данные по чувствительности и специфичности и соответствующие доверительные интервалы приведены в веб-приложении 3, 2014 г.

Неинвазивные тесты дают численные результаты, в то время как патоморфологическая стадийность показателей биопсии печени дает описательные полуколичественные категории. Для неинвазивных тестов существуют пороги, которые коррелируют с конкретными патоморфологическими стадиями, и в случае APRI и FIB-4 эти пороги были проверены. Поскольку

использование одного порога при определении конкретных стадий фиброза печени является причиной неудовлетворительной чувствительности и специфичности, в тестах APRI и FIB-4 используются два пороговых значения: верхний порог с высокой специфичностью (то есть меньше ложноположительных результатов) и нижний порог с высокой чувствительностью (то есть меньше ложноотрицательных результатов). Стратегия определения стадий, основанная на комбинации этих двух значений, использует низкие пороги для исключения конкретной стадии фиброза и высокие пороги для подтверждения того, что у пациента имеется фиброз печени в стадии выше или соответствующий определенной стадии (например, \geq F2). Однако у некоторых пациентов результаты теста попадут в промежуточный диапазон (то есть оценка будет находиться между нижним и верхним порогами), и таким пациентам потребуется повторное тестирование или использование иной методики. При транзиторной эластографии используется единичный порог, однако нет универсально установленных и проверенных порогов для конкретных стадий фиброза печени. Поэтому регистрируемые показатели чувствительности и специфичности FibroScan[®], вероятно, переоценены.

ТАБЛИЦА 6.4 Верхние и нижние пороговые значения для выявления выраженного фиброза и цирроза печени

	APRI (нижнее пороговое значение)	APRI (верхнее пороговое значение)	FIB-4 (нижнее пороговое значение)	FIB-4 (верхнее пороговое значение)	Транзиторная эластография (FibroScan [®])
Выраженный фиброз (METAVIR \geq F2)	0,5	1,5	1,45	3,25	78,58,5 кПа
Цирроз (METAVIR F4)	1,0	2,0	-	-	11–14 кПа

APRI – индекс отношения уровня аспартатаминотрансферазы к числу тромбоцитов; кПа – килопаскаль

ТАБЛИЦА 6.5 Сводные данные по чувствительности и специфичности тестов APRI, FIB-4 и FibroScan[®] для выявления развернутых стадий фиброза и цирроза печени (все значения – проценты)

		APRI (нижнее пороговое значение)	APRI (верхнее пороговое значение)	FIB-4 (нижнее пороговое значение)	FIB-4 (верхнее пороговое значение)	Транзиторная эластография
Выраженный фиброз (METAVIR \geq F2)	Чувствительность (95% ДИ)	82 (77–86)	39 (32–47)	89 (79–95)	59 (43–73)	79 (74–84)
	Специфичность (95% ДИ)	57 (49–65)	92 (89–94)	42 (25–61)	74 (56–87)	83 (77–88)
Цирроз (METAVIR F4)	Чувствительность (95% ДИ)	77 (73–81)	48 (41–56)	-	-	89 (84–92)
	Специфичность (95% ДИ)	78 (74–81)	94 (91–95)	-	-	91 (89–93)

APRI – индекс отношения уровня аспартатаминотрансферазы к числу тромбоцитов

Установленные высокие и низкие пороговые значения тестов APRI и FIB-4, а также ряд наиболее часто регистрируемых порогов FibroScan® для диагностики стадий фиброза \geq F2 и цирроза печени представлены в таблице 6.4. Суммарные показатели чувствительности и специфичности этих тестов и FibroScan для выявления значительного фиброза (\geq F2) и цирроза печени (стадия F4) приведены в таблице 6.5.

Установив чувствительность и специфичность неинвазивных тестов в сравнении с биопсией печени в качестве референс-теста (табл. 6.5), Группа по разработке руководства 2014 г. рассмотрела сравнительные показатели эффективности неинвазивных тестов. Для этого анализа были отобраны тесты APRI и FibroScan® в целях иллюстрирования клинических пороговых значений, поскольку с помощью этих тестов можно выявлять пороговые значения как для F2, так и для F4 (например, F0–1 в сравнении с F2–4 и F0–3 в сравнении с F4).

Была оценена стратегия, использующая комбинацию высоких и низких пороговых значений. При использовании этой стратегии пациенты со значениями выше пороговой величины APRI будут приоритизированы для назначения лечения, поскольку для них будет характерна высокая вероятность (94%) наличия цирроза печени на стадии F4. Для пациентов с показателем APRI ниже порогового значения лечение можно отложить, поскольку вероятность наличия у них выраженного фиброза печени (F2 и выше) низка (18%), и поэтому им показаны периодическое подтверждение диагноза и повторное обследование. Для пациентов со значениями APRI в интервале между высокими и низкими пороговыми величинами можно либо проводить повторное тестирование через каждые один-два года, либо, если позволяют ресурсы, начинать лечение.

Были также рассмотрены некоторые недостатки. Прежде всего, балльная система APRI, возможно, менее надежна для лиц с ВИЧ-инфекцией вследствие возможности наличия тромбоцитопении, связанной, скорее, с ВИЧ-инфекцией, а не с циррозом печени. Однако тромбоцитопения, обусловленная ВИЧ-инфекцией, приводит к более высоким баллам APRI и, таким образом, к более раннему лечению. Несмотря на то что этот вопрос не был рассмотрен при настоящем анализе, метаанализ показал, что диагностическая точность APRI незначительно различается у пациентов с изолированной ВИЧ-инфекцией и с коинфекцией ВГС/ВИЧ (170). Теоретически тест FIB-4 тоже может находиться под влиянием тромбоцитопении, однако эта система балльной оценки была вначале применена среди пациентов с ВИЧ-инфекцией и зарекомендовала себя хорошо (171). Значения транзитной эластографии могут быть искусственно завышены в результате воздействия ряда факторов, включая острые воспаления печени, застойные явления в печени (например, при сердечной недостаточности), недавний прием пищи, амилоидоз и холестаза. Более того, дефицит проверенных пороговых значений для диагноза конкретных стадий фиброза может мешать интерпретации результатов тестирования.

6.2.3 Обоснование рекомендации

По выводам Группы по разработке руководства 2014 г. использование неинвазивного мониторинга является предпочтительным методом по сравнению с инвазивным тестированием, особенно в СНСД, поскольку биопсия печени – дорогостоящее вмешательство и инвазивные процедуры вызывают дискомфорт пациента, небольшой риск тяжелого кровотечения и требуют специализированного гистологического обследования для точного определения стадии. На основе результатов вышеописанного систематического обзора Группа сочла, что APRI, FIB-4 и транзитная эластография являются наиболее полезными тестами для определения стадии хронического поражения печени. Преимущество APRI по сравнению с FIB-4 заключается в том, что этот тест проверен на предмет диагностики фиброза F4 и поэтому полезен для выявления лиц, подверженных наибольшему риску заболеваемости, которые поэтому могут быть приоритизированы для лечения. Было также рекомендовано для лиц с отрицательными результатами на предмет значительного фиброза и/или цирроза печени периодически проводить повторное тестирование и назначать лечение при повышении показателей APRI или FIB-4.

Соотношение пользы и вреда

Основные нежелательные последствия от использования данной рекомендации могут быть связаны с принятием клинических решений на основе либо ложноположительных, либо ложноотрицательных результатов тестов APRI или FIB-4. Ложноположительный результат теста приведет к тому, что пациента будут лечить раньше, чем необходимо, что приведет к повышенному риску вредных эффектов в результате побочных действий лекарств и также необоснованно повысит расходование ресурсов. Ложноотрицательный результат означает, что человеку, которому необходимо лечение, оно не будет предоставлено, что приведет к возможности развития цирроза печени или ГЦК, что можно было бы потенциально предотвратить путем проведения лечения против ВГС. Несмотря на это, потенциальный рост доступности лечения в результате расширения доступа к недорогостоящим неинвазивным мерам мониторинга и сокращению риска побочных явлений, связанных с биопсией печени, по-видимому, перевешивает потенциальный вред от ложноположительных и ложноотрицательных результатов тестирования.

Ценности и предпочтения

Выполнение тестов APRI и FIB-4 требует только взятия крови из вены. Ввиду этого Группа по разработке руководства 2014 г. сочла, что такие тесты будут приемлемы для пациентов. Аналогичным образом транзитная эластография является неинвазивным исследованием и поэтому также, возможно, будет приемлемой.

Соображения по поводу ресурсов

Более низкая стоимость сывороточных неинвазивных тестов являлась наиболее важным фактором в обосновании рекомендации. Исследования крови, которые необходимы для расчета показателей APRI и FIB-4, не являются дорогостоящими и были бы доступны в медицинских учреждениях, предоставляющих лечение по поводу ВГС-инфекции, поскольку они также необходимы для мониторинга состояния пациентов до и после начала лечения. В противоположность этому стоимость приобретения, эксплуатации и использования приборов для транзитной эластографии, таких как FibroScan[®], весьма высока. Стоимость стационарного аппарата составляет 100 000 долл. США, стоимость переносной версии – 30 000 долл. США. Ежегодные эксплуатационные расходы составляют 4700 долл. США. По этим причинам в большинстве СНСД применение транзитной эластографии оценивается как практически неосуществимое.

6.2.4 Соображения относительно реализации

Расчет индекса APRI производится достаточно просто, поскольку он основан на тестах, которые имеются в большинстве медицинских учреждений. Оценка результатов более трудна, поскольку необходимо оценивать два пороговых значения. Однако вышеуказанная стратегия дает подход, который должен быть практически осуществимым и позволит клиническим работникам принимать решение о показаниях к лечению. Все лица с выраженным фиброзом и циррозом печени (стадии F3, F4 METAVIR) подвержены наиболее высокому риску смерти от осложнений ВГС-инфекции, и им следует в первую очередь назначать лечение. Если ресурсы позволяют, следует рассматривать возможность проведения лечения и для лиц с менее развернутыми стадиями цирроза.

7. РЕКОМЕНДАЦИИ В ОТНОШЕНИИ ЛЕЧЕНИЯ

7.1 Оценка показаний к лечению ВГС-инфекции

Действующая рекомендация от 2014 г.

Оценку показаний к противовирусному лечению рекомендуется проводить у всех взрослых и детей с хронической ВГС-инфекцией, в том числе у людей, употребляющих инъекционные наркотики.

Сильная рекомендация, среднее качество доказательств

7.1.1 Общие сведения

За последние два десятилетия отмечается устойчивый рост показателей успешного лечения ВГС-инфекции, определяемых как достижение УВО. Эффективность самых первых методов лечения ВГС-инфекции с использованием стандартного интерферона составляла от 30 до 60% (по частоте УВО) в зависимости от генотипа. Появление пегилированного интерферона обеспечило формирование УВО в 40–70% случаев, а недавнее введение в практику ПППД позволило повысить частоту достижения УВО у пациентов с вирусным генотипом 1 с 40% до более чем 90%. Однако, несмотря на достигнутый прогресс, в СНСД лечение по поводу ВГС-инфекции назначается крайне редко. Для этого существует множество причин: высокая стоимость противовирусного лечения, необходимость дорогостоящего лабораторного оборудования и тестов для оценки показаний к лечению и ответа на терапию, а также дефицит квалифицированных кадров, обученных методам лечения ВГС-инфекции. Схемы лечения на основе пегилированного интерферона и рибавирина также характеризуются высокой частотой развития нежелательных явлений, которые могут ухудшать состояние пациента и даже угрожать жизни. Поэтому Группа по разработке руководства 2014 г. сочла важным провести оценку соответствующих фактических данных о соотношении пользы и вреда назначения лечения ВГС-инфекции в сравнении с отсутствием противовирусной терапии.

7.1.2 Доказательная база

Был проведен систематический обзор для определения полезности лечения ВГС-инфекции в сравнении с отсутствием лечения у взрослых и детей. Для оценки результатов вмешательства использовали следующие критерии: частота достижения УВО; частота развития декомпенсированной формы поражения печени; ГЦК; смертность, обусловленная

заболеваниями печени, и общая смертность; частота прекращения лечения в связи с развитием нежелательных явлений, вызванных проводимой терапией; качество жизни (веб-приложение 3, 2014 г.).

Заключительный синтез данных проводили на основании 14 систематических обзоров. В шести обзорах оценивали эффективность лечения интерфероном по сравнению с плацебо *(172–177)*, в других шести описаны сводные данные по оценке эффективности применения различных видов интерферона (стандартного или пегилированного) по сравнению с плацебо *(178–183)*. Исследования по сравнению схем терапии на основе ПППД с плацебо в тот период не проводились, так как стандартом лечения ВГС-инфекции на момент введения в клиническую практику ПППД считалось применение пегилированного интерферона и рибавирина. Еще в одном обзоре оценивали монотерапию рибавирином по сравнению с плацебо *(184)*. Все систематические обзоры, посвященные сравнению терапии интерфероном, пегилированным интерфероном или рибавирином с плацебо, включали РКИ, в которых использовали надлежащие методы метаанализа, а степень косвенности доказательств или неточности данных не была настолько значимой, чтобы повлиять на результаты исследований, что обеспечивало высокое качество доказательств согласно критериям системы GRADE.

Систематические обзоры с целью оценки эффективности терапии различными видами интерферона (обычным или пегилированным) в сочетании с рибавирином по сравнению с плацебо продемонстрировали явные преимущества назначения лечения для достижения УВО. Данные о влиянии терапии пегилированным интерфероном/рибавирином на частоту развития ГЦК, уровень смертности от заболеваний печени и общей смертности были противоречивыми или статистически незначимыми. В одном из исследований было показано отсутствие значимого положительного эффекта применения рибавирина в отношении частоты достижения УВО, сокращения смертности от всех причин или улучшения качества жизни, по сравнению с плацебо *(184)*.

Согласно результатам систематических обзоров, к наиболее распространенным нежелательным явлениям противовирусной терапии относились развитие гриппоподобного синдрома, депрессии на фоне приема интерферона и анемии при лечении рибавирином. В одном из исследований с участием пациентов, проходящих обследование для определения показаний к трансплантации печени, частота прекращения лечения приближалась к 20% по сравнению с 0% у пациентов, получавших плацебо *(179)*.

В систематическом обзоре с включением четырех РКИ и 31 нерандомизированного исследования по оценке показателей вирусологического ответа и побочных эффектов противовирусной терапии у детей были продемонстрированы сходные показатели эффективности схем терапии на основе интерферона у детей и взрослых *(174)*. Общая частота достижения УВО при применении пегилированного интерферона и рибавирина

у детей составила 30–100%, что сопоставимо с уровнями УВО, наблюдаемыми у взрослых. Основными побочными эффектами терапии были гриппоподобные расстройства и нейтропения. Оценить целесообразность прекращения терапии при снижении вирусной нагрузки РНК ВГС менее чем на 2 log к 12-й неделе лечения или эффективность сокращения длительности лечения до 24 недель у детей с генотипами 2 и 3 ВГС не представлялось возможным в связи с недостаточностью данных.

В исследованиях с участием пациентов с коинфекцией ВИЧ было отмечено увеличение частоты прекращения лечения и развития гриппоподобных симптомов на фоне противовирусной терапии по сравнению с плацебо (на 110 и 830 случаев на 1000 человек больше, соответственно). Исследования, в которых были продемонстрированы преимущества лечения пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, описаны в разделе 9.2.

Так как ЛУИН исключены из большинства клинических испытаний, о пользе лечения в этой категории пациентов можно судить только по данным наблюдательных исследований. В систематическом обзоре, проведенном с целью оценки исходов лечения среди ЛУИН (учитывалось употребление наркотических веществ как в прошлом, так и во время исследования), из которых около половины продолжали употреблять инъекционные наркотики, частота достижения УВО составила 56% (37% для генотипов 1 и 4 и 67% для генотипов 2 и 3), частота прекращения лечения равнялась 22%, и отмечался высокий уровень приверженности терапии. Полученные результаты были сопоставимы с аналогичными показателями, наблюдавшимися у пациентов, не употребляющих наркотические вещества. (185). Кроме того, Группа по разработке руководства 2014 г. рассмотрела результаты экономического моделирования с целью оценки экономической эффективности лечения ВГС-инфекции у ЛУИН. Стратегия назначения лечения в этой группе была признана экономически эффективной при применении в различных условиях. Дополнительная польза от лечения ЛУИН заключается в том, что лечение ВГС-инфекции способствует профилактике дальнейшей передачи ВГС и позволяет уменьшить распространенность ВГС в данной популяции (186, 187).

7.1.3 Обоснование рекомендаций

Соотношение пользы и вреда

Терапия на основе интерферона, вне зависимости от того, какой используется вид интерферона – стандартный или пегилированный, увеличивает вероятность достижения УВО. Хотя в рассмотренных исследованиях и не было показано, что достижение УВО улучшает выживаемость или качество жизни, такую связь обнаружили в исследованиях с более длительным периодом наблюдения (188). Накоплены данные, в основном по результатам наблюдательных исследований, подтверждающие эффективность лечения ВГС-инфекции у ЛУИН, в том числе у тех, кто продолжает употреблять наркотики во время лечения. Лечение ВГС-инфекции эффективно и в случае коинфекции ВИЧ.

Интерферонсодержащие схемы лечения ВГС-инфекции сопровождаются высоким риском развития нежелательных явлений, при этом многие пациенты вынуждены прекращать лечение вследствие возникновения неблагоприятных реакций. Наиболее значителен риск развития депрессии, тяжелой инфекции и анемии. Кроме того, типичной побочной реакцией при использовании схем терапии на основе интерферона является развитие гриппоподобного синдрома. К дополнительным неблагоприятным эффектам отнесли финансовое бремя, которое ложится на пациентов в связи с необходимостью оплачивать длительное дорогостоящее лечение. Несмотря на вышесказанное, ввиду высокой заболеваемости и смертности, обусловленных отсутствием лечения ВГС-инфекции, Группа по разработке руководства 2014 г. пришла к заключению, что польза от лечения явно превышает потенциальный вред. Группа посчитала, что риск неблагоприятных эффектов снизится при внедрении новых ПППД, которые применяются более короткими курсами и имеют более благоприятные профили безопасности.

Ценности и предпочтения

Многие пациенты, имеющие показания к лечению ВГС-инфекции, не склонны начинать терапию из-за опасений, что прием препаратов, особенно пегилированного интерферона, спровоцирует развитие нежелательных явлений. Появление более безопасных и удобных в применении препаратов должно стимулировать желание пациентов пройти лечение.

Соображения по поводу ресурсов

Лечение ВГС-инфекции относится к дорогостоящим видам терапии. Стоимость курса терапии пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином для одного пациента составляет от 2000 до 28 000 долларов США (189). Такой широкий диапазон цен объясняется тем, что в ряде стран удалось добиться снижения стоимости препаратов благодаря договоренности с производителями. Для лечения ВГС-инфекции нужна определенная клиническая и лабораторная инфраструктура, необходимая для наблюдения за пациентами и мониторинга в ходе терапии; поэтому предоставление лечения является непростой задачей. Ряд стран со средним уровнем дохода успешно расширили масштабы лечения пациентов с ВГС-инфекцией. Особенно впечатляет пример Египта, где, по состоянию на март 2016 г., лечением обеспечены свыше 300 000 лиц, живущих с ВГС-инфекцией. Лечение ВГС-инфекции предоставляется и в ряде других СНСД, таких как Бразилия, Индия, Китай и Пакистан. Экономический анализ данных, полученных из Египта, показал, что лечение пациентов с более поздними стадиями болезни (стадии F3–F4 по шкале METAVIR) более эффективно, чем проведение вмешательства на начальных стадиях фиброза печени (190). Экономическая оценка также подтвердила рентабельность лечения ВГС-инфекции у ЛУИН, которое в некоторых ситуациях может быть даже более экономически эффективным, чем лечение людей, не подвергающихся риску повторного инфицирования, так как в первом случае лечение способствует профилактике дальнейшего распространения ВГС-инфекции. Эти

прогностические модели также показывают, что расширение масштабов противовирусного лечения играет решающую роль в снижении распространенности ВГС-инфекции у ЛУИН (186, 187, 191, 192). Данный вопрос более детально обсуждается в разделе 9.1.

7.1.4 Вопросы исследований

Для оценки различных моделей оказания помощи необходимо проведение оперативных исследований. Они могут включать оценку перераспределения обязанностей персонала и комплексного предоставления услуг по лечению ВГС-инфекции совместно с другими клиническими службами, такими как оказание помощи пациентам с ТБ или ВИЧ. Также целесообразно проанализировать пути предоставления услуг по лечению ВГС-инфекции маргинализированным группам, таким как ЛУИН, а также лицам, для которых доступ к стандартным клиническим службам затруднен.

7.2 Лечение противовирусными препаратами прямого действия

Новая рекомендация

Для лечения пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, рекомендуется вместо схем с пегилированным интерфероном/рибавирином использовать схемы с применением ПППД.

Особые подгруппы: пациентам с генотипом 3 ВГС с циррозом печени и пациентам с генотипом 5 и 6 ВГС вне зависимости от наличия цирроза в качестве альтернативного варианта лечения по-прежнему рекомендована схема на основе интерферона – комбинация софосбувир / пегилированный интерферон / рибавирин (см. Обоснование рекомендации).

Сильная рекомендация, среднее качество доказательств

7.2.1 Общие сведения

С момента выпуска в 2014 г. первых рекомендаций ВОЗ по лечению лиц с ВГС-инфекцией появился целый ряд новых препаратов, которые получили одобрение регулирующих органов для применения в клинической практике, а результаты клинических и обсервационных когортных исследований продемонстрировали их эффективность и безопасность. Схемы терапии на основе ПППД (некоторые из них также содержат пегилированный интерферон и/или рибавирин) отличаются короткой продолжительностью лечения (обычно 12 недель), удобством в применении (одна таблетка в день), высокой эффективностью (частота достижения УВО составляет $\geq 90\%$) и хорошей переносимостью с редким развитием нежелательных явлений. Эти препараты обладают достаточным потенциалом, чтобы послужить основой для значительного расширения охвата

лечением лиц, инфицированных ВГС. Группа по разработке руководства сочла целесообразным оценить, достаточно ли существует убедительных доказательств, позволяющих рекомендовать новые ПППД вместо схем терапии на основе пегилированного интерферона.

7.2.2 Доказательная база

При проведении систематического обзора (веб-приложение 2, 2016 г.) было обнаружено 204 исследования, в которых оценивали эффективность и безопасность различных схем терапии на основе ПППД, а в результате независимого поиска было найдено еще два дополнительных исследования. Исследования с участием пациентов с генотипами 1 или 4 ВГС включили в сетевой метаанализ для последующего расчета косвенных суммарных показателей частоты достижения УВО, прекращения лечения, развития СНЯ, а также уровня смертности. Проведение сетевого метаанализа на основе исследований с участием пациентов с генотипами 2, 3, 5 и 6 не представлялось возможным в связи с недостаточностью данных, поэтому рассчитывали прямые суммарные показатели частоты достижения УВО, прекращения лечения, развития СНЯ, а также уровня смертности. Целью сетевого метаанализа была оценка исходов лечения пациентов при назначении ПППД по сравнению с применением пегилированного интерферона/рибавирина.

Для оценки качества доказательств использовали модификацию стандартного подхода системы GRADE, согласно которой все доказательства, полученные в исследованиях, расцениваются как имеющие высокое качество, даже если исследования не относятся к РКИ. Возможность применения такого подхода обусловлена тем, что все исследования были выполнены по строгому протоколу (т. е. с четко установленными критериями включения и исключения, с заранее определенными исходами и очень низкой частотой выбывания из исследования). Кроме того, несмотря на то что в большинстве исследований отсутствовала контрольная группа, эффективность и безопасность терапии сравнения (интерферон и рибавирин) хорошо изучены во многих более ранних исследованиях. Затем уровень достоверности доказательств понизили в связи с косвенностью данных (использование сетевого метаанализа) и риском возникновения систематических ошибок (исследования в одной группе). Существенный размер эффекта послужил основанием для повышения качества доказательств, так что итоговая оценка установила среднее качество доказательств.

У пациентов с генотипом 1 или 4 ВГС, ранее не получавших лечение, суммарный показатель частоты достижения УВО после назначения пегилированного интерферона/рибавирина составил 46,9% [95% байесовский доверительный интервал [CrI]: 41,9–51,9%]. У пациентов, получивших лечение пегилированным интерфероном/рибавирином в сочетании с ПППД, суммарный показатель УВО находился в диапазоне от 66,4% до 90,2%. При назначении одного ПППД в сочетании с рибавирином суммарный УВО составил 77,3%, а применение любых комбинаций ПППД сопровождалось частотой достижения УВО, превышающей 96%, за исключением сочетания

асунапревир/даклатасвир (частота УВО 83,1%) (рис. 7.1). Схожие результаты наблюдались у пациентов, ранее получавших лечение: применение схем терапии на основе интерферона позволило достичь УВО в 21,7–64,9% случаев, а назначение ПППД характеризовалось частотой достижения УВО от 94% до 98,1%, за исключением сочетания асунапревир/даклатасвир (частота УВО 62,9%) (рис. 7.2).

У пациентов с генотипом 1 или 4 ВГС, ранее не получавших лечение, необходимость прекратить терапию в связи с развитием нежелательных явлений возникала в 2,1–13,6% случаев при назначении схем терапии, содержащих пегилированный интерферон, в то время как применение схем, в которые входили только ПППД, потребовало отмены лечения только в 0,1%–1,5% случаев (за исключением сочетания асунапревир/даклатасвир, при котором частота прекращения лечения составила 5,2%) (рис. 7.3). Частота развития нежелательных явлений при назначении схем на основе интерферона по сравнению с ПППД составила 2,6–10,9% и 0,9–2,2% соответственно (за исключением сочетания асунапревир/даклатасвир, при котором этот показатель равнялся 8,3%) (рис. 7.5). Схожие результаты наблюдались у пациентов с генотипом 1 или 4 ВГС, ранее получавших лечение (рис. 7.4 и 7.6).

Несмотря на немногочисленность исследований с участием пациентов с генотипом 2, 3, 5 и 6 ВГС, полученные в них данные были сопоставимы с результатами исследований с участием пациентов с генотипом 1 и 4: назначение ПППД сопровождалось повышением частоты достижения УВО и уменьшением частоты прекращения лечения и развития СНЯ.

В случае ограниченности данных клинических исследований использовали данные обсервационных исследований (веб-приложение 7, 2016 г.). Лечение с применением комбинации софосбувир/рибавирин получили в общей сложности 440 пациентов с генотипом 2 ВГС. Достичь УВО удалось у 70–92% пациентов, ранее не получавших лечения, и у 70–93,5% пациентов, ранее получавших противовирусную терапию. Эти результаты согласуются с данными клинических исследований, описанных выше.

В этих обсервационных исследованиях 82 пациента с генотипом 3 ВГС получали лечение с применением комбинации софосбувир/даклатасвир в течение 12 или 24 недель. После стратификации пациентов по опыту предшествующего лечения, наличию цирроза печени и использованию в терапии рибавирина общее количество пациентов в каждой группе оказалось сравнительно небольшим (менее 38 человек на группу). Однако у всех пациентов без цирроза печени, не получавших ранее лечения, после назначения даклатасвира/софосбувира ± рибавирин был достигнут УВО. У всех пациентов без цирроза печени, ранее получавших лечение, добавление к терапии рибавирина привело к повышению частоты достижения УВО с 89% до 100%. В группе пациентов с циррозом печени, ранее получавших лечение, добавление к терапии рибавирина привело к повышению частоты достижения УВО с 73,7% до 89,5%. Таким образом, схемы терапии на основе ПППД демонстрируют лучшие исходы лечения, чем применение пегилированного интерферона и рибавирина. Данные

РИСУНОК 7.1 Суммарный показатель частоты достижения устойчивого вирусологического ответа в популяции пациентов с генотипом 1 и 4 гепатита С, ранее не получавших лечение

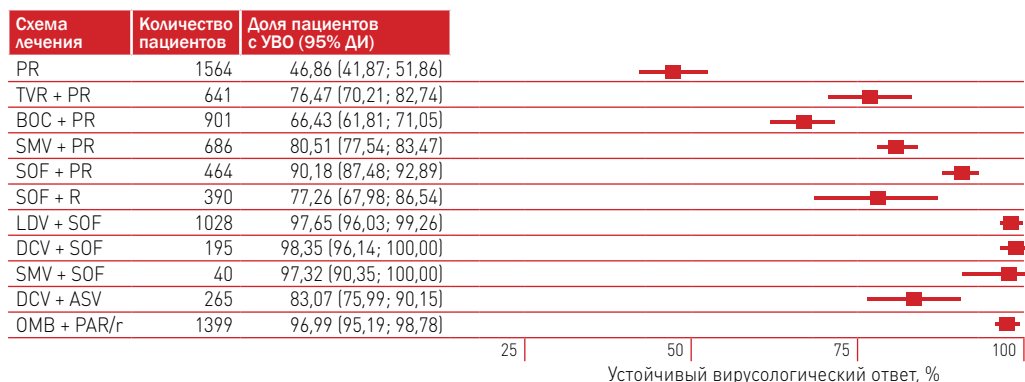


РИСУНОК 7.2 Суммарный показатель частоты достижения устойчивого вирусологического ответа в популяции пациентов с генотипом 1 и 4 гепатита С, ранее получавших лечение

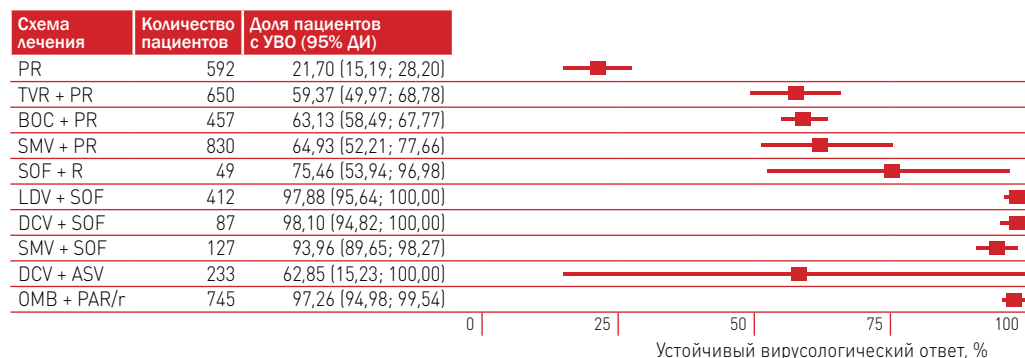
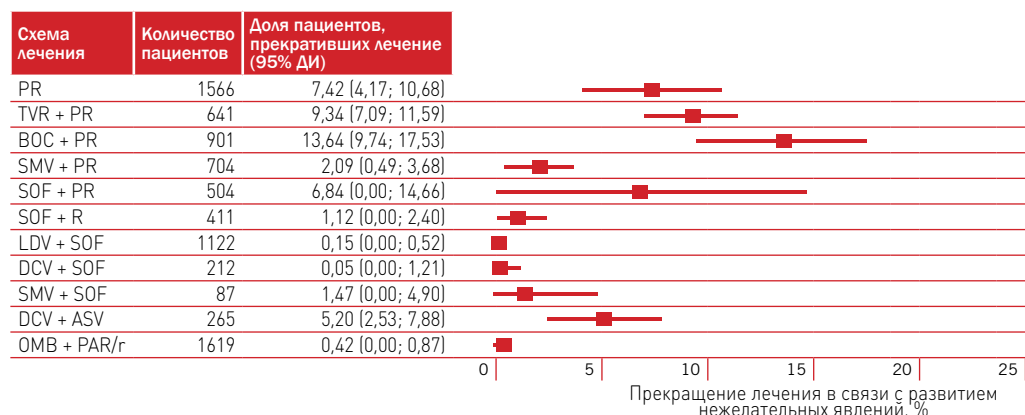


РИСУНОК 7.3 Суммарный показатель частоты прекращения лечения в связи с развитием нежелательных явлений в популяции пациентов с генотипом 1 и 4 гепатита С, ранее не получавших лечение



PR: пегилированный интерферон / рибавирин
 TVR + PR – теллапревир / пегилированный интерферон / рибавирин
 BOC + PR – боцепревир / пегилированный интерферон / рибавирин
 SMV + PR – симепревир / пегилированный интерферон / рибавирин
 SOF + PR – софосбувир / пегилированный интерферон / рибавирин
 SOF + R – софосбувир/рибавирин

LDV + SOF – ледипасвир/софосбувир
 DCV + SOF – даклатавир/софосбувир
 SMV + SOF – симепревир/софосбувир
 ASV + DCV – асунапревир/даклатавир
 OMB + PAR/r – омбитасвир/паритапревир/
 ритонавир± дасабувир± рибавирин

РИСУНОК 7.4 Суммарный показатель частоты прекращения лечения в связи с развитием нежелательных явлений в популяции пациентов с генотипом 1 и 4 гепатита С, ранее получавших лечение

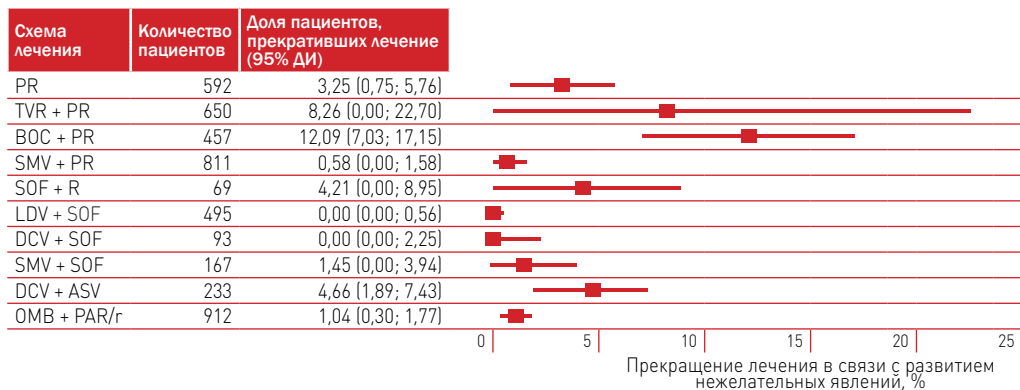


РИСУНОК 7.5 Суммарный показатель частоты развития серьезных нежелательных явлений в популяции пациентов с генотипом 1 и 4 гепатита С, ранее не получавших лечение

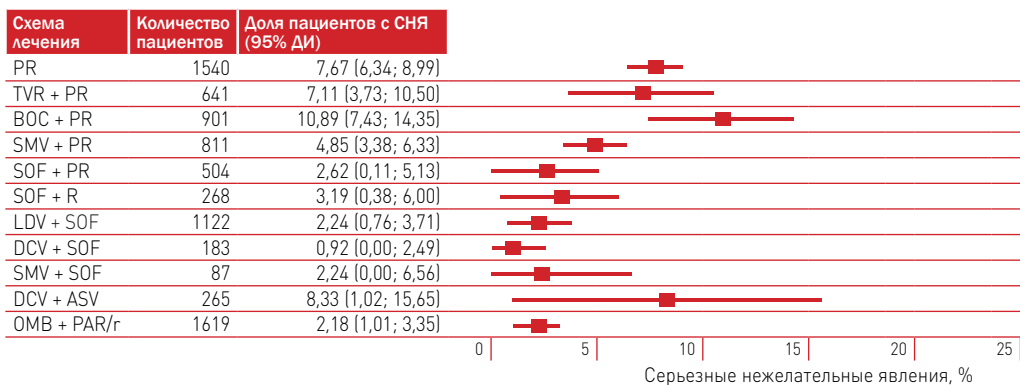
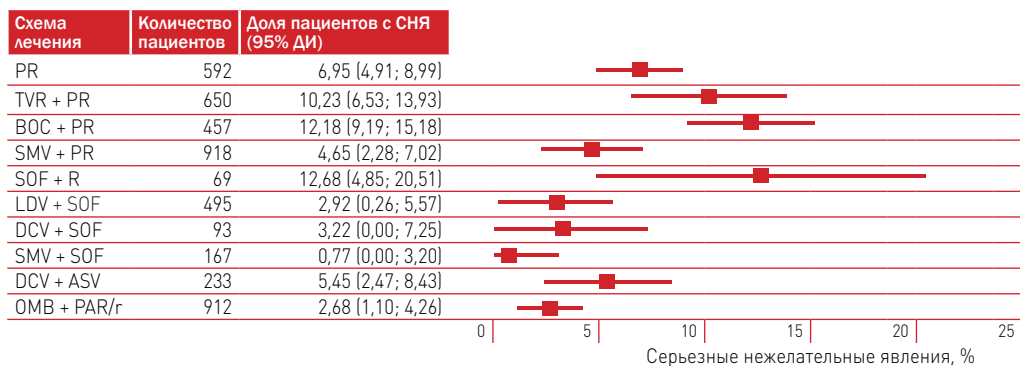


РИСУНОК 7.6 Суммарный показатель частоты развития серьезных нежелательных явлений в популяции пациентов с генотипом 1 и 4 гепатита С, ранее получавших лечение



PR – пегилированный интерферон / рибавирин
 TVR + PR – теллапревир / пегилированный интерферон / рибавирин
 BOC + PR – боцепревир / пегилированный интерферон / рибавирин
 SMV + PR – симепревир / пегилированный интерферон / рибавирин
 SOF + PR – софосбувир / пегилированный интерферон / рибавирин
 SOF + R – софосбувир/рибавирин

LDV + SOF – ледипасвир/софосбувир
 DCV + SOF – даклатасвир/софосбувир
 SMV + SOF – симепревир/софосбувир
 ASV + DCV – асунапревир/даклатасвир
 OMB + PAR/r – омбитасвир/паритапревир/
 ритонавир± дасабувир± рибавирин

об исходах лечения пациентов с генотипом 3 ВГС комбинацией софосбувир/пегилированный интерферон/рибавирин весьма немногочисленны. Применение этой схемы терапии позволило достичь УВО в группе пациентов, ранее не получавших лечение, без цирроза печени и с циррозом в 100% и 82% случаев соответственно, а в группе пациентов, ранее получавших лечение, без цирроза печени и с циррозом в 85% и 77% случаев соответственно.

Доступны результаты исследований с участием 77 пациентов с генотипами 5 и 6 ВГС, которые получили лечение с применением комбинации софосбувир / пегилированный интерферон / рибавирин или ледипасвир/софосбувир. Частота достижения УВО равнялась 100% при назначении схемы софосбувир / пегилированный интерферон / рибавирин и составила $\geq 95\%$ при применении ледипасвира/софосбувира.

7.2.3 Обоснование рекомендаций

Соотношение пользы и вреда

Группа по разработке руководства пришла к заключению, что имеющиеся доказательства среднего качества подтверждают преимущество схем терапии на основе ПППД по сравнению со схемами с пегилированным интерфероном. Эта рекомендация была признана «сильной» не только благодаря достаточному уровню достоверности доказательств, но и в связи с тем, что потенциальная польза от повышения частоты достижения УВО и снижения риска развития СНЯ и прекращения лечения перевешивают потенциальный вред. Что касается ценностей и предпочтений, то, принимая во внимание более благоприятный клинический эффект, а также удобство в применении и небольшую длительность лечения, пациенты должны отдавать предпочтение именно схемам с применением ПППД. Кроме того, по мере постепенного снижения стоимости этих препаратов схемы терапии с применением ПППД становятся менее затратными, чем схемы на основе интерферона, имеющие высокую стоимость во многих странах. И, наконец, ПППД более удобны в применении, чем интерферон-содержащие схемы, что также способствует введению ПППД в клиническую практику.

Группа по разработке руководства признает, что в некоторых особых ситуациях, в отношении которых данных в пользу применения только ПППД пока недостаточно, лечение ВГС-инфекции по-прежнему должно проводиться с использованием пегилированного интерферона и рибавирина. В частности, это относится к пациентам с генотипом 3 ВГС с компенсированным циррозом печени, у которых, согласно результатам клинических исследований, применение комбинации софосбувир / пегилированный интерферон / рибавирин обеспечивает наибольшую вероятность достижения УВО. Аналогичным образом, в связи с недостаточностью данных по применению ПППД у пациентов с генотипом 5 и 6 ВГС, при этих вариантах генотипа в качестве альтернативной схемы терапии рекомендовано использовать комбинацию софосбувир / пегилированный интерферон / рибавирин.

Ценности и предпочтения

Для пациентов наиболее значимыми характеристиками лечебного вмешательства являются вероятность излечения и низкий риск развития нежелательных явлений, хотя отсутствие необходимости инъекционного введения препаратов и небольшая продолжительность курса лечения также имеют значение. Таким образом, схемы с применением ПППД с большой вероятностью будут приемлемыми для пациентов, поскольку использование ПППД приводит к повышению частоты излечения, укорачивает продолжительность лечения, отличается удобством в применении и реже вызывает нежелательные явления.

Соображения по поводу ресурсов

Ресурсы, необходимые для проведения лечения ВГС, можно разделить на затраты в системе здравоохранения (например, лаборатории и персонал) и стоимость препаратов. Лечение с применением ПППД сопровождается меньшими затратами в системе здравоохранения, чем использование схем терапии на основе интерферона, так как курсы терапии ПППД короче, лабораторных исследований требуется меньше, а нежелательные явления возникают реже.

Что касается цен на препараты, то они различны и подчиняются динамическому ценообразованию. В странах с высоким уровнем доходов стоимость ПППД чрезвычайно высока. Однако проведенные в них исследования экономической эффективности показывают, что в этих странах затраты на терапию с применением ПППД обычно не превышают порога «готовности платить». В СНСД было проведено ограниченное число исследований экономической эффективности. Пациентам в странах с низким уровнем дохода может помочь появление недорогих непатентованных лекарственных средств (дженериков) при наличии у компаний, производящих непатентованные препараты, соответствующих лицензионных соглашений. В других странах вопрос снижения цены (дифференцированное ценообразование) обговаривается непосредственно с патентодержателями. В результате создания подобных механизмов регулирования цен стоимость ПППД в действительности ниже, чем стоимость терапии на основе интерферона в таких странах, как Монголия и Украина (табл. 7.1). В Бразилии стоимость терапии с применением ПППД выше, но если учесть затраты на достижение УВО у одного пациента, то разница в стоимости терапии на основе интерферона и ПППД становится несущественной (табл. 7.2).

Однако даже при наличии доступных цен на препараты проведение лечения всех пациентов, у которых был установлен диагноз хронической ВГС-инфекции, оказывает существенное влияние на бюджет. В таблице 7.3 представлены расчетные данные о влиянии на бюджет в Бразилии, Монголии и Украине. В Бразилии суммарная величина затрат превысит 3 млрд долл. США. В Украине затраты на лечение ВГС-инфекции составят около 1,2 млрд долларов США, а в Монголии – 101 млн долл. США.

ТАБЛИЦА 7.1 Стоимость 4-недельного курса лечения ВГС-инфекции в Бразилии, Монголии и Украине с разбивкой по препаратам (2015 г., в долларах США)

Лекарственное средство		Рибавирин (\$)	Пегилированный интерферон (\$)	Софосбувир (\$)	Ледипасвир/софосбувир (\$)	Даклатасвир (\$)
Страна	Бразилия	26,63	455,18 ^a	2 300,00	3 149,00	849,00
	Монголия	26,63	455,18 ^a	300,00	400,00	512,00
	Украина	21,19	118,00 ^a	300,00	812,00	512,00

Источник: Анализ влияния на бюджет (веб-приложение 3, 2016 г.)

^a Примечание: схемы терапии на основе пегилированного интерферона обычно имеют продолжительность 48 недель, в отличие от схем с ПППД, которые назначаются в течение 12 или 24 недель.

ТАБЛИЦА 7.2 Расчетная величина затрат на одного пациента (ЗНП) и на достижение одного УВО (ЗНУВО) с разбивкой по отдельным схемам с ПППД в Бразилии, Монголии и Украине (2015 г., в долларах США)

	Пегилированный интерферон / рибавирин		Все ПППД	
	ЗНП (\$)	ЗНУВО (\$)	ЗНП (\$)	ЗНУВО (\$)
Бразилия	5 368	10 733	10 831	11 312
Монголия	7 036	15 316	1 709	1 739
Украина	3 173	6 150	2 953	3 097

Источник: Анализ влияния на бюджет (веб-приложение 3, 2016 г.)

ТАБЛИЦА 7.3 Расчетная общая стоимость лечения всех пациентов с установленным диагнозом хронической ВГС-инфекции с использованием ПППД в Бразилии, Монголии, Украине (2015 г., в долларах США)

	Число пациентов с хронической ВГС-инфекцией	Число пациентов с подтвержденным диагнозом	Число пациентов с УВО	Стоимость препаратов (долл. США)	Другие затраты (долл. США)	Общая стоимость (долл. США)
Бразилия	2 036 570	314 934	299 734	3 324 524 944	65 984 876	3 390 509 821
Монголия	198 764	59 629	58 249	81 417 808	19 897 906	101 315 714
Украина	1 024 858	410 783	387 365	972 405 729	227 160 446	1 199 566 175

Источник: Количество пациентов с хронической ВГС-инфекцией адаптировано из публикации [13] и количество пациентов с подтвержденным диагнозом – из публикации [9].

7.2.4 Практическое осуществление

Опыт использования ПППД в США, Западной Европе и Египте показал, что назначение ПППД позволяет расширить доступ к лечению ВГС-инфекции. Возможность практической реализации широкомасштабного доступа к лечению во всех странах, независимо от уровня доходов, была продемонстрирована и в других связанных областях, особенно в популяции

пациентов с ВИЧ-инфекцией. Важно отметить, что внедрение ПППД приведет к снижению косвенных затрат на лечение, обусловленных необходимостью лабораторного мониторинга, так как при назначении этих препаратов не требуется такой частый контроль показателей, как при применении пегилированного интерферона и рибавирина.

Благодаря удобству в применении ПППД и отсутствию необходимости пристального наблюдения за пациентами назначение терапии на основе ПППД может осуществляться на более периферийном уровне оказания медицинской помощи (например, врачами первичного звена или медсестрами). Такая структура предоставления медицинских услуг обеспечит доступность лечения в большем количестве учреждений, в том числе по оказанию помощи ЛУИН и мигрантам, подверженным повышенному риску инфицирования ВГС и которым к тому же труднее получить доступ к клиническим услугам.

7.2.5 Вопросы исследований

1. Необходимо провести дополнительные исследования в особых подгруппах пациентов, в частности у пациентов с выраженным нарушением функции почек (при рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² и у пациентов на гемодиализе), в возрастной группе до 18 лет, у беременных и у пациентов с коинфекцией ВГВ.
2. Кроме того, необходима дополнительная информация, чтобы установить, какие особенности состояния пациентов являются предикторами излечения при использовании коротких курсов терапии.
3. На сегодняшний день недостаточно данных по оценке экономической эффективности использования ПППД в СНСД. Получение таких данных могло бы способствовать принятию решений по выделению ресурсов на закупку ПППД.
4. Появились новые данные, которые позволяют предположить, что резистентность ВГС к препаратам, обусловленная полиморфизмом участка NS5A, затрудняет достижение УВО, однако клиническая значимость этого параметра пока неясна.
5. Для обоснования тактики ведения пациента после неэффективности проведенного лечения, а также для выбора второй или третьей линии терапии требуются дополнительные исследования.
6. Представляется целесообразным обратиться к региональным регистрам в СНСД, чтобы получить отсутствующие на данный момент данные об исходах лечения пациентов в условиях реальной клинической практики.
7. Следует оценить возможность использования на первичном уровне оказания медико-санитарной помощи упрощенных алгоритмов скрининга, лечения и наблюдения пациентов с ВГС-инфекцией.
8. Необходимо провести исследования по разработке вакцины для первичной профилактики ВГС-инфекции.

9. Кроме того, требует дальнейшей разработки тактика совместного ведения пациентов с хронической ВГС-инфекцией и активным туберкулезом.

7.3 Отмена рекомендации по лечению теллапревиром или боцепревиром

Новая рекомендация

Для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита С, более не рекомендуются схемы, содержащие теллапревир или боцепревир.

Сильная рекомендация, среднее качество доказательств

7.3.1 Общие сведения

Теллапревир и боцепревир относятся к ингибиторам протеаз первого поколения, добавление которых к схеме пегилированный интерферон/рибавирин у пациентов с генотипом 1 ВГС увеличивает частоту достижения УВО, по сравнению с применением только пегилированного интерферона и рибавирина. По этой причине препараты были включены в 2014 г. в Руководство ВОЗ по вирусному гепатиту С как рекомендуемые для лечения пациентов с генотипом 1 ВГС. Однако такие схемы терапии сопровождаются высокой частотой развития СНЯ, обусловленных побочным действием как интерферона и рибавирина, так и теллапревира и боцепревира. По сравнению с более новыми ПППД эффективность лечения с использованием схем, содержащих теллапревир или боцепревир, ниже, а нежелательные явления развиваются значительно чаще. В частности, у пациентов с тяжелой формой заболевания – например, у которых еще до начала лечения регистрируется выраженная тромбоцитопения $<100\ 000/\text{мм}^3$ и гипоальбуминемия $<35\ \text{г/л}$ (предполагается, что на начальной стадии в большинстве стран именно такие пациенты составляют значительную часть людей, получающих лечение) – высока вероятность развития тяжелой инфекции, декомпенсации заболевания или летального исхода [193]. Хотя эти препараты в некоторых странах до сих пор находятся в обращении, производители решили отозвать их с рынка большинства стран с высоким уровнем дохода. Кроме того, в 2015 г. препараты были исключены из рекомендаций EASL и AASLD [194, 195].

7.3.2 Доказательная база

По итогам систематического обзора было обнаружено семь групп исследований, в которых оценивали теллапревир, и четыре группы исследований, в которых оценивали боцепревир, с участием пациентов с генотипом 1 или 4 ВГС. Согласно данным сетевого метаанализа, частота достижения УВО оказалась ниже в группе пациентов, получавших схему

телапревир / пегилированный интерферон / рибавирин (УВО 76,5%; 95% CrI 70,2–82,7% у пациентов, ранее не получавших лечение, и УВО 59,4%; 95% CrI 50,0%–68,8% у пациентов, ранее получавших лечение), по сравнению с пациентами, получавшими различные комбинации ПППД, в группе которых частота достижения УВО превышала 90% независимо от того, назначалось пациенту противовирусное лечение ранее или нет (рис. 7.1 и 7.2). Схожие результаты были получены для схемы боцепревир / пегилированный интерферон / рибавирин. Разности рисков в отношении УВО между схемами терапии с боцепревиrom или телапревиром и схемами терапии, содержащими более новые ПППД, были статистически значимыми. Также применение схем терапии, содержащих телапревир или боцепревир, чаще сопровождалось прекращением лечения (8,3–13,6%) и развитием СНЯ (7,1–12,2%) (независимо от того, получали ли пациенты ранее противовирусную терапию), по сравнению с назначением схем терапии только с ПППД (прекращение лечения в 0,0–6,8% случаев и развитие СНЯ в 0,9–12,7% случаев) (рис. 7.3–7.6). Так как на качество доказательств могли повлиять косвенность данных и риск возникновения систематических ошибок, то общее качество доказательств было расценено как среднее.

7.3.3 Обоснование рекомендаций

Соотношение пользы и вреда

Оценка соотношения пользы и вреда подтверждает преимущество схем терапии с новыми ПППД над использованием боцепревира или телапревира, так как применение новых ПППД характеризуется более высокой частотой достижения УВО и более редким возникновением нежелательных явлений и необходимости в прекращении лечения. Кроме того, курсы лечения с применением боцепревира и телапревира более продолжительны, а в схему терапии, кроме этих препаратов, обязательно входит интерферон; поэтому маловероятно, чтобы пациенты отдали им предпочтение. Таким образом, использование безинтерфероновых схем терапии на основе новых ПППД, а не продолжение применения боцепревира и телапревира должно принести ощутимую пользу без каких-либо неблагоприятных последствий.

Ценности и предпочтения

По сравнению с новыми ПППД схемы терапии на основе боцепревира и телапревира менее эффективны и чаще сопровождаются развитием нежелательных явлений. Кроме того, курсы терапии этими препаратами более длительные, а для лечения необходимо еженедельное инъекционное введение препаратов и более интенсивный мониторинг лабораторных показателей. Учитывая эти особенности, маловероятно, что такие схемы терапии будут приемлемыми для пациентов при наличии лучших вариантов, а именно схем терапии с применением новых ПППД.

Соображения по поводу ресурсов

По сравнению с использованием схем терапии на основе боцепревира или телапревира, применение ПППД отличается меньшей продолжительностью, сниженными требованиями к проведению мониторинга и реже сопряжено с расходами на купирование побочных эффектов терапии. Так как новые ПППД назначаются более короткими курсами, то в странах, где цены на эти препараты были снижены, стоимость 8–12-недельного курса лечения с использованием ПППД должна быть меньше, чем затраты на применение схем с боцепревиrom или телапревиrom. Предполагается, что в долгосрочной перспективе, при условии надлежащего согласования договорных цен на препараты, для лечения новыми ПППД потребуется меньше ресурсов, чем при использовании схем терапии на основе боцепревира или телапревира.

7.3.4 Практическое осуществление

Как было описано в разделе 7.2, отказ от использования пегилированного интерферона / рибавирина и отсутствие необходимости купирования часто возникающих СНЯ, вызванных применением и интерферона, и боцепревира с телапревиrom, будут способствовать широкому проведению лечения ВГС-инфекции. Чтобы избежать дальнейшего назначения этих препаратов, национальные агентства по лекарственным препаратам должны рассмотреть целесообразность исключения телапревира и боцепревира из национальных фармакопей и клинических рекомендаций / протоколов лечения.

7.4 Предпочтительные и альтернативные схемы лечения хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С

Новая рекомендация

Для лечения пациентов с генотипом 1 ВГС вне зависимости от наличия цирроза печени рекомендуется использовать комбинацию ледипасвир/софосбувир или даклатасвир/софосбувир, при этом в обоих случаях возможно присоединение рибавирина.

В качестве альтернативной схемы терапии для лечения пациентов с генотипом 1 ВГС вне зависимости от наличия цирроза печени рекомендуется использовать комбинацию симепревир/софосбувир или омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дасабувир, при этом в обоих случаях возможно присоединение рибавирина.

Сильная рекомендация, среднее качество доказательств

Новая рекомендация

Для лечения пациентов с генотипом 2 ВГС вне зависимости от наличия цирроза печени рекомендуется использовать комбинацию софосбувир/рибавирин.

В качестве альтернативной схемы терапии рекомендуется использовать комбинацию даклатасвир/софосбувир.

Сильная рекомендация, низкое качество доказательств

Новая рекомендация

Для лечения пациентов с генотипом 3 ВГС без цирроза печени рекомендуется использовать комбинацию даклатасвир/софосбувир или софосбувир/рибавирин.

Для лечения пациентов с генотипом 3 ВГС с циррозом печени рекомендуется использовать комбинацию даклатасвир/софосбувир/рибавирин.

В качестве альтернативной схемы терапии для лечения пациентов с генотипом 3 ВГС с циррозом печени предлагается использовать софосбувир с пегилированным интерфероном / рибавирином.

Сильная рекомендация, низкое качество доказательств

Новая рекомендация

Для лечения пациентов с генотипом 4 ВГС вне зависимости от наличия цирроза печени рекомендуется использовать комбинацию ледипасвир/софосбувир или даклатасвир/софосбувир, при этом в обоих случаях возможно присоединение рибавирина.

В качестве альтернативной схемы терапии для лечения пациентов с генотипом 4 ВГС вне зависимости от наличия цирроза печени рекомендуется использовать комбинацию симепревивир/софосбувир с рибавирином или без него или омбитасвир/паритапревивир/ритонавир с рибавирином.

Сильная рекомендация, среднее качество доказательств

Новая рекомендация

Для лечения пациентов с генотипами 5 или 6 ВГС вне зависимости от наличия цирроза печени рекомендуется использовать комбинацию ледипасвир/софосбувир.

Рекомендуемой альтернативной схемой терапии является софосбувир / пегилированный интерферон / рибавирин.

Условная рекомендация, крайне низкое качество доказательств

Схемы терапии с даклатасвиром, ледипасвиром и софосбувиром могут быть назначены как пациентам без цирроза печени, так и при наличии компенсированного или декомпенсированного цирроза печени.

Схемы терапии с паритапревивиром, симепревивиром и пегилированным интерфероном могут быть назначены только пациентам без цирроза печени или с компенсированным циррозом, так как у пациентов с декомпенсированным циррозом печени они могут вызвать печеночную недостаточность или смерть. Следовательно, при лечении пациентов с циррозом печени эти схемы следует использовать только при наличии специализированной медицинской помощи, а также при возможности достоверной оценки степени цирроза печени (компенсированный или декомпенсированный).

В таблице 7.4 представлен краткий обзор рекомендуемых предпочтительных альтернативных схем лечения ВГС-инфекции в зависимости от генотипа. В таблицах 7.5 и 7.6 дана рекомендуемая продолжительность предпочтительных и альтернативных схем терапии у пациентов с циррозом печени и без цирроза соответственно. Ввиду недостаточности данных сформулировать рекомендации в отношении продолжительности применения отдельных схем терапии не представлялось возможным. Поэтому в таблицах 7.5 и 7.6 представлен обзор действующих рекомендаций по продолжительности лечения из руководств AASLD и EASL 2015 г. В случае, если рекомендации обоих руководств не совпадали, выбор делали в пользу схемы терапии с меньшим количеством вариантов (например, «рибавирин 12 недель» вместо «рибавирин 12 или 24 недели»).

ТАБЛИЦА 7.4 Рекомендуемые предпочтительные и альтернативные схемы терапии с указанием качества доказательств и силы рекомендаций

	Предпочтительный	Альтернативный	Сила рекомендации	Качество доказательств
Генотип 1 без цирроза печени	Даклатасвир/софосбувир или ледипасвир/софосбувир	Симепревивр/софосбувир или омбитасвир/паритапревивр/ритонавир/дасабувир ± рибавирин		
Генотип 1 с циррозом печени	Даклатасвир/софосбувир ± рибавирин или ледипасвир/софосбувир ± рибавирин	Симепревивр/софосбувир ± рибавирин или омбитасвир/паритапревивр/ритонавир/дасабувир ± рибавирин	Сильная	Среднее
Генотип 2 вне зависимости от наличия цирроза печени	Софосбувир/рибавирин	Даклатасвир/софосбувир	Сильная	Низкое
Генотип 3 без цирроза печени	Даклатасвир/софосбувир или софосбувир/рибавирин		Сильная	Низкое
Генотип 3 с циррозом печени	Даклатасвир/софосбувир/рибавирин	Софосбувир / пегилированный интерферон / рибавирин		
Генотип 4 без цирроза печени	Даклатасвир/софосбувир или ледипасвир/софосбувир	Симепревивр/софосбувир или омбитасвир/паритапревивр/ритонавир/рибавирин		
Генотип 4 с циррозом печени	Даклатасвир/софосбувир ± рибавирин или ледипасвир/софосбувир ± рибавирин	Симепревивр/софосбувир ± рибавирин или омбитасвир/паритапревивр/ритонавир/рибавирин	Сильная	Среднее
Генотип 5 или 6 вне зависимости от наличия цирроза печени	Ледипасвир/софосбувир	Софосбувир / пегилированный интерферон / рибавирин	Условная	Крайне низкое

ТАБЛИЦА 7.5 Обзор рекомендуемых предпочтительных схем терапии с указанием продолжительности лечения*

Пациенты без цирроза печени

	Даклатасвир/ софосбувир	Ледипасвир/ софосбувир	Софосбувир/ рибавирин
Генотип 1	12 недель	12 недель ^а	
Генотип 2			12 недель
Генотип 3	12 недель		24 недели
Генотип 4	12 недель	12 недель	
Генотип 5		12 недель	
Генотип 6		12 недель	

Пациенты с циррозом печени

	Даклатасвир/ софосбувир	Даклатасвир/ софосбувир/ рибавирин	Ледипасвир/ софосбувир	Ледипасвир/ софосбувир/ рибавирин	Софосбу- вир/риба- вирин
Генотип 1	24 недели	12 недель	24 недели	12 недель ^б	
Генотип 2					16 недель
Генотип 3		24 недели			
Генотип 4	24 недели	12 недель	24 недели	12 недель ^б	
Генотип 5			24 недели	12 недель ^б	
Генотип 6			24 недели	12 недель ^б	

* Продолжительность лечения адаптирована из руководств 2015 г. Американской ассоциации по исследованию болезней печени (AASLD) и Европейской ассоциации по исследованию печени (EASL).

^а Продолжительность лечения может быть сокращена до 8 недель у пациентов, ранее не получавших лечение, без цирроза печени, если исходный уровень РНК ВГС ниже 6 миллионов [6,8 log] МЕ/мл. При уменьшении продолжительности лечения следует соблюдать осторожность.

^б Если количество тромбоцитов <75 x 10³/мкл, назначается терапия с рибавирином в течение 24 недель.

ТАБЛИЦА 7.6 Обзор рекомендуемых альтернативных схем терапии с указанием продолжительности лечения*

Пациенты без цирроза печени

	Симепре- вир/софос- бувир	Даклата- свир/со- фосбувир	Омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир/ дасабувир	Омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир/ рибавирин	Софосбувир/ пегилированный интерферон/ рибавирин
Генотип 1	12 недель ^а		12 недель ^б		
Генотип 2		12 недель			
Генотип 3					
Генотип 4	12 недель			12 недель	
Генотип 5					12 недель
Генотип 6					12 недель

* Продолжительность лечения адаптирована из руководств AASLD и EASL от 2015 г.

^а Если пациент, инфицированный генотипом 1а ВГС, имеет мутацию Q80K, схему симепревир/софосбувир выбирать не следует.

^б Пациентов с генотипом 1а ВГС следует лечить схемой омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дасабувир и рибавирин; пациентов с генотипом 1б следует лечить схемой омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дасабувир.

Пациенты с циррозом печени

Данная схема терапии может быть назначена пациентам с компенсированным или декомпенсированным циррозом печени

Данные схемы терапии могут быть назначены только пациентам с компенсированным циррозом, так как у пациентов с декомпенсированным циррозом печени они могут вызвать печеночную недостаточность или смерть. Таким образом, эти схемы следует использовать только при наличии специализированной медицинской помощи, а также при возможности достоверной оценки степени цирроза печени (компенсированный или декомпенсированный).

	Даклатасвир/ софосбувир	Симепре- вир/со- фосбувир	Симепре- вир/со- фосбувир/ рибавирин	Омби- тасвир/ паритапре- вир/ри- тонавир/ дасабувир	Омби- тасвир/ паритапре- вир/ри- тонавир/ рибавирин	Софосбу- вир / пегилиро- ванный интерфе- рон / рибавирин
Генотип 1		24 недели ^а	12 недель ^а	24 недели ^б		
Генотип 2	12 недель					
Генотип 3						12 недель
Генотип 4		24 недели	12 недель ^а		24 недели	
Генотип 5						12 недель
Генотип 6						12 недель

* Продолжительность лечения адаптирована из руководств AASLD и EASL от 2015 г.

^а Если пациент, инфицированный генотипом 1а ВГС, имеет мутацию Q80K, схему симепревир/софосбувир выбирать не следует.

^б Пациентов с генотипом 1а ВГС следует лечить схемой омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дасабувир и рибавирин в течение 24 недель; пациентов с генотипом 1b следует лечить схемой омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дасабувир и рибавирин в течение 12 недель.

7.4.1 Общие сведения

С момента выпуска в 2014 г. первых рекомендаций ВОЗ по лечению гепатита С несколько схем терапии с новыми ПППД получили одобрение регулирующих органов для применения в клинической практике. Эти схемы были изучены в различных комбинациях и у разных групп пациентов (т. е. различающихся по генотипу, опыту предшествующего лечения, наличию или отсутствию цирроза печени и коинфекции). В результате были выработаны показания к применению различных схем терапии у различных категорий пациентов. Такое множество вариантов лечения привело в замешательство медицинских работников, которым стало трудно определить, какую схему терапии следует назначить и какому пациенту. Учитывая тенденцию к переходу на терапию с использованием только ПППД, Группа по разработке руководства посчитала необходимым представить рекомендации по выбору схемы терапии в зависимости от генотипа ВГС и категории пациентов.

7.4.2 Доказательная база

Генотипы 1 и 4

Эффективность применения различных схем с ПППД у пациентов с генотипами 1 и 4 ВГС, как получавших, так и не получавших ранее

противовирусную терапию, была изучена в многочисленных исследованиях (рис. 7.1–7.6; веб-приложение 2, 2016 г.). Было показано, что применение таких схем, как даклатасвир/софосбувир, омбитасвир/паритапревир/ритонавир ± дасабувир, ледипасвир/софосбувир и симепревир/софосбувир, вызывает достижение УВО более чем в 96% случаев у пациентов с генотипом 1 ВГС, ранее не получавших лечение. При этом частота достижения УВО составила: при использовании пегилированного интерферона / рибавирина – 46,9%, софосбувира/ рибавирина – 77,3%, симепревира / пегилированного интерферона / рибавирина – 80,5% и асунапревира/даклатасвира – 83,1%. В группе пациентов, ранее получавших лечение, были получены схожие результаты, которые оказались статистически неразличимыми в связи с перекрытием байесовских доверительных интервалов, рассчитанных для разных схем терапии. Показатели частоты прекращения лечения и развития СНЯ были также примерно одинаковыми, при этом исходы применения всех схем с ПППД оказались сопоставимыми.

Группа по разработке руководства отобрала конкретные предпочтительные схемы терапии из всех режимов со сходными характеристиками с учетом их эффективности и безопасности, приемлемости для пациентов, сложности отдельной схемы, необходимости в определении подтипов внутри генотипа ВГС и вероятности значимых ВЛС. Опираясь на эти критерии, группа посчитала, что к предпочтительным схемам терапии относятся комбинации даклатасвир/софосбувир и ледипасвир/софосбувир.

В качестве альтернативных схем терапии для лечения пациентов без цирроза печени были предложены комбинации симепревир/софосбувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир ± дасабувир в связи с необходимостью определить наличие мутации Q80K до назначения симепревира и с учетом двукратного ежедневного режима дозирования и частых ВЛС при применении омбитасвира/паритапревира/ритонавира. Кроме того, применение схемы омбитасвир/паритапревир/ритонавир ± дасабувир может спровоцировать развитие резистентности к антиретровирусным препаратам при назначении лицам с недиагностированной ВИЧ-инфекцией, которым в таком случае непреднамеренно будет назначена монотерапия ВИЧ-инфекции (т. е. ритонавир).

Еще одной причиной для озабоченности служит применение таких препаратов, как ингибиторы протеазы симепревир и паритапревир, а также пегилированный интерферон. При назначении пациентам с декомпенсированным циррозом печени они могут вызвать печеночную недостаточность или смерть. По этой причине, согласно рекомендациям FDA, эти препараты следует использовать только у пациентов с компенсированным циррозом печени (класс А по шкале Чайлда-Пью), так как они противопоказаны к применению при декомпенсированном циррозе печени (класс В и С по шкале Чайлда-Пью). Следовательно, эти препараты следует использовать только при наличии специализированной медицинской помощи, а также при возможности достоверной оценки степени цирроза печени (компенсированный или декомпенсированный).

Генотип 2

В систематическом обзоре с включением 17 групп исследования оценивали исходы лечения у пациентов с генотипом 2 ВГС, как получавших, так и не получавших ранее противовирусную терапию. Изучали следующие схемы терапии с ПППД: даклатасвир/софосбувир ± рибавирин и софосбувир/рибавирин. В связи с недостаточностью имеющихся данных построить модель для сетевого метаанализа не представлялось возможным, поэтому для сравнения использовали прямые суммарные показатели частоты УВО (веб-приложение 2, 2016 г.). Суммарный показатель частоты достижения УВО в группе пациентов, ранее не получавших лечение, при назначении софосбувира/рибавирина составил 94,5% (95% ДИ 91,9%–96,6%), а при использовании пегилированного интерферона / рибавирина – 78,3% (95% ДИ 68,6%–86,7%). Суммарный показатель частоты достижения УВО в группе пациентов, ранее получавших лечение, при назначении софосбувира/рибавирина в течение 12 недель составил 91,0% (95% ДИ 85,7%–95,1%), а при удлинении курса терапии до 24 недель – 88,0% (95% ДИ 74,7%–96,8%). В три группы исследования, получавшие даклатасвир/софосбувир, вошел в общей сложности 21 испытуемый (19 из них не получали ранее лечение, и 2 получали), при этом у всех пациентов удалось достичь УВО (196, 197). В одном дополнительном исследовании были получены данные по результатам применения даклатасвира/софосбувира/рибавирина у пяти пациентов, которые получали или не получали ранее противовирусную терапию. Из них 80% (95% ДИ 28,4%–99,5%) достигли УВО. В группе пациентов с генотипом 2 ВГС, как получавших, так и не получавших ранее лечение, частота прекращения лечения в связи с развитием нежелательных явлений составила $\leq 0,05\%$, частота развития СНЯ равнялась $\leq 0,03\%$, и смертность была равна нулю.

Генотип 3

Применение различных схем терапии с ПППД у пациентов с генотипом 3 ВГС оценивали в двадцати одной группе исследования. Суммарные показатели частоты достижения УВО в группе пациентов, ранее не получавших лечение, оказались сопоставимыми, несмотря на разную продолжительность лечения: в группе получавших софосбувир/рибавирин – 92,2% (95% ДИ 88,1%–95,5%), софосбувир / пегилированный интерферон / рибавирин – 93,3% (95% ДИ 83,4%–99,0%), даклатасвир/софосбувир в течение 12 недель – 90,1% (95% ДИ 83,0%–95,0%) и даклатасвир/софосбувир в течение 24 недель – 100,0% (95% ДИ 90,7%–99,8%) (веб-приложение 2, 2016 г.). В группе пациентов, ранее получавших лечение, которым была назначена комбинация даклатасвира/софосбувира/рибавирина в течение 12 или 16 недель, суммарный показатель частоты достижения УВО равнялся 91,5% (95% ДИ 85,6%–97,4%). На данный момент результаты клинических исследований не позволяют однозначно рекомендовать применение у пациентов с циррозом печени только схем с ПППД. Частота достижения УВО при назначении пациентам с циррозом печени комбинации даклатасвира/софосбувира без рибавирина в течение 12 недель составила 62,2% (95% ДИ 46,6%–77,8%), а после применения софосбувира/рибавирина

в течение 24 недель – 77,7% [95% 69,9%–85,5%] [198, 199]. Самая высокая частота прекращения лечения (10,4%) наблюдалась в группе пациентов, ранее не получавших лечение, которым была назначена комбинация пегилированный интерферон / рибавирин в течение 24 недель, на втором месте оказалась группа пациентов, ранее получавших лечение, в которой после назначения софосбувира/рибавирина в течение 24 недель 5% пациентов прекратили лечение. Частота прекращения лечения при использовании ПППД не превышала 0,03%. В группе пациентов, ранее не получавших лечение, частота развития СНЯ составила $\leq 0,04\%$, при этом у пациентов, ранее получавших лечение, она была несколько выше: 0,01–9,4%. Во всех группах исследования смертность была равна нулю.

Генотипы 5 и 6

В четырех исследованиях с 77 участниками провели оценку эффективности лечения у пациентов с генотипами 5 и 6 ВГС. В первом исследовании изучали комбинацию софосбувир / пегилированный интерферон / рибавирин у пяти пациентов с генотипом 6 ВГС, ранее не получавших лечение, при этом у всех пациентов был достигнут УВО [200]. Во второй группе исследования изучали комбинацию софосбувир / пегилированный интерферон / рибавирин у пяти пациентов с генотипом 6 ВГС и одного пациента с генотипом 5 ВГС, ранее не получавших лечение, при этом у всех пациентов был достигнут УВО [201]. В двух других исследованиях изучали применение комбинации ледипасвир/софосбувир в течение 12 недель, при этом первое исследование проводилось с участием 21 пациента, ранее не получавших лечение, и 20 пациентов, ранее получавших лечение, с генотипом 5 ВГС, а в другом участвовали 25 пациентов с генотипом 6 ВГС, как получавших, так и не получавших ранее лечение. Частота достижения УВО в обоих исследованиях составила $\geq 95\%$ [202, 203]. Исходы лечения у пациентов с генотипами 5 и 6 согласуются с аналогичными показателями у пациентов с генотипами 1 и 4 (хотя оценка комбинации омбитасвир/паритапревир/ритонавир \pm дасабувир не проводилась). Так как ограниченные данные клинических исследований свидетельствуют в пользу применения комбинации ледипасвир/софосбувир у пациентов с генотипами 5 и 6 и согласуются с результатами, полученными у пациентов с генотипами 1 и 4, то данную схему можно рассматривать как первую линию терапии в этой подгруппе. Однако, принимая во внимание недостаточность данных, Группа по разработке руководства также предлагает использовать в качестве альтернативной схемы терапии комбинацию софосбувир / пегилированный интерферон / рибавирин. Там, где рекомендуемые схемы первой линии терапии пока недоступны, на время перехода к использованию более оптимальных схем лечения можно рассмотреть целесообразность применения софосбувира/рибавирина или софосбувира / пегилированного интерферона / рибавирина.

7.4.3 Обоснование рекомендаций

Соотношение пользы и вреда

Выбор предпочтительных схем терапии был основан на данных о более высокой частоте излечения, редком развитии нежелательных явлений

и удобстве назначения при их применении по сравнению с другими схемами. Группа по разработке руководства смогла выделить предпочтительные или альтернативные схемы терапии без включения пегилированного интерферона или рибавирина для лечения всех категорий пациентов, за исключением пациентов с генотипами 3, 5 или 6, имеющих цирроз печени. Эти два препарата отличаются значительно более высокой токсичностью, чем ПППД; следовательно, польза от применения выбранных схем терапии перевешивает возможный вред, и поэтому всем отобранным схемам терапии соответствует сильная рекомендация, включая генотипы 2 и 3, для которых уровень достоверности доказательств был признан низким. По мнению Группы по разработке руководства, присвоение новым схемам терапии статуса сильной рекомендации вполне оправданно, ввиду того что польза от применения схем, содержащих только ПППД, значительно перевешивает вред, и пациенты с большой вероятностью должны отдать предпочтение именно схемам с ПППД, а затраты на лечение новыми препаратами на данный момент меньше, чем стоимость схем на основе интерферона во многих странах.

Ценности и предпочтения

Благодаря высокой эффективности и безопасности, а также удобству в применении, выбранные схемы терапии будут приемлемыми для пациентов. Все предпочтительные схемы терапии характеризуются пероральным приемом препаратов один раз в день и относительно короткой продолжительностью.

Соображения по поводу ресурсов

Группа по разработке руководства признает, что на момент написания этого руководства отмечаются значительные колебания в стоимости препаратов и доступности новых схем терапии в разных странах. Из всех рекомендуемых схем комбинации даклатасвир/софосбувир и ледипасвир/софосбувир подходят для всех пациентов в качестве предпочтительных или альтернативных схем терапии, за исключением пациентов с генотипом 3 ВГС с циррозом печени. Препараты, которые используются в этих двух схемах терапии, внесены в добровольные лицензионные соглашения, заключенные между компаниями – производителями оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств. Даклатасвир/софосбувир и ледипасвир/софосбувир уже доступны в ряде стран в форме дженериков. Внедрение генерических форм препаратов обеспечивает снижение их стоимости; так, 12-недельный курс лечения генерической формой софосбувира в Индии стоит менее 500 долларов США на пациента (204). Быстрое снижение цен на ПППД будет способствовать широкомасштабному проведению лечения гепатита С.

7.4.4 Практическое осуществление

Идеальный вариант выбора лечения подразумевает наличие единой схемы терапии для всех генотипов и всех категорий пациентов,

независимо от степени цирроза печени и опыта предшествующего лечения. Рекомендованные в данном руководстве схемы терапии позволили сделать важный шаг вперед в этом направлении. Кроме того, разработанные предпочтительные схемы терапии дают практикующим врачам возможность назначать терапию без интерферона и рибавирина всем пациентам (кроме подгруппы пациентов с генотипом 2 или с генотипом 3 при наличии цирроза печени). Таким образом, внедрение новых схем терапии упрощается благодаря снижению требований к генотипированию (в странах с доминированием одного генотипа), а также в связи с уменьшением риска прекращения лечения вследствие развития нежелательных явлений.

Группа по разработке руководства осознает, что, несмотря на эти достижения, для внедрения рекомендаций потребуется время. Новые препараты не только имеют высокую стоимость, но и не получили пока одобрения регулирующих органов во многих странах. Кроме того, врачи многих стран не осведомлены о наличии этих препаратов. Следует надеяться, что эти рекомендации послужат основанием для внедрения ПППД в клиническую практику на официальном уровне с перспективой широкого применения новых схем терапии ввиду их высокой эффективности и меньшей необходимости в медицинских исследованиях и вмешательствах до, во время и после завершения лечения.

7.4.5 Вопросы исследований

1. Необходимы дополнительные клинические и наблюдательные исследования с целью оценки исходов лечения при применении ПППД у пациентов с генотипами 2, 3, 5 и 6, чтобы разработать более надежные рекомендации для этой категории пациентов.
2. Имеется недостаточно данных в пользу применения схем терапии, содержащих только ПППД, у пациентов с генотипом 3 ВГС, особенно при наличии цирроза печени. Для решения этих вопросов необходимо получить дополнительные данные по существующим схемам терапии, особенно комбинации даклатасвир/софосбувир/рибавирин в течение 12 недель, а также по более новым ПППД второго поколения.

7.5 Лечение пегилированным интерфероном и рибавирином

Действующая рекомендация от 2014 г.

Для лечения хронической ВГС-инфекции вместо стандартного неpegилированного интерферона в сочетании с рибавирином рекомендуется применять пегилированный интерферон в сочетании с рибавирином.

Сильная рекомендация, среднее качество доказательств

Примечание. В условиях ограниченного доступа к лечению ВГС-инфекции приоритет при назначении лечения следует отдавать пациентам с выраженным фиброзом и циррозом печени (стадии F3 и F4 по шкале METAVIR).

7.5.1 Общие сведения

Хотя современное лечение ВГС-инфекции уходит от использования интерферона, он до сих пор остается единственным рекомендованным препаратом для лечения детей и подростков, а также может применяться в качестве альтернативной схемы терапии при определенных генотипах ВГС. Если схемы терапии включают интерферон, необходимо помнить, что именно пегилированный интерферон является принятым стандартом оказания помощи в странах с высоким уровнем дохода, поскольку он чаще, чем стандартный интерферон, приводит к достижению УВО, а более длительный период полувыведения препарата позволяет снизить частоту инъекций. Несмотря на это, в некоторых СНСД по-прежнему используют стандартный интерферон, так как он значительно дешевле пегилированного интерферона. Группа по разработке руководства 2014 г. посчитала важным проанализировать фактические данные и представить четкую рекомендацию о том, какую форму интерферона следует считать предпочтительной.

7.5.2 Доказательная база

Был проведен систематический обзор с целью оценки эффективности комбинации пегилированный интерферон / рибавирин по сравнению с интерфероном/рибавирином при лечении взрослых и детей с хронической ВГС-инфекцией, ранее не получавших лечение. Оценивали следующие исходы: частота достижения УВО, частота развития декомпенсированной формы поражения печени, ГЦК, общая смертность, частота развития нежелательных явлений и качество жизни (веб-приложение 3, 2014 г.).

В анализ было включено 25 научных статей, и фактические данные по УВО из этих статей были признаны имеющими высокое качество доказательства, с учетом точности и согласованности результатов, а также низкого риска систематической ошибки. По имеющимся фактическим данным, использование пегилированного интерферона / рибавирина более эффективно для достижения УВО у людей с хронической ВГС-инфекцией, по сравнению со стандартным интерфероном / рибавирином (ОР 0,81; 95% ДИ 0,76–0,86). Расчет предполагаемого абсолютного эффекта показывает, что при лечении стандартным интерфероном УВО не будет достигнуто у 661 из 1000 пациентов (частота достижения УВО равна 33,9%), в то время как при назначении пегилированного интерферона УВО не будет достигнуто у 535 из 1000 пациентов (частота достижения УВО равна 46,5%). Повышенная эффективность пегилированного интерферона наблюдалась при лечении пациентов как с генотипом 1, так и с другими вариантами генотипа ВГС, вне зависимости от наличия цирроза печени и опыта предшествующего лечения.

В исследованиях не было обнаружено различий в частоте прекращения лечения вследствие развития нежелательных явлений при лечении пациентов пегилированным или стандартным интерфероном. Согласно данным по нежелательным явлениям, качество доказательств которых

оценивалось как среднее, различие в частоте прекращения лечения вследствие развития нежелательных явлений у пациентов, получавших пегилированный или стандартный интерферон, было статистически незначимым. Данные о некоторых исходах, в частности смертности от заболеваний печени, печеночной недостаточности и ГЦК, были ограничены. По имеющимся данным, применение пегилированного интерферона привело к снижению частоты развития ГЦК на 14 случаев на 1000 пациентов (исходный уровень – 21 на 1000), печеночной недостаточности – на 3 случая на 1000 человек (исходный уровень – 17 на 1000) и смертности, связанной с заболеваниями печени, на 5 случаев на 1000 человек (исходный уровень – 15 на 1000). Частота прекращения лечения вследствие развития нежелательных явлений возросла на 1 случай на 1000 человек (исходный уровень – 118 на 1000).

Были выполнены три исследования с участием пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС (205–207). В исследованиях ACTG 5071, RIBAVIC и APRICOT сравнивали две различные схемы лечения: стандартный интерферон в сочетании с рибавирином и пегилированный интерферон в сочетании с рибавирином. В исследовании APRICOT комбинация пегилированного интерферона и рибавирина оказалась значительно более эффективной, чем стандартного интерферона и рибавирина, в отношении достижения УВО, частота которого составила 62% у пациентов с генотипами 2 и 3 ВГС, но только 29% у пациентов с генотипом 1 ВГС. В исследовании RIBAVIC частота достижения УВО была выше в группе, получавшей пегилированный интерферон и рибавирин (27% по сравнению с 20%), но ниже, чем в исследовании APRICOT, возможно, по причине очень высокой частоты прекращения лечения (у 42% пациентов). В исследовании ACTG 5071 в целом частота достижения УВО у пациентов с генотипом 1 и всеми другими генотипами составила 27% и 12% соответственно. Частота прекращения лечения были также выше в группе, получавшей стандартный интерферон.

7.5.3 Обоснование рекомендаций

Соотношение пользы и вреда

Группа по разработке руководства 2014 г. пришла к заключению, что доказательства высокого качества подтверждают более высокую эффективность комбинации пегилированного интерферона и рибавирина по сравнению со стандартным интерфероном и рибавирином. Более того, не было обнаружено различий в частоте развития нежелательных явлений или более долгосрочных исходов. Поэтому Группа по разработке руководства 2014 г. посчитала, что польза от применения пегилированного интерферона вместо стандартного интерферона явно перевешивает риск.

Ценности и предпочтения

Так как пегилированный интерферон более удобен в применении, схема терапии с этим препаратом, вероятно, будет приемлема для пациентов.

Использование пегилированного интерферона не требует такого частого проведения инъекций, как при назначении стандартного интерферона, и сопровождается более высокой вероятностью достижения УВО без увеличения частоты побочных эффектов.

Соображения по поводу ресурсов

Стандартный интерферон продолжает использоваться в некоторых странах, только потому что он дешевле пегилированного интерферона. Принципиальным препятствием для более широкого применения пегилированного интерферона является его высокая стоимость. Пегилированный интерферон производится ограниченным числом компаний, и стоимость 48-недельного курса пегилированного интерферона и рибавирин варьирует от 2 000 долларов США в Египте до 28 000 долларов США во Вьетнаме. Построение экономической модели показало, что в такой ситуации лечение пациентов с компенсированным циррозом печени будет экономически эффективным [190]. Возможность практической реализации применения пегилированного интерферона существенно различается в разных медицинских учреждениях. Для лечения пегилированным интерфероном необходимо наличие клинической инфраструктуры для последующего наблюдения и мониторинга терапии, однако оно было успешно развернуто в ряде СНСД. В частности, в Египте это лечение было предоставлено значительному числу пациентов.

7.5.4 Практическое осуществление

Рекомендуемая продолжительность лечения варьирует в зависимости от комбинации с ПППД, генотипа ВГС, стадии заболевания, наличия коинфекции ВИЧ и первоначального ответа на лечение. Более того, пегилированный интерферон рекомендуется к применению только у детей старше двух лет.

8. КЛИНИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ

При определении тактики ведения пациентов с хронической ВГС-инфекцией необходимо принимать во внимание ряд клинических соображений. От этого будут зависеть выбор конкретной схемы лечения и особенности проведения мониторинга побочных эффектов. Группа по разработке руководства 2014 г. не проводила формальную оценку данных соображений в связи со сложностью и неоднозначностью относящихся к ним вопросов. Вместо этого Группа рассмотрела и обсудила действующие рекомендации, руководства и инструкции по применению. Итоговые положения представлены в настоящем руководстве и могут служить ориентиром для директивных органов и практикующих врачей при определении факторов, влияющих на выбор терапии. При принятии решения следует учитывать как данные факторы, так и рекомендуемые схемы лечения, описанные в разделе 7, а также соображения в отношении особых групп пациентов, представленные в разделе 9. Типичный алгоритм лечения пациента показан на рисунке 8.1.

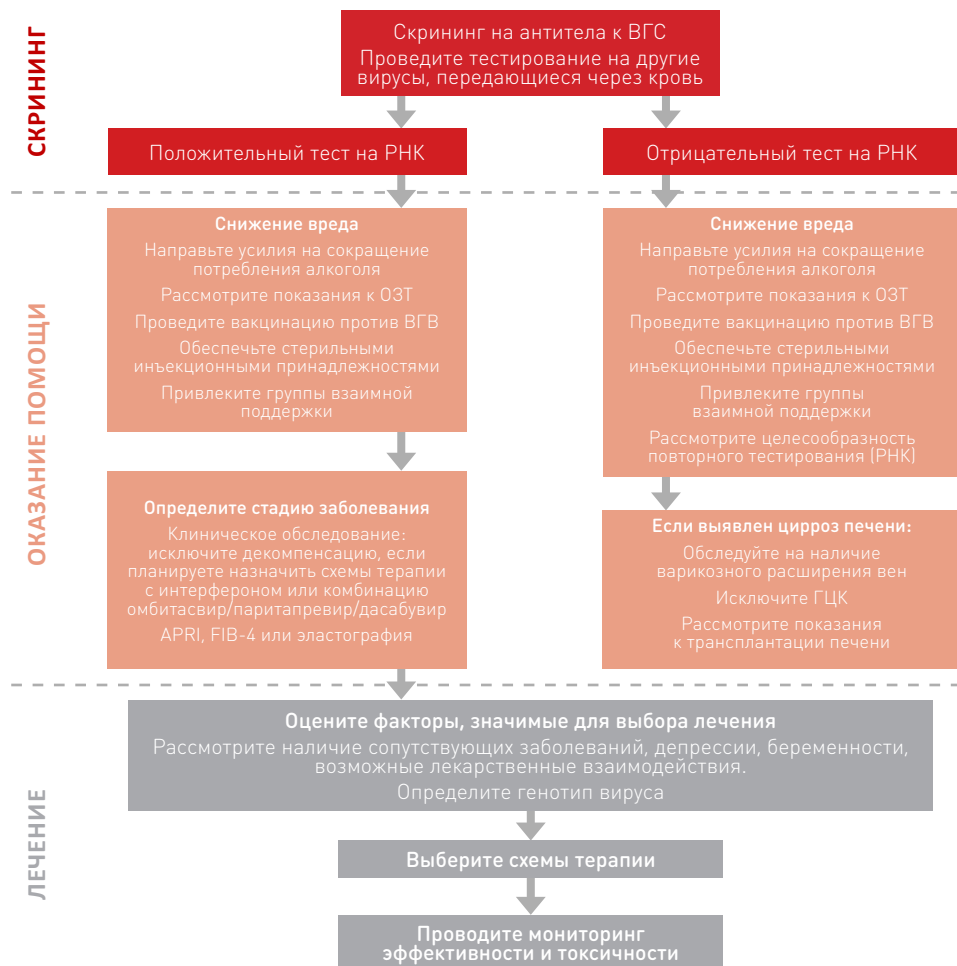
8.1 Обследование пациента перед началом противовирусного лечения

Перед началом лечения необходимо оценить риск развития нежелательных явлений на основании клинических данных, сопутствующей медикаментозной терапии и с учетом планируемой схемы лечения. Также до лечения необходимо оценить вероятность лекарственных взаимодействий и выбрать схему лечения с наименьшим риском такого эффекта. Стандартное лабораторное обследование до начала лечения включает общий анализ крови (ОАК), определение международного нормализованного отношения (МНО), а также тесты для оценки функции печени и почек (АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин и щелочная фосфатаза). У пациентов, получающих лечение интерфероном, следует до начала противовирусной терапии дополнительно провести исследование функции щитовидной железы и глазного дна.

8.1.1 Определение генотипа ВГС

В большинстве стран в популяции пациентов с хронической ВГС-инфекцией встречаются различные генотипы ВГС (см. рис. 2.1). В Руководстве 2016 г. представлены рекомендации по выбору предпочтительных и альтернативных схем терапии на основе ПППД в зависимости от генотипа ВГС. Таким образом, определение генотипа вируса, вызвавшего инфекцию у пациента, сохраняет свое значение для выбора оптимальной схемы лечения. Генотипирование обычно выполняется после секвенирования участков 5'UTR (5'-нетранслируемой области) или анализа нуклеотидной последовательности участка NS5B генома ВГС. Однако определение генотипа относится к дорогостоящим

РИСУНОК 8.1 Алгоритм лечения пациента



APRI – индекс отношения уровня аспартатаминотрансферазы к числу тромбоцитов; ВГВ – вирус гепатита В; ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; ВГС – вирус гепатита С; ОЗТ – опиоидная заместительная терапия; ТЭ – транзитная эластография

видам обследования и проводится не во всех учреждениях. В случае, когда установить генотип ВГС не представляется возможным, решение следует принимать исходя из прагматичных соображений и с учетом наиболее распространенного генотипа ВГС среди инфицированных лиц. Тем не менее такой подход целесообразно использовать только в странах, где практически все лица с ВГС инфицированы одним и тем же генотипом вируса, например в Египте или Монголии.

Определение мутации Q80K

У лиц с генотипом 1а ВГС-инфекции с полиморфизмом протеазы NS3 (мутация Q80K) наблюдается снижение эффективности лечения с использованием симепревира. Поэтому необходимо до назначения симепревира обследовать пациентов на наличие полиморфизма NS3, и в случае

выявления мутации Q80K следует рассмотреть альтернативные схемы лечения. Этот тест имеет высокую стоимость и не получил широкого распространения в СНГ.

Определение генотипа пациента по IL28B

Определение генетических полиморфизмов в гене IL28B имеет большое значение для прогнозирования ответа на лечение интерфероном. К благоприятным вариантам генотипа относятся rs12979860 CC, rs8099917 TT и rs12980275 AA [208, 209]. Однако генотип пациента по IL28B не является предиктором ответа на терапию с применением ПППД, поэтому этот тест исключен из плана обследования пациента до начала лечения.

8.1.2 Противопоказания к лечению

К терапии на основе интерферона и рибавирина существует множество противопоказаний, в том числе депрессия, декомпенсированный цирроз печени и тяжелые сопутствующие заболевания. Противопоказаний к применению ПППД существенно меньше, и поэтому их можно использовать у широкого круга лиц. Перечни известных противопоказаний приведены в таблицах 8.1–8.3, составленных на основании рекомендаций AASLD и EASL от 2015 г. и с использованием торговых наименований препаратов [194, 195]. Для некоторых ПППД декомпенсированный цирроз печени не является противопоказанием. Однако следует помнить, что схемы лечения на основе симепревира или комбинации омбитасвир/паритапревир/ритонавир ± дасабувир, а также пегилированный интерферон

ТАБЛИЦА 8.1 Лечение противовирусными препаратами прямого действия: противопоказания/предостережения

Лекарственное средство	Противопоказания/предостережения
Ледипасвир/ софосбувир	<ul style="list-style-type: none"> • Одновременный прием амиодарона • Индукторы Р-гликопротеина (P-gp) • Почечная недостаточность (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²)
Даклатасвир	<ul style="list-style-type: none"> • Индукторы или ингибиторы СYP3A
Софосбувир	<ul style="list-style-type: none"> • Одновременный прием амиодарона (следует также соблюдать осторожность при совместном применении с бета-блокаторами) • Почечная недостаточность (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²)
Омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир ± дасабувир	<ul style="list-style-type: none"> • Цирроз печени класса В и С по шкале Чайлда-Пью • Индукторы или ингибиторы СYP3A или СYP2C8 • Не получавшие лечения пациенты с ВИЧ-1 инфекцией, так как ритонавир может спровоцировать развитие резистентности к антиретровирусным препаратам
Симепревир	<ul style="list-style-type: none"> • Цирроз печени класса В и С по шкале Чайлда-Пью • Взаимодействие с СYP3A

Источник: На основании инструкций по применению патентованных лекарственных средств и рекомендаций AASLD и EASL от 2015 г. [194, 195].

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; gp – гликопротеин

ТАБЛИЦА 8.2 Противопоказания к терапии рибавирином

Абсолютные противопоказания

- Беременность или нежелание использовать средства контрацепции
- Кормление грудью
- Тяжелые сопутствующие заболевания, в том числе тяжелые инфекции
- Плохо контролируемая сердечная недостаточность
- Хроническая обструктивная болезнь легких
- Гиперчувствительность к рибавирину в анамнезе
- Совместное применение с диданозином

Относительные противопоказания

- Отклонения гематологических показателей:
 - $Hb \leq 100$ г/л
 - Снижение количества нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9$ /л
 - Снижение количества тромбоцитов $< 90 \times 10^9$ /л
- Уровень креатинина в сыворотке крови $> 1,5$ мг/дл
- Гемоглобинопатии (серповидно-клеточная анемия или талассемия)
- Клинически выраженная коронарная недостаточность

ТАБЛИЦА 8.3 Противопоказания к применению пегилированного интерферона

Абсолютные противопоказания

- Неконтролируемая депрессия или психоз
- Неконтролируемая эпилепсия
- Неконтролируемые аутоиммунные заболевания
- Декомпенсированный цирроз печени ($\geq B7$ по Чайлду–Пью или $B6$ при коинфекции ВИЧ/ВГС)
- Беременность или нежелание использовать средства контрацепции
- Кормление грудью
- Тяжелые сопутствующие заболевания, в том числе тяжелые инфекции
- Плохо контролируемая артериальная гипертензия
- Плохо контролируемая сердечная недостаточность
- Плохо контролируемый сахарный диабет
- Трансплантация паренхиматозных органов (кроме печени)
- Хроническая обструктивная болезнь легких
- Дети до 2 лет
- Гиперчувствительность к интерферону в анамнезе
- Совместное применение с диданозином

Относительные противопоказания

- Отклонения гематологических показателей:
 - $Hb \leq 100$ г/л
 - Снижение количества нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9$ /л
 - Снижение количества тромбоцитов $< 90 \times 10^9$ /л
- Уровень креатинина в сыворотке крови $> 1,5$ мг/дл
- Гемоглобинопатии (серповидно-клеточная анемия или талассемия)
- Выраженная степень коронарной недостаточности
- Нелеченые заболевания щитовидной железы
- Глазные болезни
- Колит
- Панкреатит

Источник (табл. 8.2 и 8.3): На основании инструкций по применению патентованных лекарственных средств и рекомендаций AASLD и EASL от 2015 г. [194, 195].

и рибавирин не должны применяться при этом состоянии. Рибавирин противопоказан к применению при беременности, так как он вызывает аномалии развития плода. Женщины репродуктивного возраста и их партнеры во время лечения рибавирином и в течение шести месяцев после его завершения должны пользоваться двумя методами контрацепции (один из которых – барьерный метод с использованием спермицидов) в связи с тератогенным действием препарата. Так как интерферон часто вызывает депрессию, схемы на основе интерферона противопоказаны к применению при неконтролируемой медицинскими вмешательствами депрессии, психозе или эпилепсии. Описаны случаи суицида на фоне терапии интерфероном, поэтому необходим тщательный отбор пациентов среди лиц, страдающих депрессией.

8.2 Мониторинг нежелательных явлений

Руководство по отслеживанию нежелательных явлений при лечении ВГС во многом опирается на опыт лечения интерфероном и рибавирином. Технический отчет о наблюдении за пациентами в процессе противовирусного лечения был выполнен при разработке рекомендаций в 2014 г. (веб-приложение 5, 2014 г.). Новые схемы лечения ВГС, не требующие применения интерферона, переносятся пациентами гораздо лучше, так как характеризуются меньшей частотой развития нежелательных явлений, следовательно, при их использовании значительно реже возникает необходимость в раннем прекращении лечения. Такие схемы терапии не требуют частого контроля лабораторных показателей; тем не менее необходимость тщательного лабораторного мониторинга сохраняется для пациентов с циррозом печени, тяжелыми сопутствующими заболеваниями и в случае применения схем с рибавирином. Хотя в настоящее время оценка этого подхода продолжается, его не следует рассматривать в качестве безусловной рекомендации ввиду отсутствия данных. Ориентировочный график наблюдения за пациентами в процессе противовирусного лечения, разработанный на основании мнения экспертов, приведен в таблице 8.4. Если во время лечения регистрируются отклонения показателей анализа крови, следует увеличить частоту мониторинга и рассмотреть коррекцию дозы.

Оценка клинических данных пациента, таких как наличие сочетанной ВИЧ-инфекции, цирроза печени или нарушения функции почек, потенциальных лекарственных взаимодействий и общего самочувствия на фоне лечения, может послужить основанием для проведения мониторинга чаще, чем это предусмотрено графиком, показанным в таблице 8.4. У пациентов, принимающих ингибиторы протеазы (симепревив, паритапревив и асунапревив), может развиваться непрямая гипербилирубинемия, особенно если в схему терапии входит рибавирин. Реакция носит, как правило, транзиторный характер, и ее выраженность снижается по мере продолжения лечения.

ТАБЛИЦА 8.4 График частоты проведения мониторинга пациентов, проходящих лечение ВГС-инфекции, в зависимости от получаемой терапии (см. дополнительную информацию на с. 117)

Сроки контроля показателей	Только ПППД			ПППД + рибавирин			ПППД + пегилированный интерферон + рибавирин			
	ОАК, функция почек, функция печени	Приверженность терапии, побочные эффекты	ВГС РНК	ОАК, функция почек, функция печени	Приверженность терапии, побочные эффекты	ВГС РНК	ОАК, креатинин, АЛТ	Функция щитовидной железы	Приверженность терапии, побочные эффекты	ВГС РНК
Начало лечения	Х		Х	Х		Х	Х	Х		Х
Через 1 неделю				Х	Х		Х		Х	
Через 2 недели				Х	Х		Х		Х	
Через 4 недели	Х	Х		Х	Х		Х		Х	
Через 8 недель				Х	Х		Х		Х	
Через 12 недель				Х	Х		Х	Х	Х	
Через 12 недель после окончания лечения			Х	Х		Х	Х	Х		Х
Через 24 недели после окончания лечения										Х

АЛТ: аланинаминотрансфераза; ПППД: противовирусные препараты прямого действия; ОАК: общий анализ крови

8.2.1 Схемы лечения на основе ПППД

На основании данных клинических испытаний и обсервационных исследований в условиях «реальной клинической практики» можно заключить, что новые схемы с ПППД обладают хорошей переносимостью. Некоторые схемы доказали свою безопасность при применении у пациентов с декомпенсированным циррозом печени или у лиц, перенесших трансплантацию печени. Тем не менее необходимо тщательное наблюдение за такими пациентами, лечение которых должно проходить в специализированных центрах, где наработан опыт ведения сложных больных и купирования возможных осложнений.

Даклатасвир

Среди побочных эффектов даклатасвира чаще всего отмечаются утомляемость, головная боль и тошнота. Такие реакции были зарегистрированы в исследованиях, где даклатасвир применяли в комбинации с софосбувиром и с рибавирином или без него [197], или с интерфероном и рибавирином [210].

Омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир

При использовании этой комбинации препаратов в клинических исследованиях III фазы СНЯ наблюдались менее чем в 2,5% случаев, а частота прекращения лечения не превышала 2%. Кожный зуд был самым распространенным побочным эффектом, свойственным этой схеме терапии, а в случаях включения в схему рибавирина у пациентов также отмечались утомляемость, тошнота и бессонница.

В первые четыре недели лечения наблюдалось бессимптомное повышение АЛТ в сыворотке крови, не сопровождавшееся повышением уровня билирубина, которое разрешилось самостоятельно и не вызвало необходимости в прекращении лечения. Чаще всего повышение АЛТ отмечалось при совместном применении эстрогенотерапии. При добавлении к схеме рибавирина у пациентов было зарегистрировано транзиторное повышение уровня неконъюгированного билирубина, связанное с ингибированием транспортеров билирубина OATP1B1 и OATP1B3 ритонавиром. Увеличение уровня общего билирубина чаще всего наблюдалось у пациентов с циррозом печени.

Симепревир

У лиц с генотипом 1a ВГС-инфекции с полиморфизмом протеазы NS3 (мутация Q80K) наблюдалось снижение эффективности лечения с использованием симепревира. Поэтому в инструкции по применению симепревира рекомендовано до начала терапии пройти обследование на наличие этого варианта полиморфизма и в случае выявления штамма с мутацией Q80K рассмотреть альтернативные схемы лечения. Этот тест имеет высокую стоимость и не получил широкого распространения в СНГ.

У пациентов, получающих симепревир, может развиваться сыпь незначительной или умеренной интенсивности и фотосенсибилизация, которые более выражены у людей восточноазиатского происхождения. В клинических исследованиях III фазы частота зарегистрированных СНЯ при лечении симепревиrom в комбинации либо с интерфероном, либо с софосбувиром была сравнительно низкой и не превышала 6% [101, 211]. Имеются ограниченные данные наблюдения за когортами пациентов в условиях реальной клинической практики, на основании которых можно предположить, что нежелательные явления на фоне терапии софосбувиром и симепревиrom чаще развиваются у пациентов с рСКФ < 46 мл/мин/1,73 м² [119]. К наиболее распространенным побочным эффектам относятся утомляемость, головная боль, тошнота, бессонница и кожный зуд.

Софосбувир как монотерапия ПППД или в комбинации с ледипасвиром

Пациенты отмечали хорошую переносимость обоих препаратов как в клинических исследованиях, так и в условиях реальной клинической практики. В клинических исследованиях было продемонстрировано, что 12-недельная схема лечения комбинацией софосбувира с интерфероном и рибавирином довольно хорошо переносится пациентами, и необходимость в прекращении лечения возникает редко. Чаще всего при использовании этих схем наблюдаются такие нежелательные явления, как утомляемость, головная боль, бессонница и тошнота. После того как появились данные о развитии клинически значимой брадиаритмии на фоне лечения софосбувиром у пациентов, которые одновременно принимали амиодарон, софосбувир был запрещен к применению у данной категории пациентов. Так как софосбувир выводится почками, он также не рекомендован к применению у пациентов с $\text{pСКФ} < 30 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ или с терминальной стадией почечной недостаточности.

8.2.2 Схемы лечения, содержащие интерферон

Терапия интерфероном сопровождается развитием целого ряда побочных эффектов, при этом некоторые из них могут быть опасны для жизни. Следует регулярно оценивать состояние пациентов и предупредить их о необходимости сохранять настороженность в отношении развития признаков депрессии, раздражительности, сильной усталости, нарушений сна, ретинопатии и кожных реакций. Рекомендуется также обсудить наиболее значимые побочные эффекты с членами семьи, так как пациенты склонны недооценивать или игнорировать первые признаки депрессии. В случае появления побочных эффектов следует снизить дозу препаратов или прекратить лечение, а при развитии депрессии – назначить антидепрессанты.

Побочные эффекты со стороны системы крови включают нейтропению, тромбоцитопению, лимфопению и анемию. Эти параметры необходимо контролировать через 1, 2 и 4 недели от начала лечения. В последующем можно увеличить интервалы между обследованиями до 4 или 8 недель, в зависимости от клинической ситуации. Если количество нейтрофилов падает ниже $750/\text{мм}^3$ или тромбоцитов – ниже $50\,000/\text{мм}^3$, необходимо уменьшить дозу интерферона. Падение количества нейтрофилов ниже $500/\text{мм}^3$ или тромбоцитов – ниже $25\,000/\text{мм}^3$ служит показанием к прекращению лечения. После того как показатели числа нейтрофилов или тромбоцитов вернуться к допустимому уровню, можно будет возобновить лечение меньшими дозами препаратов. Такие перерывы в лечении должны быть предельно короткими, и пациентов с непереносимостью интерферона следует при первой возможности перевести на схемы лечения, не содержащие интерферон.

8.2.3 Схемы лечения, содержащие рибавирин

Рибавирин не входит в большинство рекомендованных схем лечения ВГС. Однако в некоторых ситуациях, особенно при лечении пациентов с циррозом печени, добавление в схему рибавирина может улучшить эффективность, уменьшить продолжительность, а следовательно, и стоимость лечения, а также снизить риск селекции вариантов, коррелирующих с резистентностью (RAVs). Применение рибавирина осложняется тем, что его необходимо принимать вместе с пищей, и, кроме того, к предсказуемым побочным эффектам препарата относится дозозависимая гемолитическая анемия. Таким образом, рибавирин противопоказан к применению у пациентов с анемией или с другими гематологическими заболеваниями, такими как талассемия. Более того, необходим тщательный мониторинг пациентов, получающих схемы с рибавирином, при наличии цирроза печени, сердечно-сосудистых заболеваний, болезней легких, нарушения функции почек или возраста старше 60 лет. В этих случаях может потребоваться снижение дозы препарата (см. вставку ниже). Чтобы выявить тех, кто нуждается в более тщательном мониторинге, необходимо полное клиническое обследование пациентов до и во время лечения.

Коррекция дозы рибавирина

Развитие анемии относится к распространенным предсказуемым побочным эффектам терапии рибавирином и часто обуславливает необходимость коррекции дозы. Уменьшение дозы рибавирина с 800–1000 мг/день (в зависимости от массы тела пациента и генотипа ВГС) до 600 мг/день необходимо при падении уровня гемоглобина ниже 100 г/л. При снижении уровня гемоглобина менее 85 г/л следует прекратить прием рибавирина. Также дозу рибавирина необходимо уменьшить, если у пациентов со стабильным течением сердечно-сосудистого заболевания в анамнезе наблюдается снижение уровня Hb на 20 г/л и более за любой 4–недельный период. Если же через 4 недели после снижения дозы рибавирина уровень Hb у этих пациентов не достигает 120 г/л, комбинированную терапию следует прекратить.

Пациентам с почечной недостаточностью также может потребоваться коррекция дозы рибавирина. Рибавирин противопоказан пациентам с рСКФ <50 мл/мин/1,73 м², а пациентам, находящимся на гемодиализе, следует снизить дозу до 200 мг ежедневно или три раза в неделю. В этой группе пациентов необходима частая оценка клинических и лабораторных показателей.

У пациентов с декомпенсированным циррозом печени суточную дозу рибавирина рассчитывают в зависимости от массы тела, либо же лечение начинают с 600 мг/день и затем увеличивают дозу по мере переносимости.

Рибавирин противопоказан к применению при беременности, так как он обладает тератогенным эффектом. Чтобы избежать зачатия, женщинам репродуктивного возраста следует использовать не менее двух надежных способов контрацепции. Рибавирин имеет длительный период полувыведения, поэтому необходимо соблюдать все меры предосторожности по предохранению от беременности на протяжении не менее 6 месяцев после окончания лечения рибавирином. Поставщики медицинских услуг несут ответственность за обеспечение пациенток и их партнеров надежными средствами контрацепции.

8.3 Лекарственные взаимодействия

Оценка всех видов лекарственных взаимодействий не входит в задачу данного руководства. Однако очень важно, чтобы при выборе схемы терапии клиницисты принимали во внимание возможные лекарственные взаимодействия, так как ВЛС различаются как по количеству, так и по клинической значимости, в зависимости от назначенных препаратов. Таким образом, врачам, осуществляющим лечение ВГС, настоятельно рекомендуется до назначения лечения ознакомиться с данными о ВЛС, представленными на веб-странице Ливерпульского университета, посвященной взаимодействию препаратов для лечения гепатита (<http://www.hep-druginteractions.org/>), тем более что сведения о взаимодействиях регулярно обновляются. На веб-сайте представлены данные о взаимодействиях с отпускаемыми по рецепту и безрецептурными лекарственными средствами. Обзор самых значимых взаимодействий приводится ниже.

8.3.1 Софосбувир

Одновременное назначение софосбувира с амиодароном в комбинации с другим ПППД может вызвать тяжелую клинически значимую брадикардию. Препараты, являющиеся кишечными индукторами Р-gp (например, рифампицин, карбамазепин, экстракт зверобоя), снижают концентрацию софосбувира в плазме. Совместный прием софосбувира с препаратами для лечения ВИЧ-инфекции обычно безопасен, хотя сочетание с типранавиром/ритонавиром может снижать концентрацию софосбувира.

8.3.2 Симепревир

Симепревир обладает слабо выраженной ингибирующей активностью в отношении CYP1A2, CYP3A4, OATP1B1 и P-gp. Поэтому для него характерно развитие значимых ВЛС с сердечно-сосудистыми средствами, статинами, противосудорожными средствами, антибиотиками, препаратами для лечения ВИЧ-инфекции и лекарственными растениями.

8.3.3 Даклатасвир

На концентрацию даклатасвира влияют умеренные или сильные индукторы изофермента CYP3A, кроме того, препарат вступает во ВЛС с некоторыми антибиотиками, противогрибковыми препаратами, сердечно-сосудистыми средствами, статинами и некоторыми антиретровирусными препаратами, вследствие чего может потребоваться коррекция дозы даклатасвира.

8.3.4 Ледипасвир

Ледипасвир — это ингибитор P-gp и белка резистентности рака молочной железы человека (BCRP). Совместный прием ледипасвира/софосбувира с амиодароном может вызвать тяжелую клинически значимую брадикардию. Следует также соблюдать осторожность при назначении антацидных средств, поскольку они снижают концентрацию ледипасвира. Ледипасвир

можно безопасно применять совместно со многими антиретровирусными препаратами, исключая комбинацию типранавир/ритонавир. Пациентам, получающим ледипасвир, противопоказан прием симепревира, розувастатина и препаратов на основе зверобоя.

8.3.5 Омбитасвир, паритапревир, ритонавир и дасабувир

Такая комбинация создает предпосылки для множественных ВЛС, особенно за счет присутствия в ней ритонавира. Врачам настоятельно рекомендуется до начала лечения тщательно оценивать потенциальные ВЛС для всех препаратов, описанных выше, и отменять лечение или переходить на другие препараты при риске взаимодействия. Употребление в рекреационных целях психоактивных веществ, например бензодиазепинов, на фоне лечения ВГС также может привести к жизнеугрожающим взаимодействиям.

8.3.6 Антиретровирусная терапия лиц с коинфекцией ВИЧ/ВГС

В 2015 г. ВОЗ выпустила обновленные рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции, в которых подчеркивалось, что антиретровирусную терапию следует назначать всем лицам, живущим с ВИЧ, независимо от клинической стадии заболевания или числа клеток CD4 (3). Схемы АРТ для лиц с коинфекцией ВИЧ/ВГС и моноинфекцией ВИЧ аналогичны. Однако риск развития побочных эффектов терапии ВГС у пациентов с коинфекцией ВИЧ значительно выше, поэтому они нуждаются в пристальном наблюдении. Лекарственные взаимодействия следует особо учитывать в этой группе пациентов еще до назначения терапии по поводу ВГС. Необходимо заменить антиретровирусный препарат до начала лечения ВГС, если вероятность возникновения ВЛС высока. Особенно важно не упустить из виду коинфекцию ВИЧ при принятии решения о начале лечения на основе ритонавира (например, паритапревиром), так как монотерапия ВИЧ-инфекции может привести к развитию лекарственной устойчивости к антиретровирусным препаратам. В таблице 8.5 приведена первая линия АРТ, а в таблице 8.6 обобщены ВЛС между препаратами для АРТ ВИЧ-инфекции и средствами лечения ВГС.

8.4 Мониторинг ответа на лечение

В прошлом при лечении ВГС с использованием схем на основе интерферона необходимо было часто измерять уровни РНК ВГС. От результатов определения РНК ВГС зависела дальнейшая тактика ведения пациента: 1) прекращение лечения в связи с отсутствием элиминации (выведения) вируса через определенные временные промежутки от начала лечения («бесперспективность терапии») или 2) сокращение длительности лечения вследствие быстрого снижения вирусной нагрузки («быстрый вирусологический ответ»). С появлением новых ПППД такая схема потеряла свою актуальность, так как вирусологический прорыв стал относительно редким явлением, а скорость снижения вирусной нагрузки

ТАБЛИЦА 8.5 Краткий обзор схем первой линии АРТ у взрослых, подростков, детей, а также беременных и кормящих женщин

Категория пациентов	Предпочтительная схема первой линии АРТ	Альтернативная схема первой линии АРТ
Взрослые	TDF + 3TC (или FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (или NVP)
		TDF + 3TC (или FTC) + DTG ^a
		TDF + 3TC (или FTC) + EFV400 ^a
		TDF + 3TC (или FTC) + NVP
Беременные / кормящие матери	TDF + 3TC (или FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (или NVP)
		TDF + 3TC (или FTC) + NVP
Подростки	TDF + 3TC (или FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (или NVP)
		TDF (или ABC) + 3TC (или FTC) + DTG ^a
		TDF (или ABC) + 3TC (или FTC) + EFV400 ^a
		TDF (или ABC) + 3TC (или FTC) + NVP
Дети в возрасте от 3 до 10 лет	ABC + 3TC + EFV	ABC + 3TC + NVP
		AZT + 3TC + EFV (или NVP)
		TDF + 3TC (или FTC) + EFV (или NVP)
Дети в возрасте до 3 лет	ABC или AZT + 3TC + LPV/r	ABC или AZT + 3TC + NVP

Источник: Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. ВОЗ, 2015 (3) 3TC – ламивудин; ABC – абакавир; AZT – зидовудин; DTG – долутегравир, EFV – эфавиренз; EFV400 – EFV в сниженной дозе (400 мг/день); FTC – эмтрицитабин; LPV – лопинавир; NVP – невирапин; r – ритонавир; TDF – тенофовир.

^a Данные о безопасности и эффективности использования DTG и EFV400 у беременных, людей с коинфекцией ВИЧ/ТБ, а также детей и подростков младше 12 лет пока отсутствуют

не коррелирует с достижением УВО. Как оказалось, у большинства лиц, получающих ПППД, вирусная нагрузка перестает определяться уже через 4 недели после начала лечения. Это дает основание снизить частоту лабораторного мониторинга. Принимая во внимание высокую стоимость и относительную недоступность анализа на РНК ВГС, можно ожидать, что упрощение графика лабораторного контроля значительно облегчит расширение масштабов лечения ВГС в СНСД.

У пациентов, получающих ПППД, иногда через 2–4 недели от начала терапии определяют уровень РНК ВГС для контроля за соблюдением режима приема препаратов, однако доказательства, что такая практика улучшает результаты лечения, отсутствуют. Достижение УВО через 12 недель после окончания курса лечения является контрольным критерием при оценке результатов лечения с использованием схем на основе ПППД. Представляется целесообразным сократить частоту мониторинга лечения ВГС в странах, где исследование на РНК ВГС трудно выполнимо или слишком дорого стоит, а генетическое секвенирование для определения вариантов вируса, коррелирующих с резистентностью, не представляется возможным. Ориентировочный упрощенный график мониторинга приведен в таблице 8.4.

ТАБЛИЦА 8.6 Лекарственные взаимодействия при совместном применении препаратов для лечения ВГС и ВИЧ-инфекции

Антиретровирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции	Даклатасвир	Ледипасвир/ софосбувир	Омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир	Омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир/ дасабувир	Симепревир	Софосбувир	Пегилированный интерферон	Рибавирин
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)								
Абакавир (ABC)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	■
Эмтрицитабин (FTC)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	■
Ламивудин (3TC)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	■
Тенофовир (TDF)	◆	■	◆	◆	◆	◆	■	■
Зидовудин (AZT)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	●	●
Ингибитор интегразы/входа ВИЧ								
Долутегравир (DTG)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)								
Эфавиренз (EFV)	■	■	●	●	●	◆	◆	◆
Невирапин (NVP)	■	◆	●	●	●	◆	◆	◆
Ингибитор протеазы								
Лопинавир	◆	◆	●	●	●	◆	◆	◆
Ритонавир	■	◆	●	●	●	◆	◆	◆

Источник: Веб-страница Ливерпульского университета о взаимодействии препаратов для лечения гепатита (<http://www.hep-druginteractions.org/>)

- Совместное назначение этих препаратов противопоказано
- Потенциальное взаимодействие
- ◆ Не ожидается никаких клинически значимых взаимодействий

8.5 Повторное лечение

В настоящее время в большинстве СНСД число лиц, получающих лечение в связи с ВГС-инфекцией, невелико, и поскольку применение ПППД обеспечивает высокие уровни УВО, необходимость повторного лечения в результате безуспешности первого курса терапии возникает относительно редко. Кроме того, вопрос повторного лечения пациентов, у которых при назначении ПППД не был достигнут УВО, еще не изучен в достаточно глубокой степени. Поэтому данная тема не была включена в сферу охвата настоящего руководства. По мере роста численности пациентов, получающих лечение, проблемы неуспешности терапии и повторного лечения могут стать более актуальными.

При использовании схем с применением ПППД пациенты, у которых предшествующая терапия пегилированным интерфероном / рибавирином не дала желаемого эффекта, достигают показателей УВО, сравнимых с таковыми для пациентов, ранее не получавших никакого лечения. Кроме того, остается невыясненным вопрос о клинической значимости тестирования на устойчивость ВГС до начала повторного лечения [287].

Упрощение мониторинга лечения

В таблице 8.4 наглядно продемонстрировано снижение частоты мониторинга лечения на основе ПППД по сравнению с предшествующими схемами с интерфероном. В начале лечения следует провести оценку безопасности лечения, в частности, исследование ОАК, тест на свертывание крови, определение функции печени и почек. Так как в отношении терапии на основе ПППД «правила бесперспективности» не действуют, есть основания предположить, что повторное дорогостоящее тестирование на вирусную нагрузку, выполняемое до начала лечения ВГС, можно не проводить, если существуют доказательства, что пациент уже прошел это исследование в течение последних 6 месяцев для подтверждения наличия хронического гепатита С (т. е. доказано наличие количественно определяемой вирусной нагрузки в течение более чем 6 месяцев).

Лечение комбинацией омбитасвир/паритапревир/ дасабувир сопровождается клинически незначимыми подъемами уровня АЛТ в первые 4 недели терапии примерно у 1% пациентов. Целесообразно контролировать показатели функции печени в этот период; лечение следует прекратить при регистрации более чем десятикратного повышения уровня АЛТ относительно верхнего предела нормы (212). В целом регулярный контроль лабораторных показателей у пациентов, получающих схемы на основе ПППД без рибавирина, не требуется, однако необходимо тщательное клиническое наблюдение за пациентами для выявления побочных эффектов. До начала противовирусной терапии необходимо провести всестороннюю клиническую оценку пациента для исключения сопутствующих заболеваний, выяснения лекарственного анамнеза и установления общего состояния здоровья. На основании полученных данных выявляют пациентов, которым потребуется тщательное врачебное наблюдение.

Схемы терапии, содержащие рибавирин, чаще сопровождаются развитием нежелательных явлений, особенно анемии. Необходимо соблюдать настороженность при назначении рибавирина пациентам с хроническим заболеванием почек (рСКФ <50 мл/мин/1,73 м²), так как у них побочные эффекты рибавирина, в особенности анемия, встречаются чаще и в более тяжелой форме. В целом, регулярный контроль почечной функции необходимо проводить всем пациентам, имеющим хронические заболевания почек. Как правило, пациенты без тяжелых сопутствующих заболеваний и анемии в анамнезе хорошо переносят 12-недельный курс терапии ПППД и рибавирином. При отсутствии симптомов уровень Hb определяют через 4 недели после начала лечения и повторяют анализ только по клиническим показаниям.

В настоящее время критерием излечения ВГС и в клинических исследованиях, и на практике считают отрицательный результат теста на вирусную нагрузку (неопределяемая РНК ВГС) через 12 недель после окончания лечения (УВО12). Этот стандарт пришел на смену традиционному определению вирусной нагрузки через 4, 12 и 24 недели после окончания лечения. Проведение теста через 4 недели после завершения курса терапии имеет ограниченное значение, так как в любом случае требуется повторное исследование через 12 недель. Точно так же и проведение теста через 24 недели после завершения лечения (УВО24) практически бесполезно, так как вероятность рецидива после достижения УВО12 на 12-й неделе при лечении ПППД крайне мала. Наблюдается растущий интерес к исследованию на RAV, но клиническая значимость выявления вариантов, коррелирующих с резистентностью, пока не ясна, и, кроме того, это исследование не проводится в большинстве СНСД. Таким образом, вполне вероятно, что для подтверждения успешной эрадикации вируса достаточно выполнять однократное определение вирусной нагрузки ВГС в любой момент времени между 12-й и 24-й неделями после окончания лечения.

9. ЧАСТНЫЕ СООБРАЖЕНИЯ, ПРИМЕНИТЕЛЬНО К ОСОБЫМ ГРУППАМ НАСЕЛЕНИЯ

9.1 Лица, употребляющие инъекционные наркотики

Употребление инъекционных наркотиков распространено среди людей во многих странах мира с низким, средним и высоким уровнем дохода. Около 67% ЛУИН по всему миру инфицированы ВГС (т. е. имеют положительный результат теста на антитела к ВГС), что составляет 10 из 16 млн человек, живущих в 148 странах (19). ЛУИН подвержены повышенному риску заражения и передачи ВГС, равно как и риску развития других болезней и смерти, поэтому они нуждаются в специализированной помощи (54) и относятся к группе высокого приоритета при определении показаний к лечению ВГС. Так как многие ЛУИН даже не подозревают о том, что они инфицированы ВГС, то число получающих лечение в этой группе очень незначительно (213). Это связано с целым рядом причин, в том числе с уголовной ответственностью за употребление наркотиков, а также с проявлениями дискриминации и стигматизации в медицинских учреждениях.

При предоставлении помощи ЛУИН необходимо следовать самым важным принципам: уважению к личности и недопущению дискриминации; кроме того, необходима дополнительная поддержка приверженности лечению и, если потребуется, психологическая помощь.

9.1.1 Скрининг

Так как ЛУИН относятся к популяции с высокой распространенностью инфекции ВГС, им следует в обязательном порядке предлагать скрининговое обследование на ВГС в качестве неотъемлемой составляющей комплексного пакета мер по снижению вреда. Лицам, у которых сохраняется риск инфицирования ВГС, показано повторное тестирование; кроме того, необходимо принимать во внимание вероятность повторного инфицирования после спонтанной элиминации вируса или успешного лечения. Для повторного обследования лиц, перенесших инфекцию ВГС, следует использовать определение РНК ВГС, так как тест на антитела к ВГС остается положительным после первого случая инфицирования. Вероятность повторного инфицирования не должна служить основанием для отказа в лечении ЛУИН.

Активное выявление случаев заболевания ВГС и лечение пациентов в условиях специализированных наркологических центров зарекомендовали себя как экономически эффективные подходы в странах с высоким

уровнем дохода. Чем выше частота назначения лечения, тем более экономически эффективным становится выявление случаев ВГС, так как большее число выявленных лиц получает лечение, и эффект воздействия на население в целом будет более существенным (186). ЛУИН также рекомендован скрининг на ВГВ и ВИЧ.

9.1.2 Оказание помощи

Для лечения ВГС-инфекции у ЛУИН необходимо комплексное предоставление медицинских услуг в связи с наличием дополнительных потребностей в оказании медицинской помощи, в частности, для лечения ВИЧ-инфекции и туберкулеза, а также наркотической и алкогольной зависимости. Чтобы предотвратить заражение ВГС и другими вирусами, которые передаются с кровью, такими как ВГВ и ВИЧ, необходимо ввести в действие стратегии по снижению вреда, в частности обеспечение ОЗТ и стерильным инъекционным оборудованием.

Необходимо всегда избегать дискриминации или стигматизации ЛУИН. Следует получить информированное согласие пациентов на проведение обследования и лечения. Кроме того, жизненно важной составляющей эффективной медицинской помощи является приемлемость услуг, поэтому привлечение групп взаимной поддержки будет содействовать сокращению употребления инъекционных наркотиков и распространению безопасной практики инъекций. Руководство по краткосрочному поведенческому вмешательству входит в разработанный ВОЗ комплексный пакет мер ASSIST (146). Так как ЛУИН подвергаются повышенному риску инфицирования ВГВ, им необходимо проведение вакцинации против гепатита В по ускоренной схеме, которая описана в соответствующем руководстве ВОЗ (5). Необходимо обеспечивать ЛУИН стерильными иглами и шприцами с малым «мертвым» объемом в рамках программ по предоставлению игл и шприцев.

У ЛУИН часто встречается сопутствующая ВИЧ-инфекция и(или) туберкулез, что требует дополнительных мер, которые описаны в разделах 9.2 и 9.7.

9.1.3 Лечение

Лечение ВГС-инфекции у ЛУИН эффективно и с клинической, и с экономической точки зрения (214–216), и поэтому ВОЗ рекомендует оценивать всех взрослых и детей с хронической ВГС-инфекцией, в том числе ЛУИН, на наличие показаний к противовирусной терапии. Лечение является одновременно и эффективной профилактической мерой, так как лица, излечившиеся от ВГС, больше не являются источником инфекции (186, 187, 217).

Для расширения охвата лечением ЛУИН потребуются новые подходы, такие как усиление мероприятий по тестированию и диагностическому обследованию ЛУИН, направление лиц с выявленным ВГС в специализированные центры помощи, увеличение обращаемости за лечением,

приверженности к назначенной терапии и частоты случаев успешного лечения [218]. В настоящее время в рамках стратегии по улучшению доступа ЛУИН к лечению ВГС рассматриваются вопросы сотрудничества и комплексного оказания помощи со стороны служб по лечению ВГС, программ обеспечения стерильными иглами и шприцами и служб оказания помощи при наркотической зависимости.

Успешные стратегии по увеличению частоты прохождения тестирования и установления диагноза ВГС у ЛУИН включают бесплатное консультирование и тестирование, проведение тестирования по месту оказания помощи, наблюдение, а также консультирование на основании оценки риска. Кроме того, скрининг на заболевания печени с оценкой степени тяжести ее поражения с помощью эластографии (например, Fibroscan®) представляет собой эффективную стратегию увеличения охвата лечением и выявления пациентов, которые нуждаются в терапии в наибольшей степени. Модели оказания помощи, основанные на алгоритмах ведения пациентов и поддержки со стороны групп взаимопомощи, могут дополнительно усилить вовлечение пациентов в систему оказания помощи и улучшить приверженность лечению в этой популяции.

Исходы лечения ВГС с использованием комбинации пегилированный интерферон / рибавирин сопоставимы у ЛУИН и других лиц с ВГС, в то время как данных об эффективности применения ПППД у ЛУИН пока недостаточно. В последнем докладе о результатах клинического исследования grazoprevira и elbasvira (которые получили одобрение FDA в январе 2016 г.) у ЛУИН, получающих ОЗТ, сообщалось о достижении УВО через 4 недели после окончания терапии у 96% пациентов, несмотря на то что следы запрещенных психоактивных веществ в анализе мочи в ходе лечения были обнаружены у 79% участников исследования [219]. Это оправдывает использование терапии на основе ПППД у ЛУИН, даже у тех, кто продолжает активно употреблять запрещенные наркотики.

Необходимо принимать во внимание возможные лекарственные взаимодействия между отпускаемыми по рецепту и безрецептурными лекарственными средствами (см. раздел 8.3).

9.2 Лица с коинфекцией ВИЧ/ВГС

У лиц с коинфекцией ВИЧ/ВГС, как правило, отмечается более быстрое прогрессирование фиброза печени, особенно если уровень клеток CD4 меньше 200 клеток/мм³ [80–82, 220]. Более того, даже у пациентов с достижением успешного контроля ВИЧ-инфекции на фоне АРТ (т. е. снижение вирусной нагрузки в крови до неопределяемого уровня) сохраняется повышенный риск декомпенсации заболеваний печени по сравнению с пациентами с моноинфекцией ВГС [221]. По этой причине следует рассматривать всех лиц с коинфекцией ВИЧ/ВГС как кандидатов на лечение ВГС.

В прошлом лечение таких пациентов комбинированной терапией с интерфероном и рибавирином было очень сложным, поскольку часто возникала необходимость прекратить лечение в связи с развитием побочных эффектов, таких как депрессия или потеря веса, а также тяжелая анемия, тромбоцитопения и нейтропения. Кроме того, частота достижения УВО у пациентов с коинфекцией была ниже, чем при моноинфекции ВГС.

Исходы терапии ВГС с применением ПППД у лиц с сочетанной ВИЧ-инфекцией и лиц с моноинфекцией ВГС сопоставимы. Таким образом, терапия на основе ПППД значительно упростила задачу лечения лиц с коинфекцией ВИЧ/ВГС. Между ПППД и антиретровирусными препаратами происходит меньше ВЛС, а частота достижения УВО при применении схем терапии на основе ПППД у лиц с коинфекцией ВИЧ превышает 95% даже у пациентов с выраженным фиброзом печени или неэффективностью терапии ВГС в анамнезе. Таким образом, больше нет оснований считать, что лица с коинфекцией ВИЧ/ВГС составляют особую группу пациентов, сложную для лечения. Тем не менее следует подчеркнуть необходимость отслеживать ВЛС между препаратами для лечения ВГС и ВИЧ-инфекции (см. раздел 8.3, табл. 8.6).

Желательно сначала инициировать лечение ВИЧ-инфекции, чтобы добиться подавления репликации вируса, а потом перейти к лечению ВГС, хотя в некоторых случаях может быть целесообразным на первом этапе пролечить гепатит С, а потом приступить к терапии ВИЧ-инфекции [222]. К таким случаям, в частности, относятся пациенты с умеренным или выраженным фиброзом печени с риском быстрого прогрессирования заболевания печени, при условии что ВИЧ-инфекция не сопровождается значительной иммуносупрессией во время лечения. Кроме того, в связи с малой продолжительностью лечения ВГС, риском возникновения ВЛС между препаратами для лечения ВГС и ВИЧ-инфекции и повышенным риском развития гепатотоксичности на фоне АРТ у пациента с ВГС-инфекцией, решение сначала пролечить ВГС-инфекцию может упростить последующую АРТ в зависимости от доступной схемы лечения. Риск развития побочных эффектов терапии ВГС у пациентов с коинфекцией ВИЧ значительно выше, поэтому они нуждаются в пристальном наблюдении. Необходимо внимательно оценить ВЛС в этой группе пациентов еще до назначения терапии по поводу ВГС (см. раздел 8.3). Необходимо заменить антиретровирусный препарат до начала лечения ВГС, если вероятность возникновения ВЛС высока. Особенно важно не упустить из виду коинфекцию ВИЧ при принятии решения о начале лечения на основе ритонавира (например, омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дасабувир), так как монотерапия ВИЧ-инфекции может привести к развитию лекарственной устойчивости к антиретровирусным препаратам. Ввиду того что во многих странах выбор различных режимов терапии ВГС невелик, а возможности для повторного лечения ВГС-инфекции ограничены, крайне важно тщательно оценивать пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС и избегать лекарственных взаимодействий, которые могут уменьшить эффективность или повысить риск развития побочных эффектов.

Гепатотоксичность входит в число возможных побочных эффектов антиретровирусных препаратов. В ряде исследований было продемонстрировано, что гепатотоксичность, вызванная применением АРТ, более выражена при наличии коинфекции ВГС (223–225). Однако чаще всего развитие гепатотоксичности связано с применением АРВ-препаратов, которые больше не используются или не рекомендованы к применению, в частности, ставудина (d4T), диданозина (ddI) (226), невирапина (NVP) или ритонавира в полной дозе (600 мг дважды в день) (227). Для большинства пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, в том числе имеющих цирроз печени, польза АРТ перевешивает опасения, связанные с риском развития лекарственного поражения печени.

Токсическое действие антиретровирусных препаратов и (или) возникновение оппортунистических инфекций могут вызывать повышение уровня печеночных ферментов, что делает интерпретацию динамики аминотрансфераз более сложной, чем у пациентов с моноинфекцией ВГС. Необходимо контролировать уровень АЛТ и АСТ через 1 месяц после начала АРТ и далее каждые 3–6 месяцев. При обнаружении выраженного повышения уровней АСТ/АЛТ следует исключить других причины нарушения функции печени (например, алкогольный гепатит, болезни печени и желчевыводящих путей); кроме того, таким пациентам может потребоваться кратковременный перерыв в лечении с отменой всей схемы АРТ или только препарата, предположительно вызвавшего повышение уровня ферментов.

9.2.1 Мониторинг лечения у лиц с коинфекцией ВИЧ/ВГС

Комбинацию ледипасвир/софосбувир можно сочетать со всеми АРВ препаратами. Однако поскольку наличие в схеме АРТ фармакокинетического усилителя (ритонавира или кобицистата) вызывает увеличение концентрации тенофовира, то при использовании этих комбинаций необходимо проводить частый контроль показателей почечной функции, если другие варианты недоступны. Концентрация тенофовира также увеличивается при использовании схем, содержащих эфавиренз, поэтому в данном случае также необходим мониторинг функции почек.

Схемы лечения на основе интерферона сопровождаются обратимым снижением CD4 (в среднем 140 клеток/мм³) и высокой частотой прекращения лечения в связи с развитием побочных эффектов (у 25% пациентов в исследовании APRICOT) (207). Поэтому лицам с коинфекцией ВИЧ/ВГС также следует контролировать динамику количества клеток CD4 на фоне лечения. Лица с ВИЧ-инфекцией также подвергаются повышенному риску подавления кроветворной функции на фоне лечения; такие токсические проявления ограничивают величину дозы, особенно при совместном назначении определенных АРВ-препаратов.

Поэтому на фоне лечения интерфероном и рибавирином, с добавлением ингибитора протеазы или без него, необходим многократный контроль лабораторных показателей (табл. 8.4). Дополнительные временные точки

контроля могут потребоваться при наблюдении за лицами, у которых зарегистрированы побочные эффекты терапии, а также при очень высоком риске развития осложнений (например, пациенты с циррозом печени и ВИЧ-инфекцией или получающие терапию ингибиторами протеазы). У пациентов с циррозом следует проводить расширенный мониторинг функции печени с дополнительным определением уровня альбумина, билирубина и коагулограммы. У лиц с нейтропенией, тромбоцитопенией и анемией рекомендуемая частота контроля показателей составляет один раз в неделю или каждые 2 недели.

9.3 Дети и подростки

Согласно Конвенции ООН о правах ребенка, «ребенком является каждое человеческое существо до достижения 18-летнего возраста» (228); подростковый возраст, по мнению экспертов ВОЗ, охватывает период жизни от 10 до 19 лет включительно. В странах, где отмечается высокая распространенность ВГС-инфекции среди взрослого населения, следует ожидать повышения частоты случаев этого заболевания и среди детей. Так, в Египте доля инфицированных детей составляет примерно 2% (209). Особенно высока распространенность ВГС-инфекции в определенных подгруппах, например среди тех, кто подвергался медицинским процедурам. Опубликованы данные о случаях ятрогенной передачи вируса в больницах (229). Снижение передачи ВГС в медицинских учреждениях является приоритетной задачей системы здравоохранения (стратегия по снижению риска передачи инфекции ВГС в рамках оказания медицинской помощи представлена в таблице 2.3). Согласно ряду опубликованных данных, распространенность ВГС (по результатам серологических исследований) у детей, которые лечились в больнице по поводу злокачественных новообразований, почечной недостаточности с необходимостью гемодиализа или перенесли такие медицинские процедуры, как экстракорпоральная мембранная оксигенация и хирургические вмешательства, достигает 10–20% (230–235).

9.3.1 Скрининг

Целенаправленное тестирование необходимо проводить у детей, которые подвергались медицинским процедурам или перенесли переливание крови и ее компонентов в странах, где не выполняется систематическая проверка крови или не соблюдаются правила надлежащей стерилизации медицинского оборудования. Дети, рожденные от матерей, инфицированных ВГС, также входят в группу риска; риск вертикальной (от матери к ребенку) передачи вируса составляет около 4–8% и значительно повышается при наличии у матери коинфекции ВИЧ (10,8–25%) (30, 32–35).

9.3.2. Оказание помощи

Комплексное медицинское обслуживание является одним из ключевых аспектов мер по охране здоровья детей. Необходимо обеспечить взаимосвязь служб охраны здоровья матери и ребенка, системы оказания

первичной медико-санитарной помощи, службы помощи ЛУИН и, при необходимости, системы направления в центры оказания помощи и лечения при ВИЧ-инфекции.

9.3.3 Лечение

Так как ППД неразрешены к применению у детей, единственным доступным методом лечения остается схема пегилированный интерферон/рибавирин, рекомендованная для использования с двухлетнего возраста. Необходимо в срочном порядке провести клинические исследования эффективности и безопасности применения ППД у детей, чтобы регулирующие органы подтвердили возможность их назначения детям. В опубликованных производителем данных по пегилированному интерферону сообщается, что у детей, получавших комбинированную терапию с включением рибавирина, после 48 недель терапии часто наблюдалась задержка роста и замедление прироста массы тела по сравнению с показателями в начале лечения. Однако через 2 года после завершения лечения у большинства пациентов росто-весовые показатели вернулись к исходным нормативным значениям по кривой процентилей (среднее значение процентилей для массы тела в зависимости от возраста составляло 64% в начале лечения и 60% – через 2 года после завершения курса терапии; среднее значение процентилей для роста составляло 54% в начале лечения и 56% – через 2 года после завершения курса терапии).

9.4 Пациенты с циррозом печени

Спектр заболеваний печени у лиц, инфицированных ВГС, простирается от начальных стадий фиброза печени до компенсированного, а затем декомпенсированного цирроза и ГЦК. У 15–30% людей, инфицированных ВГС, в течение 20 лет развивается цирроз печени, который у части пациентов прогрессирует до ГЦК. Риск развития цирроза печени заметно возрастает при злоупотреблении алкоголем (149) и наличии коинфекции ВГВ и (или) ВИЧ-инфекции, особенно при отсутствии доступа к АРТ (71, 72). У пациентов с циррозом печени остается минимум времени для лечения, в их случае отсутствие терапии приводит к самым неблагоприятным последствиям, а достижение УВО, наоборот, приносит ощутимую пользу. Лечение ВГС-инфекции необходимо начинать до перехода заболевания в стадию декомпенсации, после развития которой задача лечения пациента сильно усложняется, к тому же некоторые препараты для лечения ВГС-инфекции при назначении в эту стадию могут вызвать тяжелое поражение печени и даже привести к гибели пациента.

При лечении пациентов с циррозом печени схемами на основе интерферона необходимо проводить регулярные клинические обследования и мониторинг сыровоточного билирубина, альбумина и показателей коагулограммы (134) с целью своевременного выявления признаков декомпенсации болезни. Использование у таких пациентов схем лечения, содержащих интерферон, сопряжено с повышенным риском

развития побочных эффектов, поэтому рекомендуется добавление в терапию стимуляторов кроветворения, если эти препараты имеются в наличии (132).

Ряд схем лечения на основе ПППД доказали свою эффективность и безопасность при применении у пациентов с циррозом печени, особенно при компенсированной форме заболевания. Так как добавление к лечению рибавирин повышает риск развития СНЯ, в первую очередь анемии, следует проводить дополнительный контроль лабораторных показателей крови. Симепревир и комбинация омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дасабувир не предусмотрены для применения у пациентов с декомпенсированной формой заболевания печени. Исследования применения даклатасвира, ледипасвира и софосбувира у пациентов с декомпенсированным циррозом печени продемонстрировали эффективность и оправданность использования этих препаратов в данной группе пациентов. Однако в ряде случаев лечение пациентов с декомпенсированным циррозом печени вызывает ухудшение основного заболевания, и на данный момент не существует надежных предикторов, позволяющих выявлять таких пациентов до начала терапии. Таким образом, лечение пациентов с декомпенсированным циррозом печени должно происходить только в специализированных центрах с опытом лечения осложнений у такой группы лиц, а в идеальном случае и с возможностью проведения трансплантации печени.

Регулярная оценка и наблюдение за прогрессированием болезни, включая отслеживание признаков развития ГЦК, являются важной частью оказания помощи пациентам с циррозом, обусловленным ВГС. Со временем компенсированный цирроз может прогрессировать до стадии декомпенсированного цирроза с развитием асцита, варикозного расширения вен пищевода или желудка и в конечном итоге приводить к развитию таких угрожающих жизни состояний, как печеночная недостаточность, почечная недостаточность и сепсис. Так как диагноз декомпенсированной формы заболевания печени устанавливается на основании комплекса клинических и лабораторных данных, то необходимо проводить тщательное медицинское обследование пациента до начала лечения. Пациенты с циррозом печени (в том числе и те, у которых был достигнут УВО) подлежат скринингу на ГЦК с проведением ультразвукового исследования и определением уровня α -фетопротеина каждые 6 месяцев, а также должны каждые 1–2 года подвергаться эндоскопическому обследованию для исключения варикозного расширения вен пищевода (132).

9.5 Пациенты с хронической болезнью почек

До сих пор остается открытым вопрос об использовании ПППД у пациентов с тяжелой формой заболевания почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) или тех, кто нуждается в гемодиализе. Отсутствуют данные по безопасности и эффективности использования при почечной недостаточности софосбувира, который входит в большинство одобренных схем терапии.

Предварительные данные фармакокинетических и клинических исследований свидетельствуют о возможности использования дасабувира и комбинации омбитасвир/паритапревир/ритонавир, а первые результаты говорят об их эффективности (236). С учетом необходимости удовлетворять потребности таких пациентов в лечении рассматриваются новые возможные схемы медикаментозной терапии.

У пациентов с почечной недостаточностью требуется коррекция дозы и рибавирина, и пегилированного интерферона. Пегилированный интерферон **α2a** выводится через печень, а пегилированный интерферон **α2b** – через почки. Хотя теоретически возможно накопление пегилированного интерферона **α2b** у пациентов, находящихся на гемодиализе, в клинической практике никаких различий обнаружено не было (225, 227).

Пациентам с тяжелым поражением почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²), в том числе находящимся на гемодиализе, рекомендуется снижение дозы пегилированного интерферона **α2a** до 135 мкг один раз в неделю. Ввиду высокого риска нежелательных явлений, связанных с развитием анемией, следует также уменьшить дозу рибавирина.

В случае нарушения почечной функции с необходимостью хронического гемодиализа индивидуальная дозировка рибавирина составляет 200 мг ежедневно или через день. При гемодиализе рибавирин выводится из плазмы крови приблизительно на 50%.

Пациентам, получающим антиретровирусные препараты в сочетании с тенофовиром и софосбувиром, необходим расширенный мониторинг почечной функции (см. раздел 9.2).

9.6 Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВГС

Перед началом лечения ВГС-инфекции необходимо исключить наличие ВГВ. Коинфицирование ВГС и ВГВ приводит к ускорению прогрессирования заболевания, причем главная роль в поражении печени принадлежит ВГС. При коинфекции ВГС/ВГВ эффективно использование противовирусной терапии ВГС-инфекции: уровни достижения УВО сравнимы с описанными у пациентов с моноинфекцией ВГС (66, 237). Существует риск реактивации ВГВ во время лечения и после элиминации ВГС; в таком случае может потребоваться начать противовирусную терапию ВГВ-инфекции (224). Перед началом лечения необходимо тщательно проверить все возможные ВЛС. Например, совместное назначение телбивудина и интерферонсодержащих схем повышает риск развития нейропатии. За дополнительной информацией обращайтесь к руководству ВОЗ *Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with hepatitis B infection* (Руководство ВОЗ по профилактике, оказанию помощи и лечению лиц с гепатитом В) (4).

9.7 Пациенты с коинфекцией ТБ/ВГС

Лица из групп повышенного риска инфицирования ВГС также относятся к группе риска заражения туберкулезом. Поэтому во время клинического обследования пациентов при определении показаний к терапии ВГС-инфекции необходимо также проводить скрининг на активный ТБ. Для этого ВОЗ рекомендует использовать специальный алгоритм скрининга на ТБ с оценкой 4 симптомов *(238)*. Туберкулез можно исключить, если у пациентов нет ни одного из следующих симптомов: кашель в настоящее время, повышение температуры тела, похудание или потливость ночью; в противном случае необходимо дальнейшее обследование для исключения ТБ или других заболеваний.

Большинство ПППД метаболизируются в печени, поэтому совместное назначение этих препаратов с антимикробными средствами, такими как рифабутин, рифампин и рифапентин, может привести к значимому снижению или повышению концентрации ПППД *(239, 240)*. Поэтому одновременное назначение лечения ВГС-инфекции и туберкулеза противопоказано. Как правило, необходимо пролечить активный ТБ до начала терапии ВГС. Кроме того, необходимо регулярно оценивать лабораторные показатели печеночной функции у пациентов с ВГС-инфекцией, получающих лечение по поводу ТБ, так как риск развития гепатотоксичности, обусловленной применением противотуберкулезных препаратов, выше у пациентов с коинфекцией ТБ/ВГС, чем при моноинфекции ТБ, хотя выраженная гепатотоксичность встречается редко *(241)*.

Одновременное лечение ВГС-инфекции и ТБ с множественной лекарственной устойчивостью представляет особенно сложную задачу в связи с множеством ВЛС между ПППД и второй линией антимикробных препаратов. Данные по тактике ведения пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ/ТБ ограничены, однако в этих случаях необходимо учитывать дополнительные побочные эффекты, количество назначаемых лекарственных средств и эффекты ВЛС, чтобы вынести взвешенное клиническое суждение о лечении пациента. Клиницисты не должны забывать о риске реактивации ТБ в случае назначения терапии на основе интерферона, особенно у пациентов с коинфекцией ВИЧ, так как использование интерферонсодержащих схем терапии может увеличить частоту развития активного ТБ *(16)*. Рекомендуется проводить лабораторное исследование печеночной функции у лиц с хроническими заболеваниями печени до начала лечения по поводу латентного ТБ. При обнаружении отклонений в исходных показателях печеночных тестов рекомендуется на фоне лечения латентного ТБ регулярно контролировать лабораторные показатели функции печени *(242)*.

9.8 Женщины детородного возраста

Ни один из ПППД не был оценен на предмет использования на фоне беременности. Таким образом, женщинам детородного возраста следует рекомендовать применять эффективные контрацептивные средства в период лечения ВГС-инфекции и в течение шести месяцев после его завершения. Интерферон может вызывать прерывание беременности, а применение рибавирина коррелирует с аномалиями развития плода. Эти два препарата поэтому противопоказаны беременным женщинам, а также всем женщинам детородного возраста, не пользующихся эффективными методами контрацепции (два контрацептивных средства) в период лечения, а при назначении рибавирина также в течение 6 месяцев после завершения курса. Схемы на основе омбитасвира/паритапревира/ритонавира характеризуются лекарственными взаимодействиями с некоторыми гормональными контрацептивами, и их следует использовать с осторожностью. Перед началом лечения женщинам следует сделать тест на беременность.

10. ОПЕРАТИВНЫЕ АСПЕКТЫ

До недавнего времени терапия ВГС-инфекции требовала длительных курсов лечения пегилированным интерфероном и рибавирином с субоптимальными уровнями успеха и высокой частотой серьезных нежелательных явлений. Таким образом, лечение обычно назначалось лишь пациентам с выраженным фиброзом и циррозом печени, для которых риск нежелательных явлений был меньше, чем потенциальная польза от лечения. Когда в странах с высоким уровнем дохода были внедрены ПППД, показания к лечению также были ограниченными и основывались на оценке тяжести состояния или других факторов в целях сведения к минимуму влияния на бюджет [243]. В настоящее время динамика меняется по ряду причин. Прежде всего, в некоторых странах снижается цена ПППД. Кроме того, имеются более точные представления о пользе раннего начала лечения ВГС-инфекции до развития фиброза печени. Недавние исследования показывают, что пациенты, достигшие УВО, демонстрируют тенденцию к улучшению в плане воспалительных процессов и фиброза печени [244], а также по показателям производительности труда [245] и качества жизни [246, 247]. УВО также коррелирует с улучшением внепеченочных показателей вне зависимости от стадии заболевания печени. Наконец, новые ПППД гораздо более безопасны и приводят к более высоким уровням излечиваемости. По этим причинам показания к лечению расширились, и некоторые страны наращивают масштабы программ лечения ВГС, так что практически все пациенты с ВГС-инфекцией могут получать лечение и это может привести к «элиминации» ВГС среди населения.

ТАБЛИЦА 10.1 Факторы, которые необходимо учитывать при определении приоритетов для лечения

- Повышенный риск летального исхода:
 - выраженный фиброз и цирроз печени
 - состояние после пересадки печени
- Риск ускоренного развития фиброза:
 - коинфекция с ВИЧ или ВГВ
 - метаболический синдром
 - злоупотребление алкоголем
- Внепеченочные проявления и признаки поражения органов-мишеней:
 - выраженная утомляемость, нарушающая жизнедеятельность
 - васкулит и лимфопрлиферативные расстройства
- Значительные психосоциальные нарушения (вследствие стигмы, дискриминации, страха передачи заболевания другим)
- Максимальное сокращение частоты случаев:
 - ЛУИН
 - МСМ
 - лица, содержащиеся в местах лишения свободы
 - секс-работники
 - женщины детородного возраста
 - медицинские работники

Несмотря на эти позитивные изменения, в большинстве стран направление пациентов на лечение поначалу все же будет весьма ограниченным вследствие высокой цены лекарственных препаратов и дефицита лабораторий и инфраструктуры учреждений здравоохранения. Поэтому важно иметь механизмы в помощь для принятия решений, кого в первую очередь необходимо направлять на лечение.

Распределение дорогостоящих лекарств – это извечная проблема, имеющая комплексные этические и экономические аспекты. Были предложены различные принципы, включая моральные соображения, такие как лечение пациентов в условиях полного равноправия либо приоритизация лечения самых тяжелых больных и спасение наибольшего числа жизней [248]. Как и в большинстве стран, лечение будет обеспечиваться в зависимости от наличия ресурсов. Это может означать первоочередной охват лечением групп «высокого риска». Основное содержание настоящего раздела – оказать помощь руководителям путем предоставления рекомендательного механизма для принятия решений в отношении начальных стадий внедрения стратегий терапии ВГС-инфекции.

Для приоритизации лечения можно использовать два широких критерия. Первый – сведение к минимуму смертности и заболеваемости путем первоочередного охвата пациентов с развернутой стадией поражения печени, связанной с ВГС, или охвата тех, кто имеет больше шансов на развитие цирроза печени. Второй критерий – это обеспечение максимальной профилактической пользы путем первоочередного охвата лиц с наивысшим риском передачи ВГС-инфекции, например ЛУИН.

10.1 Факторы, которые необходимо принимать во внимание при определении приоритетных показаний к лечению

10.1.1 Повышенный риск смертельного исхода

Выраженное поражение печени, связанное с ВГС (стадия F3-F4 по METAVIR)

Пациенты с выраженным фиброзом и циррозом печени подвержены повышенному риску смертельного исхода, главным образом вследствие осложнений цирроза и ГЦК, но также по показателям смертности от всех причин [249, 250]. Успешное лечение коррелирует со снижением числа осложнений и показателей смертности, связанных с поражениями печени [251, 252]. Сдвиг парадигмы в лечении ВГС-инфекции заключается в появлении эффективных, хорошо переносимых и безопасных схем лечения на основе ПППД без интерферона, которые подходят для пациентов с выраженным циррозом печени [253].

Анализ данных по эффективности из трех СНСД – Египта, Таиланда и Кот-д’Ивуара (распространенность ВГС-инфекции соответственно 14,7%, 2,2% и 3%) – показал, что с учетом ограниченного числа учреждений,

где проводилось лечение, терапия с применением схем ПППД для лиц с поражением печени F3–F4 приводит к улучшению показателя сохраненных лет жизни на 16,7% в Египте, 22% в Таиланде и 13,1% в Кот-д'Ивуаре по сравнению с лечением пациентов с заболеванием в стадии F2–F4 (254, 255).

Следует учитывать, что небольшая доля пациентов с декомпенсированным циррозом печени может демонстрировать ухудшение состояния в ходе лечения. Клиническое ведение таких случаев проблематично, поскольку трудно прогнозировать, у каких именно пациентов разовьется такого рода ухудшение. Поэтому лечение ВГС-инфекции следует проводить только под тщательным наблюдением специализированных групп медиков, обладающих опытом в лечении и устранении осложнений.

Лечение после пересадки печени

Лечение пациентов, перенесших трансплантацию печени, улучшает шансы на долгосрочное приживание трансплантата. После пересадки печени более чем в 95% случаев возникает реинфекция ВГС, и, как правило, фиброз печени прогрессирует более быстрыми темпами (256).

Повторная трансплантация печени у пациентов с ВГС носит сложный характер, поскольку исходы менее благоприятны по сравнению с повторной трансплантацией по другим показаниям, и поэтому цель заключается в том, чтобы проводить лечение до развития цирроза пересаженной печени (257).

Лечение интерфероном и рибавирином после трансплантации практически осуществимо, однако шансы на достижение УВО в целом низки (258). Новые схемы лечения на основе ПППД обладают определенными преимуществами, поскольку снижена частота ВЛС, показатели переносимости лучше и уровни УВО выше (259, 260).

10.1.2 Риск ускоренного прогрессирования фиброза печени

Коинфекция ВИЧ

В соответствии с действующими рекомендациями по лечению ВИЧ (3), всем пациентам с коинфекцией ВИЧ показано лечение ВГС. По оценкам, около 2,3 млн человек страдают от коинфекции ВИЧ в глобальном масштабе (15). Коинфекция ВИЧ коррелирует с более быстрым прогрессированием фиброза печени (80, 261). Пациенты с коинфекцией ВИЧ имеют ограниченный доступ к трансплантации печени, и исходы менее благоприятны. Таким образом, лечение может приносить пользу на более ранних стадиях поражения печени.

Многие пациенты с коинфекцией ВИЧ, как правило, уже получают лечение по поводу ВИЧ-инфекции и поэтому легко доступны. Показатели УВО при

терапии на основе интерферона против ВГС-инфекции ниже для пациентов с коинфекцией ВИЧ по сравнению с пациентами, страдающими только ВГС. Однако при лечении с использованием ПППД показатели УВО сравнимы среди пациентов с моноинфекцией или коинфекцией. Последствия лекарственного взаимодействия среди пациентов на АРТ против ВИЧ важны, и их следует тщательно учитывать при расчете дозировки ПППД.

Коинфекция ВГВ

Пациентов с коинфекцией ВГВ также следует направлять на лечение ВГС вследствие повышенного риска прогрессирования фиброза печени и развития ГЦК, не связанной с развитием цирроза печени *(262)*. На глобальном уровне вплоть до 10% пациентов с ВГС также инфицированы ВГВ *(263)*. Лечение каждого из двух видов инфекции должно проводиться так же, как и у пациентов с моноинфекцией.

Метаболический синдром

У лиц, инфицированных ВГС, наличие ожирения и метаболического синдрома ускоряет прогрессирование болезни печени и повышает риск развития ГЦК *(264)*. Кроме того, по-видимому, ВГС-инфекция прочно коррелирует с сахарным диабетом 2-го типа и устойчивостью к инсулину *(265, 266)*. Лечение ВГС-инфекции у пациентов с диабетом приводит к уменьшению частоты случаев почечных и сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с нелечеными контрольными группами *(267)*.

Пациенты с диабетом 2-го типа и устойчивостью к инсулину плохо реагируют на терапию на основе интерферона *(268)*.

10.1.3 Внепеченочные проявления хронической ВГС-инфекции

Общая слабость

Во многих случаях ВГС-инфекция протекает бессимптомно, однако у некоторых пациентов обнаруживаются серьезные и иногда инвалидизирующие проявления, связанные с ВГС-инфекцией, и эти пациенты могут получить значительную пользу от лечения. Обычным симптомом является повышенная утомляемость, которая в большинстве случаев не мешает повседневной активности, однако оказывает негативное влияние на качество жизни *(269)*. Было показано, что по мере достижения УВО эта симптоматика снижается *(270)*. Оценка качества жизни после лечения по схемам ПППД в клинических исследованиях III фазы продемонстрировала снижение утомляемости и последующий рост социально-экономической активности пациентов *(245, 247)*.

Васкулит и лимфопролиферативные расстройства

Криоглобулинемия и лимфопролиферативные расстройства коррелируют с ВГС-инфекцией *(271)*, и их выраженность может сокращаться или они

могут полностью купироваться после излечения ВГС [272]. Поэтому пациентам с такими состояниями показано лечение. Криоглобулины часто обнаруживаются у пациентов с ВГС-инфекцией. Однако у части из них развиваются поражения органов-мишеней, такие как нарушение деятельности почек, периферическая нейропатия, артропатия и васкулит периферической и центральной нервной системы. Лечение интерфероном практически осуществимо, однако оно может имитировать проявление криоглобулинемии [273, 274]. У пациентов с поражением почек, преимущественно в виде мембранопролиферативного гломерулонефрита, можно получить улучшение при лечении ВГС-инфекции, с обратным развитием протеинурии и нефротического синдрома [275].

10.1.4 Достижение максимального сокращения заболеваемости

Люди, употребляющие инъекционные наркотики, и другие лица с повышенным риском передачи инфекции

ЛУИН, для которых характерны поведенческие факторы риска, связанные с употреблением наркотиков, и ВИЧ-положительные МСМ, которые практикуют высоко рискованное сексуальное поведение, подвержены более высокой заболеваемости ВГС-инфекцией и вследствие своих поведенческих характеристик могут передавать вирус другим. Важное значение имеет повышение уровня информированности о болезни и принятие мер для сокращения риска, однако только лечение ВГС-инфекции может сократить имеющуюся в настоящее время распространенность инфекции среди этих групп населения. Излеченные пациенты уже не представляют риска в плане дальнейшей передачи ВГС.

Математические модели дают возможность предположить, что даже незначительный рост в охвате лечением может привести к сокращению распространенности ВГС [186, 187, 191, 192]. Эти модели также демонстрируют, что профилактический эффект лечения ВГС повышается, если оно сочетается с услугами по снижению вреда, такими как ОЗТ и программы выдачи игл и шприцев. По данным систематических обзоров схем лечения на основе интерферона, для ЛУИН характерны такие же эффективность лечения и приверженность соблюдению режима лечения, как и для других категорий пациентов [185, 276]. Хотя сохраняются опасения по поводу реинфекции ВГС в группах ЛУИН, исследования позволяют предположить, что частота повторной инфекции среди успешно леченных пациентов низка, если лечение сочетается с другими мерами, направленными на снижение вреда [185, 277].

Значительный рост частоты случаев ВГС среди ВИЧ-положительных МСМ зарегистрирован в Европе, Соединенных Штатах, Австралии и Азии с уровнями повторного заражения среди этих групп населения между 6 и 33% [278]. Лечение МСМ также может вести к сокращению риска передачи инфекции.

Передача инфекции от матери ребенку

Передача инфекции от моноинфицированных матерей ребенку возникает у 4–8% детей, а от матерей с коинфекцией ВИЧ – у 10,8–25% младенцев (30, 32–35). В отличие от ВГВ и ВИЧ не существует никаких вмешательств для сокращения риска вертикальной передачи ВГС во время беременности (279). В настоящее время лечение во время беременности не рекомендуется, особенно при схемах на основе рибавирина, но также в результате дефицита данных в отношении новых схем ПППД. Единственной мерой, которая может исключить риск передачи ВГС от матери ребенку, является успешное лечение женщин с ВГС до развития беременности.

Лица, содержащиеся под стражей

Среди лиц, находящихся в местах лишения свободы, частота ВГС высока, и распространенность этой инфекции может достигать 60%, в первую очередь, поскольку многие заключенные являются ЛУИН (280). В Соединенном Королевстве, по расчетам, лечение является экономически эффективным и фактически позволяет сберегать ресурсы здравоохранения (281).

Препятствием для адекватного проведения лечения является наличие существенных барьеров для осуществления терапии на основе интерферона в местах лишения свободы, а также высокая текучесть контингента заключенных с плохой привязкой к учреждениям, проводящим лечение. В преодолении этих барьеров могут помочь более короткие и более хорошо переносимые схемы лечения с меньшей потребностью в мониторинге.

Гемодиализ

Нозокомиальная передача инфекции остается важной причиной заражения ВГС. Пациенты на гемодиализе особенно уязвимы для инфицирования, и при этом длительность времени на диализе повышает риск заражения ВГС (282). Улучшение подготовки кадров и строгие общие меры предосторожности могут резко снизить риск внутрибольничной передачи инфекции среди пациентов на диализе, однако такая практика все еще, особенно в условиях ограниченных ресурсов, не всегда соблюдается. ВГС-инфекция оказывает негативное влияние на выживаемость трансплантата после пересадки почки (283).

Варианты лечения остаются ограниченными для пациентов с тяжелым поражением почек при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² и пациентов на гемодиализе. В этих случаях необходимо снижать дозу рибавирина и проводить тщательный мониторинг на предмет анемии. Следует также принимать во внимание эффекты лекарственного взаимодействия.

Медицинские работники

Медицинские работники с наличием активной репликации вируса (в США >10⁴ геномных эквивалентов на миллилитр) должны быть отстранены от

проведения процедур с риском контакта (284). Успешное лечение сократит риск передачи инфекции пациентам и повысит возможности медицинских работников для более широкой клинической деятельности.

10.2 Планирование услуг

При планировании услуг необходимо рассчитывать показатели местного бремени болезней и проводить оценку наличия ресурсов и инфраструктуры для реализации лечения. Для планирования стратегий скрининга и лечения требуется создание национальных программ. В настоящее время во многих странах отсутствует или скудна документация в отношении распространенности инфекции, особенно это актуально для стран с низким уровнем дохода.

В *Глобальном докладе ВОЗ о политике в области профилактики вирусного гепатита и борьбы с ним* (2013 г.) приведена информация о действующих в различных странах стратегиях и имеющихся структурах, задействованных в борьбе против вирусного гепатита (126). Опираясь на эти стратегии и структуры, будет необходимо обеспечивать дальнейшее расширение доступности лечения для инфицированных пациентов. Число предположительно зараженных лиц можно ориентировочно рассчитать путем оценки численности групп населения, подвергающихся высокому риску, а также опираясь на предшествующие данные по распространенности и заболеваемости. Поэтому регулярное проведение выборочного скрининга целевых групп населения с использованием серологических тестов и NAT необходимо для совершенствования планирования услуг и является первым шагом в повышении доступа к лечению и помощи при гепатите С. Улучшение молекулярных методов ускоренного скрининга, включая метод сухой капли крови и анализ слюны, а также поливалентные платформы для NAT позволят увеличить число выявляемых случаев инфекции. Это также позволит расширить услуги скрининга на местном уровне и среди труднодоступных групп населения, таких как ЛУИН. Интеграция скрининга на ВГС со скринингом на ВИЧ, ВГВ и ТБ может быть осуществима во многих условиях, поскольку пути передачи аналогичны.

Центральным барьером для развертывания лечения является стоимость, которая определяется такими составляющими, как стоимость лекарственных препаратов, налоги, импортные пошлины, затраты на поддержание надлежащих медицинских помещений и кадровое обеспечение, а также на оборудование помещений для диагностики и мониторинга. Требуется согласование цен на препараты, а также приоритизация отдельных групп, например пациентов с выраженным поражением печени (\geq F2 или, в условиях большего дефицита ресурсов, F4). Интеграция услуг, например совмещение диагностических и лечебных учреждений, может помочь в минимизации расходов и, по всей вероятности, будет способствовать проведению лечения. Может применяться также перераспределение обязанностей среди персонала, обеспечивающего клиническое ведение случаев, с передачей части врачебных функций обученным работникам,

таким как медицинские сестры и фармацевты. Эти работники должны иметь возможность по мере необходимости пользоваться консультациями специалистов в составе лечебных бригад, также им может понадобиться дополнительное обучение, для того чтобы обеспечивать адекватное предоставление необходимых услуг. Поиск поставщиков менее дорогостоящих лекарственных препаратов и согласование цен на центральном уровне (при использовании коллективных закупок) также могут сводить к минимуму расходы. Патентное обеспечение и наличие преквалифицированных аналогичных веществ или генерических форм препаратов – еще один из основных факторов, который, вероятно, имеет ключевое значение, поскольку новые ПППД лицензируются.

Клинико-лабораторное оборудование для скрининга и мониторинга пациентов, находящихся на лечении, является важнейшим компонентом медико-санитарного обеспечения. Разработка и внедрение более простых методов оценки вирусной нагрузки ВГС и определения генотипа, так же как и тесты, необходимые для контроля лекарственной токсичности, очень важны для повышения доступности лечения при ограниченности ресурсов. В определенных условиях может потребоваться тестирование на вирусную нагрузку ВГС по месту оказания помощи в целях обеспечения надлежащего лечения. Аптечные учреждения и складские мощности для хранения лекарств, включая холодильные помещения для хранения интерферона, должны быть учтены при планировании новых лечебных центров. Поиск источников препаратов и их распределение также нуждаются в планировании. Регистрация новых лекарственных препаратов в отдельных государствах-членах может занимать длительное время и также потребует адекватного планирования.

10.3 Предоставление услуг

Основными программными компонентами предоставления услуг являются надлежащая клиническая инфраструктура, лабораторно-диагностические службы, надежное снабжение лекарственными препаратами, кадровые ресурсы (врачи, медсестры, обученный персонал для оказания психологической поддержки), система направлений, мониторинг и оценка, а также участие гражданского общества. Для улучшения доступа к лечению требуется выявление инфицированных пациентов. Поэтому проведение скрининга на ВГС является приоритетным вопросом, и в первую очередь необходимо проводить скрининг групп населения высокого риска. В дальнейшем лица с ВГС-инфекцией нуждаются в доступе к медицинским учреждениям для лечения, а также постоянного наблюдения и мониторинга на предмет токсичности и эффективности назначаемых препаратов. Также большое значение имеет интеграция с уже существующими услугами, как, например, с теми, которые предоставляются для лечения ВИЧ-инфицированных.

Предоставление услуг может быть облегчено путем применения стандартизованных упрощенных схем лечения на популяционном уровне. Децентрализованное предоставление услуг уже сделало возможным

лечение значительного числа лиц, инфицированных ВИЧ. При предоставлении услуг следует использовать упрощенные оперативные руководства, учебные материалы и подходы к принятию клинических решений, а также ограниченные перечни лекарственных препаратов. Первоначальное клиническое обследование до начала терапии имеет принципиальное значение для оценки и выявления преморбидных состояний, которые могут исключать возможность или задерживать лечение, таких как тяжелые сопутствующие заболевания, например туберкулез, декомпенсированный цирроз печени или беременность. В то же время не менее важна оценка психологического состояния пациента и учет потенциальных лекарственных взаимодействий. Необходимо информировать пациентов об их заболевании, подготавливать к возможным побочным эффектам лечения, оказывать поддержку и обеспечивать адекватное до- и послетестовое консультирование. Решающее значение имеет доступ к надлежащим диагностическим средствам для контроля токсичности и эффективности препаратов, чему может способствовать использование методов, аналогичных тем, которые в настоящее время существуют в отношении ВИЧ-инфекции (285).

Для лечения должны использоваться стандартные схемы в сочетании с упрощенными методами принятия клинических решений и стандартизированного мониторинга. Минимальные пакеты услуг для лечения и оказания помощи, а также алгоритмы клинического ведения и мониторинга целесообразно разрабатывать на местном уровне. Эти алгоритмы должны включать информацию о том, когда начинать лечение, когда его прекращать, как проводить последующее наблюдение, а также сведения о побочных эффектах и методы ведения карт лечения. Важнейшее значение имеют учет и регулирование лекарственных взаимодействий, особенно при коинфекции с ВИЧ. Основными компонентами надлежащего ведения больных являются мониторинг и оценка работы центров, оказывающих лечебную помощь пациентам с ВГС. Внедрение стандартных реестров для отслеживания прогресса, таких, какие используются в программах лечения туберкулеза, даст возможность проводить мониторинг и оценку прогресса после развертывания программ лечения ВГС. Усиление контроля за работой учреждений, по всей видимости, имеет особое значение на ранних этапах лечения. Отдельные рекомендации по оказанию лечебной помощи при ВГС жителям СНСД были разработаны организацией «Врачи без границ» (189).

10.4 Проблемы нарушения прав пациентов в результате применения мер борьбы с незаконной утечкой лекарственных препаратов

В ответ на призывы сделать дорогостоящие жизненно важные препараты более доступными в СНСД фармацевтические компании принимают такие меры, как добровольное лицензирование, гибкое ценообразование и прямые переговоры с правительствами стран. Эти меры приводят к значительному снижению цен в некоторых странах, в первую очередь в СНСД, по сравнению с ценами в других странах, преимущественно

с высоким уровнем дохода. Такой широкий разброс цен и отсутствие доступа к недорогим лекарствам повышают риск незаконного трафика лекарств из стран, где лечение является менее дорогостоящим, в страны, где цены гораздо более высокие. Фармацевтические компании, национальные лечебные программы и частные поставщики в связи с этим принимают меры, направленные против незаконной утечки. Эти меры были впервые введены для борьбы с перепродажей антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ (286). Возможные конкретные меры включают специальную упаковку препаратов для отдельных программ лечения, применение различных торговых наименований, различного цвета таблеток и инструменты электронного отслеживания. Высказывается озабоченность относительно некоторых дополнительных жестких мер, направленных против утечки, которые принимаются в связи с новыми схемами лечения ВГС. В настоящее время используются, в частности, следующие методы борьбы с отдельными утечками препаратов:

- распространение препаратов со штрих-кодами на упаковке, которые включают определенные сведения о пациенте;
- доступ к препаратам по индивидуальному направлению для пациента с предъявлением удостоверения личности;
- необходимость предъявления удостоверения о месте жительства и гражданстве до получения доступа к препарату;
- фотографирование пациента в момент приобретения первой упаковки препарата;
- выдача ограниченного (например, на две недели или на один месяц) запаса препарата за один раз с требованием возврата пустого флакона от препаратов в обмен на новый;
- требование предъявлять документы об отрицательной вирусной нагрузке, если пациент не возвращает пустой флакон от лекарства (как доказательство того, что пациент принимал этот препарат, а не перепродал его).

Предотвращение утечки препаратов – предмет законной озабоченности фармацевтических компаний и руководителей программ лечения, так же как и персонала лечебных учреждений. Однако важно, чтобы меры для предотвращения утечки препаратов принимались в рамках медицинской этики. Это включает следующее:

- конфиденциальность информации о пациенте: доступ к сведениям, идентифицирующим личность пациента, должен быть ограничен медицинскими работниками, непосредственно оказывающими помощь;
- автономия: пациенты имеют право принимать решение относительно предоставления им помощи, в том числе относительно прекращения лечения по их желанию;
- привилегированные взаимоотношения врача с пациентом: решение о лечении должны принимать медицинские работники, непосредственно оказывающие помощь пациенту;

- пропорциональность: меры борьбы с утечкой не должны накладывать избыточное бремя на пациентов, медицинских работников и программы лечения;
- отсутствие дискриминации: меры борьбы с утечкой не должны прямо или косвенно ограничивать доступ к лечению для уязвимых и маргинализированных сообществ, таких как беженцы, ЛУИН, мигранты, бездомные или лица с нестабильными жилищными условиями.

11. РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ОБНОВЛЕНИЕ РУКОВОДСТВА

Официальный выпуск руководства состоится на ежегодном совещании Европейской ассоциации по изучению печени в апреле 2016 г. После официального выпуска руководства Секретариат глобальной программы по гепатиту определит те международные события, во время которых будет проводиться презентация и распространение рекомендаций. Руководство будет разослано через региональные бюро ВОЗ в страновые офисы Организации и в министерства здравоохранения, а также в ведущие международные, региональные и национальные сотрудничающие центры, организации гражданского общества, фонды и национальные программы. Кроме того, руководство будет опубликовано на веб-сайте ВОЗ со ссылками на другие сайты Организации Объединенных Наций и близкие по тематике.

Успешное внедрение рекомендаций данного руководства будет зависеть от хорошо спланированного и адекватного процесса адаптации и интеграции в соответствующие региональные и национальные стратегии. Определяющими для этого процесса станут наличие ресурсов, соответствующих благоприятствующих стратегий и практических подходов, а также уровень поддержки со стороны партнерских агентств и организаций.

Степень внедрения рекомендаций будет оцениваться по числу стран, включивших их в свои национальные клинические руководства. В оптимальном варианте полезный эффект рекомендаций следует измерять путем учета численности пациентов, получивших лечение в связи с ВГС, и численности излечившихся. В настоящее время отсутствует система мониторинга, позволяющая собирать такую информацию на национальном уровне.

Как указано в разделе 2.4, новые ПППД потребуют одобрения регулирующих органов в течение первых месяцев после выхода в свет этого руководства, и характеристики и структуры ценообразования дженериков будут продолжать меняться. Новое руководство будет выпущено ВОЗ примерно через 12–18 месяцев после публикации настоящего, с целью предоставления рекомендаций по новым направлениям лечения.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1, accessed 18 December 2015).
2. 19th WHO Model list of essential medicines Geneva: World Health Organization; 2015 (http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf, accessed 29 September 2015).
3. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: WHO; 2016 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>, accessed 4 August 2016).
4. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf?ua=1&ua=1, accessed 18 December 2015).
5. Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. Geneva: World Health Organization; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75357/1/9789241504041_eng.pdf?ua=1, accessed 18 December 2015).
6. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–128.
7. GBD Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–71.
8. Magiorkinis G, Magiorkinis E, Paraskevis D, Ho SY, Shapiro B, Pybus OG, et al. The global spread of hepatitis C virus 1a and 1b: a phylodynamic and phylogeographic analysis. *PLoS Med*. 2009;6(12):e1000198.
9. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepatitis*. 2014;21 (Suppl 1): 34–59.

10. Community outbreak of HIV infection linked to injection drug use of oxymorphone — Indiana, 2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR). 2015;64(16):434–44.
11. Wandeler G, Schlauri M, Jaquier ME, Rohrbach J, Metzner KJ, Fehr J, et al. Incident hepatitis C virus infections in the Swiss HIV Cohort Study: changes in treatment uptake and outcomes between 1991 and 2013. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(1). doi: 10.1093/ofid/ofv026.
12. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333–42.
13. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S45–57.
14. Rao VB, Johari N, du Cros P, Messina J, Ford N, Cooke GS. Hepatitis C seroprevalence and HIV co-infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(7):819–24.
15. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. published online 24 February 2016; DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00485-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00485-5) (<http://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099%2815%2900485-5.pdf>, accessed 21 March 2016).
16. Lin SY, Chen TC, Lu PL, Lin CY, Lin WR, Yang YH, et al. Incidence rates of tuberculosis in chronic hepatitis C infected patients with or without interferon based therapy: a population-based cohort study in Taiwan. *BMC Infect Dis*. 2014;14:705.
17. Simmonds P. Reconstructing the origins of human hepatitis viruses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2001;356(1411):1013–26.
18. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61(1):77–87.
19. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011;378(9791):571–83.
20. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(9):558–67.
21. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet*. 2000;355(9207):887–91.

22. Singh S, Dwivedi SN, Sood R, Wali JP. Hepatitis B, C and human immunodeficiency virus infections in multiply-injected kala-azar patients in Delhi. *Scand J Infect Dis.* 2000;32(1):3–6.
23. Marx MA, Murugavel KG, Sivaram S, Balakrishnan P, Steinhoff M, Anand S, et al. The association of health-care use and hepatitis C virus infection in a random sample of urban slum community residents in southern India. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;68(2):258–62.
24. Wang CS, Chang TT, Chou P. Differences in risk factors for being either a hepatitis B carrier or anti-hepatitis C+ in a hepatoma-hyperendemic area in rural Taiwan. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(9):733–8.
25. Ho MS, Hsu CP, Yuh Y, King CC, Tsai JF. High rate of hepatitis C virus infection in an isolated community: persistent hyperendemicity or period-related phenomena? *J Med Virol.* 1997;52(4):370–6.
26. Lin CC, Hwang SJ, Chiou ST, Kuan CL, Chen LW, Lee TC, et al. The prevalence and risk factors analysis of serum antibody to hepatitis C virus in the elders in northeast Taiwan. *J Chin Med Assoc.* 2003;66(2):103–8.
27. Saxena R, Thakur V, Sood B, Guptan RC, Gururaja S, Sarin SK. Transfusion-associated hepatitis in a tertiary referral hospital in India. A prospective study. *Vox Sang.* 1999;77(1):6–10.
28. Candotti D, Sarkodie F, Allain JP. Residual risk of transfusion in Ghana. *Br J Haematol.* 2001;113(1):37–9.
29. El-Zanaty F, Way A. Egypt demographic and health survey, 2008. Final report. In: Measure DHS. Cairo, Egypt: Ministry of Health, El-Zanaty and Associates and Macro International; 2009 (<http://dhsprogram.com/pubs/pdf/fr220/fr220.pdf>, accessed 20 January 2016).
30. Thomas DL, Villano SA, Riester KA, Hershow R, Mofenson LM, Landesman SH, et al. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis.* 1998;177(6):1480–8.
31. Egypt Health Issues Survey 2015. Cairo: Egypt and Rockville, Maryland, USA: and Ministry of Health and ICF International; 2015 (<https://dhsprogram.com/pubs/pdf/FR313/FR313.pdf>, accessed 7 March 2016).
32. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014;59(6):765–73.
33. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and

the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis.* 2005;192(11):1880–9.

34. Selvapatt N, Ward T, Bailey H, Bennett H, Thorne C, See LM, et al. Is antenatal screening for hepatitis C virus cost effective? A decade's experience at a London centre. *J Hepatol.* 2015;63(4):797–804.
35. Floreani A. Hepatitis C and pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2013;19(40):6714–20.
36. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: The HCV partners study. *Hepatology.* 2013;57(3):881–9.
37. Valadez JJ, Berendes S, Jeffery C, Thomson J, Ben Othman H, Danon L, et al. Filling the knowledge gap: measuring HIV prevalence and risk factors among men who have sex with men and female sex workers in Tripoli, Libya. *PLoS One.* 2013;8(6).
38. Tseng YT, Sun HY, Chang SY, Wu CH, Liu WC, Wu PY, et al. Seroprevalence of hepatitis virus infection in men who have sex with men aged 18–40 years in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2012;111(8):431–8.
39. Price H, Gilson R, Mercey D, Copas A, Parry J, Nardone A, et al. Hepatitis C in men who have sex with men in London – a community survey. *HIV Med.* 2013;14(9):578–80.
40. Tohme RA, Holmberg S. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology.* 2010;52(4):1497–505.
41. Karuru JW, Lule GN, Joshi M, Anzala O. Prevalence of HCV and HCV/HIV co-infection among in-patients at the Kenyatta National Hospital. *East Afr Med J.* 2005;82(4):170–2.
42. Quaranta JF, Delaney SR, Alleman S, Cassuto JP, Dellamonica P, Allain JP. Prevalence of antibody to hepatitis C virus (HCV) in HIV-1-infected patients (nice SEROCO cohort). *J Med Virol.* 1994;42(1):29–32.
43. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajcic N. Hepatitis C virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis.* 2002;34(6):831–7.
44. Rauch A, Rickenbach M, Weber R, Hirschel B, Tarr PE, Bucher HC, et al. Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: The Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2005;41(3):395–402.
45. D'Oliveira A, Voirin N, Allard R, Peyramond D, Chidiac C, Touraine JL, et al. Prevalence and sexual risk of hepatitis C virus infection

when human immunodeficiency virus was acquired through sexual intercourse among patients of the Lyon University Hospitals, France, 1992–2002. *J Viral Hepat.* 2005;12(3):330–2.

46. Vandelli C, Renzo F, Romano L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(5):855–9.
47. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, Quan S, Hatzakis A, Goedert JJ. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med.* 1991;115(10):764–8.
48. Taylor LE, Swan T, Mayer KH. HIV coinfection with hepatitis C virus: evolving epidemiology and treatment paradigms. *Clin Infect Dis.* 2012;55 (Suppl 1):S33–42.
49. Scheinmann R, Hagan H, Lelutiu-Weinberger C, Stern R, Des Jarlais DC, Flom PL, et al. Non-injection drug use and hepatitis C virus: a systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 2007;89(1):1–12.
50. Jafari S, Copes R, Baharlou S, Etminan M, Buxton J. Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2010;14(11):E928–E940.
51. de Oliveira T, Pybus OG, Rambaut A, Salemi M, Cassol S, Ciccozzi M, et al. Molecular epidemiology – HIV-1 and HCV sequences from Libyan outbreak. *Nature.* 2006;444(7121):836–7.
52. WHO guideline on the use of safety-engineered syringes for intramuscular, intradermal and subcutaneous injections in health-care settings. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://www.who.int/injection_safety/global-campaign/injection-safety_guidline.pdf, accessed 27 April 2016).
53. Глобальная база данных по безопасности крови. На сайте: Безопасность переливания крови. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2016 (http://www.who.int/bloodsafety/global_database/ru/, по состоянию на 4 августа 2016 г.).
54. Tillmann HL, Thursz M. Hepatitis C virus infection – its role in pathogenesis. *J Infect Dis.* 2007;195(2):168–70.
55. Marincovich B, Castilla J, del Romero J, Garcia S, Hernando V, Raposo M, et al. Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples. *Sex Transm Infect.* 2003;79(2):160–2.

56. Danta M, Brown D, Bhagani S, Pybus OG, Sabin CA, Nelson M, et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS*. 2007;21(8):983–91.
57. van de Laar T, Pybus O, Bruisten S, Brown D, Nelson M, Bhagani S, et al. Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1609–17.
58. Fierer DS, Uriel AJ, Carriero DC, Klepper A, Dieterich DT, Mullen MP, et al. Liver fibrosis during an outbreak of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men: a prospective cohort study. *J Infect Dis*. 2008;198(5):683–6.
59. Karmochkine M, Carrat F, Dos Santos O, Cacoub P, Raguin G. A case-control study of risk factors for hepatitis C infection in patients with unexplained routes of infection. *J Viral Hepat*. 2006;13(11):775–82.
60. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2001;32(3):492–7.
61. Crespo J, Lozano JL, Delacruz F, Rodrigo L, Rodriguez M, Sanmiguel G, et al. Prevalence and significance of hepatitis-C viremia in chronic active hepatitis-B. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(8):1147–51.
62. Pontisso P, Ruvoletto MG, Fattovich G, Chemello L, Gallorini A, Ruol A, et al. Clinical and virological profiles in patients with multiple hepatitis-virus infections. *Gastroenterology*. 1993;105(5):1529–33.
63. Liu CJ, Liou JM, Chen DS, Chen PJ. Natural course and treatment of dual hepatitis B virus and hepatitis C virus infections. *J Formos Med Assoc*. 2005;104(11):783–91.
64. Di Marco V, Lo Iacono O, Camma C, Vaccaro A, Giunta M, Martorana G, et al. The long-term course of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 1999;30(1):257–64.
65. Kaur S, Rybicki L, Bacon BR, Gollan JL, Rustgi VK, Carey WD. Performance characteristics and results of a large-scale screening program for viral hepatitis and risk factors associated with exposure to viral hepatitis B and C: results of the national hepatitis screening survey. *Hepatology*. 1996;24(5):979–86.
66. Potthoff A, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment of HBV/HCV coinfection. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(6):919–28.

67. Getahun H, Gunneberg C, Sculier D, Verster A, Raviglione M. Tuberculosis and HIV in people who inject drugs: evidence for action for tuberculosis, HIV, prison and harm reduction services. *Curr Opin HIV AIDS*. 2012;7(4):345–53.
68. Getahun H, Baddeley A, Raviglione M. Managing tuberculosis in people who use and inject illicit drugs. *Bull World Health Organ*. 2013;91(2):154–6.
69. Thomson EC, Fleming VM, Main J, Klenerman P, Weber J, Eliahoo J, et al. Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men. *Gut*. 2011;60(6):837–45.
70. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology*. 2003;125(1):80–8.
71. Tong MJ, Elfarra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis-C. *N Engl J Med*. 1995;332(22):1463–6.
72. Tremolada F, Casarin C, Alberti A, Drago C, Tagger A, Ribero ML, et al. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol*. 1992;16(3):273–81.
73. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008;48(2):418–31.
74. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2557–76.
75. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24(2):289–93.
76. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008;28(1):110–22.
77. Freeman AJ, Law MG, Kaldor JM, Dore GJ. Predicting progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*. 2003;10(4):285–93.
78. Fletcher NF, McKeating JA. Hepatitis C virus and the brain. *J Viral Hepat*. 2012;19(5):301–6.
79. Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational

- efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol*. 2004;78(10):5170–83.
80. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology*. 1999;30(4):1054–8.
 81. Di Martino V, Rufat P, Boyer N, Renard P, Degos F, Martinot-Peignoux M, et al. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology*. 2001;34(6):1193–9.
 82. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2001;33(4):562–9.
 83. Pineda JA, Romero-Gomez M, Diaz-Garcia F, Giron-Gonzalez JA, Montero JL, Torre-Cisneros J, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41(4):779–89.
 84. Cohen MH, French AL, Benning L, Kovacs A, Anastos K, Young M, et al. Causes of death among women with human immunodeficiency virus infection in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Med*. 2002;113(2):91–8.
 85. Martin-Carbonero L, Sanchez-Somolinos M, Garcia-Samaniego J, Nunez MJ, Valencia ME, Gonzalez-Lahoz J, et al. Reduction in liver-related hospital admissions and deaths in HIV-infected patients since the year 2002. *J Viral Hepat*. 2006;13(12):851–7.
 86. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, 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):1800–5.
 87. De Luca A, Bugarini R, Lepri AC, Puoti M, Girardi E, Antinori A, et al. Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naive HIV-infected subjects. *Arch Intern Med*. 2002;162(18):2125–32.
 88. Law WP, Duncombe CJ, Mahanontharit A, Boyd MA, Ruxrungtham K, Lange JMA, et al. Impact of viral hepatitis co-infection on response to antiretroviral therapy and HIV disease progression in the HIV-NAT cohort. *AIDS*. 2004;18(8):1169–77.
 89. Rancinan C, Neau D, Saves M, Lawson-Ayayi S, Bonnet F, Mercie P, et al. Is hepatitis C virus co-infection associated with survival in HIV-infected patients treated by combination antiretroviral therapy? *AIDS*. 2002;16(10):1357–62.

90. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, Alzola CF, Furhrer J, McCabe RE, et al. Influence of coinfection with hepatitis C virus on morbidity and mortality due to human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2003;36(3):363–7.
91. Vlahov D, Graham N, Hoover D, Flynn C, Bartlett JG, Margolick JB, et al. Prognostic indicators for AIDS and infectious disease death in HIV-infected injection drug users – plasma viral load and CD4(+) cell count. *JAMA*. 1998;279(1):35–40.
92. Celentano DD, Vlahov D, Cohn S, Shadle VM, Obasanjo O, Moore RD. Self-reported antiretroviral therapy in injection drug users. *JAMA*. 1998;280(6):544–6.
93. Garcia-Samaniego J, Rodriguez M, Berenguer J, Rodriguez-Rosado R, Carbo J, Asensi V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(1):179–83.
94. Parekh PJ, Shiffman ML. The role of interferon in the new era of hepatitis C treatments. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8(6):649–56.
95. Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, Asselah T. HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-free combinations. *LiverInt*. 2014;34(Suppl 1): 69–78.
96. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015;373(8):714–25.
97. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for HCV infection with advanced cirrhosis or post-liver transplant recurrence. *Hepatology*. published online 7 March 2016;. doi: 10.1002/hep.28446.
98. Hezode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2502–9.
99. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1594–603.
100. United States Food and Drug Administration Drug Safety Communication: FDA warns of serious liver injury risk with hepatitis C treatments Viekira Pak and Technivie. [Press release]. 22 October 2015 (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm468634.htm>, accessed 22 March 2016).

101. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky W, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9941):403–13.
102. Sofia MJ, Bao D, Chang W, Du J, Nagarathnam D, Rachakonda S, et al. Discovery of a beta-d-2'-deoxy-2'-alpha-fluoro-2'-beta-C-methyluridine nucleotide prodrug (PSI-7977) for the treatment of hepatitis C virus. *J Med Chem*. 2010;53(19):7202–18.
103. Black S, Pak I, Ingravallo P, McMonagle P, Chase R, Shaughnessy M, et al. editors. Resistance analysis of virologic failures in hepatitis C genotype 1-infected patients treated with grazoprevir + elbasvir ± ribavirin: the C-WORTHY Study. In: 2015 International Liver Congress: 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). Vienna, 22–26 April 2015.
104. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med*. 2015;373 (27):2599–607.
105. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2608–17.
106. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2618–28.
107. UNITAID. Hepatitis C medicines: technology and market landscape – update. Geneva: WHO; 2015 (http://unitaid.org/images/marketdynamics/publications/Hepatitis_C_Medicines_Technology_and_Market_Landscape__Update.pdf, accessed 18 December 2015).
108. Hill A, Simmons B, Gotham D, Fortunak J. Rapid reductions in prices for generic sofosbuvir and daclatasvir to treat hepatitis C. *J Virus Erad*. 2016;2:28–31.
109. Andrieux-Meyer I, Cohn J, de Araujo ES, Hamid SS. Disparity in market prices for hepatitis C virus direct-acting drugs. *Lancet Glob Health*. 2015;3(11):e676–7.
110. Moon S, Jambert E, Childs M, von Schoen-Angerer T. A win-win solution? A critical analysis of tiered pricing to improve access to medicines in developing countries. *Glob Health*. 2011;7:39.
111. World Trade Organization Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights. Morocco: World Trade Organization; 1994

(https://www.wto.org/english/docs_e/legal_e/27-trips.pdf, accessed 18 December 2015).

112. Всеобщая декларация прав человека. Париж: Организация Объединенных Наций; 1948 (<http://www.un.org/ru/universal-declaration-human-rights/index.html>, по состоянию на 4 августа 2016 г.).
113. Цели в области устойчивого развития. Организация Объединенных Наций; 2015 (<http://www.un.org/sustainabledevelopment/ru/sustainable-development-goals/>, по состоянию на 4 августа 2016 г.).
114. Declaration of Geneva. Geneva: 2006 (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/g1/index.html>, 21 January 2016).
115. Gilks CF, Crowley S, Ekpini R, Gove S, Perriens J, Souteyrand Y, et al. The WHO public-health approach to antiretroviral treatment against HIV in resource-limited settings. *Lancet*. 2006;368(9534):505–10.
116. Handbook for guidelines development. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://www.who.int/kms/handbook_2nd_ed.pdf, accessed 21 January 2016).
117. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383–94.
118. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401–6.
119. Gordon SC, Muir AJ, Lim JK, Pearlman B, Argo CK, Ramani A, et al. Safety profile of boceprevir and telaprevir in chronic hepatitis C: real world experience from HCV-TARGET. *J Hepatol*. 2015;62(2):286–93.
120. Sogni P, Gilbert C, Lacombe K, Piroth L, Rosenthal E, Dominguez S, et al. Safety and efficacy of all-oral DAA regimens in HIV/HCV coinfecting cirrhotic patients from the prospective ANRS CO13 HEPAVIH cohort. In: 2015 International Liver Congress: 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Vienna, 22–26 April 2015 [Abstract LP20].
121. Salmon D, Lacombe K, Esterle L, Gilbert C, Piroth L, Bani-Sadr F, et al. Use of oral DAA-based regimens in HIV-HCV co-infected patients in a real life setting – interim analysis from the ANRS CO13 HEPAVIH cohort. In: 8th International AIDS Society (IAS) Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Vancouver, 19–22 July 2015 [Poster no. TULBPE09].

122. Pol S, Bourliere M, Lucier S, De Ledinghen V, Zoulim F, Dorival-Mouly C, et al.; on behalf of the HEPATHER Study Group. Safety and efficacy of the combination daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients from the French Observational Cohort ANRS C022 HEPATHER. *J Hepatol*. 2015;62(Suppl 2):S258–9.
123. Mills EJ, Ioannidis JP, Thorlund K, Schunemann HJ, Puhan MA, Guyatt GH. How to use an article reporting a multiple treatment comparison meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(12):1246–53.
124. Puhan MA, Schunemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ*. 2014;349:g5630.
125. Druyts E, Kanters S, Toor K, Thorlund K, Mills EJ. The use of single-arm evidence in the comparative efficacy of interferon-free antivirals for treatment-naive hepatitis C genotype 1. *Value Health*. 2015;18(7):A576.
126. Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis in WHO Member States. Geneva: WHO; 2013 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85397/1/9789241564632_eng.pdf, accessed 21 January 2016).
127. Hepatitis B and C: ways to promote and offer testing to people at increased risk of infection. London: NICE; 2012 (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14003/61863/61863.pdf>, accessed 21 January 2016).
128. Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, Falck-Ytter Y, Holtzman D, Teo C-G, et al. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945–1965. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2012;61(RR04):1–18. Errata in *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2012; 61(43):886.
129. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet*. 2015;385(9973):1124–35.
130. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(9):553–62.
131. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54(4):1433–44.
132. European Association for Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;60(2):392–420.

133. Allison RD, Conry-Cantilena C, Koziol D, Schechterly C, Ness P, Gibble J, et al. A 25-year study of the clinical and histologic outcomes of hepatitis C virus infection and its modes of transmission in a cohort of initially asymptomatic blood donors. *J Infect Dis.* 2012;206(5):654–61.
134. Piasecki BA, Lewis JD, Reddy KR, Bellamy SL, Porter SB, Weinrieb RM, et al. Influence of alcohol use, race, and viral coinfections on spontaneous HCV clearance in a US veteran population. *Hepatology.* 2004;40(4):892–9.
135. Ohkoshi S, Tawaraya H, Kuwana K, Harada T, Watanabe M, Higuchi S, et al. A retrospective study of hepatitis-C virus carriers in a local endemic town in Japan – a possible presence of asymptomatic carrier. *Dig Dis Sci.* 1995;40(2):465–71.
136. Rongey CA, Kanwal F, Hoang T, Gifford AL, Asch SM. Viral RNA testing in hepatitis C antibody-positive veterans. *Am J Prev Med.* 2009;36(3):235–8.
137. Scott JD, McMahon BJ, Bruden D, Sullivan D, Homan C, Christensen C, et al. High rate of spontaneous negativity for hepatitis C virus RNA after establishment of chronic infection in Alaska Natives. *Clin Infect Dis.* 2006;42(7):945–52.
138. Sheth SD, Vera-Llonch M, Lynch J, Werther W, Rubin R. Characterization of a cohort of incident hepatitis C patients in the US (2005–2010): comorbidities, use of medications and diagnostic tests. *Gastroenterology.* 2012;142[5 Suppl 1]:S965.
139. Yoshino I, Kasai M. Analysis of cases of negative HCV-RNA with positive anti-HCV. *Acta Hepatologica Japonica.* 1996;37(8):412–16.
140. Smith BD, Yartel AK, Krauskopf K, Massoud OI, Brown KA, Fallon MB, et al. Hepatitis C virus antibody positivity and predictors among previously undiagnosed adult primary care outpatients: cross-sectional analysis of a multisite retrospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2015;60(8):1145–52.
141. Rein DB, Wagner LD, Brown KA, Fallon MB, Krauskopf K, Massoud OI, et al. Current practices of hepatitis C antibody testing and follow-up evaluation in primary care settings: a retrospective study of four large, primary care service centers. *Hepatology.* 2012;56:1094A.
142. Bonacini M, Lin HJ, Hollinger FB. Effect of coexisting HIV-1 infection on the diagnosis and evaluation of hepatitis C virus. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;26(4):340–4.
143. George SL, Gebhardt J, Klinzman D, Foster MB, Patrick KD, Schmidt WN, et al. Hepatitis C virus viremia in HIV-infected individuals with negative HCV antibody tests. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31(2):154–62.

144. Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Clin Microbiol.* 2000;38(2):575–7.
145. Thomson EC, Nastouli E, Main J, Karayiannis P, Eliahoo J, Muir D, et al. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS.* 2009;23(1):89–93.
146. WHO ASSIST package. Geneva: World Health Organization; 2011 (http://www.who.int/substance_abuse/publications/media_assist/en/, accessed 22 March 2016).
147. Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(11):1150–9.
148. Brunet L, Moodie EE, Rollet K, Cooper C, Walmsley S, Potter M, et al. Marijuana smoking does not accelerate progression of liver disease in HIV-hepatitis C coinfection: a longitudinal cohort analysis. *Clin Infect Dis.* 2013;57(5):663–70.
149. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA.* 2000;284(4):450–6.
150. Mughal TI, Patel SB. Hepatocellular carcinoma: a review of 140 cases. *Ann Saudi Med.* 1996;16(1):53–5.
151. Du WJ, Xiang YT, Wang ZM, Chi Y, Zheng Y, Luo XN, et al. Socio-demographic and clinical characteristics of 3129 heroin users in the first methadone maintenance treatment clinic in China. *Drug Alcohol Depend.* 2008;94(1-3):158–64.
152. Cepeda JA, Niccolai LM, Eritsyan K, Heimer R, Levina O. Moderate/heavy alcohol use and HCV infection among injection drug users in two Russian cities. *Drug Alcohol Depen.* 2013;132(3):571–9.
153. Fialho M, Messias M, Page-Shafer K, Farre L, Schmalb M, Pedral-Sampaio D, et al. Prevalence and risk of blood-borne and sexually transmitted viral infections in incarcerated youth in Salvador, Brazil: opportunity and obligation for intervention. *AIDS Behav.* 2008;12(4):S17–S24.
154. Adoga MP, Banwat EB, Forbi JC, Nimzing L, Pam CR, Gyar SD, et al. Human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus: sero-prevalence, co-infection and risk factors among prison inmates in Nasarawa State, Nigeria. *J Infect Dev Countr.* 2009;3(7):539–47.

155. Rao HY, Sun DG, Yang RF, Liu F, Wang J, Feng B, et al. Outcome of hepatitis C virus infection in Chinese paid plasma donors: a 12–19-year cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(3):526–32.
156. Drumright LN, Hagan H, Thomas DL, Latka MH, Golub ET, Garfein RS, et al. Predictors and effects of alcohol use on liver function among young HCV-infected injection drug users in a behavioral intervention. *J Hepatol*. 2011;55(1):45–52.
157. Dieperink E, Fuller B, Thuras P, McMaken K, Lenox R, Pocha C, et al. Efficacy of motivated enhancement therapy on alcohol use disorders in patients with chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *Addiction*. 2014;109(11):1869–77.
158. Dieperink E, Ho SB, Heit S, Durfee JM, Thuras P, Willenbring ML. Significant reductions in drinking following brief alcohol treatment provided in a hepatitis C clinic. *Psychosomatics*. 2010;51(2):149–56.
159. Proeschold-Bell RJ, Patkar AA, Naggie S, Coward L, Mannelli P, Yao J, et al. An integrated alcohol abuse and medical treatment model for patients with hepatitis C. *Digest Dis Sci*. 2012;57(4):1083–91.
160. Watson B, Conigrave KM, Wallace C, Whitfield JB, Wurst F, Haber PS. Hazardous alcohol consumption and other barriers to antiviral treatment among hepatitis C positive people receiving opioid maintenance treatment. *Drug Alcohol Rev*. 2007;26(3):231–9.
161. Kaner EFS, Dickinson HO, Beyer F, Pienaar E, Schlesinger C, Campbell F, et al. The effectiveness of brief alcohol interventions in primary care settings: A systematic review. *Drug Alcohol Rev*. 2009;28(3):301–23.
162. Klimas J, Field CA, Cullen W, O’Gorman CS, Glynn LG, Keenan E, et al. Psychosocial interventions to reduce alcohol consumption in concurrent problem alcohol and illicit drug users. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(11): CD009269.
163. mhGAP intervention guide for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings. Geneva: World Health Organization; 2010 (http://www.who.int/mental_health/publications/mhGAP_intervention_guide/en/, accessed 22 March 2016).
164. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1994;20(1 Pt 1):15–20.
165. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol*. 1991;13(3):372–4.

166. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22(6):696–9.
167. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(12):1409–17.
168. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5):431–5.
169. Tsochatzis EA, Crossan C, Longworth L, Gurusamy K, Rodriguez-Peralvarez M, Mantzoukis K, et al. Cost-effectiveness of noninvasive liver fibrosis tests for treatment decisions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2014;60(3):832–43.
170. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(3):726–36.
171. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317–25.
172. Malaguarnera M, Restuccia S, Trovato G, Siciliano R, Motta M, Trovato BA. Interferon- α treatment in patients with chronic hepatitis C. *Clin Drug Invest*. 2012;9(3):141–9.
173. Myers RP, Regimbeau C, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, Opolon P, et al. 2009. Interferon for interferon naive patients with chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(2): CD000370.
174. Hu J, Doucette K, Hartling L, Tjosvold L, Robinson J. Treatment of hepatitis C in children: a systematic review. *PLoS One*. 2010;5(7):e11542.
175. Koretz RL, Pleguezuelo M, Arvaniti V, Barrera Baena P, Ciria R, Gurusamy KS, et al. Interferon for interferon nonresponding and relapsing patients with chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD003617.
176. Tine F, Attanasio M, Russo F, Pagliaro L. A decade of trials of interferon-alpha for chronic hepatitis C. A meta-regression analysis. *Contemp Clin Trials*. 2005;26(2):179–210.
177. Carithers RL Jr, Emerson SS. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials. *Hepatology*. 1997;26(3 Suppl 1):83S–88S.

178. Fabrizi F, Ganeshan SV, Lunghi G, Messa P, Martin P. Antiviral therapy of hepatitis C in chronic kidney diseases: meta-analysis of controlled clinical trials. *J Viral Hepat.* 2008;15(8):600–6.
179. Xirouchakis E, Triantos C, Manousou P, Sigalas A, Calvaruso V, Corbani A, et al. Pegylated-interferon and ribavirin in liver transplant candidates and recipients with HCV cirrhosis: systematic review and meta-analysis of prospective controlled studies. *J Viral Hepat.* 2008;15(10):699–709.
180. Kimer N, Dahl EK, Gluud LL, Krag A. Antiviral therapy for prevention of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2012;2(5). pii: e001313.
181. Iorio A, Marchesini E, Awad T, Gluud LL. Antiviral treatment for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD004888.
182. Hartwell D, Shepherd J. Pegylated and non-pegylated interferon-alfa and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care.* 2009;25(1):56–62.
183. Vezali E, Aghemo A, Colombo M. A review of the treatment of chronic hepatitis C virus infection in cirrhosis. *Clin Therapeut.* 2010;32(13):2117–38.
184. Brok J, Gluud LL, Gluud C. Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD005527.
185. Aspinall EJ, Corson S, Doyle JS, Grebely J, Hutchinson SJ, Dore GJ, et al. Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injecting drugs: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2013;57 (Suppl 2):S80–9.
186. Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. *J Hepatol.* 2011;54(6):1137–44.
187. Durier N, Nguyen C, White LJ. Treatment of hepatitis C as prevention: a modeling case study in Vietnam. *PLoS One.* 2012;7(4).
188. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2010;52(3):833–44.
189. Diagnosis and treatment of hepatitis C: a technical landscape. Geneva: Medecins sans Frontieres; 2013 (<http://www.msfnaccess.org/content/>

diagnosis-and-treatment-hepatitis-c-technical-landscape, accessed 21 January 2016).

190. Obach D, Yazdanpanah Y, Esmat G, Avihingsanon A, Dewedar S, Durier N, et al. How to optimize hepatitis C virus treatment impact on life years saved in resource-constrained countries. *Hepatology*. 2015;62(1):31–9.
191. Martin NK, Hickman M, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Vickerman P. Combination interventions to prevent HCV transmission among people who inject drugs: modeling the impact of antiviral treatment, needle and syringe programs, and opiate substitution therapy. *Clin Infect Dis*. 2013;57 (Suppl 2):S39–45.
192. Martin NK, Vickerman P, Grebely J, Hellard M, Hutchinson SJ, Lima VD, et al. Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. *Hepatology*. 2013;58(5):1598–609.
193. Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol*. 2013;59(3):434–41.
194. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015;62(3):932–54.
195. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C. *J Hepatol*. 2015;63(1):199–236.
196. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015;373(8):714–25.
197. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014;370(3):211–21.
198. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*. 2015;61(4):1127–35.
199. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014;370(21):1993–2001.
200. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, DeMicco M, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C genotype-1 infection

- [ATOMIC]: an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2013;381(9883):2100–7.
201. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1878–87.
 202. Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia E, Pang PS, Brainard D, et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1454–61 e1.
 203. Abergel A, Asselah T, Metivier S, Kersey K, Jiang D, Mo H, et al. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis*. published online 20 January 2016. pii: S1473-3099(15)00529-0. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00529-0.
 204. Hill AG, Gotham D, Cooke G, Bhagani S, Andrieux-Meyer I, Cohn J. Analysis of minimum target prices for production of entecavir to treat hepatitis B in high- and low-income countries. *J Virus Erad*. 2015;1:103–110.
 205. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(23):2839–48.
 206. 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-coinfected persons. *N Engl J Med*. 2004;351(5):451–9.
 207. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2004;351(5):438–50.
 208. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet*. 2009;41(10):1105–9.
 209. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O’Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009;461(7265):798–801.
 210. Dore GJ, Lawitz E, Hezode C, Shafran SD, Ramji A, Tatum HA, et al. Daclatasvir plus peginterferon and ribavirin is noninferior to peginterferon

and ribavirin alone, and reduces the duration of treatment for HCV genotype 2 or 3 infection. *Gastroenterology*. 2015;148(2):355–66.e1.

211. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014;384(9956):1756–65.
212. Abbvie Viekira Pak: drug product label. 2015 (http://www.rxabbvie.com/pdf/viekirapak_pi.pdf, accessed 22 March 2016).
213. Grebely J, Dore GJ. Can hepatitis C virus infection be eradicated in people who inject drugs? *Antivir Res*. 2014;104:62–72.
214. Aspinall EJ, Corson S, Doyle JS, Grebely J, Hutchinson SJ, Dore GJ, et al. Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injecting drugs: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2013;57 Suppl 2:S80–9.
215. Visconti AJ, Doyle JS, Weir A, Shiell AM, Hellard ME. Assessing the cost-effectiveness of treating chronic hepatitis C virus in people who inject drugs in Australia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(4):707–16.
216. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS*. 2008;22(15):1979–91.
217. Martin NK, Vickerman P, Miners A, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, et al. Cost-effectiveness of hepatitis C virus antiviral treatment for injection drug user populations. *Hepatology*. 2012;55(1):49–57.
218. Grebely J, Bruggmann P, Treloar C, Byrne J, Rhodes T, Dore GJ, et al. Expanding access to prevention, care and treatment for hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Int J Drug Policy*. 2015;26(10):893–8.
219. Dore G, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, Shibolet O, et al. C-EDGE CO-STAR: Efficacy of grazoprevir and elbasvir in persons who inject drugs (PWID) receiving opioid agonist therapy. In: AASLD Liver Meeting 2015, San Francisco, 13–17 November 2015 [Abstract 40] (<http://www.aasld.org/sites/default/files/2015SupplementFULLTEXT.pdf>, accessed 22 March 2016).
220. Mohsen AH, Easterbrook PJ, Taylor C, Portmann B, Kulasegaram R, Murad S, et al. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. *Gut*. 2003;52(7):1035–40.

221. Lo Re V 3rd, Kallan MJ, Tate JP, Localio AR, Lim JK, Goetz MB, et al. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2014;160(6):369–79.
222. Cooper CL, Klein MB. HIV/hepatitis C virus coinfection management: changing guidelines and changing paradigms. *HIV Med.* 2014;15(10):621–4.
223. den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, Jurriaans S, Weel J, van Leeuwen R, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS.* 2000;14(18):2895–902.
224. Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL, Moore RD. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS.* 2004;18(17):2277–84.
225. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology.* 2002;35(1):182–9.
226. Noureddin M, Ghany MG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of peginterferon and ribavirin: implications for clinical efficacy in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(3):649–58.
227. Nunez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology.* 2010;52(3):1143–55.
228. Конвенция о правах ребенка. Нью-Йорк: Организация Объединенных Наций; 1989 (http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/childcon.shtml, по состоянию на 4 августа 2016 г.).
229. Thursz M, Fontanet A. HCV transmission in industrialized countries and resource-constrained areas. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(1):28–35.
230. Locasciulli A, Gornati G, Tagger A, Ribero ML, Cavalletto D, Cavalletto L, et al. Hepatitis C virus infection and chronic liver disease in children with leukemia in long-term remission. *Blood.* 1991;78(6):1619–22.
231. Rossetti F, Cesaro S, Pizzocchero P, Cadrobbi P, Guido M, Zanesco L. Chronic hepatitis B surface antigen-negative hepatitis after treatment of malignancy. *J Pediatr.* 1992;121(1):39–43.
232. Jonas MM, Zilleruelo GE, LaRue SI, Abitbol C, Strauss J, Lu Y. Hepatitis C infection in a pediatric dialysis population. *Pediatrics.* 1992;89(4 Pt 2):707–9.

233. Greco M, Cristiano K, Leozappa G, Rapicetta M, Rizzoni G. Hepatitis C infection in children and adolescents on haemodialysis and after renal transplant. *Pediatr Nephrol.* 1993;7(4):424–7.
234. Nelson SP, Jonas MM. Hepatitis C infection in children who received extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg.* 1996;31(5):644–8.
235. Ni YH, Chang MH, Lue HC, Hsu HY, Wang MJ, Chen PJ, et al. Posttransfusion hepatitis C virus infection in children. *J Pediatr.* 1994;124(5 Pt 1):709–13.
236. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, et al. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with HCV genotype 1 infection and severe renal impairment of end-stage renal disease. *Gastroenterology.* 2016; published online 11 March 2016. pii: S0016-5085(16)00326-7. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.078. [Epub ahead of print]
237. Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, Berg T, Zeuzem S, Arnold J, et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: a prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol.* 2008;49(5):688–94.
238. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. Geneva: World Health Organization; 2013 (<http://www.who.int/tb/tbscreening/en/>, accessed 22 March 2016).
239. Dick TB, Lindberg LS, Ramirez DD, Charlton MR. A clinician’s guide to drug-drug interactions with direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C viral infection. *Hepatology.* 2016;63:634.
240. Hill L. Hepatitis C virus direct-acting antiviral drug interactions and use in renal and hepatic impairment. *Top Antivir Med.* 2015;23(2):92–6.
241. Lomtadze N, Kupreishvili L, Salakaia A, Vashakidze S, Sharvadze L, Kempker RR, et al. Hepatitis C virus co-infection increases the risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity among patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS One.* 2013;8(12):e83892.
242. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2015 (http://www.who.int/tb/publications/tbi_document_page/ru/, по состоянию на 4 августа 2016 г.).
243. Barua S, Greenwald R, Grebely J, Dore GJ, Swan T, Taylor LE. Restrictions for Medicaid reimbursement of sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med.* 2015;163(3):215–23.

244. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1303–13.
245. Younossi ZM, Stepanova M, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Henry L, et al. Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir. *J Hepatol*. 2015;63(2):337–45.
246. Neary MP, Cort S, Bayliss MS, Ware JE Jr. Sustained virologic response is associated with improved health-related quality of life in relapsed chronic hepatitis C patients. *Semin Liver Dis*. 1999;19 (Suppl 1):77–85.
247. Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC Infect Dis*. 2015;15:19.
248. Persad G, Wertheimer A, Emanuel EJ. Principles for allocation of scarce medical interventions. *Lancet*. 2009;373(9661):423–31.
249. Everson GT, Hoefs JC, Seeff LB, Bonkovsky HL, Naishadham D, Shiffman ML, et al. Impact of disease severity on outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C: lessons from the HALT-C trial. *Hepatology*. 2006;44(6):1675–84.
250. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2429–41.
251. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martin PM, Lopez-Aldeguer J, Von-Wichmann MA, Quereda C, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology*. 2009;50(2):407–13.
252. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2013;158(5 Pt 1):329–37.
253. Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hezode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Ledipasvir–sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis*. 2015;15(4):397–404.
254. Obach D, Yazdanpanah Y, Esmat G, Avihingsanon A, Dewedar S, Durier N, et al. How to optimize hepatitis C virus treatment impact on life years saved in resource-constrained countries. *Hepatology*. 2015;62(1):31–9.

255. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012;308(24):2584–93.
256. Berenguer M. Natural history of recurrent hepatitis C. *Liver Transplant*. 2002;8(10 Suppl 1):S14–18.
257. Roayaie S, Schiano TD, Thung SN, Emre SH, Fishbein TM, Miller CM, et al. Results of retransplantation for recurrent hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(6):1428–36.
258. Rodriguez-Luna H, Khatib A, Sharma P, De Petris G, Williams JW, Ortiz J, et al. Treatment of recurrent hepatitis C infection after liver transplantation with combination of pegylated interferon alpha2b and ribavirin: an open-label series. *Transplantation*. 2004;77(2):190–4.
259. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown R Jr, et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med*. 2014;371(25):2375–82.
260. Curry MP, Fornis X, Chung RT, Terrault NA, Brown R Jr, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology*. 2015;148(1):100–7.
261. Konerman MA, Mehta SH, Sutcliffe CG, Vu T, Higgins Y, Torbenson MS, et al. Fibrosis progression in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting adults: prospective analysis of 435 liver biopsy pairs. *Hepatology*. 2014;59(3):767–75.
262. Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):221–8.
263. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(4):512–20.
264. Hung CH, Wang JH, Hu TH, Chen CH, Chang KC, Yen YH, et al. Insulin resistance is associated with hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C infection. *World J Gastroenterol*. 2010;16(18):2265–71.
265. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med*. 2000;133(8):592–9.
266. Yoneda M, Saito S, Ikeda T, Fujita K, Mawatari H, Kirikoshi H, et al. Hepatitis C virus directly associates with insulin resistance independent

- of the visceral fat area in nonobese and nondiabetic patients. *J Viral Hepat.* 2007;14(9):600–7.
267. Hsu YC, Lin JT, Ho HJ, Kao YH, Huang YT, Hsiao NW, et al. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. *Hepatology.* 2014;59(4):1293–302.
268. Petta S, Camma C, Di Marco V, Alessi N, Cabibi D, Caldarella R, et al. Insulin resistance and diabetes increase fibrosis in the liver of patients with genotype 1 HCV infection. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1136–44.
269. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology.* 1998;27(1):209–12.
270. Bonkovsky HL, Snow KK, Malet PF, Back-Madruga C, Fontana RJ, Sterling RK, et al. Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *J Hepatol.* 2007;46(3):420–31.
271. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med.* 1992;327(21):1490–5.
272. Shiffman ML, Benhamou Y. Cure of HCV related liver disease. *Liver Int.* 2015;35 (Suppl 1):71–7.
273. Saadoun D, Resche Rigon M, Thibault V, Longuet M, Pol S, Blanc F, et al. Peg-IFN alpha/ribavirin/protease inhibitor combination in hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: results at week 24. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(5):831–7.
274. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology.* 2016;63(2):408–17.
275. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 1993;328(7):465–70.
276. Jafferbhoy H, Miller MH, Dunbar JK, Tait J, McLeod S, Dillon JF. Intravenous drug use: not a barrier to achieving a sustained virological response in HCV infection. *J Viral Hepat.* 2012;19(2):112–19.
277. Grady BP, Schinkel J, Thomas XV, Dalgard O. Hepatitis C virus reinfection following treatment among people who use drugs. *Clin Infect Dis.* 2013;57 (Suppl 2):S105–10.
278. Bradshaw D, Matthews G, Danta M. Sexually transmitted hepatitis C infection: the new epidemic in MSM? *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(1):66–72.

279. Delotte J, Barjoan EM, Berrebi A, Laffont C, Benos P, Pradier C, et al. Obstetric management does not influence vertical transmission of HCV infection: results of the ALHICE group study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(7):664–70.
280. Post JJ, Arain A, Lloyd AR. Enhancing assessment and treatment of hepatitis C in the custodial setting. *Clin Infect Dis.* 2013;57 (Suppl 2):S70–4.
281. Martin N, Hickman M, Vickerman P. HCV screening/treatment in UK prisons can be cost-effective – is increased HCV case-finding combined with 8 or 12 week interferon-free direct-acting antiviral treatment cost effective in UK prisons? A cost utility analysis including treatment as prevention benefits. In: International Liver Congress 2015; 50th annual meeting of the European association for the Study of the Liver, Vienna, Austria, 22–26 April 2015 [Abstract 0124].
282. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int.* 2004;65(6):2335–42.
283. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Messa P. Meta-analysis of observational studies: hepatitis C and survival after renal transplant. *J Viral Hepat.* 2014;21(5):314–24.
284. Henderson DK, Dembry L, Fishman NO, Grady C, Lundstrom T, Palmore TN, et al. SHEA guideline for management of healthcare workers who are infected with hepatitis B virus, hepatitis C virus, and/or human immunodeficiency virus. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(3):203–32.
285. Ford N, Kirby C, Singh K, Mills EJ, Cooke G, Kamarulzaman A, et al. Chronic hepatitis C treatment outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2012;90(7):540–50.
286. Accelerating access initiative: widening access to care and support for people living with HIV/AIDS. Geneva: World Health Organization; 2002 [http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/isbn9241210125.pdf?ua=1, accessed 18 December 2015].
287. Pol S, Sulkowski MS, Hassanein T, Gane EJ, Liu L, Mo H, et al. Sofosbuvir plus pegylated interferon and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus in whom previous therapy with direct-acting antivirals has failed. *Hepatology.* 2015;62(1):129–134.

Европейское региональное бюро ВОЗ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) – специализированное учреждение Организации Объединенных Наций, созданное в 1948 г., основная функция которого состоит в решении международных проблем здравоохранения и охраны здоровья населения. Европейское региональное бюро ВОЗ является одним из шести региональных бюро в различных частях земного шара, каждое из которых имеет свою собственную программу деятельности, направленную на решение конкретных проблем здравоохранения обслуживаемых ими стран.

Государства-члены

Австрия	Мальта
Азербайджан	Монако
Албания	Нидерланды
Андорра	Норвегия
Армения	Польша
Беларусь	Португалия
Бельгия	Республика Молдова
Болгария	Российская Федерация
Босния и Герцеговина	Румыния
Бывшая югославская Республика Македония	Сан-Марино
Венгрия	Сербия
Германия	Словакия
Греция	Словения
Грузия	Соединенное Королевство
Дания	Таджикистан
Израиль	Туркменистан
Ирландия	Турция
Исландия	Узбекистан
Испания	Украина
Италия	Финляндия
Казахстан	Франция
Кипр	Хорватия
Кыргызстан	Черногория
Латвия	Чешская Республика
Литва	Швейцария
Люксембург	Швеция
	Эстония

Всемирная организация здравоохранения Европейское региональное бюро

UN City, Marmorvej 51, DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark
Тел.: +45 45 33 70 00 Факс: +45 45 33 70 01
Эл. адрес: contact@euro.who.int
Веб-сайт: www.euro.who.int

ISBN 9789289052139



9 789289 052139 >