

РУКОВОДСТВО ПО СКРИНИНГУ,
УХОДУ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

ДОПОЛНЕННОЕ ИЗДАНИЕ
АПРЕЛЬ 2016
РУКОВОДСТВО





Всемирная организация здравоохранения

РУКОВОДСТВО ПО СКРИНИНГУ, УХОДУ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

ДОПОЛНЕННОЕ ИЗДАНИЕ
АПРЕЛЬ 2016
РУКОВОДСТВО

Библиографическая запись библиотеки ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения)

РУКОВОДСТВО ПО СКРИНИНГУ, УХОДУ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С
Дополненное издание, апрель 2016

I. World Health Organization.

ISBN 978 92 4 154961 5

Предметные рубрики доступны в институциональном хранилище ВОЗ

© World Health Organization 2016

Все права защищены. Публикации Всемирной организации здравоохранения доступны на сайте ВОЗ (www.who.int) или могут быть получены в пресс-службе Всемирной организации здравоохранения по адресу: 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (тел.: +41 22 791 3264; факс: +41 22 791 4857; e-mail: bookorders@who.int).

Запросы для получения разрешения на воспроизведение или перевод публикаций ВОЗ – как для продажи, так и для некоммерческого распространения – следует направлять в отдел публикаций ВОЗ через сайт ВОЗ (www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).

Обозначения, используемые в настоящем издании, и приводимые в нём материалы ни в коем случае не выражают мнение Всемирной организации здравоохранения или ЮНИСЕФ о юридическом статусе той или иной страны, территории, города, района, их органов власти или делимитации их границ. Пунктирными линиями на картах обозначены приблизительные границы, в отношении которых пока ещё может быть не достигнуто полное согласие.

Упоминание конкретных компаний или продукции определенных производителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения или ЮНИСЕФ отдаёт им предпочтение перед другими аналогичными компаниями или продуктами, не упоминаемыми в тексте, или рекомендует их. За исключением возможных ошибок и пропусков, названия патентованной продукции пишутся с заглавной буквы.

Всемирная организация здравоохранения приняла все обоснованные меры предосторожности для проверки информации, представленной в настоящей публикации. Тем не менее, публикуемый материал распространяется без каких-либо явно выраженных или подразумеваемых гарантий. Ответственность за интерпретацию и использование представленного материала несёт читатель. Всемирная организация здравоохранения ни при каких обстоятельствах не несет ответственность за ущерб, возникший в результате его использования.

Напечатано Службой подготовки документов ВОЗ, Женева, Швейцария

Дизайн и макет: blossoming.it

СОДЕРЖАНИЕ

БЛАГОДАРНОСТИ	5
АББРЕВИАТУРЫ И СОКРАЩЕНИЯ	8
СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ	10
КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ	11
1. СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ И ЦЕЛИ	16
1.1 Целевая аудитория	16
1.2 Сфера применения рекомендаций	17
1.3 Сопутствующие руководящие принципы	17
2. ВВОДНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	18
2.1 Эпидемиология	18
2.2 Скрининг ВГС-инфекции	27
2.3 Уход за больными с ВГС-инфекцией	27
2.4 Лечение ВГС-инфекции	27
2.5 Доступность и цена противовирусных препаратов прямого действия	30
3. РУКОВОДЯЩИЕ ПРИНЦИПЫ	32
3.1 Права человека	32
3.2 Доступ к здравоохранению	32
3.3 Оказание услуг	32
3.4 Интегрированное здравоохранение	33
3.5 Подход общественного здравоохранения	33
4. МЕТОДЫ	34
4.1 Обновление существующих методических рекомендаций	34
4.2 Процесс разработки методических рекомендаций ВОЗ	34
4.3 Формулировка рекомендаций	35
4.4 Должностные функции	36
4.5 Декларации интересов	37
4.6 Доказательства, обосновывающие рекомендации	37
5. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СКРИНИНГУ	43
5.1 Скрининг для выявления людей с ВГС-инфекцией	43
5.2 Когда подтвердить диагноз хронической инфекции гепатита С	47
6. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО УХОДУ ЗА ЛЮДЬМИ С ГЕПАТИТОМ С	50
6.1 Скрининг на употребление алкоголя и консультирование в целях снижения умеренных и высоких уровней потребления алкоголя	
6.2 Оценки степени фиброза и цирроза печени	54

7. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ	59
7.1 Оценка на предмет лечения ВГС	59
7.2 Лечение противовирусными препаратами прямого действия	62
7.3 Снятие рекомендации о лечении с помощью телапревира или боцепревира	69
7.4 Предпочтительные и альтернативные схемы для людей с хронической инфекцией гепатита С	71
7.5 Лечение пегилированным интерфероном и рибавирином	78
8. КЛИНИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ	81
8.1 Клиническая характеристика пациентов до начала лечения	82
8.2 Мониторинг побочных эффектов	84
8.3 Лекарственные взаимодействия	88
8.4 Мониторинг ответа на терапию	90
9. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ОСОБЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ	92
9.1 Лица, употребляющие наркотики	92
9.2 Лица с коинфекцией ВИЧ/ВГС	94
9.3 Дети и подростки	96
9.4 Лица с циррозом печени	97
9.5 Лица с хроническим заболеванием почек	98
9.6 Лица с коинфекцией ВГВ/ВГС	98
9.7 Лица с коинфекцией туберкулеза (ТБ)/ВГС	99
10. ВОПРОСЫ РЕАЛИЗАЦИИ И ЭКСПЛУАТАЦИИ	100
10.1 Факторы для определения приоритетной группы для лечения	101
10.2 План обслуживания	105
10.3 Предоставление услуг	106
10.4 Вопросы о нарушениях прав пациента в связи с принятием антидиверсионной программы	106
11. РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ОБНОВЛЕНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	109

Веб-приложения, 2016

Все приложения будут доступны на сайте ВОЗ по борьбе с гепатитом

Приложение 1: Вопросы в формате ПВСИ

Приложение 2: Результаты сетевого мета-анализа

Приложение 3: Анализ "влияния на бюджет"

Приложение 4: Ценности и предпочтения

Приложение 5: Таблицы принятия решений

Приложение 6: Резюме деклараций интересов

Приложение 7: Данные обсервационных когортных исследований

Веб-приложения, 2014

Приложение 1: Вопросы в формате ПВСИ

Приложение 2: Пример таблицы принятия решений GRADE

Приложение 3: Систематические обзоры и краткие изложения доказательств

Приложение 4: Таблицы принятия решений

Приложение 5: Технический отчет по мониторингу во время лечения

Приложение 6: Резюме деклараций интересов

БЛАГОДАРНОСТИ

Многие специалисты из разных областей знаний и специальностей внесли свой вклад в развитие этого руководства. ВОЗ искренне им благодарна за уделенное время и поддержку.

Группа по разработке руководств и рекомендаций

Рекомендации-2016

Председателем группы по разработке руководств и рекомендаций был Saeed Sadiq Hamid (Университетский госпиталь Ага-Кхан, Пакистан). Методологом был Roger Chou (Орегонский университет медико-санитарных дисциплин, США).

Следующие эксперты входили в состав групп по разработке руководств и рекомендаций:

Isabelle Andrieux-Meyer ("Врачи без границ", Швейцария); Evaldo Stanislau Affonso Araújo (Университет госпиталя Сан-Паулу клиник инфекционных заболеваний, Бразилия); Manal Hamdy El-Sayed (Университет Айн-Шамс, Египет); Charles Gore (Всемирный альянс по борьбе с гепатитом, Швейцария); Giten Khwairakram (TREAT Asia/amFAR, Тайланд); Karine Lacombe (Клиника "Сан Антуан", Сорбонна, Франция); Olufunmilayo Lesi (Университет Лагоса, Нигерия); Niklas Luhmann ("Врачи мира", Франция); Francesco Negro (Больница университета Женевы, Швейцария); David R. Nelson (Флоридский университет, США); Ponsiano Osama (УниверситетMakerere, Уганда); Baatarkhuu Oidov (Монгольский государственный медицинский университет, Монголия); Jürgen Rockstroh (Боннский университет, Германия); Tracy Swan (Treatment Action Group, США); Lynn E. Taylor (Медицинская школа Уоррена Альперта при университете Брауна, США); Emma Thomson (Университет Глазго, Великобритания); Lai Wei (Пекинский университет научного центра здоровья, Китай).

Рекомендации-2014

Председателями группы по разработке руководств и рекомендаций были Bryce Smith (Центры по контролю и профилактике заболеваний, США) и Yngve Falck-Ytter (Университет Кейс Вестерн Резерв, США). Методологом была Rebecca Morgan (Центры по контролю и профилактике заболеваний, США).

Следующие эксперты входили в состав групп по разработке руководств и рекомендаций:

Isabelle Andrieux-Meyer ("Врачи без границ", Швейцария); Ruth Birgin (Женщины и международная сеть снижения вреда, Австралия); Scott Bowden (Викторианская контрольная лаборатория инфекционных болезней, Австралия); Владимир Чуланов (Центральный НИИ эпидемиологии, Референтный центр вирусного гепатита, Россия); Wahid Doss (Национальный научно-исследовательский институт гепатологии и тропической медицины, Египет); Nicolas Durier (TREAT Asia/amFAR – Фонд по исследованиям СПИДа, Таиланд); Serge Paul Eholie (Центр инфекционных и тропических болезней, Университетская больница Трешвиля, Кот-д'Ивуар);

Manal Hamdy El-Sayed (Факультет медицины, Университет Айн-Шамс, Египет); Jorge Enrique González (Национальная референс-лаборатория, Аргентина); Charles Gore (Всемирный альянс по борьбе с гепатитом, Швейцария); Koji Ishii (Национальный институт инфекционных заболеваний, Япония); S. M. Wasim Jafri (Университет Ага Хана, Пакистан); Maud Lemoine (Совет по медицинским исследованиям, Гамбия; Имперский колледж Лондона, Великобритания); Anna Lok (Мичиганский университет и Американская ассоциация по изучению заболеваний печени, США); Endale Kassa Lulu (Аддис-Абебский университет, Эфиопия); Nahum Méndez-Sánchez (Клиника и фонд Medica Sur, Мексика); Shiv Kumar Sarin (Институт печени, Индия); Masashi Mizokami (Национальный институт инфекционных заболеваний, Япония); Dasha Ocheret (Евразийская сеть снижения вреда, Литва); Frederick Okoth (Кенийский институт медицинских исследований, Кения); John Parry (Система здравоохранения, Великобритания); 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 Альперта при университете Брауна, США); Xiaochun Wang (Национальный центр по контролю и профилактике СПИДа и ИППП, Китай).

Группа внешней экспертной оценки

Jude Byrne (Австралийская лига потребителей инъекционных и запрещенных наркотиков, Австралия); Владимир Чуланов (Центральный НИИ эпидемиологии, Россия); Curtis Cooper (Оттавский университет, Канада); Graham Cooke (Имперский колледж Лондона, Великобритания); Marc Ghany (Национальные институты здравоохранения, США); Jorge Enrique Gonzalez (Национальная референс-лаборатория, Аргентина); Sharon Hutchinson (Национальная служба здравоохранения Шотландии, Великобритания); Wasim Jafri (Университет Ага Хана, Пакистан); Endale Kassa (Аддис-Абебский университет, Эфиопия); Ahmed Khatib (Министерство здравоохранения и социального обеспечения, Занзибар, Танзания); Anna Lok (Мичиганский университет, США); Pauline Londeix (Act Up-Basel, Европа); Ludmila Maistat (Альянс общественного здравоохранения, Украина); Nahum Mendez-Sanchez (Клиника и фонд Medica Sur, Мексика); Mojca Maticic (Университетский медицинский центр Любляны, Словения); Lars Peters (Копенгагенский университет, Дания); Shiv Kumar Sarin (Институт печени, Индия); Mark Thursz (Имперский колледж, Великобритания); Emmanouil Tsochatzis (Королевский госпиталь и университетский колледж Лондона, Институт печени, Великобритания); Imam Waked (Национальный институт печени, Египет); Takaji Wakita (Национальный институт инфекционных заболеваний, Япония); Yazdan Yazdanpanah (Больница Биша-Клод Бернар, Франция)

Разработка рекомендаций

Первые проекты рекомендаций были написаны Emma Thomson (Рекомендации-2014) и Nowlan Selvaratt (Рекомендации-2016) (Имперский колледж, Великобритания). Также в написании принимали участие Isabelle Andrieux-Meyer, Kuniaki Arai, Nathan Ford, Azumi Ishizaki, Wasim Jafri, Niklas Luhmann и Lynn E. Taylor. Проекты были рассмотрены и оценены членами группы по разработке

Руководящий комитет по рекомендациям-2016 состоял из следующих сотрудников:

Департамент объединенной программы по борьбе с ВИЧ-инфекцией/СПИДом и гепатитом: Kuniaki Arai, Philippa Easterbrook, Nathan Ford, Joseph Perriens, Stefan Wiktor.

Департамент по основным лекарственным средствам и технологиям здравоохранения: Peter Beyer, Nicola Magrini.

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

Руководящий комитет по рекомендациям-2014 года состоял из следующих сотрудников:

Stefan Wiktor, Tim Nguyen (Глобальная программа по борьбе с гепатитом); Nicolas Clark (Ведение токсикомании); Philippa Easterbrook, Marco Vitoria (Департамент по борьбе с ВИЧ/ СПИДом); Anita Sands (Основные лекарственные средства и продукты здравоохранения).

Мы выражаем благодарность следующим сотрудникам за технический вклад, руководство процессом разработки рекомендаций ВОЗ и поддержку руководящему Комитету: Susan Norris and Myriam Felber (Комитет по обзору руководящих принципов); Sylvie Briand and Charles Penn (Департамент пандемических и эпидемических болезней); Irina Eramova (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, Eleanie Tewolde, (Департамент по борьбе с ВИЧ/ СПИДом); Yohhei Namada and Annabel Baddeley (Программа ВОЗ по борьбе с туберкулезом).

Коллективы по систематическим обзорам

Мы хотели бы поблагодарить следующих исследователей за проведение сетевого мета-анализа, анализа "влияния на бюджет", профилей доказательств и таблиц GRADE для рекомендаций-2016: Edward Mills (руководитель группы), Eric Druyts, Sam Keeping, Global Evaluative Sciences, Ванкувер, Канада.

И для рекомендаций-2014:

Margaret Hellard – основной руководитель группы, Joe Doyle – старший рецензист (Институт Бернет, Мельбурн, Австралия); Sharon Hutchinson, Esther Aspinall, David Goldberg (Университет Глазго Каледония и министерство здравоохранения Шотландии, Великобритания).

Мы ценим вклад, внесенный следующими людьми, поделившимися техническими докладами и исследованиями с группой разработки руководств и рекомендаций 2014: Louise Longworth (Университет Брунеля, Великобритания); Natasha Martin (Бристольский университет, Великобритания); Emma Thomson (Университет Глазго/Имперский колледж Лондона, Великобритания); Emmanuel Tsochatzis (Королевский госпиталь и Университетский колледж Лондона, Великобритания); Yazdan Yazdaranah (Парижский университет, Франция).

Общая координация

Stefan Wiktor координировал разработку этих рекомендаций.

Финансирование

Финансовую поддержку в подготовке технического заключения предоставили Центры по контролю и профилактике заболеваний, США и Министерство здравоохранения, труда и благосостояния, Япония.

АББРЕВИАТУРЫ И СОКРАЩЕНИЯ

ААИБП	Американская Ассоциация по изучению болезней печени
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АРВ	антиретровирусный
АРТ	антиретровирусная терапия
АСТ	аспартатаминотрансфераза
БДИ	байесовский доверительный интервал
ВГВ	вирус гепатита В
ВГС	вирус гепатита С
ВЛС	взаимодействие лекарственных средств
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ГГ	гемоглобин
ГГТ	гамма-глутамилтранспептидаза
ГП	гликопротеин
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ДИ	доверительный интервал
ЕАЛС	Европейское агентство лекарственных средств
ИФА	иммуноферментный анализ
МНО	международное нормализованное отношение
МСМ	мужчины, практикующие секс с мужчинами
НИОТ	нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
НПО	неправительственная организация
ОАК	Общий анализ крови
ОЗТ	опиоидная заместительная терапия
ОШ	отношение шансов
ПВСИ	Пациент-Вмешательство-Сравнение-Исход
ПИН	Потребители инъекционных наркотиков
ПППД	противовирусные препараты прямого действия
РКИ	рандомизированное контролируемое исследование
РНК	рибонуклеиновые кислоты
рСКФ	расчетная скорость клубочковой фильтрации
СВО	стойкий вирусологический ответ
СНУД	страны с низким и средним уровнем дохода
ТБ	туберкулез

APRI	индекс отношения АСТ к количеству тромбоцитов
ASSIST	скрининг-тест по определению алкоголя, курения и наркотиков
BCRP	белок сопротивления рака молочной железы
EASL	Европейская ассоциация по изучению заболеваний печени
FDA	Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов
GRADE	Система градации качества анализа, разработки и оценки рекомендаций
mhGAP	Программа ВОЗ по заполнению пробелов в области охраны психического здоровья
NAT	тесты на нуклеиновые кислоты
NS5B	неструктурный белок NS5B
NS3/NS4A	неструктурный белок NS3, неструктурный белок
RAV	связанные с резистентностью варианты
RR	относительный риск
SAE	серьезные неблагоприятные события

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

Anti-HCV, антитела	Суммарные антитела к вирусу гепатита С, свидетельствующие об инфицированности или ранее перенесённой инфекции.
Хронический ВГС	Постоянное присутствие РНК ВГС в крови, спустя шесть или более месяцев после заражения
Замедленный вирусологический ответ	Снижение уровня РНК ВГС от исходного значения на $2 \log_{10}$ или более с детекцией РНК ВГС через 12 недель лечения, но отсутствие детекции РНК ВГС на 24 неделе лечения
Ранний вирусологический ответ	Снижение уровня РНК ВГС от исходного значения на $2 \log_{10}$ или более через 12 недель лечения
Полный вирусологический ответ	РНК ВГС ниже уровня детекции анализатора через 4 недели лечения (быстрый) и через 12 недель лечения (полный)
GRADE	Система градации качества анализа, разработки и оценки рекомендаций (GRADE) – система, используемая для оценки доказательной силы и разработке и оценке рекомендаций.
Отрицательное прогностическое значение	Вероятность того, что при отрицательном результате теста человек действительно не имеет инфекции/болезни. Прогностическое значение зависит от частоты заболевания в популяции
Отсутствие ответа	Постоянная детекция РНК ВГС на протяжении лечения
Нулевой ответ	Снижение уровня РНК ВГС от исходного значения на $2 \log_{10}$ или менее через 12 недель лечения
Частичный ответ	Снижение уровня HCV RNA в крови более чем на $2 \log_{10}$ на 12 неделе терапии, но при этом неопределяемый уровень РНК ВГС не достигается на 24 неделе лечения
Положительное прогностическое значение	Вероятность того, что при положительном результате теста у человека действительно имеется инфекция/болезнь. Прогностическое значение зависит от частоты заболевания в популяции
Быстрый вирусологический ответ	Неопределяемый уровень HCV RNA в крови на 4 неделе лечения
Рецидив	Неопределяемый уровень РНК ВГС в крови к концу лечения, но появление РНК ВГС в крови в течение 24 недель после окончания успешного курса терапии
Чувствительность	Способность теста правильно идентифицировать людей с инфекцией/болезнью (истинно положительные/истинно положительно + ложноотрицательные)
Специфичность	Способность теста правильно идентифицировать людей без инфекции/болезни (истинно отрицательные/истинно отрицательные + ложноположительные)
Устойчивый вирусологический ответ	Неопределяемый уровень РНК ВГС в крови через 12, либо через 24 недели после окончания лечения
Вирусологический прорыв	Повторное появление РНК ВГС в крови после достижения неопределяемого уровня РНК ВГС, не вызванное новой ВГС инфекцией
Инфицированный ВГС	Присутствие РНК ВГС в крови

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

По всему миру заболеваемость и смертность, обусловленная вирусом гепатита С (ВГС), продолжает увеличиваться. Примерно 700 000 человек ежегодно умирают от осложнений, связанных с гепатитом С, таких как цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) и печеночная недостаточность. ВГС-инфекция может быть вылечена с помощью противовирусных препаратов; однако, в связи с бессимптомным течением заболевания, большинство зараженных людей не знают о своей инфекции, и для тех, кому уже поставлен диагноз, доступ к лечению остается недоступным во многих ситуациях.

Область разработки терапевтических средств для лечения ВГС быстро развивается, и с тех пор, как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выпустила свои первые «Руководства по скринингу, уходу и лечению лиц с инфекцией гепатита С» в 2014 году, несколько новых лекарств были одобрены как минимум одним регуляторным органом. Эти препараты, называемые [противовирусные препараты прямого действия \(ПППД\)](#), преобразуют лечение ВГС, обеспечивая пероральный прием лекарств, сокращение длительности лечения (вплоть до 8 недель), увеличение показателя излечиваемости свыше 90% и уменьшение количества побочных эффектов по сравнению с предыдущими интерферон-содержащими препаратами. ВОЗ постоянно обновляет свои рекомендации по лечению гепатита С, содержащие советы по использованию этих новых препаратов.

Цель руководящих принципов ВОЗ - предоставление обновленных научно-обоснованных рекомендаций по лечению лиц с инфекцией гепатита С, по возможности, с использованием исключительно комбинаций [ПППД](#). Руководящие принципы также содержат рекомендации относительно предпочтительных схем лечения, основанных на генотипе ВГС пациента и его истории болезни, а еще оценивают целесообразность дальнейшего применения определенных лекарственных средств. Этот документ также включает в себя существующие рекомендации, выпущенные в 2014 году, по скринингу на ВГС-инфекции и лечению лиц, инфицированных ВГС. Основная аудитория этих рекомендаций – это руководство в странах с низким и средним уровнем дохода, составляющие для своих стран рекомендации по лечению и планирующие услуги и программы лечения инфекционных заболеваний, помимо людей, обеспечивающих терапию. Данные рекомендации также подходят для всех стран, включая страны с высоким уровнем дохода.

Рекомендации были подготовлены в соответствии с описанным в ВОЗ «Руководством по разработке руководящих принципов», основанном на системе градации качества анализа, разработки и оценки рекомендаций (GRADE). Система содержит указания и средства с целью определения вопросов исследования, разработки аналитической базы, проведения систематических обзоров, оценки общего качества фактических данных и определения направления и силы рекомендаций. Данный процесс содержал в себе несколько этапов, таких как формирование групп по разработке рекомендаций, а также разработка ряда вопросов по основам скрининга, ухода и лечения, сделанными по формуле ПСВИ (Пациент-Вмешательство-Сравнение-Исход).

Были проведены систематические обзоры самых лучших фактических данных и результат был определен по качеству и присутствующих в системе GRADE доказательных профилях. Для рекомендаций о предпочтительных схемах лечения были проведены сетевые мета-анализы, чтобы сравнить эффективность и безопасность противовирусных препаратов по лечению ВГС-инфекций. Средние пропорции для достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО), серьезные неблагоприятные события (SAE), прекращение лечения и процент смертности рассчитывались для каждой схемы лечения в отдельности в зависимости от генотипа и предыдущего опыта лечения. Кроме того, был проведен анализ "влияния на бюджет", чтобы оценить затраты на одного больного и общей стоимости лечения определенных групп населения в отдельных странах.

При написании рекомендаций Группой по разработке руководящих указаний были рассмотрены доказательства, а также особенности каждой схемы лечения, такие как медикаментозная нагрузка, частота лекарственных взаимодействий и требуется ли интерферон или рибавирин. Исходя из этих соображений, были выбраны предпочтительные и альтернативные схемы лечения для каждого генотипа. После этого ответственные лица без труда смогут сделать выбор из вариантов, основанных на цене и доступности лекарственных средств, а также эндемических ВГС генотипах в их странах. Для поддержки принятия решений, в рекомендациях также освещены клинические аспекты, такие как определение приоритетов лечения, лекарственные препараты, мониторинг ответа на лечение и побочные реакции, лечение во время беременности и лечение лиц с коинфекцией, а также особенности лечения определенных групп населения.

Краткое изложение рекомендаций

Новые рекомендации (2016)

Лечение с помощью [противовирусных препаратов прямого действия](#): рекомендуется использовать схемы [ПППД](#) для лечения пациентов с гепатитом С, а не схемы с пегилированным интерфероном и рибавирином.

(Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств)

Для пациентов с 3м генотипом с циррозом и пациентов с 5м и 6м генотипом с циррозом и без цирроза схема на основе интерферона (софосбувир/пегилированный интерферон и рибавирин) по-прежнему рекомендуется в качестве альтернативного лечения.

Снятие рекомендации о лечении с помощью теллапревира или боцепревира: использование схем с содержанием препарата боцепревир или теллапревир более не рекомендуется для лечения лиц с инфекцией гепатита С.

(Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств)

Предпочтительные и альтернативные схемы для лечения пациентов с хроническим вирусом гепатита С:

Сила рекомендаций и качество доказательств:

Схемы лечения генотипов 1 и 4: сильные рекомендации, умеренное качество доказательств
 Схемы лечения генотипов 2 и 3: сильные рекомендации, низкое качество доказательств
 Схемы лечения генотипов 5 и 6: умеренные рекомендации, очень низкое качество доказательств

Краткий обзор рекомендуемых предпочтительных длительных схем лечения*

Лица без цирроза

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

Лица с циррозом

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

* Длительность лечения взята из Рекомендаций-2015 Американской ассоциации по изучению болезней печени (ААИБП) и Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL).

^a Курс лечения может быть сокращен до 8 недель у пациентов без цирроза, если их исходный уровень РНК ВГС ниже 6 миллионов (6.8 log) МЕ/мл. Это следует делать с осторожностью.

^b Если количество тромбоцитов <75 x 10³/мкл, нужно назначить 24-недельное лечение рибавирином.

Краткий обзор рекомендуемых альтернативных длительных схем лечения *

Лица без цирроза

	Симепревир/софосбувир	Даклатасвир/софосбувир	Омбитасвир / паритапревир / ритонавир / дасабувир	Омбитасвир / паритапревир / ритонавир / рибавирин	Софосбувир/интерферон/рибавирин
Генотип 1	12 недель ^a		12 недель ^b		
Генотип 2		12 недель			
Генотип 3					
Генотип 4	12 недель			12 недель	
Генотип 5					12 недель
Генотип 6					12 недель

* Длительность лечения взята из Рекомендаций-2015 ААИБП и EASL.

^a Комбинацию [симепревир/софосбувир](#) не следует давать пациентам с подтипом 1a, позитивным на Q80K

^b Комбинацию омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дасабувир и рибавирин следует давать пациентам, инфицированных подтипом 1A; комбинацию омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дасабувир следует давать пациентам, инфицированных подтипом 1B.

Перевод выполнен волонтерами сайтов <http://hepatite.site/> и <http://Гепатит.сайт/> (здесь можно заказать [лекарства от Гепатита С по низким ценам](#)).

Лица с циррозом

Можно давать лицам с компенсированным или декомпенсированным циррозом

Эти схемы лечения следует назначать только лицам с компенсированным циррозом печени, потому что они могут привести к печеночной недостаточности и смерти, когда назначают лицам с декомпенсированным циррозом. Поэтому они должны использоваться только в тех местах, где доступна специализированная помощь и можно точно оценить степень цирроза (компенсированная или декомпенсированная)

	Даклатасвир / софосбувир	Симепревивр / софосбувир	Симепревивр / софосбувир / рибавирин	Омбитасвир / паритапревир / ритонавир / дасабувир	Омбитасвир / паритапревир / ритонавир / рибавирин	Софосбувир / негликозилированный интерферон / рибавирин
Генотип 1		24 недели ^a	12 недель ^a	24 недели ^b		
Генотип 2	12 недель					
Генотип 3						12 недель
Генотип 4		24 недели	12 недель ^a		24 недели	
Генотип 5						12 недель
Генотип 6						12 недель

* Длительность лечения взята из Рекомендаций-2015 ААИБП и EASL

^a Комбинацию [симепревивр/софосбувир](#) не следует давать пациентам с подтипом 1а, позитивным на Q80K

^b Комбинацию омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дасабувир и рибавирин следует давать пациентам, инфицированным подтипом 1А в течение 24 недель; комбинацию омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дасабувир и рибавирин следует давать пациентам, инфицированным подтипом 1В в течение 12 недель.

Обсуждение предпочтительных и альтернативных схем лечения

Выбор предпочтительных и альтернативных схем лечения все еще остается довольно сложным; тем не менее, рекомендуемые схемы лечения в данных руководящих принципах являются шагом вперед к созданию единой схемы лечения для всех генотипов и пациентов, независимо от степени цирроза и предыдущего опыта лечения. Более того, отобранные предпочтительные схемы лечения дают врачам-клиницистам возможность назначать схемы лечения без интерферона и рибавирина всем больным (кроме больных, инфицированных генотипом 2 или одновременно с циррозом и генотипом 3). Это упрощает лечение, снижая потребность в выявлении генотипа (в странах, где доминирует один генотип), а также уменьшая риск прекращения лечения в связи с побочными эффектами.

Несмотря на все эти успехи, выполнение этих рекомендаций сопряжено с трудностями. Помимо высокой цены, эти препараты пока не получили одобрения регулирующих органов во многих странах. Врачи даже не знают о существовании этих лекарств. Эти рекомендации дают высшему руководству толчок для начала осуществления методов лечения с возможностью широкомасштабного оказания медицинских услуг за счет высокой эффективности и меньшей необходимости медицинского обследования и вмешательств до, во время и после лечения.

Существующие рекомендации (из Рекомендаций-2014)

Скрининг для выявления лиц, инфицированных ВГС: Рекомендовано проводить серологическое тестирование на ВГС лиц, которые относятся к группе населения с высокой распространенностью ВГС или которые подвергались риску воздействия ВГС /допускали рискованное поведение.

(Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств)

Когда нужно подтвердить диагноз хронической инфекции: Тестирование нуклеиновых кислот (ТНК) для выявления рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВГС предлагается проводить сразу после положительного серологического теста на ВГС с целью диагностирования хронической инфекции ВГС в дополнение к ТНК на РНК ВГС в рамках оценки необходимости начать лечение инфекции ВГС.

(Умеренная рекомендация, очень низкое качество доказательств)

Скрининг на потребление алкоголя и консультирование с целью снижения среднего и высокого уровня потребления алкоголя: Оценку употребления алкоголя рекомендуется проводить для всех лиц, инфицированных ВГС, после чего следует предложить поведенческую терапию для снижения потребления алкоголя лицам, потребляющим его в объемах от умеренных до высоких.

(Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств)

Оценка степени фиброза и цирроза печени: В условиях ограниченности финансов для оценки фиброза печени рекомендуется использовать индекс отношения аминотрансферазы к количеству тромбоцитов (APRI) или тесты FIB4, а не другие неинвазивные тесты, требующие больше финансовых затрат, например эластографию или фибротест.

(Умеренная рекомендация, низкое качество доказательств)

Проведение оценки с целью лечения ВГС: Необходимо проводить оценку на предмет антивирусного лечения всех взрослых и детей с хронической инфекцией ВГС, включая лиц, потребляющих инъекционные наркотики.

(Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств)

Лечение пегилированным интерфероном и рибавирином: Для лечения хронической инфекции ВГС рекомендуется пегилированный интерферон в сочетании с рибавирином, а не стандартный неpegилированный интерферон с рибавирином.

(Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств)

1. СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ И ЦЕЛИ

Целью данных руководящих принципов является предоставление научно обоснованных рекомендаций по скринингу, уходу и лечению пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ВГС). Они в первую очередь призваны обеспечить основу для разработки или укрепления программ по лечению гепатита С. Данный документ – это обновление руководящих принципов, впервые опубликованных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в апреле 2014 года (1), и которые были первыми руководящими принципами ВОЗ по лечению гепатита. Документ состоит из новых рекомендаций по лечению ВГС-инфекции, а также рекомендаций, которые не изменились с 2014 года, о диагностике у пациентов с ВГС-инфекцией, клиническом ведении ВГС-инфекции, в том числе консультации по вопросам снижения употребления алкоголя и оценки фиброза печени. Руководящие принципы 2014 г. включали в себя рекомендации по лечению с помощью пегилированного интерферона и рибавирина, боцепревира, [симепревира](#), [софосбувира](#) и телапревира. С апреля 2014 года несколько новых противовирусных препаратов прямого действия ([ПППД](#)) были одобрены как минимум одним строгим регуляторным органом. Это такие препараты, как асунапревир, [даклатасвир](#), [ледипасвир](#), и комбинации омбитасвира, паритапревира и дасабувира. Эти препараты, за исключением асунапревира, были добавлены в список основных лекарственных средств ВОЗ в 2015 году (2). Текущие руководящие принципы теперь обновлены и включают в себя новые рекомендации по использованию данных [ПППД](#).

Успехи в разработке лекарственных препаратов вносят революционные изменения в лечение ВГС. Самое главное, наличие нескольких [ПППД](#) позволяет использовать их в комбинациях, что устраняет необходимость применения интерферона. Очень важно, чтобы у лиц, руководящих программами лечения гепатита, а также у клиницистов были рекомендации по правильному применению этих лекарственных средств. Таким образом, в дополнение к рекомендациям по скринингу и уходу, целью этих руководящих принципов является предоставление рекомендаций по использованию новых лекарственных средств, в частности, рекомендации “предпочтительных” комбинаций лекарственных средств, которые будут использоваться в зависимости от генотипа вируса и других клинических факторов.

Руководство ВОЗ по использованию этих лекарств поможет директивным органам определить, следует ли включать их в национальные формуляры. Кроме того, за счет ускорения внедрения [ПППД](#) в разных странах, они будут дополнять другие методы ВОЗ по расширению доступа к этим лекарствам. К ним относятся преквалификация [ПППД](#) и оказание технической помощи представителям здравоохранения.

1.1 Целевая аудитория

Хотя рекомендации этих руководящих принципов относятся ко всем странам, главной их аудиторией является руководство министерств здравоохранения в странах с низким и средним уровнем доходов (СНУД), составляющие рекомендации и планирующие услуги и программы по лечению инфекционных заболеваний. Рекомендации предназначены для использования государственными должностными лицами в качестве основы для разработки национальных методов по борьбе с гепатитом, планов и рекомендаций по лечению. Для стран, уже имеющих национальные планы/программы, эти принципы могут служить основой для обновления национальных руководящих принципов лечения гепатита с целью решения, какие лекарства могут быть включены в национальные формуляры и какие схемы лечения необходимо использовать. Кроме того, лица, работающие в неправительственных организациях (НПО) и предоставляющие услуги по лечению гепатита С, могут использовать данные руководящие принципы, чтобы добавить необходимые элементы в услуги по лечению. Руководящие принципы также будут полезны врачам, которые лечат пациентов с ВГС.

1.2 Сфера применения рекомендаций

Хотя большинство рекомендаций касаются вопросов лечения, рекомендации относительно скрининга и ухода также включены, чтобы подчеркнуть важность постоянного ухода, что является ключевым элементом клинического ведения ВГС-инфекции. Каждая из этих тем является сложной и включает в себя множество аспектов, которые могли быть не оценены Группой по разработке рекомендаций. В разделе по скринингу нет обсуждения выбранных лабораторных испытаний; в разделе по уходу Группа только оценила одну процедуру (консультации по сокращению употребления алкоголя), а в разделе лечения нет никаких рекомендаций по поводу лечения осложнений ВГС, включая цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК).

1.3 Сопутствующие руководящие принципы

Эти руководящие принципы призваны дополнить существующие рекомендации по первичной профилактике ВГС и других инфекций, передающихся через кровь, с помощью повышения безопасности переливания крови и инъекций, а также рекомендации по медицинской помощи для людей, употребляющих инъекционные наркотики (ПИН) и другим уязвимым группам, включая ВИЧ-инфицированных. Дополнительные рекомендации по лечению лиц, инфицированных ВГС, можно найти в следующих документах:

- *Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции.* Женева: ВОЗ; 2016 (3)
- *Руководящие принципы по профилактике, уходу и лечению лиц с инфекцией гепатита В.* Женева: ВОЗ; 2015 (4)
- *Руководство по профилактике вирусного гепатита В и С среди потребителей инъекционных наркотиков.* Женева: ВОЗ; 2012 (5)

2. ВВОДНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

2.1 Эпидемиология

Надежные эпидемиологические данные имеют важное значение для планирования программ в области здравоохранения и расширения доступа к лечению вируса гепатита С. Важно знать число лиц, инфицированных и умирающих от связанных с гепатитом С болезней печени, большое количество смертности по причине ВГС-инфекции, распространение генотипов и стадий фиброза. Это потому, что выбор лечения [ПППД](#) может зависеть от генотипа и наличия или отсутствия цирроза в то время как срочность, с которой необходимо начать лечение, во многом зависит от степени фиброза печени. К сожалению, прогнозы этих важных эпидемиологических параметров ограничены отсутствием данных с некоторых частей света.

2.1.1 Оценка бремени вирусного гепатита С и смертности

Количество смертей в год из-за связанных с гепатитом С болезней продолжает увеличиваться. По оценкам исследования глобального бремени болезней число смертей из-за гепатита С в 1990 г. было 333 000, в 2010 г. - 499 000 и в 2013 г. - 704 000(6, 7). Увеличение числа смертей отражает высокий уровень заболеваемости гепатитом С в середине XX века, который, как считается, резко возрос начиная с 1940-х годов из-за широкого применения парентеральных процедур и инъекционных наркотиков (8). Заболеваемость снизилась в 1990-х годах после открытия ВГС, в результате внедрения скрининговых исследований крови на ВГС, усовершенствования инфекционного контроля и более безопасных инъекционных практик среди ПИН. Несмотря на снижение заболеваемости, большое количество лиц, которые были инфицированы 30-60 лет назад, сейчас умирают от связанных с гепатитом С циррозом печени и ГЦК, так как эти осложнения часто протекают в течение десятилетий. Увеличение числа смертей, по прогнозам, продлится еще несколько десятилетий, если только значительно не расширится доступ к лекарствам (9). Некоторые страны также переживают недавнее появление ВГС-инфекции среди молодых людей, употребляющих инъекционные наркотики, и ВИЧ-инфицированных мужчин, имеющих секс с другими мужчинами (МСМ) (10, 11).

Более недавние анализы глобальной распространенности ВГС показывают, что людей, живущих с ВГС, может быть меньше, чем предполагалось ранее. В 2013 году систематический обзор показал, что всего насчитывалось 185 миллионов человек с историей болезни по ВГС-инфекции (наличие антител к ВГС) (12). Из них примерно 130-150 млн. может быть хронически инфицированно (ВГС-РНК-положительных). В более недавнем систематическом обзоре, исключившему более ранние исследования, было установлено, что 110 миллионов человек имеют положительный анализ на антитела к ВГС, и 80 миллионов хронически инфицированы (табл. 2.1)(13).

Это сокращение объясняется снижением заболеваемости, а также улучшением диагностических серологических тестов на ВГС, что приводит к меньшему количеству ложноположительных результатов. Если это так, то низкое бремя болезни означает, что общее число лиц, нуждающихся в лечении ВГС ниже, чем предполагалось ранее; тем не менее, количество людей, нуждающихся в лечении остается высоким. Есть также улучшенные оценки распространенности ВГС в Африке. Систематический обзор исследований из Африки показал распространенность ВГС 2,98%, с более высоким уровнем распространения в Западной Африке и с менее высоким в Юго-восточной Африке (14). Изменчивость оценок может быть отчасти из-за отсутствия данных по многим странам, а также выбором групп населения для тестирования, не являющимися представителями населения в целом.

ТАБЛИЦА 2.1 Оценочная распространенность ВГС-инфекции по регионам Глобального бремени болезни (13)

Регионы	Анти-ВГС распространенность (ДИ) ^a	Хронический ВГС, распространенность (ДИ) ^b	Доля заражения	млн., число населения, 2013	млн., инфицированных антителами ВГС	млн., хронически ВГС инфицированных
Азиатско-Тихоокеанский, высокий доход	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, центральный	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, восточный	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, южный	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)
Азия, юго-восточный	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)
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)
Карибский	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)
Европа, центральный	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)
Европа, восточный	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, западный	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)
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, центральный	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, южный	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)
Латинская Америка, тропический	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)
Северная Африка/ 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)
Северная Америка, высокий доход	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)
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)
К югу от Сахары Африка, центральный	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)
К югу от Сахары Африка, восточный	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)
К югу от Сахары Африка, южный	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)
К югу от Сахары Африка, западный	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)
Другие	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)

^a Наличие антител к ВГС ^b Наличие РНК, указывающих на хроническую ВГС-инфекцию

Из-за общих путей распространения, определенные группы, в частности люди, употребляющие инъекционные наркотики, имеют высокий процент коинфекции ВИЧ и ВГС; однако, нет никаких надежных оценок глобальной распространенности данной коинфекции. В часто цитируемой статье называется цифра в 4 млн. инфицированных; однако, эта оценка не основана на систематическом обзоре данных. Последние обзоры литературы показывают, что распространенность коинфекции может быть ниже, чем считалось ранее. Один анализ показывает, что 2,3 миллиона человек во всем мире может быть коинфицировано, в то время как анализ из Африки показал, что 5.7% лиц с ВИЧ-инфекцией также инфицированы ВГС (14, 15). Стоит отметить, что распространенность ВИЧ и ВГС, как правило, ниже в тех условиях, где основной путь передачи ВИЧ-инфекции лежит не через инъекционное употребление наркотиков.

Группы повышенного риска инфицирования ВГС также подвергаются риску заражения туберкулезом (ТБ) (16), так как туберкулез является эндемическим заболеванием во многих странах, где препараты крови обычно не обследуются должным образом. Туберкулез также самое частое СПИД-индикаторное заболевание и главная причина ВИЧ-ассоциированной смертности.

Представление о количественном соотношении лиц с выраженным фиброзом печени важно при планировании услуг по лечению ВГС. Это те лица, которые должны быть приоритетными при лечении ВГС, так как они имеют более высокий риск развития декомпенсированного цирроза печени и ГЦК. И хотя для этого показателя нет оценок, основанных на популяции, разумно предположить, что от 10% до 30% лиц с хронической ВГС-инфекцией имеют стадию фиброза печени F3 или F4.

2.1.2 Распространение генотипов

ВГС представляет собой небольшой вирус, покрытый липидной оболочкой, содержащей одноцепочечную РНК. У него очень высокая изменчивость генома, разделенного на 6 различных генотипов (17). Существующие методы лечения [ПППД](#) являются значительно более эффективными для определенных генотипов, чем для других; таким образом, важно знать генотип пациента до начала лечения. Условия для проведения генотипирования сильно ограничивают расширение масштабов лечения ВГС, ввиду его дороговизны и сложности. Распространение генотипов ВГС и субгенотипов существенно различается в разных частях света (Рис. 2.1). Согласно недавнему обзору, генотип 1 является наиболее распространенным и составляет 46.2% от всех случаев заражения гепатитом С, затем следует генотип 3 (30.1%). Разнообразие генотипов также варьируется, наибольшее разнообразие наблюдается в Китае и Юго-Восточной Азии, в то время, как в некоторых странах, таких как Египет и Монголия, почти все инфекции ВГС являются следствием одного генотипа (18). Генотипирование может не потребоваться в тех странах, где эпидемиологическая обстановка показывает наличие только одного генотипа ВГС. В ближайшем будущем, пан-генотипические схемы лечения [ПППД](#) могут устранить необходимость генотипирования, что поспособствует расширению лечения ВГС.

Определенные группы населения подвергаются повышенному риску инфицирования ВГС, и оценки распространенности ВГС в этих группах приведены в таблице 2.2. Относительная значимость факторов риска развития HCV-инфекции существенно варьируется, в зависимости от географического региона и изучаемой популяции.

Более широкий доступ к тестированию ВГС и более лучшее наблюдение - это важные шаги как к увеличению числа лиц с поставленным диагнозом ВГС, так и к увеличению сведений о распространенности ВГС-инфекции среди населения в целом и среди групп повышенного риска.

Рис 2.1 Глобальное распространение генотипов ВГС (18)

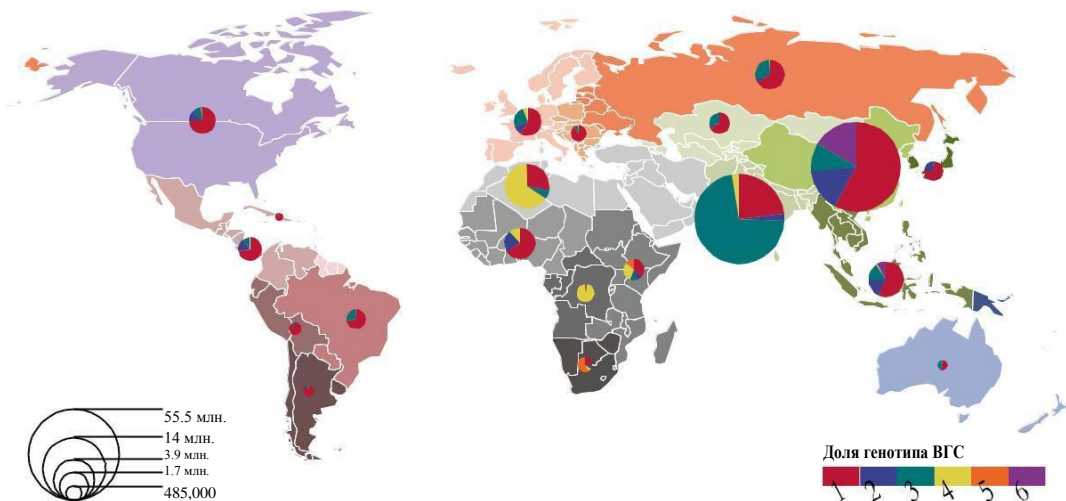


Таблица 2.2 Группы повышенного риска инфицирования ВГС

Население	Комментарий
Лица, употребляющих инъекционные наркотики (ПИН) (19)	ПИН имеют высокий риск заражения. Распространенность антител к ВГС среди ПИН равна 67%
Лица, подвергшиеся введению инфицированных продуктов крови или инвазивным процедурам в медицинских учреждениях с недостаточными методами контроля инфекции; (20–30)	Риск развития инфекции ВГС зависит от частоты медицинских процедур (т. е. количество уколов/чел/год) и уровня инфекционного контроля. Высокая частота инъекций и низкий уровень инфекционного контроля может привести к высокой распространенности ВГС среди населения в целом (напр., распространенность хронической ВГС-инфекции, подтвержденной тестами на нуклеиновую кислоту, составляла 4,0% в Египте в 2015 году) (31).
Дети, родившиеся у матерей с ВГС (30, 32–35)	Риск передачи ВГС оценивается в 4–8% среди матерей без ВИЧ-инфекции. Риск передачи ВГС оценивается в 10,8–25% среди матерей с ВИЧ-инфекцией.
Лица, чьи сексуальные партнеры инфицированы ВГС (36–40)	Есть минимум или отсутствие риска половой передачи ВГС среди ВИЧ-инфицированных гетеросексуальных пар и ВИЧ-инфицированных мужчин, имеющих секс с мужчинами (МСМ). Риск передачи половым путем тесно связан с существующей ВИЧ-инфекцией.
Лица с ВИЧ-инфекцией (40–48)	Лица с ВИЧ-инфекцией, в частности МСМ, подвергаются повышенному риску заражения ВГС-инфекцией при небезопасном сексе.
Лица, использующие интраназальные препараты (49)	Употребление неинъекционных наркотиков (например, использование общего инъекционного оборудования при вдыхании кокаина) сопряжено с более высоким риском инфицирования ВГС.
Лица, сделавшие себе татуировку или проколы кожи (50)	Лица с татуировками имеют более высокую распространенность ВГС по сравнению с людьми без татуировок (коэффициент неравенства = 2.24, 95%CI 2.01, 2.50)

2.1.3 Пути передачи и профилактика

Пути передачи внутрибольничных инфекций

ВГС-инфекция тесно связана с неравенством в отношении здоровья; в СНУД ВГС-инфекция чаще всего связана с небезопасной инъекционной практикой и процедурами, такими как гемодиализ и переливание непроверенной крови (28, 51). Более 16 миллиардов инъекций вводится ежегодно по всему миру и 40% из них считаются небезопасными (в основном, в Африке, к югу от Сахары, и Азии) (52). Согласно последнему докладу ВОЗ о безопасности крови (2011), 39 стран обычно не проверяют при переливании кровь на вирусы (53). Наиболее хорошо документированный пример внутрибольничной передачи инфекции является генерализованная эпидемия ВГС-инфекции в результате небезопасной практики инъекций в Египте, где распространенность ВГС РНК в некоторых регионах составляла 14,6% в 2015 году (31). В странах с высоким уровнем дохода лица, получившие непроверенные продукты крови до проведения скрининга крови на ВГС, также подвергаются повышенному риску инфицирования. Всеобщий доступ к безопасному переливанию крови требует осуществления важных реформ, чтобы обеспечить доступ к безопасному и достаточному запасу крови, в том числе, осуществления 100%-ного добровольного донорства крови и 100%-ного качественного тестирования донорской крови. ВОЗ разработала рекомендации по передовой практике в области флеботомии, и передовой практике по инъекциям и сопутствующим процедурам (табл. 2.3).

Передача инфекции среди людей, употребляющих инъекционные наркотики

В странах со средним и высоким уровнем дохода большинство ВГС-инфекций распространяется среди людей, которые используют нестерильные средства для введения наркотиков и загрязненные растворы. В 148 странах из примерно 16 миллионов человек, активно употребляющих инъекционные наркотики, 10 миллионов имеют серологические маркеры инфекции ВГС (19). ПИН, инфицированные ВГС, имеют повышенный риск смертности от совокупности множества причин, таких как потребление инъекционных наркотиков, низкий социально-экономический статус, ограниченный доступ к медицинской помощи и факторы окружающей среды (табл. 2.4 и 2.5) (19, 54).

ТАБЛИЦА 2.3 Рекомендации ВОЗ по профилактике ВГС-инфекции в медицинских учреждениях

- Соблюдение гигиены рук: хирургическая обработка рук, мытье и использование перчаток
- Безопасное обращение и утилизация острых предметов и отходов
- Безопасная очистка оборудования
- Тестирование донорской крови
- Улучшение доступа к безопасной крови
- Обучение медицинского персонала

Источники: Руководство ВОЗ по гигиене рук в здравоохранении. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2009 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906_eng.pdf, доступен с 10 марта 2016).

Безопасный аборт: техническое и политическое руководство для систем здравоохранения, второе издание. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2012. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70914/1/9789241548434_eng.pdf, доступен с 10 марта 2016).

Всеобщий доступ к безопасному переливанию крови. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2008 (<http://www.who.int/bloodsafety/publications/UniversalAccessToSafeBT.pdf>, доступен с 10 марта 2016).

Отбор доноров крови: руководство по оценке пригодности доноров для сдачи крови. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/76724/1/9789241548519_eng.pdf, доступен с 10 марта 2016).

Руководящие принципы ВОЗ по забору крови: передовая практика в области флеботомии. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2010 (http://www.who.int/injection_safety/sign/drawing_blood_best/en/index.html, доступен с 10 марта 2016).

ТАБЛИЦА 2.4 ВОЗ/ЮНОДК/ЮНЭЙДС: комплексный пакет мер по профилактике, лечению и уходу при ВИЧ-инфекции среди ПИН

1.	Предоставление стерильного инъекционного инструментария, в том числе игл и шприцев и другого инвентаря.
2.	Опиоидная заместительная терапия и прочее лечение от наркозависимости.
3.	Консультирование и тестирование на ВИЧ-инфекцию.
4.	Антиретровирусная терапия.
5.	Профилактика и лечение инфекций, передающихся половым путем.
6.	Программы по обеспечению презервативами ПИН и их половых партнеров.
7.	Целевые программы в области информирования, образования и коммуникаций, ориентированные на ПИН и их половых партнеров.
8.	Вакцинация, диагностика и лечение вирусных гепатитов.
9.	Профилактика, диагностика и лечение туберкулеза.

ЮНЕЙДС: Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу; УНП ООН: Управление ООН по наркотикам и преступности

Источник: ВОЗ, ЮНОДК и 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 ПИН. 2012 переиздание.* Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2012 ([http://www.drugsandalcohol.ie/19190/1/ IDU-Technical_Guide_2012_Revision.pdf](http://www.drugsandalcohol.ie/19190/1/IDU-Technical_Guide_2012_Revision.pdf) доступна с 30 января 2014).

ТАБЛИЦА 2.5 Рекомендации ВОЗ по профилактике ВГС-инфекции среди ПИН*

•	Предлагать ПИН быструю схему вакцинации против гепатита В.
•	Предлагать ПИН стимулы для дальнейшего продолжения и завершения графика вакцинации.
•	Проводить программы по распространению чистых шприцев, например, включающих в себя шприцы с малым мертвым объемом.
•	Привлекать потребителей наркотиков к участию в программах по профилактике гепатита для максимального усиления их воздействия.
•	Предлагать опиоидную заместительную терапию для лечения зависимости, снижения рискованного поведения и распространения, повышения приверженности к лечению.
•	Интеграция лечения опиоидной зависимости с медицинскими услугами для гепатита.

* в дополнение к процедурам, изложенным в таблице 2.4

Источники: *Руководство по профилактике вирусного гепатита В и С среди ПИН.* Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75357/1/9789241504041_eng.pdf, доступно с 10 марта 2016).
Руководящие принципы ВОЗ по психосоциальной поддержке фармакологического лечения опиоидной зависимости. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2009 (http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf, доступно с 10 марта 2016).

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

•	Продвижение правильного и постоянного использования презервативов
•	Периодическое тестирование секс-работников в условиях высокой распространенности
•	Комплексные меры по искоренению дискриминации и насилия в отношении женщин и расширению доступа к медицинским и социальным услугам для уязвимых людей

Источники: *Профилактика и лечение ВИЧ и других инфекций, передаваемых половым путем, у секс-работников в странах с низким и средним уровнем дохода. Рекомендации в области общественного здравоохранения.* Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77745/1/9789241504744_eng.pdf, доступно с 11 марта 2016).
Профилактика и лечение ВИЧ и других инфекций, передающихся половым путем среди мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами, и трансгендерных лиц Женева: Всемирная Организация Здравоохранения, Департамент по ВИЧ/СПИДу; 2011 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/msm_guidelines2011/en/, доступно с 11 марта 2016).

Передающиеся от матери к ребенку

Риск передачи ВГС от матери к ребенку происходит в 4-8% случаев рождения детей у женщин с HCV-инфекцией, и в 10,8–25% случаев рождения детей у женщин с коинфекцией ВИЧ и ВГС (табл. 2.2) (30, 32–35). Не существует проверенных мер для снижения риска передачи.

Передающиеся половым путем

Передача половой путем гепатита С возникает редко в гетеросексуальных парах (55). Чаще всего это встречается у ВИЧ-инфицированных лиц, особенно у MSM (56). В ряде недавних вспышек ВГС-инфекции среди MSM в странах Европы, Австралии и США распространение было связано с сексуальными контактами, а также вероятным низким использованием неинъекционных рекреационных наркотиков (57, 58). ВИЧ-инфицированные гетеросексуальные партнеры ВГС-инфицированных людей также с большей долей вероятности заражаются ВГС; путем половых контактов, прочих контактов с кровью, из-за незарегистрированной инъекции или неинъекционным употреблением наркотиков, таким как совместное использование соломинки для вдыхания кокаина (57). Таблица 2.6 содержит рекомендации по предупреждению передачи ВГС-инфекции половым путем.

Прочие

Другие пути передачи ВГС включают интраназальное употребление наркотиков и другие способы передачи через кровь, таких как приобретение через медицинских работников, косметические процедуры (такие, как татуировки и пирсинг), скарификация и обрезание (50, 59).

2.1.4 Коинфекции

Коинфекция ВИЧ+ВГС

ВИЧ и ВГС имеют общие пути передачи, и предполагается, что во всем мире 2,3 миллиона человек коинфицированы этими двумя вирусами (15). С широким применением антиретровирусной терапии (АРТ), снижающей риск развития ВИЧ-ассоциированных оппортунистических инфекций, болезни печени, связанные с гепатитом С, начали превышать СПИД-индикаторные заболевания и стали являться главной причиной смерти в некоторых странах с высоким уровнем доходов (60). Коинфекция ВИЧ+ВГС коинфекция более подробно рассматривается в разделе 9.2.

Коинфекция ВГВ/ВГС

Вирус гепатита В (ВГВ) и коинфекция ВГС/ВГВ часто обнаруживается в эндемичных по гепатиту В странах Азии, в Африке к югу от Сахары и Южной Америки. В некоторых областях до 25% ВГС-инфицированных пациентов могут быть коинфицированы ВГВ (61-66). Коинфекция ВГВ/ВГС более подробно рассматривается в разделе 9.6.

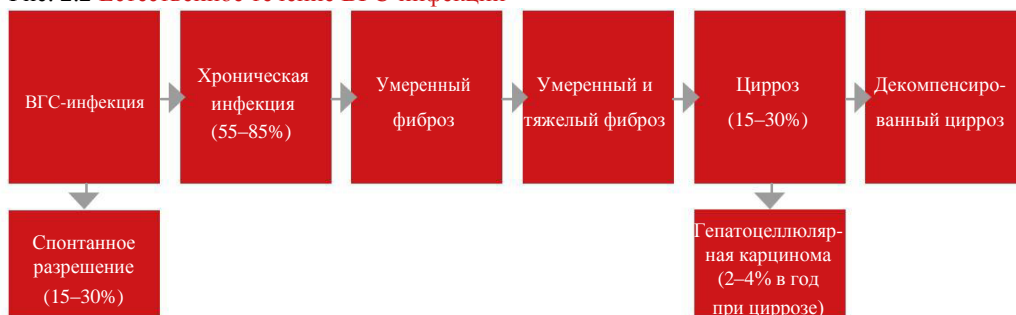
Туберкулез и коинфекция ВГС

Группы повышенного риска инфицирования ВГС также могут заразиться туберкулезом. Туберкулез является эндемическим заболеванием во многих странах, где препараты крови обычно не обследуются должным образом. Туберкулез также самое частое СПИД-индикаторное заболевание и главная причина ВИЧ-ассоциированной смертности. ПИН больше подвержены риску развития туберкулеза, независимо от их ВИЧ-статуса. Среди ПИН, заражающихся туберкулезом, два из трех будут иметь антитела к ВГС. Люди, живущие с ВИЧ и употребляющие инъекционные наркотики, имеют в 2-6 раз увеличенный риск развития туберкулеза по сравнению с теми, кто употребляет неинъекционные наркотики. Заключенные, имеющие высокий риск заражения ВГС, также рискуют получить коинфекцию туберкулеза; риск развития туберкулеза в местах лишения свободы в 23 раза выше, чем у основного населения (67, 68). Надлежащая помощь лицам, нуждающимся в лечении гепатита С, будет включать в себя скрининг на активный ТБ, так как совместное лечение таких лиц нуждается в тщательной клинической оценке и оказании услуг по лечению, принимая во внимание побочные эффекты и взаимодействия лекарственных средств, применяемых для лечения ВИЧ, ТБ и вирусных гепатитов. ТБ и коинфекция ВГС более подробно рассматривается в разделе 9.7.

2.1.5 Естественное течение ВГС-инфекции

ВГС может повлечь как острую, так и хроническую инфекцию. Острая инфекция ВГС обычно протекает без симптомов и лишь крайне редко ассоциируется с грозящей жизни болезнью. Примерно 15–45% инфицированных лиц спонтанно избавляются от вируса в течение 6 месяцев после заражения без всякого лечения. Остальные 55–85% людей будут жить с ВГС всю оставшую жизнь (если не лечить) и становятся обладателями хронической ВГС инфекции. Анти-ВГС-антитела развиваются как часть острой инфекции и сохраняются на протяжении всей жизни. Лицам, имеющим анти-ВГС антитела, необходим тест на нуклеиновую кислоту (НАТ) для РНК ВГС, определяющий наличие вируса, чтобы подтвердить диагноз хронической HCV-инфекции (69, 70).

Рис. 2.2 Естественное течение ВГС-инфекции



При отсутствии лечения хроническая ВГС-инфекция может привести к циррозу печени, печеночной недостаточности и ГЦК (Рис. 2.2). У лиц с хронической инфекцией ВГС риск цирроза печени составляет 15–30% в пределах 20 лет (71–73). Риск развития ГЦК у пациентов с циррозом печени составляет около 2–4% в год (74).

Пациенты с циррозом печени могут быть разделены на имеющие компенсированный или декомпенсированный цирроз (75). Система классификации Чайлд-Туркот-Пью (76) представляет систему для оценки тяжести цирроза печени по баллам. На основании клинико-лабораторных критериев пациенты делятся на классы А, В или С. Обладающие классом С имеют наиболее тяжелые заболевания печени (табл. 2.7). Лечение некоторыми ВГС препаратами противопоказано лицам класса В и С.

Риск развития цирроза печени и ГЦК варьируется, в зависимости от конкретных параметров пациента или его образа жизни. Например, мужчины, люди, злоупотребляющие алкоголем, люди с гепатитом В или ВИЧ инфекцией, а также люди с ослабленным иммунитетом – все эти люди подвержены высокому риску развития цирроза печени или ГЦК (77). Болезни, связанные с ВГС-инфекцией, касаются не только печени. Внепеченочные проявления ВГС включают криоглобулинемию, гломерулонефрит, тиреозит, синдром Шегрена, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, и такие заболевания кожи, как поздняя кожная порфирия и красный плоский лишай. Лица с хронической инфекцией ВГС больше подвержены развитию когнитивной дисфункции, усталости и депрессии (78). Эти результаты могут быть связаны с репликацией вируса в мозге; однако причинно-следственная связь между этими проявлениями и хронической ВГС-инфекцией не доказана (79).

ТАБЛИЦА 2.7 Баллы по шкале Чайлд-Туркот-Пью (Баллы Чайлд-Пью)

Баллы	1	2	3
Энцефалопатия	отсутствует	Минимальная (1 или 2 степень)	Тяжелая (3 или 4 степень)
Асцит	отсутствует	Контролируемый	Напряженный
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 (сек.) (МНО)	<4 or <1.7	4–6 or 1.7–2.3	>6 or >2.3

МНО; международное нормализованное отношение

Чайлд-Пью Класс А: 5–6 баллов

Чайлд-Пью Класс В: 7–9 баллов

Чайлд-Пью Класс С: 10–15 баллов

2.1.6 Естественное течение коинфекции ВИЧ/ВГС

Коинфекция с ВИЧ отрицательно влияет на течение ВГС-инфекции, и у коинфицированных лиц, особенно с выраженным иммунодефицитом (содержание клеток CD4 <200 клеток/мм³), значительно ускоряются прогрессирование заболевания печени до стадии цирроза печени, декомпенсированного цирроза печени и ГЦК, чем у просто ВГС-инфицированных лиц (80–83). В странах с высоким уровнем дохода ВГС-ассоциированные заболевания печени стали основной причиной смерти среди ВИЧ-инфицированных людей в эру комбинированной антиретровирусной терапии (80, 84, 85), что составляет около 47% смертей среди одной группы в США.

Остается неясным, ускоряет ли ВГС-инфекция прогрессирование ВИЧ, как это установлено СПИД-ассоциированными заболеваниями или смертями (86). В ходе двух крупных европейских когортных исследований было выявлено, что после начала АРТ у ВИЧ/ВГС-инфицированных лиц нарушено восстановление CD4 клеток по сравнению с просто ВИЧ-инфицированными. ВИЧ/ВГС коинфицированные лица также демонстрировали более быстрое прогрессирование ВИЧ-инфекции по сравнению с просто ВИЧ-инфицированными, что негативно влияло на восстановление клеток CD4. Тем не менее, другие исследования не показали подобных различий (86–90). Оценка влияния ВГС-инфекции на прогрессирование ВИЧ может быть искажена негативными последствиями для здоровья ПИН, которые тесно связаны с ВГС-инфекцией (91, 92). У лиц с ВИЧ-инфекцией, ГЦК, как правило, возникает в молодом возрасте и в более короткий период времени (93).

2.2 Скрининг ВГС-инфекции

Скрининг HCV-инфекции осуществляется с помощью серологических тестов на ВГС. Если результат положительный, необходим NAT, чтобы подтвердить наличие хронической инфекции ВГС. ВОЗ были оценены несколько скрининговых исследований для определения показателей чувствительности, специфичности и прогностической ценности положительного и отрицательного результатов. Важно учитывать возможность инфицирования лицами с ВГС другими вирусами, передающимися через кровь, и предложить скрининг на ВГВ и ВИЧ в дополнение к ВГС. Скрининг на наличие других инфекций, например туберкулеза, также назначается для некоторых групп риска, например, ВИЧ-инфицированных, заключенных, а также ПИН. Рекомендации ВОЗ по тестированию на гепатит В и С будет выпущена в 2016 году.

2.3 Уход за больными с ВГС-инфекцией

Спектр заболеваний у лиц, инфицированных ВГС, простирается от легкого фиброза до цирроза и ГЦК. Компенсированный цирроз может прогрессировать с течением времени в декомпенсированный цирроз, связанный с асцитом, варикозное расширение вен пищевода и желудка, и в конечном итоге к печеночной недостаточности, почечной недостаточности и сепсису, которые могут представлять угрозу для жизни. ГЦК также может развиваться со скоростью 2-4% в год у лиц с циррозом печени (74). Диагноз декомпенсированного заболевания печени основывается одновременно на данных клинического обследования и лабораторного мониторинга, следовательно, до начала терапии должно быть проведено тщательное медицинское обследование. Стадия заболевания может быть оценена с помощью биопсии печени или с помощью различных неинвазивных методов. Эти вопросы рассматриваются далее в разделе 6.2.

Определение стадии ВГС-инфекции очень важно, так как оно позволяет выявить пациентов с прогрессирующим заболеванием, а также группы, требующие усиленного наблюдения и приоритетов на лечение до наступления стадии декомпенсации цирроза. Во многих странах с высоким уровнем доходов все лица с хронической ВГС инфекцией, которые не имеют противопоказаний для терапии, считаются подходящими для лечения (хотя многие из них не могут получить доступ к лечению из-за ограничений, назначенных сторонними плательщиками, чтобы сократить расходы). В СНУД, где доступ к лечению ограничен, стадии фиброза могут быть использованы для определения приоритетности лечения пациентов с более тяжелой стадией заболевания (например, у пациентов с циррозом печени, либо с фиброзом стадии \geq F2).

Лица, инфицированные ВГС, имеют и другие сопутствующие заболевания, такие как ВГВ, ВИЧ, туберкулез и наркомания. Сопутствующее руководство ВОЗ доступно для ПИН и ВИЧ-инфицированных лиц (см. раздел 1.3). Чрезмерное употребление алкоголя является обычным явлением в некоторых популяциях, инфицированных вирусом гепатита С, и может ускорить развитие болезни. Руководство ВОЗ по снижению потребления алкоголя подробно обсуждается в разделе 6.1.

2.4 Лечение ВГС-инфекции

В течение многих лет после открытия ВГС в 1989 году наконец стало возможно лечение лиц, инфицированных ВГС. Первоначальное лечение гепатита С было основано на интерферон альфа, который представляет собой цитокин, выпускаемый клетками-хозяевами в реакции на присутствие патогенов. При введении подкожных инъекций он ингибирует репликацию ВГС и модулирует иммунный ответ против клеток печени, инфицированных вирусом гепатита С (94).

Добавление рибавирина, который представляет собой нуклеозидный ингибитор с неясным механизмом действия против ВГС, повышает показатели излечения. Добавление полиэтиленгликоля в интерферон посредством процесса, известного как пегилирование, увеличивает период полураспада интерферона. Однако схемы лечения с пегилированным интерфероном/рибавирином плохо переносятся, поскольку были связаны с серьезными побочными эффектами и показателями излечения между 40% и 65%, в зависимости от генотипа пациента, наличия цирроза, ВИЧ-статуса и предыдущего опыта лечения. На резкое улучшение терапии гепатита С повлияло введение пероральных лекарственных средств, которые непосредственно ингибируют цикл репликации ВГС. Эти препараты, называемые противовирусные [препараты прямого действия \(ПППД\)](#), ориентированы на три важных мишени генома ВГС: протеаза NS3/4A, NS5A и NS5B РНК-зависимая полимеразы. Эти препараты привели к возникновению более устойчивого вирусологического ответа (СВО), чем осинтерферон-ориентированные схемы, они короче по длительности лечения, принимаются перорально и имеют меньше побочных эффектов. Отдельные [ПППД](#) варьируются по терапевтической эффективности, генотипической эффективности, побочным эффектам и лекарственному взаимодействию (ВЛС), и должны быть использованы в комбинации с по меньшей мере еще одним [ПППД](#) (95).

[ПППД](#) первого поколения, поступившими в продажу, были ингибиторы протеазы боцепревивир и телапревир, которые принимались совместно с интерфероном и рибавирином. Тем не менее, они были эффективны только в лечении пациентов с генотипом 1 инфекции; более того, они вызывали частые и иногда серьезные побочные эффекты, особенно у лиц с более серьезной стадией заболевания (94). Второе поколение [ПППД](#) имеет более высокий уровень СВО, является более безопасным и может быть использовано в комбинации, что позволяет избежать использование интерферона и рибавирина. Поэтому они называются безинтерфероновой схемой лечения. Сочетание двух или трех подгрупп [ПППД](#) продемонстрировали превосходную эффективность в целом, хотя показатели эффективности лечения среди определенных подгрупп пациентов оказались ниже (95).

На октябрь 2015 года восемь отдельных [ПППД](#) (см. табл. 2.8) были одобрены для лечения пациентов с ВГС.

ТАБЛИЦА 2.8 Группы [ПППД](#), одобренные для лечения ВГС (на октябрь 2015)5)

Протеазы (NS3/4A)	NS5A	Полимераза (NS5B) ингибитор, нуклеозидный	Полимераза (NS5B) ингибитор, нуклеозидный
Асунапревир	Даклатасвир	Софосбувир	Дасабувир
Паритапревир	Ледипасвир		
Симепревир	Омбитасвир		

Асунапревир

Асунапревир является ингибитором протеазы и применяется в основном в сочетании с даклатасвиром для пациентов с 1b генотипом инфекции.

[Даклатасвир](#)

[Даклатасвир](#) является ингибитором NS5A, определенным в качестве ежедневной схемы лечения в сочетании с [софосбувиром](#) с/без скорректированными по весу дозировками рибавирина для пациентов, инфицированных генотипами 1-4.

[Даклатасвир](#) продемонстрировал безопасность и эффективность в сочетании с [софосбувиром](#), в том числе у пациентов с декомпенсированной болезнью печени, пациентов после трансплантации печени и коинфекцией ВИЧ/ВГС (96), и может использоваться без коррекции дозы для лиц с почечной недостаточностью (97). Так как даклатасвир имеет очень мало ВЛС, его можно безопасно вводить при опиоидной заместительной терапии (ОЗТ), в отдельных случаях необходима корректировка дозы при назначении пациентам при АРТ ВИЧ-инфекции.

[Ледипасвир](#)

[Ледипасвир](#) – это ингибитор NS5A, который вводят с [софосбувиром](#). Он продемонстрировал хорошую эффективность при использовании на пациентах, инфицированных генотипами 1, 4, 5 и 6, а также в случае декомпенсированного заболевания печени. Он имеет несколько ВЛС, но важным фактором является то, что [ледипасвир](#) требуется низкий уровень pH желудочного сока для усвоения, и поэтому его следует с осторожностью назначать при антикислотных терапиях, что могут уменьшить всасывание. Некоторые антиретровирусные (АРВ) терапии ВИЧ-инфекции должны использоваться с осторожностью, в частности, схемы лечения, содержащие тенофовир в сочетании с некоторыми другими АРВ-препаратами.

[Паритапревир \(усиленный ритонавиром\), омбитасвир и дасабувир](#)

Паритапревир, ингибитор протеазы, усиленный ритонавиром, и омбитасвир, ингибитор NS5A, эффективны для лечения лиц, инфицированных генотипом 4 (98). Пациентам, инфицированным генотипом 1, вводят омбитасвир с обязательным наличием ингибитора дасабувира NS5B (99). Важными факторами являются мониторинг увеличения печеночных ферментов (называемых ферментами аланинаминотрансфераза [АЛТ]) в первые несколько недель лечения, добавление рибавирина для тех, кто инфицирован генотипом 1А, различие длительности лечения по подтипу и наличию цирроза, а также сравнительно высоким количеством единиц дозирования препаратов, двойной дневной нормой. Многочисленные ВЛС необходимо учитывать до начала лечения. Так как ритонавир используется также для лечения ВИЧ-инфекции, важно, чтобы пациенты с ВИЧ-инфекцией были выявлены и начата АРТ, чтобы добиться подавления ВИЧ перед началом этой терапии. В противном случае, может развиться резистентность ВИЧ к ритонавиру. Пациентам с нарушением функции почек не требуется регулировка дозы. В октябре 2015 года Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов (FDA) выпустило предупреждение о том, что лечение омбитасвир/паритапревир/ритонавир противопоказано пациентам с серьезными заболеваниями печени (например, цирроз печени по Чайлд-Пью класса В и С), потому что это может вызвать серьезное повреждение (100).

[Симепревир](#)

[Симепревир](#) является ингибитором протеазы второго поколения, эффективный для пациентов с генотипами 1 и 4, кроме пациентов с генотипом 1А и полиморфизмом Q80K (101). [Симепревир](#) может использоваться с ОЗТ (метадон и бупренорфин), но имеет некоторые важные ВЛС, в том числе с ВИЧ лекарствами, поэтому он не рекомендуется пациентам с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью (Чайлд-Пью класса В и С) из-за существенного увеличения уровня [симепревира](#) у этих пациентов.

Софосбувир

Софосбувир является нуклеотидным аналогом, ингибитором полимеразы NS5B, который продемонстрировал пан-генотипическую противовирусную активность с высоким барьером к сопротивлению (102). Он показал себя эффективным при инфекциях с генотипами 1-6 в различных вариантах в комбинации с другими противовирусными препаратами. Его применение ограничено для пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) >30 мл/мин/1,73 м², так как безопасность не была проверена при тяжелых нарушениях функции почек или при гемодиализе. Он имеет несколько ВЛС и не взаимодействует с ОСТ или со многими из препаратов против ВИЧ, в том числе ингибитором протеазы, усиленным ритонавиром.

Все ПППД утверждены или, скорее всего, будут утверждены в 2016 году

Гразопревир и элбасвир

Гразопревир (МК-5172) является ингибитором протеазы, элбасвир (МК-8742) является ингибитором NS5A, которые были одобрены FDA в январе 2016 года. Схема лечения эффективна против генотипов 1, 4 и 6. Во время заседания Группы по разработке рекомендаций, по первоначальным имеющимся данным было выявлено, что эта комбинация демонстрирует эффективность в различных ситуациях, в том числе с коинфекцией ВИЧ, и с 4 и 5 этапами хронической болезни почек (включая пациентов, находящихся на диализе). Последние же данные говорят о том, что некоторые группы населения не могут воспользоваться комбинацией гразопревира и элбасвира. Наличие базового NS5A сопротивления, которое встречается примерно у 12% пациентов, привели к заметному снижению в СВО по сравнению с пациентами без базового сопротивления среди 1А-инфицированных пациентов (69% против 96% соответственно) (103). Эта комбинация не была рассмотрена в данном руководстве, поскольку она не получила одобрение регулирующих органов на момент заседания Группы по разработке рекомендаций.

GS-5816 (велпатасвир) and GS-9857

GS-5816 (велпатасвир) это ингибитор NS5A, а GS-9857 – это ингибитор протеазы. В настоящее время проводятся клинические исследования данных с велпатасвиром и софосбувиром ± GS-9857, имеются предварительные данные о том, что они обеспечивают хорошую эффективность и безопасность. Исследования 3 фазы указывают на большой потенциал для пан-генотип терапии при использовании комбинации софосбувира и велпатасвира в фиксированной дозе (104–106). Эта комбинация не была рассмотрена в данном руководстве, поскольку она не получила одобрение регулирующих органов на момент совещания Группы по разработке рекомендаций.

2.5 Доступность и цена противовирусных препаратов прямого действия

Введение ПППД терапии привело к увеличению пациентов, прошедших курс лечения; однако, почти все эти увеличения произошли в странах с высоким уровнем дохода. Продажи наиболее широко используемого ПППД софосбувира выросли со 140 миллионов долларов в четвертом квартале 2014 года до 1,3 миллиарда долларов во втором квартале 2015. Девяносто шесть процентов всех продаж (от старта продаж до конца второго квартала 2015 года) приходится на США и Европу (107).

Когда [ПППД](#) терапия была введена в Соединенных Штатах в 2013 году, оптовая цена приобретения лекарств для лечения одного человека составила 84000\$ США. С тех пор цены в США заметно снизились в результате согласованных скидок, но все равно она все еще превышает 50 000\$ США на одного пациента. Высокие цены принудили сторонних плательщиков ввести строгие критерии отбора медикаментов.

Ряд стран получили доступ к [ПППД](#) терапии по гораздо более низким ценам из-за прямых переговоров с производителями и внедрению генерических лекарственных средств. Содействием развитию также являлось лицензионное соглашение, подписанное между составителем и производителем генериков, которое привело к гораздо более низким ценам. Например, [софосбувир](#) поступает на рынок по цене ниже 900 долларов США за пациента на 12 недель лечения, с единичной информацией о еще более низкой цене (к примеру, 500 долларов США/пациент за 12 недель лечения) в Индии (108). Доступность непатентованных лекарств от разных производителей позволит комбинировать различные [ПППД](#). Однако, это все еще проблематично, потому что некоторые производители еще не заключили лицензионные соглашения.

В странах со средним и высоким уровнями доходов возникает другая динамика. Так как эти страны рассматриваются как имеющие рыночный потенциал, они в основном исключены из лицензионных соглашений и им приходится искать другие способы закупок лекарств по доступным ценам. До настоящего времени подход основывался на гибкой ценовой политике, в результате чего представители правительственных органов договариваются о цене продажи напрямую с производителями. Примером является Бразилия, где цена за 12 недель [софосбувира](#) составляет около 6900\$ США. (109). Хотя гибкое ценообразование приводит к более низким ценам по сравнению со странами с высоким уровнем дохода, договорные цены все равно выше, чем там, где есть дженерики (110) и могут быть недоступны в связи с высоким уровнем тяжелых заболеваний в некоторых из этих стран. Другие варианты включают в себя обязательное лицензирование, а также использование других возможностей, доступных в рамках соглашения Всемирной торговой организации по торговым аспектам прав интеллектуальной собственности (111).

В дополнение к высоким ценам на лекарства, несколько других барьеров все еще ограничивают расширение терапии ВГС во многих странах. Они приведены в таблице 2.9.

ТАБЛИЦА 2.9 Барьеры на пути расширения доступа к лечению ВГС

Ряд технических, материально-технических и финансовых проблем должны быть преодолены для расширения услуг по лечению ВГС.

Тестирование на ВГС: У большинства людей инфекция ВГС остается невыявленной, лишь немногие имеют доступ к тестированию на ВГС. Необходимо увеличить инвестиции в услуги по тестированию. Национальным правительствам следует ввести в действие политику в области тестирования и инвестировать в службы скрининга на основе наилучшей оценки распространенности инфекции ВГС среди общего населения и ключевых групп населения.

Лабораторный потенциал: текущая диагностика и клиническое лечение ВГС-инфекции требуют современного лабораторного потенциала для диагностирования хронических инфекций, генотипа вируса, и определения степени фиброза печени. Во многих странах с низким и средним уровнем дохода нет лабораторий, которые смогли бы проводить эти тесты. Благодаря внедрению препаратов прямого действия появилась возможность упростить лабораторные требования - комбинация этих лекарственных средств будут эффективно действовать против всех генотипов, что позволит не проводить генотипирование; к тому же, эти препараты гораздо безопаснее, поэтому потребуется меньшее число тестов для мониторинга побочных реакций.

Система здравоохранения: В настоящее время терапия ВГС проводится в специализированных центрах гепатологами или другими специалистами узкого профиля. Для расширения масштабов терапии ВГС потребуется привлечение к ее проведению врачей широкого профиля и других работников здравоохранения в клиниках, оказывающих первичную медико-санитарную помощь. Для этого будет необходимо оборудовать клиники и обеспечить специальную подготовку в области клинического ведения инфекции ВГС для гораздо большего числа медработников.

3. РУКОВОДЯЩИЕ ПРИНЦИПЫ

Главная цель ВОЗ – добиться максимально возможного уровня здоровья для всех людей. Эти руководящие принципы были разработаны именно по этому принципу, а также по принципам Всеобщей декларации прав человека ООН (112). ВГС-инфицированные люди часто являются объектом дискриминации и стигматизации, поэтому важно, чтобы эти руководящие принципы и методы, вытекающие из них, содержали основные права человека, включая право на конфиденциальность и принятие обоснованных решений при рассмотрении вопроса о необходимости прохождении скрининга и лечении ВГС-инфекции.

3.1 Права человека

Защита прав человека для всех лиц, инфицированных ВГС, является основным правилом этих руководящих принципов. Люди с ВГС-инфекцией часто происходят из уязвимых групп населения из-за низкого социально-экономического статуса, низкого доступа к надлежащим медицинским услугам, либо потому, что они принадлежат к группам, которые подвергаются маргинализации или стигматизации, таких как ПИН или заключенные. Таким образом, скрининг на ВГС не должен быть средством для дискриминации тех, у кого положительный результат теста, например, отказывая им в трудоустройстве или обучении. Продвижение прав человека и обеспечение равенства по предоставлению услуг на тестирование и лечения являются руководящими принципами для данных рекомендаций.

3.2 Доступ к здравоохранению

Задача 3.8 Целей устойчивого развития заключается в том, чтобы *«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 здравоохранению является основным правом человека и касается в равной степени мужчин, женщин и детей, независимо от пола, расы, сексуальной ориентации, социально-экономического статуса и поведенческих норм, в том числе употребление. Директивным органам следует убедиться, чтобы законы по борьбе с дискриминацией защищали уязвимые группы населения и принципы конфиденциальности, указанные в Женевской декларации, 2006 год (114).

3.3 Оказание услуг

Проведение качественного скрининга, ухода и лечения лиц с инфекцией ВГС требует привлечения квалифицированных лиц, а также помещения, пригодные для регулярного мониторинга пациентов, особенно тех, кто уже в процессе лечения.

Требования для помещений, где будет проводиться лечение ВГС-инфекции, будут зависеть от ситуации, но оно всегда должно обладать доступом к соответствующему лабораторному оборудованию для мониторинга на токсичность и эффективность лечения, а также необходимыми поставками лекарств (в том числе холодильных установок для пегилированных интерферонов). Тестовые эксплуатационные услуги в рамках системы контроля качества важны для обеспечения качества результатов испытаний. Защита конфиденциальности и ненасильственный подход являются основными принципами качественной клинической практики. Приемлемость услуг является важнейшей составляющей медицинской помощи, а предоставление услуг в идеале должно привлекать представителей по делам пациентов и группы взаимопомощи.

3.4 Интегрированное здравоохранение

Лицам, инфицированным ВГС, часто бывает необходима дополнительная медицинская помощь. Показатели депрессии среди ВГС-инфицированного населения очень высоки, опиоидная зависимость является распространенной среди ПИН, а коинфицированные ВИЧ лица нуждаются в дополнительном лечении. Заключение или люди, бывшие в местах лишения свободы, такие как ПИН, имеют высокие показатели ВГС-инфекции и во многих случаях подвержены риску заражения туберкулезом, в частности, туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Поэтому скрининг сочетанной патологии является важным аспектом среди пациентов, которые будут проходить скрининг и потенциально лечиться от ВГС-инфекции. Интеграция услуг здравоохранения требует адаптации услуг, предоставляемых в отдельных странах. Консультации с участием общественных организаций (в том числе самоорганизаций потребителей наркотиков) – это основной принцип интегрированного здравоохранения.

3.5 Подход общественного здравоохранения

В соответствии с руководством ВОЗ по ВИЧ с 2002 года (115), эти рекомендации основаны на подходе общественного здравоохранения к расширению масштабов применения противовирусной терапии ВГС-инфекции. Подход общественного здравоохранения направлен на обеспечение более широкого доступа к высококвалифицированным услугам на уровне населения, основанный на упрощенных стандартизированных подходах, а также направлен на соблюдение баланса между реализацией наиболее проверенных стандартов лечения и возможностью проведения лечения в крупных масштабах при ограниченных условиях.

4. МЕТОДЫ

4.1 Обновление существующих методических рекомендаций

ВОЗ выпустила первое «Руководство по скринингу, уходу и лечению лиц с инфекцией гепатита С» в 2014 году (1). С тех пор появилось несколько новых медикаментов, называемых противовирусными препаратами прямого действия (ПППД), для лечения ВГС-инфекции. Из них [даклатасвир](#), [ледипасвир](#), и комбинация омбитасвира, паритапревира и дасабувира были добавлены в список основных лекарственных средств ВОЗ в 2015 году (2). После этого ВОЗ предпринял разработку нового руководства, чтобы предоставить обновленные научно-обоснованные рекомендации по лечению пациентов с ВГС, используя, где это возможно, только пероральные комбинации ПППД. Эти новые рекомендации продвигают предпочтительные схемы лечения, основанные на генотипе ВГС пациента и его клинической истории, и определяют целесообразность продолжения использования имеющихся в наличии лекарственных средств. В дополнение к этим новым рекомендациям, данный руководящий принцип также предлагает рекомендации по скринингу и уходу из Рекомендаций 2014 г., а также те рекомендации по лечению, которые все еще пригодны для использования. В этом разделе содержатся сведения исключительно для разработки новых Рекомендаций-2016. Информацию, относящуюся к разработке предыдущих рекомендаций (2014), можно найти в Руководящих принципах за 2014 г. (1).

4.2 Процесс разработки методических рекомендаций ВОЗ

Эти руководящие принципы были изданы при соблюдении рекомендаций по стандартным руководящим принципам, описанным в справочнике ВОЗ по разработке руководящих принципов (116). За этим следует Система градации качества анализа, разработки и оценки рекомендаций (GRADE) (117). Был создан руководящий комитет ВОЗ, включающий в себя компетентных людей из разных департаментов ВОЗ. Этот комитет курировал весь процесс разработки руководящих принципов. Группа по разработке рекомендаций была создана, чтобы обеспечить представительство различных заинтересованных групп, включая членов организаций, представляющих лица с ВГС-инфекцией, информационно-пропагандистских групп, исследователей и клиницистов. Состав группы также стремился достичь географической представленности и гендерной сбалансированности. Проект развития Руководящих принципов был представлен Комитету по обзору рекомендаций и утвержден в апреле 2015 года. Руководящий комитет предложил возможные темы для разработки рекомендаций и сформулировал их в формате PICO (ПВСИ) (ПВСИ: Пациент-Вмешательство-Сравнение-Исход). Важные для пациентов перспективы были также определены для каждого ПВСИ-вопроса. Эти вопросы были обсуждены и согласованы Группой по разработке рекомендаций на протяжении нескольких веб-ориентированных телеконференций (веб-приложение № 1, 2016).

Результаты были ранжированы членами группы на основе их значения для популяции пациентов. Собрание членов Группы по разработке рекомендаций было проведено в июне 2015 года.

Были проведены систематические обзоры и мета-анализы для оценки сравнительной эффективности и безопасности схем лечения. Качество доказательств получало либо низкую, либо высокую оценку на основе следующих критериев: *низкую* на основе (I) риска смещения (используя кокрановский инструмент оценки риска смещения); (II) противоречия и гетерогенности; (III) косвенности (уделяя внимание другой популяции, нежели находящейся на изучении, или оценки, основанные только на косвенных сравнениях); или (IV) неточности. И наоборот, качество доказательств получало *высокую* оценку, если величина эффекта была велика, с как минимум 10% разницей в СВО между схемами лечения. Мы не оценивали предвзято низко публикации, так как неопубликованные данные были получены напрямую от производителей противовирусных препаратов. Исходя из рейтинга имеющихся доказательств, качество доказательств было разделено на высокое, среднее, низкое или очень низкое (табл. 4.1).

ТАБЛИЦА 4.1 Категории качества доказательной базы GRADE (118)

- Высокое: Мы уверены, что истинный эффект близок к рассчитываемому эффекту.
- Среднее: Мы почти уверены, что истинный эффект близок к рассчитываемому эффекту, но может и существенно отличаться.
- Низкое: Наша уверенность в оценке эффекта ограничено: истинный эффект может существенно отличаться от рассчитываемого эффекта
- Очень низкое: У нас очень маленькая уверенность в оценке эффекта: рассчитываемый эффект очень неопределенный и может быть весьма далек от истинного.

4.3 Формулировка рекомендаций

В июне 2015 года на совещании Группы по разработке рекомендаций для каждого ПВСИ вопроса были представлены результаты систематических обзоров и сетевые мета-анализы, а также были пересмотрены профили доказательств и таблицы принятия решений с тем, чтобы прийти к пониманию и согласию в критериях классификации. Рекомендации были сформулированы на основе общего качества доказательств, в добавок к балансу пользы и вреда, ценностям и предпочтениям, и финансовым последствиям. Члены Группы по разработке рекомендаций делали оценки посредством дискуссий. Сила рекомендаций оценивалась как сильная (коллегия была уверена, что выгоды от вмешательства перевешивают все риски) или условная (коллегия считает, что выгоды от вмешательства, вероятно, перевешивают риски). Основные факторы, определяющие направление и силу рекомендаций, – это уверенность в оценке эффекта рассмотренных доказательств, ценности и предпочтения, связанные с результатами вмешательства, баланс пользы и вреда и финансовые последствия. После этого рекомендации были сформулированы, а редакция документа доработана всей группой. После того, как все замечания и вопросы членов Группы по разработке рекомендаций были рассмотрены, председатель спросил членов группы, согласны ли они с рекомендациями.

Если нет разногласий, то рекомендация считается окончательной. Все члены группы согласились со всеми рекомендациями. Далее была оценена практика реализации, а также установлены области и темы, требующие дальнейшего исследования. На заседаниях были представлены декларации интересов согласно единым требованиям ВОЗ (веб-приложение 6, 2016).

После заседания Группы по разработке рекомендаций, стали доступны новые доказательства, повлиявшие на рекомендации. Это включало в себя новые данные, относящиеся к лечению лиц с генотипами 2 и 3, которые были представлены на ежегодной встрече Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (ААИБП) в ноябре 2015 года и предупреждение выпущенное FDA в октябре 2015 года о том, что лечение омбитасвиром/паритапревиром/дасабувиром противопоказано пациентам с циррозом печени. Эти данные были включены в обновленный мета-анализ и были рассмотрены на двух веб-ориентированных конференциях, проведенных в ноябре и декабре 2015 года. В ходе этих встреч была предложена дополнительная альтернативная схема лечения для генотипа 2, а также было предложено внести изменения в рекомендованную схему лечения для генотипа 3. Членам Группы по разработке рекомендаций было предложено предоставить электронное письмо с указанием их согласия с формулировками двух новых рекомендаций, для достижения консенсуса. Все члены группы согласились с рекомендациями. Результаты этих обсуждений обобщены в таблицах принятия решений (веб-приложение 5, 2016).

Проект руководящих принципов был подготовлен и распространен среди членов Группы по разработке рекомендаций и Руководящего комитета ВОЗ. Предложенные изменения были включены во второй проект. Если замечания не были ясны, с оценщиками связывались и просили дать разъяснения. Второй проект был распространен среди внешних рецензентов и проект документа пересмотрен, с тем чтобы учесть их замечания. Предложенные изменения, сделанные сторонними рецензентами в формулировке рекомендаций или предложенные изменения в области применения документа, учтены не были.

4.4 Должностные функции

Группа по разработке рекомендаций – сформулировала ПВСИ вопросы, рассмотрела профили доказательств и таблицы принятия решений, разработала и согласовала формулировку рекомендаций и рассмотрела проект документа руководящих принципов.

Сторонние рецензенты – рассмотрели проект документа руководящих принципов и представили замечания и редакционные изменения.

Методист Руководящих принципов – удостоверился, что общие принципы GRADE надлежащим образом соблюдались на протяжении всего процесса разработки Руководящих принципов. Это включало в себя подготовку ПВСИ вопросов, обеспечение полноты и качества систематических обзоров и подготовка профилей доказательств и таблиц принятия решений. Методист также предоставил руководящие указания Группе по разработке рекомендаций в разработке формулировок и силе рекомендаций.

4.5 Декларации интересов

В соответствии с политикой ВОЗ, все потенциальные члены Группы по разработке рекомендаций были обязаны заполнить и подать Декларацию интересов и краткую биографию ВОЗ. Биографии были выложены в свободный доступ на веб-сайте ВОЗ. Руководящий комитет рассмотрел и оценил декларации, представленные каждым членом, и согласовал подход к оценке потенциальных конфликтов интересов. Этот подход обсуждался с сотрудниками отдела ВОЗ по обеспечению соблюдения, управлению рисками и этике. Лица из организаций гражданского общества, чьи организации получили большую часть своего финансирования от частных (прежде всего фармацевтических) предприятий, и физические лица, которые получили гонорары, превышающие 5000 долларов США/год, от фармацевтических компаний (порог ВОЗ для классификации финансовых интересов, как "значительный") были классифицированы, как имеющие конфликт интересов. Их участие в Группе по разработке рекомендаций было помечено, как "ограниченное". Это означало, что эти члены группы внесли свой вклад в развитие ПВСИ вопросов и предоставили техническую экспертизу при рассмотрении итогов доказательств, но не участвовали в разработке рекомендаций. Членами группы, чье участие было "ограничено", были Charles Gore, Francesco Negro и Jürgen Rockstroh (Веб-приложение 6, 2016).

4.6 Доказательства, обосновывающие рекомендации

Были проведены систематические обзоры и мета-анализы для решения вопросов исследования и перспектив для больных. Критерии включения и исключения из литературы для обзоров (например, план исследования, объем выборки, продолжительность наблюдения) были основаны на доступных доказательствах, необходимых, чтобы ответить на вопросы исследования. Также были оценены существующие национальные и международные руководящие принципы и были получены полные обзоры и технические отчеты, где это было нужно. Что касается рекомендаций-2014, систематические обзоры были внешне введены в эксплуатацию через Институт Бернет в Австралии и Университет Глазго Каледония/Министерство здравоохранения Шотландии. Что касается новых рекомендаций-2016, систематические обзоры были введены в эксплуатацию через Университет глобальных оценочных наук, Ванкувер, Канада. Обзоры были проведены для выявления клинических испытаний, оценивающих необходимые лекарства. С производителями необходимых ПППД (AbbVie, BMS, Gilead и Janssen) связались и попросили предоставить любые дополнительные данные о клинических испытаниях. Стратегии поиска и резюме доказательств доступны в веб-приложении 2, 2016.

В дополнение доказательств из клинических испытаний, главных экспертов наблюдательных когортных исследований по лицам, получающим ПППД лечение, попросили представить свои самые последние данные о показателях СВО, серьезных побочных эффектах (СПЭ) и прекращении лечения с связи с побочными эффектами. Опубликованные и неопубликованные данные об исследованиях HCV-TARGET (119), NEPAVIN (120, 121) и NEPATHER (122) были проанализированы (веб-приложение 7, 2016).

4.6.1 Сетевой мета-анализ

Особую сложность при оценке результатов клинических исследований для [ПППД](#) является то, что многие исследования были проведены как несравнимые, без компаратора. Это означает, что существуют только неполные данные, позволяющие сравнить прямую оценку безопасности и эффективность одной схемы лечения друг с другом. Это предотвратило прямое сопоставление результатов с помощью попарного мета-анализа (веб-приложение 2, 2016).

Чтобы устранить это ограничение, был проведен сетевой мета-анализ, что является статистическим подходом, сочетающим в себе прямые и косвенные доказательства, позволяющие оптимизировать использование имеющихся доказательств и разрешить сравнения вмешательств, не сравнимых напрямую (123). Такой подход предполагает создание сети результатов по схемам лечения и дает возможность оценить размеры эффекта для всех возможных попарных сравнений, независимо от того, сравнивались ли они тет-а-тет в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) или нет. Сетевой мета-анализ – признанный подход для разработки рекомендаций; недавно рабочей группой GRADE было выпущено руководство по оценке доказательств в сетевых мета-анализах, сопровождаемое созданием этих руководящих принципов (124).

Анализ включает в себя три компонента. Первый представляет собой систематический обзор публикаций, отчетов о результатах клинических испытаний [ПППД](#), как описано выше, а также данные клинических испытаний, предоставленные производителями. Во второй части ключевые параметры результата (такие, как СВО, SAEs, прекращение лечения и смертность) этих клинических испытаний вошли в образец сетевого мета-анализа; для каждой схемы лечения эти результаты были стратифицированы по генотипу и предыдущему опыту лечения. В третьем, для решения проблемы отсутствия группы-компаратора в большинстве исследований был создан синтетический или искусственную группу-компаратора (125). Для этого в сравнительных испытаниях были использованы средние значения результатов группы-компаратора пегилированного интерферона/рибавирина, чтобы имитировать виртуальную контрольную группу пегилированного интерферона/рибавирина. Таким образом, применение методики сетевого мета-анализа возможно в пределах наборов данных, не содержащих групп компаратора, тем самым увеличивая базу данных, доступную для изучения. Так как противовирусные схемы лечения ВГС могут отличаться длительностью лечения, использованием рибавирина, и т. д., различные схемы лечения, использующие одни и те же лекарства, были сгруппированы в одну. Поскольку цирроз влияет на исход лечения, были проведены отдельные анализы, один из них с поправкой на долю пациентов с циррозом печени в индивидуальных исследованиях, а другой - нескорректированный анализ. Оба анализа дали схожие результаты, поэтому далее использовался только нескорректированный анализ.

В анализ были включены только необходимые схемы лечения. Туда входили лекарственные средства, одобренные регулирующими органами из FDA или Европейского Агентства лекарственных средств (ЕАЛС). Асунапревир был также включен, так как он получил одобрение регулирующих органов в ряде стран. Так как генотипы 1 и 4 должны иметь аналогичные результаты лечения, эти генотипы были объединены (табл. 4.2 и 4.3). Генотипы 2 и 3 были проанализированы отдельно, также, как и генотипы 5 и 6. Для генотипов 2, 3, 5 и 6 доказательств было немного, и, следовательно, подход к выполнению сетевого мета-анализа был невозможен. Для этих генотипов, были оценены прямые смешанные результаты отдельных исследований.

Резюме исследований, включенных в сетевой мета-анализ

Таблица 4.2 Резюме исследований, включенных в сетевой мета-анализ, по не леченным ранее (наивным) больным с HCV инфекцией, вызванной генотипами 1 и 4 вируса

Схема лечения	Кол. пациентов (кол. групп)	Процент УВО устойчивого вирусологического ответа (95% доверительный интервал)	Режим применения	Кол. пациентов по группам	Соотношение 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 or PR 13–48**	524 (5)	78.71 (74.28, 83.13)
Боцепривир (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 or BOC + PR 5–36, PR 37–48	368 (1)	68.08 (61.73, 74.42)
<u>Симепревир (SMV)</u> + (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 + SOF 1–12	7 (1)	85.71 (59.79, 100.00)
<u>SMV + Софосбувир (SOF)</u>	40 (4)	97.32 (90.35, 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)
<u>SOF + рибавирин (R)</u>	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)
			SOF + LDV 1–12	563 (5)	98.56 (96.91, 100.00)
<u>SOF + Ледипасвир (LDV)</u>		97.65 (96.03, 99.26)	SOF + LDV 1–24	212 (1)	97.70 (95.70, 99.69)
			DCV + SOF 1–12	125 (2)	98.40 (94.91, 100.00)
			DCV + SOF 1–24	14 (1)	100.00 (90.92, 100.00)
<u>Даклатасвир (DCV)</u> + SOF	195 (5)	98.35 (96.14, 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 + ASV 1–24	265 (2)	83.07 (75.99, 90.15)
<u>(DCV)</u> + Асун-апревир (ASV) ***		83.07 (75.99, 90.15)	DCV + ASV 1–24	265 (2)	83.07 (75.99, 90.15)
Омбитасвир (OMB) + Паритапревир / Ритонавир (PAR)/r ± Дасабувир (DSV)		96.99 (95.19, 98.78)	OMB + PAR/r + DSV 1–12	414 (2)	94.86 (86.25, 100.00)
			OMB + PAR/r + DSV + R 1–12	869 (4)	97.20 (94.75, 99.65)
			OMB + PAR/r + DSV + R 1–24	74 (1)	94.59 (89.44, 99.75)
			OMB + PAR/r + R 1–12	42 (1)	100.00 (96.80, 100.00)
			OMB + PAR/r + R 1–24**	--	--

* Эта схема лечения не испытывалась на этой группе людей. Данные относятся к SMV + PR 1–12, PR 13–24 or PR 13–48.

** Эта схема лечения не испытывалась на этой группе людей.

*** Хотя эта схема лечения не одобрена EMA или FDA, она была включена как представляющая интерес в особых случаях

ASV: асунпревир; BOC: боцепривир; DCV: даклатасвир; DSV: дасабувир; LDV: ледипасвир; OMB: омбитасвир; PAR/r: паритапревир / ритонавир; PR: пегилированный интерферон/рибавирин; R: рибавирин; SMV: Симепревир; SOF: Софосбувир; TVR: теллапревир

Таблица 4.3 Резюме исследований, включенных в сетевой мета-анализ, по прошедшим ранее лечению больным с HCV инфекцией, вызванной генотипами 1 и 4 вируса

Схема лечения	Кол. пациентов (кол. групп)	Процент УВО устойчивого вирусологического ответа) (95% доверительный интервал)	Режим применения	Кол. пациентов по группам	Соотношение 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 or 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 or 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**	--	--
<u>Симепревир (SMV)</u> + (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)
<u>SMV</u> + <u>Софосбувир (SOF)</u>	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)
SOF + PR	--	--	SMV + SOF + R 1–24	41 (2)	83.97 (72.82, 95.11)
			SOF + PR 1–12**	--	--
<u>SOF</u> + рибавирин (R)	390 (9)	75.46 (53.94, 96.98)	SOF + PR 1–24**	--	--
			SOF + R 1–24	49 (2)	75.46 (53.94, 96.98)
<u>SOF</u> + <u>Ледипасвир (LDV)</u>	412 (6)	97.88 (95.64, 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)
<u>Даклатасвир (DCV)</u> + <u>SOF</u>	87 (3)	98.10 (94.82, 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**	--	--
<u>(DCV)</u> + Асун-апревир (ASV)	233 (2)	62.85	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)
Омбитаcвир (OMB) + Паритапревир / Ритонавир (PAR)/г ± Дасабувир (DSV)	745 (6)	97.26 (94.98, 99.54)	OMB + PAR/г + DAS 1–12	91 (1)	100.00 (98.50, 100.00)
			OMB + PAR/г + DAS + R 1–12	507 (3)	95.02 (91.85, 98.20)
			OMB + PAR/г + DAS + R 1–24	98 (1)	96.94 (93.53, 100.00)
			OMB + PAR/г + R 1–12	49 (1)	100.00 (97.24, 100.00)
			OMB + PAR/г + R 1–24**	--	--

* Эта схема лечения не испытывалась на этой группе людей. Данные относятся к SMV + PR 1–12, PR 13–24 or PR 13–48.

**Эта схема лечения не испытывалась на этой группе людей.

***Хотя эта схема лечения не одобрена EMA или FDA, она была включена как представляющая интерес в особых случаях

ASV: асунпревир; BOC: боцепревир; DCV: даклатасвир; DSV: дасабувир; LDV: ледипасвир; OMB: омбитаcвир; PAR/г: паритапревир / ритонавир; PR: пегилированный интерферон/рибавирин; R: рибавирин; SMV: Симепревир; SOF: Софосбувир; TVR: теллапревир

Исследования, которые не были проанализированы сетевым мета-анализом

Наивные с генотипом 2 и 3

Поскольку генотипы 2 и 3 имеют разную реакцию на различные [ПППД](#), мы попытались отдельно проанализировать результаты для этих генотипов; тем не менее, многие клинические исследования показали общие результаты этих двух генотипов. В том случае, если результаты не были доступны для каждого генотипа в отдельности, были использованы данные по совмещенным генотипам для оценки процента прерванных лечений в связи с побочными эффектами и SAEs. Более того, если не были доступны данные по наивным и леченным пациентам в отдельности, были использованы сводные данные. Из-за скудости и разрозненности данных не было возможности для создания образца сетевого мета-анализа для проведения непрямого сравнения между схемами лечения, поэтому сведения были собраны в сводные.

Генотип 2

Десять исследовательских групп представили данные о СВО, четыре исследовательских группы – данные о прерванных лечениях из-за побочных эффектов и SAEs, и две исследовательских группы представили данные по смертности. Оцененные схемы лечения [ПППД](#) включали в себя даклатасвир/софосбувир ± рибавирин и софосбувир/рибавирин.

Генотип 3

Были включены данные девяти исследовательских групп по СВО у пациентов с генотипом 3. Из них семь исследовательских групп предоставили данные о прерванных лечениях в связи с побочными эффектами, и четыре – о SAEs и смертности. Оцененные схемы лечения [ПППД](#) включали в себя [даклатасвир/софосбувир](#) ± рибавирин, [софосбувир](#)/пегилированный интерферон/ рибавирин и [софосбувир](#)/рибавирин.

Леченные с генотипами 2 и 3

Аналогичные исследованиям в лечении наивных пациентов, результаты по генотипам 2 и 3 были относительно малы и в большинстве случаев совмещались. Когда это было возможно, они анализировались отдельно.

Генотип 2

Семь исследовательских групп предоставили сведения о СВО, используя соответствующие схемы лечения. Четыре исследовательских группы предоставили данных о прерванном лечении в связи с побочными эффектами три исследовательских группы - по SAEs и две исследовательских группы - по смертности. Оцененные схемы лечения [ПППД](#) включали в себя [даклатасвир/софосбувир](#) ± рибавирин и [софосбувир](#)/рибавирин.

Генотип 3

Двенадцать исследовательских групп предоставили данные о СВО и три исследовательские группы предоставили данные о прерванном лечении в связи с побочными эффектами, SAEs и смертности. Оцененные схемы лечения [ПППД](#) включали в себя [даклатасвир/софосбувир](#) ± рибавирин, [софосбувир](#)/пегилированный интерферон/ рибавирин и [софосбувир](#)/рибавирин.

Наивные и леченные с генотипами 5 и 6

Четыре исследовательских группы с 77 наивными и леченными пациентами с генотипами 5 и 6 были оценены на [софосбувир](#)/пегилированный интерферон/рибавирин и [ледипасвир/софосбувир](#).

4.6.2 Анализ "влияния на бюджет"

Мы провели анализ влияния на бюджет для оценки затрат на одного больного и общей стоимости лечения определенной группы населения в Бразилии, Монголии и на Украине (веб-приложение 3, 2016). Эти страны были выбраны, поскольку они представляют собой ряд ответных мер, в том числе эпидемических, систем здравоохранения стран со средним уровнем дохода. Мы не смогли включить туда африканские страны из-за недостатка данных по эпидемиологии ВГС и расходам на здравоохранение. Для каждой страны были рассчитаны пропорции от общего числа лиц, инфицированных ВГС, и пропорции диагностированных лиц. Стоимость лечения оценивалась с учетом разных генотипов, предыдущего опыта лечения и наличия цирроза. Сравнивались две разные схемы лечения – лечение всех пациентов при помощи пегилированного интерферона/рибавирина сравнивалось с лечением [ПППД](#) при помощи комбинации [даклатасвир](#), [ледипасвир](#), рибавирин и [софосбувир](#), в зависимости от распределения генотипа в странах. Затраты были рассчитаны как на лечение от наркотической зависимости, так и на лабораторный мониторинг. Данные о ценах на лекарства были получены из неформального опроса ведущих специалистов в выбранных странах (109). Эта информация была использована Группой по разработке рекомендаций для сравнения затрат на реализацию рекомендуемых схем лечения [ПППД](#) в сравнении со схемами лечения интерфероном, которые все еще остаются стандартом лечения во многих странах.

4.6.3 Ценности и предпочтения

Для того, чтобы представить информацию о ценностях и предпочтениях, мы выявили, какие параметры схем лечения были оценены как важные с точки зрения пациента (веб-приложение 4, 2016). Для этого мы выбрали исследование, касающиеся этой темы, при помощи поиска в электронных журналах MEDLINE с использованием терминов по вирусу гепатита С, противовирусной терапии и предпочтений и ценностей. Мы также рассмотрели списки литературы соответствующих статей для обнаружения дополнительных исследований. Было найдено четыре исследования, оценивающих предпочтения пациента, касающихся лечения ВГС. В этих исследованиях самыми важными результатами, касающимися пациентов, была суммарная эффективность (вероятность излечения) с последующим риском побочных эффектов. Другие факторы, относящиеся к важным с точки зрения пациента схемам лечения, включали в себя частоту дозирования, необходимость инъекции и, в меньшей степени, продолжительность терапии.

Эта информация была использована Группой по разработке рекомендаций для выявления предпочтительных и альтернативных схем лечения. Такое разделение на предпочтительные и альтернативные схемы лечения было сделано на основе эффективности и безопасности, а также на специфичных для каждой схемы характеристиках, связанных с результатами и предпочтениями больного. Чтобы помочь в этом определении, члены группы оценили переносимость различных схем лечения ВГС. Схемы, которые включали пегилированный интерферон, были оценены, как “плохая переносимость”, и схемы, которые включали рибавирин были оценены, как “умеренная переносимость”. Другие факторы, входящие в “умеренный” рейтинг, включали в себя необходимость многократного ежедневного приема препарата, частоты ВЛС и лабораторного мониторинга. Схемы, не требующие пегилированного интерферона или рибавирина, принимаемые лишь раз в день и имеющие небольшое количество ВЛС, были классифицированы как имеющие “хорошую приемлемость”. Только схемы с хорошей и умеренной переносимостью были выбраны в качестве предпочтительных схем.

5. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СКРИНИНГУ

5.1 Скрининг для выявления людей с ВГС-инфекцией

Действующие рекомендации от 2014 года

Рекомендовано проводить серологическое тестирование на ВГС лиц, которые относятся к группе населения с высокой распространенностью ВГС или которые подвергались риску воздействия ВГС /допускали рискованное поведение.

Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств

Заметка: Информация о серологических тестах ВОЗ по диагностике ВГС регулярно обновляется на http://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/PQ_list/en

5.1.1 Общие сведения

Во многих странах люди имеют весьма ограниченный доступ к тестированию на ВГС и поэтому остаются недиагностированными, пока они не попадут в больницу с признаками цирроза или ГЦК (126). Тестирование на этом этапе называется “симптоматическое тестирование”. В этот период ВГС-индуцированное поражение печени часто прогрессирует, и терапия может быть противопоказана. Следовательно, необходимо определить подходы, которые приведут к диагностике хронической ВГС-инфекции на ранней стадии заболевания. Группа по разработке рекомендаций-2014 рассмотрела оценку риска групповых и распространенных подходов. Эти подходы, где тестирование основано на том, принадлежит ли человек к группе, допускающей поведения, которое ставит их под угрозу заражения ВГС, или он принадлежит к группе населения с высокой распространенностью ВГС, рекомендуются во многих странах с высоким уровнем дохода (127, 128). Сложностью при рассмотрении этих подходов является то, что относительная важность факторов риска и истории поведения, связанного с ВГС-инфекцией, значительно варьируется в зависимости от географических условий и изучаемой популяции (табл. 5.1). В 2016 году ВОЗ будет издавать руководства по тестированию, которые дадут более детальные рекомендации по тестированию на гепатит В и С, включая методики по тестированию (т. е. кого тестировать).

5.1.2 Доказательства

Был проведен систематический обзор с целью оценки эффективности мероприятий по содействию тестирования на ВГС, прежде чем у людей развиваются симптомы поражения печени, вызванного ВГС-инфекцией. Оцененные результаты включали в себя количество проведенных ВГС-испытаний, количество обнаруженных серопозитивных случаев, количество направлений к специалисту, количество начатых лечений ВГС, прогрессирование заболеваний, СВО, качество жизни и смертность от всех причин (веб-приложение 3, 2014).

ТАБЛИЦА 5.1 Группа населения с высокой распространенностью ВГС или которые подвергались риску воздействия ВГС /допускали рискованное поведение

• Лица, получившие медицинскую или стоматологическую помощь в медицинских учреждениях с низким уровнем инфекционного контроля
• Лица, которым сделали переливание крови до серологического обследования доноров крови на ВГС, или в странах, где не проводится регулярно серологическое обследования крови на ВГС
• Лица, употребляющие инъекционные наркотики (ПИН)
• Лица, которым делали татуировки, пирсинг или скарификацию в учреждениях с низким уровнем инфекционного контроля
• Дети, родившиеся от матерей с ВГС
• Лица с ВИЧ-инфекцией
• Лица, которые используют/использовали интраназальные препараты
• Заключенные и ранее судимые лица

Было проанализировано шестнадцать исследований: пять РКИ, четыре не-РКИ, три исследования до и после, четыре анализа временных рядов. Из них 12 исследований сообщали о практико-ориентированных мероприятиях по тестированию на ВГС. Рассмотренные мероприятия включали в себя повышение информированности среди практических работников через курсы повышения квалификации или получение необходимой информации по почте, увеличение медперсонала, напоминания о необходимости тестирования всем пациентам устно или записывая их в амбулаторную карту. В четырех исследованиях сообщалось также о информационно-ориентированных мероприятиях, таких как приглашения на информационные семинары для медработников, листовки или плакаты на тестирование на ВГС для использования в медучреждениях, и теле/радио информационно-просветительские кампании.

Практико-ориентированные подходы по тестированию на ВГС были более эффективными, чем информационно-ориентированные подходы, в большем количестве людей, проходящих тестирование, выявлении положительных результатов на антитела к ВГС, а также количестве посещений и обращений на оказание специализированной помощи. Эти доказательства были оценены как умеренные, из-за расхождения и неточности относительного риска (RRs).

Направленный подход к тестированию имел более высокие показатели тестирования на ВГС по сравнению с ненаправленным подходом (RR 2.9, 95% доверительный интервал [ДИ] 2.0, 4.2). Практико-ориентированный подход к направленному тестированию увеличился как в количестве людей, прошедших тестирование на ВГС, так и в количестве серопозитивных (RR 3.5, 95% ДИ 2.5, 4.8 и 2.3 RR, 95% ДИ 1.5, 3.6, соответственно). Информационно-ориентированный подход к направленному тестированию был, однако, менее эффективен, чем практико-ориентированный в увеличении количества людей, прошедших тестирование на ВГС, и количестве серопозитивных (RR 1.5, 95% ДИ 0.7, 3.0; и RR 1.3, 95% ДИ 1.0, 1.6, соответственно). Направленное тестирование по сравнению с ненаправленным отличалось повышенным обращением к специалисту (RR 3.0; 95% ДИ 1.8, 5.1) и увеличением посещаемости по направлению специалиста (RR 3.7; 95% ДИ 1.9, 7.0).

Хотя тестирования были связаны с увеличением масштабов лечения ВГС, это не привело к увеличению вероятности СВО или снижению смертности. Вероятно, это из-за короткого периода наблюдений в большинстве исследований. Хотя не было прямых доказательств, показывающих, что направленное тестирование привело к снижению смертности, чувствовалось, что так оно и есть, основываясь на увеличении обращений и частоте лечения, и дальнейшие долгосрочные исследования обязательно это подтвердят.

5.1.3 Обоснование рекомендации

Сводный анализ доказательств показал, что практико-ориентированные и информационно-ориентированные мероприятия являются эффективными в увеличении числа людей, прошедших тестирование, выявлении ВГС-инфицированных лиц и направление их на лечение. Однако подходы к достижению этих результатов были разными в оцененных исследованиях. Поэтому Группа по разработке рекомендаций 2014 не могла порекомендовать конкретный подход для количества тестируемых пациентов. Вместо этого Группа рекомендовала более общий подход, предлагающий сфокусировать усилия на тестировании лиц, принадлежащих к группе населения с известно высоким уровнем распространенности ВГС или которые подвергались риску воздействия ВГС /допускали рискованное поведение (табл. 5.1). В некоторых странах, где распространена практика небезопасных инъекций и инвазивных медицинских процедур, большая часть населения будет считаться “с известно высокой распространенностью”. Выявление подходов для выполнения этой рекомендации будет варьироваться, завися от состава групп высокой распространенности в стране, а также наличия финансов, клинических услуг и индивидуальных услуг по тестированию.

Баланс пользы и вреда

Направленное тестирование лиц, принадлежащих к группам риска, и людей с высокой распространенностью ВГС, вероятно, увеличит количество выявленных ВГС-инфицированных, количество обращений к специалистам и обеспечит доступ к лечению, что выразится в более высокой вероятности успешного лечения. Дополнительным преимуществом является то, знание статуса ВГС-инфекции дает возможность снизить распространение, избегая поведений, таких как совместное использование инъекционного инструментария, что подвергает других лиц риску заражения ВГС. Потенциальные нежелательные последствия не были оценены в рассмотренных исследованиях, но Группа по разработке рекомендаций признала, что лица с ВГС-инфекцией могут столкнуться со стигматизацией, дискриминацией и потенциальной потерей работы и медицинских пособий. Таким образом, очень важно, чтобы тестирование было добровольным и достигалась конфиденциальность в рамках подходов к совершенствованию тестирования. Члены Группы по разработке рекомендаций 2014 также выразили обеспокоенность тем, что лица с ВГС-инфекцией, выявленные посредством тщательного скрининга в СНУД, могут не получить доступа к уходу и лечению. Несмотря на эти опасения, Группа по разработке рекомендаций 2014 считала, что человек имеет право знать свой статус ВГС, и увеличение числа диагностированных лиц может привести к увеличению спроса на лечение. Группа по разработке рекомендаций 2014 пришла к выводу, что положительные результаты перевешивают нежелательные результаты. В настоящее время ВОЗ разрабатывает отдельные руководящие принципы по скринингу и тестированию гепатита В и С, что позволит разрешить многие из текущих вопросов.

Ценности и предпочтения

В слоях населения, где ВГС-инфекция выше в маргинальных группах, (например, ПИН), направленное обследование на ВГС, связанное с профилактикой и лечением, может привести к сокращению неравенства в области здравоохранения. Предполагая, что скрининг проводился с учетом отсутствия элементов принуждения, конфиденциальности, понимания особенностей других культур, а также связью с медицинской помощью, Группа по разработке рекомендаций 2014 считала, что скрининг будет доступен для вышеупомянутых групп.

Финансовые факторы

Переходя от симптоматического тестирования как основного способа диагностики инфицированных к схеме, когда целевой скрининг особых слоев населения с высоким риском или высоким уровнем заболеваемости потребует дополнительных финансовых затрат, в том числе медицинского образования, кадрового обеспечения и оборудования для флеботомии, скрининг-консультации и серологического скрининга. Более того, положительные серологические результаты исследований на ВГС требуют дополнительного тестирования, чтобы подтвердить наличие хронической инфекции (см. раздел 5.2). Мониторинг лабораторных и клинических учреждений также необходим для обеспечения высоких стандартов практики. Направленное тестирование связано с различными расходами в различных ситуациях – если среди основного населения преобладает ВГС, будет необходим тщательный скрининг, что приведет к значительным затратам. Члены Группы по разработке рекомендаций 2014 подчеркнули важность обеспечения доступа к лечению после скрининга. Группа по разработке рекомендаций 2014 согласилась, что инфраструктура для обследования и лечения является фундаментальной для скрининга и оказывающей воздействие на ключевые результаты, включая качество жизни и смертность; поэтому финансы, выделяемые на скрининг, должны быть сопоставимы с увеличением средств на лечение.

5.1.4 Внедрение

Для выполнения этой рекомендации потребуются эпидемиологические данные для конкретной страны или региона, стремящихся расширить тестирование. Получить их нелегко, поскольку во многих странах отсутствуют или очень мало данных о распространенности ВГС-инфекции. В странах с высоким уровнем дохода были приняты два подхода, чтобы расширить тестирование на ВГС. Первый подход определяет группы риска для проведения испытаний, в то время как второй подход, рекомендуемый в США, определяет демографические группы по возрастным критериям (127, 128). Выявление группы риска является сложной задачей, поскольку многие люди не желают признавать поведения, подвергаемые стигматизации, например, употребление наркотиков.

В любом случае, успешное внедрение потребует разработки национальной политики тестирования на ВГС с предложениями по их реализации. Значительные средства необходимы на закупку тест-систем, медико-санитарного обучения работников и сотрудников лаборатории и реализацию программы обеспечения качества. Еще одна задача - добиться, чтобы пациенты, которым поставлен диагноз, были направлены на соответствующее лечение. Это будет включать определение необходимой терапии, предоставление консультаций по образу жизни для снижения прогрессирования заболевания печени (например, путем уменьшения употребления алкоголя), а также принятие мер по предотвращению распространения.

5.1.5 Сведения по лицам с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС

В США и Западной Европе рекомендуется, чтобы все лица с ВИЧ-инфекцией проходили скрининг на ВГС на момент поступления на лечение ВИЧ-инфекции, и чтобы те, кто не инфицирован ВГС, но практикующие поведения, подвергающие их риску ВГС, таких как инъекции наркотиков, прошли повторное годовое обследование. Процент ВГС-инфекции среди лиц с ВИЧ-инфекцией выше, чем в населения в целом, но данные значительно разнятся в зависимости от страны.

5.1.6 Исследовательские вопросы

Есть отсутствие прямых доказательств того, что мероприятия по тестированию на ВГС положительно влияют на результаты лечения и связанных с гепатитом С заболеваемостью и смертностью. Дальнейшие исследования в этой области, ориентированные на долгосрочные результаты тестирования на ВГС, было бы полезно, особенно в странах с низким уровнем доходов. Оперативные исследования необходимы для того, чтобы оценить различные подходы к расширению сферы и увеличения спроса на услуги скрининга, особенно среди маргинализированных групп населения и в странах с низким уровнем доходов.

5.2 Когда подтвердить диагноз хронической инфекции гепатита С

Действующие рекомендации от 2014 года

Тестирование нуклеиновых кислот (ТНК) для выявления рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВГС предлагается проводить сразу после положительного серологического теста на ВГС с целью диагностирования хронической инфекции ВГС в дополнение к ТНК на РНК ВГС в рамках оценки необходимости начать лечение инфекции ВГС.

Условная рекомендация, очень низкое качество доказательств

5.2.1 Общие сведения

Примерно 15-45% лиц, инфицированных ВГС, спонтанно избавляются от инфекции (69, 70, 129, 130). Эти лица являются ВГС-серопозитивными, но больше не инфицированы ВГС. Необходим NAT на РНК ВГС, определяющий наличие вируса, чтобы отличить лиц с хронической инфекцией ВГС от тех, кто избавился от инфекции. Поэтому это является стандартом медицинской помощи осуществлять NAT на РНК ВГС для лиц с положительным результатом на антитела к ВГС. NAT на РНК ВГС также необходим перед началом и в процессе лечения для оценки ответа на лечение (131, 132). Группа по разработке рекомендаций 2014 считает важным оценивать, помимо NAT на РНК ВГС до начала лечения, есть ли польза от подтверждения наличия хронической ВГС-инфекции сразу после положительного результата серологического теста на ВГС. В 2016 году ВОЗ будет издавать руководства по тестированию, которые дадут более детальные рекомендации по этому вопросу, включая важность ВГС-тестирования на Core-антиген как альтернативу NAT.

5.2.2 Доказательства

Был выполнен систематический обзор, чтобы сравнить, есть ли польза от проведения NAT на РНК ВГС сразу после положительного результата на серологический тест (так называемое “немедленное тестирование”) по сравнению с испытаниями, проведенными на момент оценки эффективности противовирусной терапии (так называемое “отложенное тестирование”) (веб-приложение 3, 2014). В оцененные результаты входили количество случаев передачи гепатита, количество полученного СВО, количество случаев декомпенсированного заболевания печени и ГЦК, смертность и качество жизни.

Перевод выполнен волонтерами сайтов <http://hepatite.site/> и <http://Гепатит.сайт/> (здесь можно заказать [лекарства от Гепатита С по низким ценам](#)).

Восемь статей были получены для полнотекстовой оценки (133–140). Ни одно исследование не отвечало всем критериям для включения, так как у всех не было группы-компаратора и они были в первую очередь предназначены для решения других вопросов исследования; таким образом, качество доказательств было оценено как очень низкое. Поскольку цели были разные, эти исследования не говорят напрямую о необходимых результатах, указанных в ПВСИ вопросе.

В связи с этим ни одно исследование не было включено по качественной и количественной оценке, а при отсутствии соответствующих исследований не может быть проведен ни нарративный синтез, ни мета-анализ. Чтобы восполнить этот пробел, был проведен более тщательный поиск систематических обзоров, статей и других видов исследований, чтобы найти необходимые исследования, связанные с временем проведения NAT, включая сравнения NAT в произвольный момент времени с полным отсутствием NAT. Это также не дало никаких ссылок на первичных исследования или систематические обзоры.

Затем статьи были проанализированы на косвенные доказательства, связанные с вопросом. В них были косвенные доказательства того, что NAT для РНК ВГС недостаточно используется среди нуждающегося в нем населения (136, 138, 139, 141). Rongey и соавторами установлено, что NAT для РНК ВГС среди когорты анти-ВГС-позитивных ветеранов в США, скорее всего, делается пациентам с отклоненным от нормы трансаминазом, как с невирусным гепатитом, так и с декомпенсированной болезнью печени, в то время как пациенты в возрасте более 65 лет и ПИН с меньшей вероятностью проходят тестирование на РНК ВГС (136).

5.2.3 Обоснование рекомендации

Баланс пользы и вреда

При отсутствии прямых или косвенных доказательств из систематических обзоров, члены Группы по разработке рекомендаций 2014 обсудили последствия непроведения немедленного NAT для РНК ВГС. Они включали в себя маркировку лиц, как инфицированных ВГС, когда, фактически, они спонтанно избавились от инфекции. Такие лица могут подвергаться стигматизации и дискриминации, включая трудности по трудоустройству и оплате медицинских услуг. Знание того, есть ли у пациента хроническая инфекция ВГС, позволяет работникам здравоохранения обеспечить профилактику по защите инфицированного человека (например, консультации по сокращению употребления алкоголя), а также здоровье его семьи или окружающих людей (например, сети ПИН), информируя их о методах снижения риска передачи ВГС. Знание статуса ВГС человека дает возможность оказать ему или ей необходимое лечение.

Потенциальный вред от знания статуса ВГС-инфекции является психологический стресс, связанный с опасной для жизни инфекцией, особенно не доступно ее лечение. Несмотря на это, эксперты Группы по разработке рекомендаций 2014 года считают, что выгоды от немедленного тестирования и отсроченного тестирования перевешивают потенциальный вред.

Ценности и предпочтения

Немедленное тестирование, вероятно, считалось приемлемым для основных заинтересованных сторон. Пациенты с устраненной ВГС-инфекцией с последующим спонтанным клиренсом были бы спокойны, а те, кто только узнал о своей инфекции, могли бы принять меры для защиты своего здоровья и здоровья других людей.

Финансовые факторы

Финансы, необходимые для NAT на РНК ВГС, были признаны достаточно существенными. Стоимость теста высока и составляет от 30 долларов США до 200 долларов США за тест. Кроме того, лабораторное оборудование стоит дорого и требует специалистов с профильной подготовкой. Так как инфраструктура для немедленного NAT необходима также для тестов на вирусную нагрузку (количество РНК ВГС), чтобы начать и отслеживать лечение ВГС, дополнительные расходы на выполнение этой рекомендации будут связаны с дополнительными затратами на реагенты и техническое обслуживание, а также стоимость повторного тестирования до начала лечения. Поэтому, несмотря на вероятность увеличения расходов, связанных с ранними испытаниями, Группа по разработке рекомендаций 2014 сочла, что дополнительные расходы все же меньше, чем чистого дохода, а немедленное тестирование считается целесообразным в тех странах, где уже проводятся предварительные NAT.

5.2.4 Внедрение

Группа по разработке рекомендаций 2014 подчеркнула, что тестирование на ВГС должно быть добровольным, результаты теста должны быть конфиденциальны и направление на лечение должно рассматриваться во всех случаях заражения РНК ВГС. Лаборатории должны работать по системе гарантии качества, необходимой для получения точных результатов тестирования. Нельзя исключать возможность реинфекции гепатита после спонтанного клиренса или успешного лечения, и необходимо рекомендовать лицам с неопределяемой РНК ВГС, но которые все еще находятся в зоне риска (например, текущий ПИН, о необходимости повторного тестирования.

5.2.5 Сведения по лицам с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС

Лица, коинфицированные ВИЧ и ВГС, могут иметь ложно-отрицательные результаты серологического теста на ВГС. Это включает в себя до 6% людей с ВИЧ, которые проходят испытания с использованием анти-ВГС иммуноферментного анализа второго поколения (ИФА) (142, 143), но они могут возникать часто и среди людей с высокой степенью иммуносупрессии из-за ВИЧ и при начальной стадии ВГС-инфекции (144, 145). Так как количество лимфоцитов CD4 у лиц с ложно-отрицательным тестом на антитела к ВГС сильно различался в различных исследованиях, не было возможности предположить определенный нижний пороговый уровень CD4, который должны контролировать все лица с отрицательным тестом на антитела к ВГС. Влияние ВИЧ-статуса на выявление антител к ВГС обзоровалось в ожидаемых руководствах по тестированию на гепатиты В и С.

5.2.6 Исследовательские вопросы

Дальнейшие исследования по оптимальному времени проведения NAT для РНК ВГС являются оправданными, так как необходимо сравнить эффект от немедленного тестирования с отложенным тестированием на результаты лечения пациентов, в том числе передачи ВГС, заболеваемости, смертности и качество жизни. Нужны оценки исследований по новым лабораторным методикам, которые позволили бы подтвердить ВГС-инфекцию без необходимости в дорогостоящем лабораторном оборудовании или квалифицированном персонале.

6. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО УХОДУ ЗА ЛЮДЬМИ С ГЕПАТИТОМ С

6.1 Скрининг на употребление алкоголя и консультирование в целях снижения умеренных и высоких уровней потребления алкоголя

Действующие рекомендации от 2014 года

Рекомендуется проводить оценку уровней потребления алкоголя для всех людей с инфекцией ВГС с последующим предложением мероприятий по модификации поведения, направленных на уменьшение потребления алкоголя среди людей с уровнями потребления от умеренных до высоких.

Сильная рекомендация, среднее качество доказательств

Замечка: Оотборочная анкета по скрининг-тесту ВОЗ по определению алкоголя, курения и наркотиков (ASSIST) (146) может быть использована для количественной оценки уровня потребления алкоголя (низкий, умеренный или высокий) на основе ответов на восемь вопросов отборочной анкеты, которые оценивают частоту использования и наличие связанных с алкоголем проблем..

6.1.1 Общие сведения

У многих лиц с хронической инфекцией ВГС могут пройти десятилетия между временем приобретения инфекции и развитием фиброза и цирроза печени. Существуют определенные состояния здоровья и модели поведения в время этого периода, которые могут ускорить прогрессирование повреждения печени, включая потребление алкоголя и ожирение. Группа по разработке рекомендаций 2014 рассмотрела различные меры, снижающие степень повреждения печени у лиц с ВГС-инфекцией, и решила оценить меры по снижению употребления алкоголя, поскольку потребление алкоголя очень распространено. Потребление алкоголя ускоряет прогрессирование заболевания печени среди людей, живущих с ВГС-инфекцией (147) и было отмечено, что пациенты с ВГС согласятся на такие меры. Сокращение использования каннабиса лицами с инфекцией ВГС обсуждалось Группой по разработке рекомендаций 2014, но не рассматривалось как часть процесса систематического обзора из-за нехватки данных и противоречивых сообщений о какой-либо связи с прогрессированием заболевания печени (148).

Тяжелое потребление алкоголя, от 210 до 560 г в неделю (бокал вина или банка пива содержит 10-14 г спирта), удваивает риск развития цирроза, и даже умеренное употребление алкоголя может быть вредно (149). Целью этого систематического обзора было изучение эффективности поведенческих вмешательств для снижения потребления алкоголя среди людей с ВГС, принимая во внимание результаты лечения ВГС-инфекции, прогрессирование заболевания и качество жизни.

Употребление алкоголя лицами с ВГС значительно варьируется среди различных географических регионов и групп риска. Во многих странах отсутствуют опубликованные показатели распространенности употребления алкоголя у лиц с ВГС-инфекцией.

Некоторые страны, такие как Египет и Саудовская Аравия, сообщают о крайне низком или незначительном употреблении алкоголя лицами с ВГС-инфекцией (149, 150). Значительно выше употребление алкоголя в других странах, особенно среди ПИН и заключенных. В одном из регионов Китая обнаружено, что большинство из ПИН регулярно употребляет алкоголь перед тем, как использовать инъекционные наркотики (151). В одном исследовании из России, 26-30% ПИН употребляли умеренно-высокое количество алкоголя (152). В Бразилии ВГС-инфицированные несовершеннолетние правонарушители имели высокий уровень потребления алкоголя (153), а в исследованиях среди нигерийских заключенных, 59% из них были с ВГС-инфекцией и употребляли алкоголь (154). Также было установлено высокое потребление алкоголя и у остальных групп лиц, инфицированных ВГС; в Гуане, Китай, 37% мужчин и 9% женщин среди доноров плазмы были инфицированы вирусом гепатита С и употребляли >40 г алкоголя в сутки (155). Учитывая эти цифры, Группа по разработке рекомендаций 2014 решила, что даже в тех странах, где потребление алкоголя низко среди населения в целом, советы по снижению потребления алкоголя все-таки могут иметь последствия.

6.1.2 Доказательства

Был проведен систематический обзор исследований, направленных на изучение краткой поведенческой интервенции снижения потребления алкоголя по сравнению с отсутствием поведенческой интервенции для лиц с ВГС-инфекцией. Рассмотренные результаты касались сокращения или прекращения употребления алкоголя, СВО, фиброза печени, декомпенсированного цирроза печени, ГЦК, качества жизни и смертности (веб-приложение 3, 2014).

Было проведено пять испытаний, соответствующим критериям оценки ПВСИ; две РКИ (156, 157) и три когортных исследования (158–160). Эти исследования оценивают различные меры и используют различные показатели потребления алкоголя. Меры, которые были оценены, состояли из четыре сессии терапии на повышение мотивации, шесть двухчасовых групповых консультаций, 24-недельного комплексного консультирования по сокращению потребления алкоголя и укрепления здоровья, а также двух исследований с одной небольшой консультацией. Эти исследования предоставили некоторые доказательства того, что мероприятия по сокращению потребления алкоголя могут снизить его потребление среди людей с умеренно-высоким потреблением алкоголя, живущих с хронической ВГС-инфекцией. Однако доказательство в рамках этих исследований было оценено как среднего качества из-за значительной гетерогенности между экспериментальной группой и группой сравнения, и мерами употребления алкоголя.

Есть еще исследования, оценивающие краткое консультирование по сокращению потребления алкоголя среди ВГС-инфицированных лиц. Кокрановский обзор, проведенный Kaneg и соавторами (161), выявил, что среди 5860 тяжелых или зависимых больных алкоголизмом, выявленных в 22 исследованиях, скрининг на ВГС с последующим кратким вмешательством (по сравнению с отсутствием вмешательства) привел к значительному снижению среднего еженедельного потребления алкоголя за 313 г в неделю до 38г в неделю. Klimas и соавторы (162) изучали эффективность психосоциальных вмешательств на больных алкоголизмом, которые одновременно употребляли запрещенные наркотики (162). Среди 594 участников четырех исследований, алкоголь-ориентированные меры привели к значительному сокращению потребления алкоголя за 3 месяца (RR 0.32) и 9 месяцев (RR 0.16) по сравнению с обычным лечением. Качество доказательств в целом считается умеренным, так как в ряде интервенций присутствовали колебания. Хотя эти исследования проводились на лицах без ВГС-инфекции, Группа по разработке рекомендаций 2014 считает, что польза, полученная от этих исследований, подойдет и лицам, инфицированным ВГС.

Единственным ограничением является то, что большинство исследований, включенных в эти обзоры, были из Северной Америки и Европы; таким образом, неизвестно, насколько они могут подойти остальной части мира.

6.1.3 Обоснование рекомендации

В целом, Группа по разработке рекомендаций 2014 пришла к выводу, что имеются доказательства умеренного качества, что мероприятия по снижению потребления алкоголя позволяют уменьшить потребление алкоголя среди лиц с хронической инфекцией ВГС, принимающие умеренные и большие количества алкоголя. И хотя нет данных о том, что меры по снижению потребления алкоголя влияют на долгосрочные важные результаты, в том числе и реакции на лечение, заболеваемость, смертность и качество жизни, есть вероятность, что эти результаты будут улучшены. Группа по разработке рекомендаций 2014 также считает, что такая мера могла бы быть приемлемой для основных заинтересованных сторон.

Баланс пользы и вреда

Доказательства в пользу мер по снижению потребления алкоголя считаются среднего качества, а вероятность нежелательных эффектов минимальной. Однако актуальность этого совета, вероятно, будет зависеть от контекста, и страны низким уровнем употребления алкоголя, возможно, не захотят вкладывать слишком много времени и финансов в проведение мероприятий по снижению потребления алкоголя, как другие страны.

Ценности и предпочтения

Вмешательство в рамках оценки здоровья печени было сочтено допустимым для лиц с ВГС-инфекцией, при условии сохранения конфиденциальности. Что касается беспристрастности, члены Группы по разработке рекомендаций 2014 считают, что употребление алкоголя не должно мешать лечению ВГС.

Финансовые затраты

Основные затраты для реализацию краткосрочных вмешательств по снижению потребления алкоголя считались связанными с подготовкой врачей и консультантов, а также дополнительным временем, необходимым для консультирования. Тем не менее, краткосрочное 5-10-минутное вмешательство по снижению потребления алкоголя вряд ли существенно увеличит расходы и, вероятно, будет осуществимо в большинстве медицинских учреждений.

6.1.4 Внедрение

Важной задачей для реализации краткосрочных вмешательств по снижению потребления алкоголя является принятие решение о том, какой использовать подход. Группа по разработке рекомендаций 2014 предположила, что скрининг-тест по определению алкоголя, курения и наркотиков (ASSIST) (146) мог бы стать подходящей основой для проектирования вмешательств по снижению употребления алкоголя, потому что он основан на доказательствах, предлагает стандартизированный подход и нацелен на оказание первичной медико-санитарной помощи. ASSIST включает в себя инструменты для проведения оценки уровня потребления алкоголя и других веществ, а также инструкции по реализации краткосрочных вмешательств.

Элементы подхода ASSIST приведены в таблице 6.1 и включают в себя ведение вопросного листа, касающегося употребления алкоголя и других веществ, классификации уровня потребления и, при необходимости, консультаций по снижению употребления алкоголя, а также направлений.

Этот подход более подробно описан в Плане действий ВОЗ по психическому здоровью (mhGAP), касающемуся психического здоровья, неврологических и вызванных токсикоманией расстройств в неспециализированных медицинских учреждениях СНУД (163).

6.1.5 Исследовательские вопросы

Дополнительные исследования необходимы, чтобы полностью оценить воздействие краткосрочных вмешательств, таких как ASSIST, на другие результаты, включая заболеваемость, смертность и качество жизни, особенно в разных географических условиях. Измерения потребления алкоголя носят комплексный характер и для анализа используются разные исследования, делая трудными сравнения и обобщения доказательств. Будущие исследования должны рассмотреть возможность использования проверенных и стандартизированных инструментов для измерения потребления алкоголя, где это возможно. Оперативные исследования необходимы для оценки подходов, которые интегрируют скрининг на алкоголь и консультирования в различных географических условиях.

ТАБЛИЦА 6.1 ASSIST – скрининг-тест по определению алкоголя, курения и наркотиков (146)

Пакет ASSIST был разработан в ответ на бремя общественного здравоохранения, связанное с употреблением психоактивных веществ во всем мире. Он предназначен для использования в условиях первичной медико-санитарной помощи для оценки уровня зависимости и выявления вредного употребления психоактивных веществ независимыми людьми. Подход ASSIST разработан, чтобы быть эффективным в кросс-культурной среде.

Элементы пакета ASSIST описаны в трех учебных пособиях:

1. *ASSIST скрининг-тест: руководство по применению в первичном здравоохранении.*
2. *Кратковременные вмешательства с использованием ASSIST на предмет опасного и вредного употребления психоактивных веществ: руководство по применению в первичном здравоохранении.*
3. *Комплекс мер самопомощи для уменьшения или прекращения употребления психоактивных веществ: руководство.*

Элементы подхода ASSIST:

- 5-10-минутный вопросный лист по скринингу, который может проводиться в условиях первичной медико-санитарной помощи;
- определение результата “оценки риск” на основе вопросного листа, который позволяет пациенту быть классифицированным по степени риска. Категории определяют тип вмешательства, как показано ниже:
 - низкий риск означает, что лечение не требуется;
 - умеренный риск требует краткого вмешательства;
 - высокий риск требует направления к врачу-специалисту для обследования и лечения.

Руководство по краткому вмешательству помогает медицинским работникам в проведении простого краткого вмешательства для пациентов с риском.

Руководство по самопомощи является справочником для пациента, помогающим изменить поведение, связанное с употреблением психоактивных веществ.

6.2 Оценки степени фиброза и цирроза печени

Действующие рекомендации из 2014 года

В условиях ограниченности финансов для оценки фиброза печени рекомендуется использовать индекс отношения аминотрансферазы к количеству тромбоцитов (APRI) или тесты FIB4, а не другие неинвазивные тесты, требующие больше финансов, например эластографию или фибротест.

Умеренные рекомендации, низкое качество доказательств

Заметка: Эта рекомендация была сформулирована в предположении, что биопсия печени не является допустимым вариантом. Фиброскан®[®], являющийся более точным, чем APRI и FIB-4, может быть предпочтительным в тех местах, где имеется соответствующее оборудование, и где стоимость теста не является препятствием для тестирования.

6.2.1 Общие сведения

Оценки степени фиброза печени являются важным шагом в клиническом ведении пациентов с инфекцией ВГС. Хотя лечение ВГС должно рассматриваться для всех пациентов с ВГС, как указано в разделе 10.1, пациенты с циррозом должны иметь приоритет для лечения, потому что они находятся в группе повышенного риска развития ГЦК и смерти вследствие печеночной недостаточности. Кроме того, выбор схемы лечения может зависеть от наличия или отсутствия цирроза. Таким образом, Группа по разработке рекомендаций 2014 посчитала важным определение недорогих, эффективных методов оценки степени фиброза, которые были бы широко доступны в СНУД.

Биопсия печени считается золотым стандартом для оценки фиброза, но она редко используется в странах с низким доходом из-за ее высокой стоимости, инвазивности, дискомфорта пациента, риска осложнений, а также необходимости экспертной гистологической диагностики. Было разработано несколько систем оценки биопсии печени, среди которых наиболее широко используемой является система METAVIR (табл. 6.2).

ТАБЛИЦА 6.2 Система оценки стадии биопсии печени METAVIR (164)

Стадия фиброза	F0	F1	F2	F3	F4
Описание	нет фиброза	Портальный фиброз без септ	Портальный фиброз с септами	Большое число септ без цирроза	Цирроз

Теперь также доступны различные неинвазивные тесты фиброза на основе показателей крови и методов визуализации, которые могут быть более подходящими для СНУД (табл. 6.3). Они включают в себя серотесты, такие как индекс отношения АСТ к количеству тромбоцитов (APRI), тест FIB-4, который измеряет косвенные маркеры фиброза печени, такие как АЛТ, аспаратаминотрансферазы (АСТ) и тромбоциты (Рис. 6.1); тесты, которые должны быть доступны во всех клиниках по лечению пациентов с ВГС-инфекцией. Другие серотесты, такие как фибротест, измеряют прямые маркеры фиброза печени, такие как гаптоглобин. Эти тесты запатентованы, должны выполняться в лабораториях, которые отвечают определенным стандартам качества, и, следовательно, быть более дорогими и менее доступными.

Не все эти тесты могут оценить все стадии фиброза, а также цирроза печени. Например, FIB-4 была оценена только для диагностики выраженного фиброза (стадия по METAVIR \geq F2), в то время как APRI был апробирован для диагностики как значительного фиброза, так и цирроза. В последнее время получили развитие новые методы, которые основаны на технологии ультразвука и которые оценивают степень фиброза и цирроза печени путем измерения жесткости печени. Из них самой самой распространенной является транзиторная эластография, которая выполняется с Фибросканом® (Echosens, Париж). К характеристикам, ограничивающим использование эластографии, можно отнести высокую стоимость оборудования, необходимость в регулярной калибровке, обучение операторов и отсутствие утвержденных пороговых значений для конкретных стадий фиброза.

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

Тест	Компоненты	Требования	Цена
APRI	АСТ, тромбоциты	Простые серотесты и гематологические тесты	+
FIB-4	Возраст, АСТ, АЛТ, тромбоциты	Простые серотесты и гематологические тесты	+
FibroTest	ГГТ, гаптоглобин, билирубин, Аполипротеин A1, α 2-макроглобулин	Специализированные тесты в определенных лабораториях	++
FibroScan®	переходная эластография	Специальное оборудование	+++

АЛТ: аланинаминотрансфераза; APRI: индекс отношения АСТ к количеству тромбоцитов; АСТ: аспартатаминотрансфераза; ГГТ: гамма-глутамилтранспептидаза

РИСУНОК 6.1 Формулы APRI и FIB-4

$$\text{APRI} = [(\text{АСТ (IU/L)} / \text{АСТ}_{\text{ULN}} (\text{IU/L})) \times 100] / \text{количество тромбоцитов (10}^9/\text{L)}$$

$$\text{FIB-4} = \text{возраст (yr)} \times \text{АСТ (IU/L)} / \text{количество тромбоцитов (10}^9/\text{L)} \times [\text{АЛТ (IU/L)}]^{1/2}$$

АЛТ: аланинаминотрансфераза; АСТ: аспартатаминотрансфераза; IU: международная единица; ULN: верхняя граница нормы

6.2.2 Доказательства

Вопрос PICO по этой рекомендации был основан на двух предположениях. Во-первых, что биопсия печени не будет доступна по причинам, перечисленным выше, и во-вторых, что все исследовательские центры будут иметь доступ к лабораторным анализам, необходимым для расчета индексов APRI и FIB-4. Таким образом, результаты систематических обзоров были проанализированы, чтобы оценить пользу более сложных и дорогостоящих испытаний (например, на фибротест или Фиброскан®) по сравнению с APRI и FIB-4 (веб-приложение 3, 2014). Был проведен систематический обзор с целью выявления диагностической точности неинвазивных тестов оценки фиброза у взрослых пациентов с хронической ВГС-инфекцией. Систематический обзор включал полные тексты статей и тезисы, без языковых ограничений, которые: (I) оценивали неинвазивные тесты для определения стадии фиброза печени с помощью биопсии печени в качестве эталона, (II) сообщали о данных, необходимых для расчета истинно-положительных, ложно-положительных, отрицательных и ложно-отрицательных диагностических результатов неинвазивных тестов, основанных на индексе точности теста точки отсечения и (III) проходили на протяжении не более шести месяцев между биопсией печени и индексом теста.

Для обобщения и анализа данных, гистологическая оценка, использованная в отдельных исследованиях, была преобразована в систему стадий METAVIR. Значительный фиброз (стадия по METAVIR \geq F2) и цирроз печени (F4) были оценены как переменные анализа. В целом, качество доказательств было признано низким, главным образом это связано с возможным отклонением из-за отсутствия предопределенного индекса теста точки отсечения для диагностики конкретной стадии фиброза и низким или неизвестным качеством образцов биопсии печени. Общая чувствительность и специфичность результатов и соответствующие доверительные интервалы доступны в веб-приложении 3, 2014.

Неинвазивные тесты дают численные показатели, в то время как гистологическое исследование биопсии печени дает описательные полуколичественные категории. Для неинвазивных тестов существуют пороги, которые коррелируют с конкретными гистологическими данными и, в случаях APRI и FIB-4, эти точки отсечения были подтверждены. APRI и FIB-4 имеют два пороговых значения для диагностики определенных стадий фиброза, так как использование одной точки отсечения приведет к субоптимальной чувствительности и специфичности: высокая точка отсечения с высокой специфичностью (т. е. меньше ложноположительных результатов) и низкая точка отсечения с высокой чувствительностью (т. е. меньше ложно-отрицательных результатов). Промежуточная стратегия, использующая комбинацию этих двух значений, использует низкую точку отсечения, чтобы исключить наличие определенной стадии фиброза и высокую точку отсечения, чтобы подтвердить, что у пациента фиброз, больший или равный конкретной стадии (например, \geq F2). Однако, число больных будет снижаться в неопределенном диапазоне результатов испытаний (т. е. их результат будет между низкой и высокой точкой отсечения), а такие больные нуждаются либо в альтернативных испытаниях или еще одном переиспытании. Переходная эластография использует одну точку отсечения; тем не менее, не существует равномерно установленных и проверенных точек отсечения для конкретных этапов фиброза печени. Поэтому заявленные чувствительности и специфичности Фиброскана® являются, вероятно, переоцененными. Установленный максимум и минимум значений точек отсечения тестов APRI и FIB-4, а также ряд наиболее часто встречающихся точек отсечения Фиброскана® для диагностики степени F2 стадии фиброза и цирроза печени представлены в таблице 6.4. Сводная чувствительность и специфичность этих тестов и Фиброскан® для выявления выраженного фиброза (стадии \geq F2) и цирроза печени (стадии F4) приведены в таблице 6.5.

Установив чувствительность и специфичность неинвазивных тестов по сравнению с биопсией печени в качестве референтного теста (табл. 6.5), Группа по разработке рекомендаций 2014 рассмотрела сравнительные показатели неинвазивных тестов. Для этого анализа были выбраны APRI и Фиброскан®, чтобы показать клинические компромиссы, так как эти тесты могут оценить как F2, так и F4 точки отсечения (т. е. F0–1 против F2–4; и F0–3 против F4).

ТАБЛИЦА 6.4 Низкие и высокие точки отсечения для выявления выраженного фиброза и цирроза печени

	APRI (низкая точка отсечения)	APRI (высокая точка отсечения)	FIB 4 (низкая точка отсечения)	FIB 4 (высокая точка отсечения)	Переходная эластография
Значительный фиброз (METAVIR \geq F2)	0.5	1.5	1.45	3.25	7–8.5 кПа
Цирроз (METAVIR F4)	1.0	2.0	-	-	11–14 кПа

APRI: индекс отношения АСТ к количеству тромбоцитов; кПа: килопаскаль

Перевод выполнен волонтерами сайтов <http://hepatite.site/> и <http://Гепатит.сайт/> (здесь можно заказать **лекарства от Гепатита С по низким ценам**).

ТАБЛИЦА 6.5 Резюме чувствительности и специфичности APRI, FIB-4 и Фиброскана® для обнаружения продвинутого фиброза и цирроза печени (все значения указаны в процентах)

		APRI (низкая точка отсечения)	APRI (высокая точка отсечения)	FIB-4 (низкая точка отсечения)	FIB-4 (высокая точка отсечения)	Переходная эластография
Значительный фиброз (METAVIR \geq F2)	Чувствительность (95% CI)	82 (77–86)	39 (32–47)	89 (79–95)	59 (43–73)	79 (74–84)
	Специфичность (95% CI)	57 (49–65)	92 (89–94)	42 (25–61)	74 (56–87)	83 (77–88)
Цирроз (METAVIR F4)	Чувствительность 95% CI	77	48 (41–56)	–	–	89 (84–92)
	Специфичность (95% CI)	78 (74–81)	94 (91–95)	–	–	91 (89–93)

APRI: индекс отношения АСТ к количеству тромбоцитов

Оценивалась стратегия, которая использует сочетание высоких и низких пороговых значений. Используя эту стратегию, пациенты со значениями выше значения точек отсечения APRI будут иметь приоритет на лечение, поскольку они имеют высокую вероятность (94%) стадии F4 цирроза. Для пациентов со значениями APRI ниже низкого значения точек отсечения, лечение может быть отложено, поскольку они имеют очень низкую вероятность (18%) продвинутого фиброза (стадия F2 фиброза или выше) и, таким образом, мог быть успокоены и периодически проходить переобследование. Тем пациентам, которые имеют значения APRI между низкими и высокими точками отсечения, могут повторно проходить тесты каждые один или два года или, если позволяют средства, могут лечиться.

Был рассмотрен ряд предостережений. Во-первых, система оценок APRI может быть менее надежна для людей с ВИЧ из-за возможности развития тромбоцитопении, связанная с ВИЧ-инфекцией, а не циррозом. Однако связанная с ВИЧ тромбоцитопения приведет к более высоким оценкам APRI, и, таким образом, более раннему началу лечения. Хотя это не оценивалось в ходе текущего анализа, мета-анализ показал, что точность диагностики APRI не отличалась существенно у ВГС-моноинфицированных и ВГС/ ВИЧ-коинфицированных пациентов (170). Теоретически, тест FIB-4 также может зависеть от тромбоцитопении, но эта система оценки была впервые проверена на пациентах с ВИЧ-инфекцией, и она показала себя с хорошей стороны (171). Значения переходящей эластографии могут быть искусственно увеличены путем целого ряда факторов, в том числе острого воспаления печени, перегруженности печени (например, сердечная недостаточность), недавнего приема пищи, амилоидоза и холестаза. Кроме того, отсутствие подтвержденных точек отсечения для диагностики конкретной стадии фиброза может затруднить интерпретацию результатов теста.

6.2.3 Обоснование рекомендации

Использование неинвазивного мониторинга было оценено Группой по разработке рекомендаций 2014, как предпочтительное для применения инвазивных методов обследования, особенно в СНУД, так как биопсия печени - это дорогая и инвазивная процедура, связанная с дискомфортом пациента, небольшим риском серьезных кровотечений и требует особого гистологического исследования для точной постановки. На основании результатов систематического обзора, упомянутого выше, Группа считает, что APRI, FIB-4 и эластография были самыми полезными тестами для оценки стадии заболевания печени.

Преимущество APRI по сравнению с FIB-4 заключается в том, что он является действительным для диагностики стадии F4 фиброза, и, таким образом, будет полезным для выявления лиц, подвергающихся наибольшему риску смертности и, следовательно, являются приоритетными для лечения. Также рекомендовано, чтобы лица, получившие негативные результаты теста на значительный фиброз и/или цирроз печени, периодически проверялись повторно, и, таким образом, могли пройти лечение, если их показатели APRI или FIB-4 увеличились.

Баланс пользы и вреда

Основные нежелательные последствия этой рекомендации могут быть из-за решения лечения, основанного либо на ложно-положительном или ложно-отрицательном результате теста APRI или FIB-4. Ложно-положительный результат теста может привести к тому, что пациент будет потенциально получать лечение раньше, чем нужно, что может подвергнуть его или ее риску вреда от побочных эффектов, связанных с наркотиками, а также приведет к увеличению затрат на лечение. Ложно-отрицательный результат будет означать, что человек, который нуждается в лечении, не получит его, из-за чего увеличится вероятность того, что у человека будет развиваться цирроз печени или ГЦК, которые потенциально могли бы быть предотвращены путем лечения ВГС. Несмотря на это, потенциальное увеличение доступности лечения в результате расширения доступа к недорогому, неинвазивному мониторингу и снижению риска побочных эффектов от биопсии печени, похоже, перевешивало потенциальный вред случаев обнаружения ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Ценности и предпочтения

АПРИ и FIB-4 тесты требуют только флеботомию; таким образом, Группа по разработке рекомендаций 2014 считает, что эти тесты были бы приемлемы для пациентов. Аналогичным образом, переходная эластография является неинвазивной и, вероятно, тоже будет приемлемой.

Финансовые вопросы

Более низкая стоимость неинвазивных тестов на основе сыворотки является наиболее важным фактором в этой рекомендации. Анализы крови, которые необходимы для расчета оценки APRI и FIB-4, стоят недорого и будут доступны в медицинских учреждениях, предоставляя доступ к лечению ВГС-инфекции, так как они также необходимы для мониторинга больных до и после начала лечения. В отличие от этого, расходы на приобретение, эксплуатацию и обслуживание аппарата для переходной эластографии, например Фиброскан®, являются очень высокими. Стоимость стационарного аппарата составляет 100 000\$ США, а портативной модели - 30 000\$ США. Стоимость годового технического обслуживания составляет 4700\$ США. По этим причинам, использование эластографии считалось неосуществимым в большинстве СНУД.

6.2.4 Рекомендации по реализации

Подсчет баллов APRI должен быть простым в реализации, так как он зависит от тестов, которые доступны в большинстве клиник. Оценка результатов является более сложной задачей из-за необходимости оценки двух точек отсечения. Однако вышеупомянутая стратегия представляет собой вполне осуществимый подход, который позволит врачам решать, кто должен лечиться. Так как люди с выраженным фиброзом и циррозом печени (METAVIR стадии F3 и F4) обладают самым высоким риском умереть от осложнений, связанных с ВГС, они должны быть приоритетными для лечения. Если позволяют ресурсы, лечение пациентов с менее продвинутой стадией цирроза может тоже рассматриваться.

7. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

7.1 Оценка на предмет лечения ВГС

Действующие рекомендации от 2014 года

Необходимо проводить оценку на предмет противовирусного лечения всех взрослых и детей с хронической инфекцией ГВС, включая ПИН.

Сильная рекомендация, умеренное качество доказательств

7.1.1 Общие сведения

За последние два десятилетия успех лечения ВГС-инфекции, судя по СВО, неуклонно растет. Ранние лечения со стандартным интерфероном привели к 30-60% СВО, в зависимости от генотипа. Появление пегилированного интерферона увеличило процент СВО до 40-70%, а более недавнее появлениеППД увеличило процент СВО для генотипа 1 от 40% до более 90%. Несмотря на эти успехи, очень мало людей в СНУД вылечились от инфекции ВГС. Причин для этого много, к ним можно отнести высокую стоимость лечения, необходимость использования дорогостоящего оборудования и лабораторных тестов для оценки приемлемости и реакции на лечение, а также отсутствие обученного медперсонала в проведении лечения ВГС-инфекции. Схемы лечения на основе пегилированного интерферона и рибавирина приводят к высоким показателям побочных эффектов, которые могут быть деструктивными и даже опасными для жизни. Таким образом, Группа по разработке рекомендаций 2014 посчитала важным оценить сопутствующие доказательства о пользе и вреде лечения нежеле с полным отсутствием лечения ВГС-инфекции.

7.1.2 Доказательства

Был проведен систематический обзор, чтобы выяснить пользу от лечения по сравнению с отсутствием лечения ВГС-инфекции у взрослых и детей. Показателями результатов были проценты СВО, декомпенсированные заболевания печени, ГЦК, смертность от заболеваний печени и смертность от всех причин, связанные с лечением побочные эффекты, ведущие к прерыванию лечения, и качество жизни (веб-приложение 3, 2014).

Четырнадцать систематических обзоров были включены в окончательный синтез. Шесть обзоров предоставили данные сравнения интерферона с плацебо (172-177), и шесть суммировали и сравнили различные типы интерферона (стандартный интерферон или пегилированный интерферон) с плацебо (178-183). Ни одно из исследований не предоставило сравнений плацебо со схемами лечения, включающими ПППД, так как стандартным лечением на момент внедрения ПППД-терапии было лечение пегилированным интерфероном и рибавирином. Один обзор оценил монотерапию с рибавирином против плацебо (184).

Все обзоры, сравнивающие плацебо с интерфероном, пегилированным интерфероном или рибавирином, были РКИ, использовавшие соответствующие мета-аналитические данные без существенных отклонений или неточностей и, таким образом, содержащие доказательства высокого качества в соответствии с критериями GRADE.

Систематические обзоры эффективности различных типов интерферона (интерферон или пегилированный интерферон) в сочетании с рибавирином при сравнении с плацебо показали явное преимущество лечения над плацебо в достижении СВО. Влияние пегилированного интерферона/рибавирина на ГЦК, смертность от заболеваний печени и смертность от всех причин были непоследовательными или статистически незначимыми. Одно исследование, сравнивающее рибавирин с плацебо, не показало значительного положительного эффекта рибавирина в достижении СВО, снижения общей смертности или повышения качества жизни (184).

Систематические обзоры показали, что наиболее распространенными побочными эффектами были гриппоподобные синдромы, депрессия из-за интерферона и анемия, вызванная рибавирином. Частота прерывания лечения приблизилась к 20% в одном исследовании пациентов, оценивающим трансплантацию печени, по сравнению с 0% среди реципиентов плацебо (179).

Один систематический обзор, в том числе четыре РКИ и 31 нерандомизированное исследование на вирусологические результаты и побочные эффекты лечения среди детей, показали, что процент успешного излечения после терапий, основанных на интерфероне, сходны у детей и взрослых (174). Общий уровень СВО для пегилированного интерферона и рибавирина составлял 30-100%, что сопоставимо с процентами СВО у взрослых. Побочные эффекты были в первую очередь гриппозные симптомы и нейтропения. Данные являются недостаточными для оценки пригодности прекращения терапии на 12 неделе, если снижение уровня РНК ВГС менее 2 log, или эффективности сокращения продолжительности лечения до 24 недель у детей с генотипами 2 и 3 инфекции.

В исследованиях, проведенных среди людей с коинфекцией ВИЧ, было на 110 случаев больше прерывания лечения и на 830 случаев больше гриппоподобных симптомов в расчете на 1000 проходящих лечение человек, чем среди лиц, получавших плацебо. Исследования, показывающие пользу от терапии среди лиц с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС, описаны в разделе 9.2.

ПИН исключены из большинства клинических испытаний; таким образом, сведения о преимуществах лечения среди них приходят из наблюдательных исследований. Систематический обзор результатов лечения среди ПИН (как бывших, так и текущих), из которых примерно половина продолжали употреблять инъекционные наркотики, продемонстрировали 56% СВО (37% для генотипов 1 и 4, и 67% для генотипов 2 и 3), процент прерванного лечения 22% и высокий уровень наркозависимости. Эти результаты были аналогичны тем, которые наблюдаются среди не-наркоманов (185). Помимо этого Группой по разработке рекомендаций 2014 были рассмотрены данные экономического моделирования, оценивающего рентабельность лечения ВГС-инфекции среди ПИН. В этой группе лечение считается экономически эффективным при различных условиях. Дополнительные преимущества лечения ПИН в том, что лечение ВГС-инфекции может предотвратить распространение и снизить преобладание ВГС-инфекции в этой группе населения (186, 187).

7.1.3 Обоснование рекомендации

Баланс пользы и вреда

Интерферон-терапия, будь то с помощью стандартного или пегилированного интерферона, увеличивает вероятность СВО. Хотя оцененные исследования не смогли показать связь выживаемости или преимуществ качества жизни с достижениями СВО, другие исследования с более длительными сроками наблюдения показали эту связь (188). Есть свидетельства, в основном из наблюдательных исследований, об эффективности лечения ВГС-инфекции среди ПИН, включая тех, которые продолжают употреблять наркотики в период лечения. Лечение ВГС-инфекции является также эффективным среди лиц, коинфицированных ВИЧ.

Риск возникновения побочных эффектов от интерферон-терапии ВГС-инфекции является высоким, со множеством лиц, прервавших лечение из-за побочных эффектов. Наиболее существенные риски - это депрессия, повышенный риск тяжелой инфекции и анемии. Кроме того, часто возникает гриппоподобный синдром среди лиц, получавших интерферон-терапию. Дополнительным выявленным вредом считалась финансовая нагрузка на пациентов, которые обязаны оплатить за дорогой и длительный курс лечения. Несмотря на это, учитывая значительную заболеваемость и смертность от нелеченой инфекции ВГС, Группа по разработке рекомендаций 2014 пришла к выводу, что польза от лечения явно перевешивает потенциальный вред. Группа считает, что угроза причинения вреда будет сокращена с введением новых ПППД, которые имеют более короткую продолжительность лечения и более благоприятный профиль безопасности.

Ценности и предпочтения

Многие люди, которые имеют право на лечение ВГС, не хотят лечиться из-за боязни побочных эффектов в связи с лекарствами, в частности, пегилированным интерфероном. Это нежелание, вероятно, вскоре ослабнет с введением лекарственных средств, которые более безопасны и проще в использовании.

Финансовые вопросы

Стоимость лечения ВГС-инфекции очень высокая. Схема лечения пегилированным интерфероном в комбинации с рибавирином стоит между 2 000\$ и 28 000\$ на человека (189). Такой широкий диапазон цен объясняется в некоторых странах ведением переговоров с производителями по снижению цен. Лечение гепатита С требует клинической и лабораторной инфраструктуры для последующей деятельности и контроля за терапией, поэтому возможность оказания лечения является сложной задачей. Ряд стран со средним уровнем дохода успешно расширили лечение ВГС. Египет показывает наиболее впечатляющий пример, где более чем 300 000 людей (на март 2016 г.), живущих с ВГС, прошли лечение. Лечение оказывается также в ряде других СНУД, таких как Бразилия, Китай, Индия и Пакистан. Экономический анализ, основанный на данных из Египта, указал, что лечение пациентов с более серьезным заболеванием (степень METAVIR F4) считается более экономически эффективным, чем лечение пациентов с менее выраженным фиброзом (190).

Экономические оценки показывают, что лечение ВГС для ПИН является экономически эффективным в некоторых случаях, чем лечение неимеющих постоянной опасности заражения, потому что передача ВГС-инфекции может быть предотвращена. Эти прогнозы также показывают, что расширение доступа к лечению ВГС может иметь решающее значение для снижения распространенности ВГС-инфекции среди ПИН (186, 187, 191, 192).

7.1.4 Исследовательские вопросы

Необходимы оперативные исследования для оценки различных моделей оказания помощи. Это может включать оценку перераспределения задач и интеграции услуг по лечению ВГС с другими клиническими услугами, как в клиниках по лечению туберкулеза или ВИЧ. Кроме того, было бы важно оценить способы предоставления услуг лечения группам, которые подвергаются маргинализации, таких как ПИН и тем, кому стандартные клинические услуги кажутся труднодоступными.

7.2 Лечение противовирусными препаратами прямого действия

Новые рекомендации

Для лечения инфекции гепатита С рекомендуется использовать схемы противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) вместо схем с пегилированным интерфероном/рибавирином.

Особые группы населения: Пациентам с ВГС генотипа 3 с циррозом и пациентам с ВГС генотипа 5 и 6 с циррозом и без него в качестве альтернативного варианта лечения по-прежнему рекомендована комбинация **софосбувир**/пегилированный интерферон и рибавирин. – все еще рекомендуется как альтернативная схема лечения (см. Обоснование рекомендации).

Сильная рекомендация, средний уровень доказательств

7.2.1 Общие сведения

После выпуска первого руководства ВОЗ по лечению пациентов с ВГС в апреле 2014 года, ряд новых препаратов получили одобрение регулирующих органов, и доказательства из клинических исследований и наблюдений когорты демонстрируют безопасность и эффективность схем лечения с использованием этих новых препаратов. Эти схемы лечения (некоторые из них включают в себя пегилированный интерферон и/или рибавирин) имеют короткую продолжительность лечения (обычно 12 недель), легко принимаются (как правило, одна таблетка/день), очень эффективны (СВО составляет $\geq 90\%$) и хорошо переносятся с очень малым количеством побочных эффектов. Они имеют потенциал, чтобы стать основой для лечения огромного числа больных. Группа по разработке рекомендаций считает важным оценить, существует ли достаточно доказательств, чтобы рекомендовать новые препараты **ПППД** по сравнению с лечением на основе пегилированного интерферона.

7.2.2 Доказательства

Систематический обзор (веб-приложение 2, 2016) выявил 204 исследования, оценивших безопасность и эффективность различных **ПППД** схем лечения, а независимый поиск нашел еще два дополнительных исследования.

Исследования, проведенные среди пациентов, инфицированных генотипом 1 или 4, были введены в сетевой мета-анализ с целью получения косвенных совместных оценок СВО, прекращения лечения и SAE, и смертности. Из-за отсутствия данных о генотипах 2, 3, 5 и 6, проведение сетевого мета-анализа был невозможно, поэтому рассчитывались прямые объединенные оценки СВО, прекращение лечения и SAE, и смертности. В сетевом мета-анализе сравнивались результаты среди пациентов, лечившихся [ПППД](#), с результатами среди пациентов, лечившихся с помощью пегилированного интерферона/рибавирин.

Подход к классификации доказательств был модификацией стандартного GRADE подхода, в котором доказательства из исследований рассматривались как высокого качества, даже если они не были РКИ. Это объясняется тем, что исследования проводились после строгих протоколов исследования (т. е. с определенными критериями включения и исключения, предварительно заданными результатами и очень низкими процентами выпадения из поля зрения). Также, несмотря на отсутствие контрольной группы в большинстве исследований, эффективность и безопасность лечения компаратором (интерферон и рибавирин) хорошо известны из многих более ранних исследований. Сила доказательства была снижена из-за косвенности (использование сетевого мета-анализа) и риска ошибки (несравнительное исследование). Из-за большой величины эффекта качество доказательств было поднято настолько, что итоговая оценка показала доказательство умеренного качества.

Наивных пациентов с генотипом 1 или 4 инфекции лечат пегилированным интерфероном/рибавирином, сводный процент СВО составил 46,9% (95% байесовский доверительный интервал [БДИ]: 41,9–51,9%). Для пациентов, получавших схемы лечения, совмещавших пегилированный интерферон/рибавирин с [ПППД](#), сводный процент СВО был между 66,4% и 90,2%. У пациентов, лечившихся одним [ПППД](#)/рибавирином, сводный процент СВО был 77,3%, что касается режима лечения [ПППД](#), сводный процент СВО был выше 96%, за исключением лечения асунапревиром/[даклатасвиром](#) (процент СВО 83,1%) (Рис. 7.1) Аналогичные результаты наблюдались у уже лечившихся пациентов, где интерферон-терапия достигла процентов СВО 21,7–64,9%, в то время как [ПППД](#) терапия имела процент СВО между 94% и 98,1%, за исключением асунапревира/[даклатасвира](#) (процент СВО 62,9%) (Рис. 7.2).

Прекращение лечения в связи с побочными эффектами произошло у 2,1–13,6% наивных пациентов с генотипом 1 или 4 инфекции, лечившихся с помощью схем, содержащих пегилированный интерферон, а также у 0,1% и 1,5% пациентов, получавших схемы лечения только с [ПППД](#), за исключением асунапревира/[даклатасвира](#) (5,2%) (Рис. 7.3). SAEs произошли у 2,6–10,9% пациентов, получавших интерферон-содержащие схемы по сравнению с 0,9–2,2% пациентами, получавшими [ПППД](#) схемы, за исключением асунапревира/[даклатасвира](#) (8,3%) (Рис. 7.5). Аналогичные результаты наблюдались у леченных пациентов с генотипом 1 или 4 инфекции (Рис. 7.4 и 7.6).

Немногие исследования были проведены среди пациентов с генотипами 2, 3, 5 и 6 инфекций, но имеющиеся данные показали схожие результаты, что и у лиц, инфицированных генотипами 1 и 4, с высокими процентами СВО, низким прерванным лечением и процентами SAE среди пациентов, получавших [ПППД](#) схемы.

Данные из наблюдательных исследований были использованы для представления информации в места, где данные клинических исследований были ограничены (веб-приложение 7, 2016).

РИСУНОК 7.1 Сводные пропорции показателей стойкого вирусологического ответа у наивных пациентов с генотипом 1 и 4

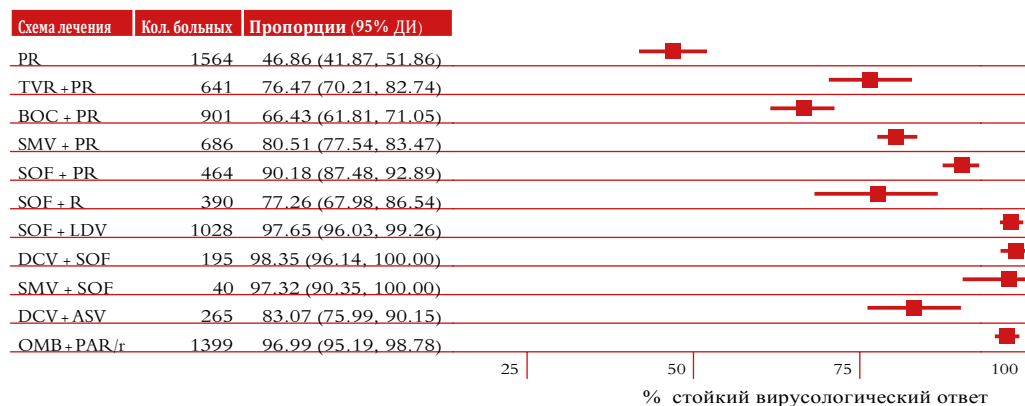


РИСУНОК 7.2 Сводные пропорции показателей стойкого вирусологического ответа у леченных пациентов с генотипом 1 и 4

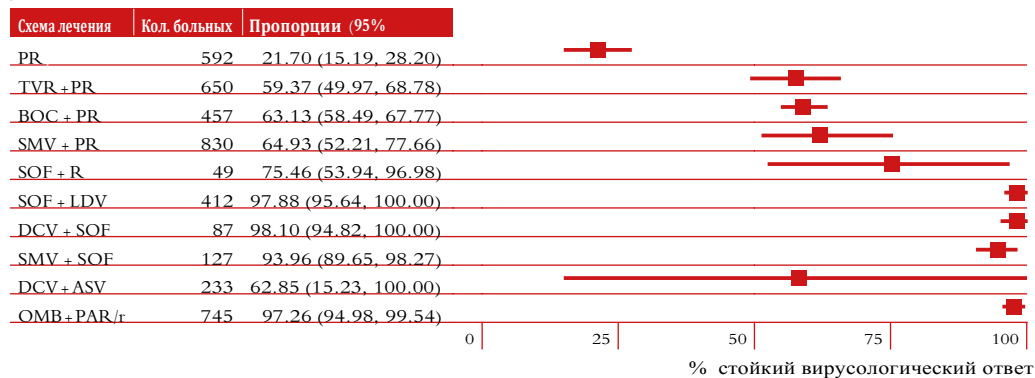
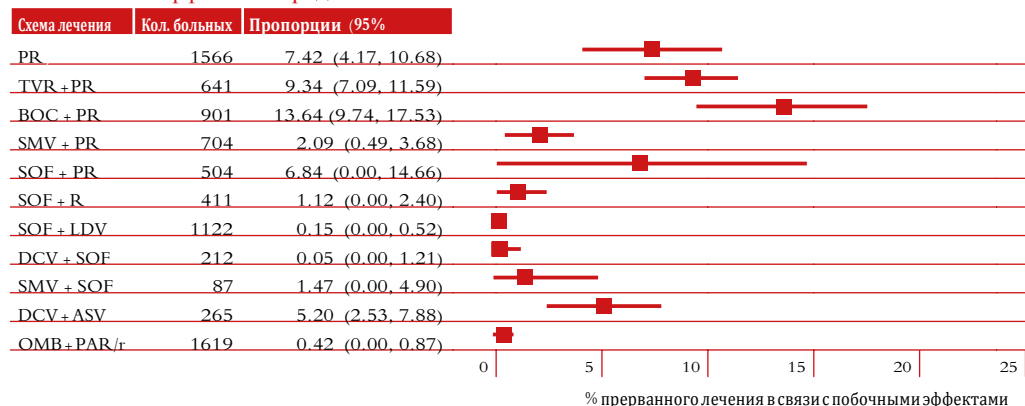


РИСУНОК 7.3 Сводные пропорции показателей прерванного лечения в связи с побочными эффектами среди наивных больных с 1 и 4 генотипом



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
 R + SOF: ритонавир / [софосбувир](#)
 LDV + SOF: [Ледиспавир/софосбувир](#)
 DCV + SOF: [Даклатасвир/софосбувир](#)
 SMV + SOF: [Симепревир/софосбувир](#)
 ASV + DCV: Асунапревир/[даклатасвир](#)
 OMB + PAR/г: омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир

РИСУНОК 7.4 Сводные пропорции показателей прерванного лечения в связи с побочными эффектами среди леченных больных с 1 и 4 генотипом

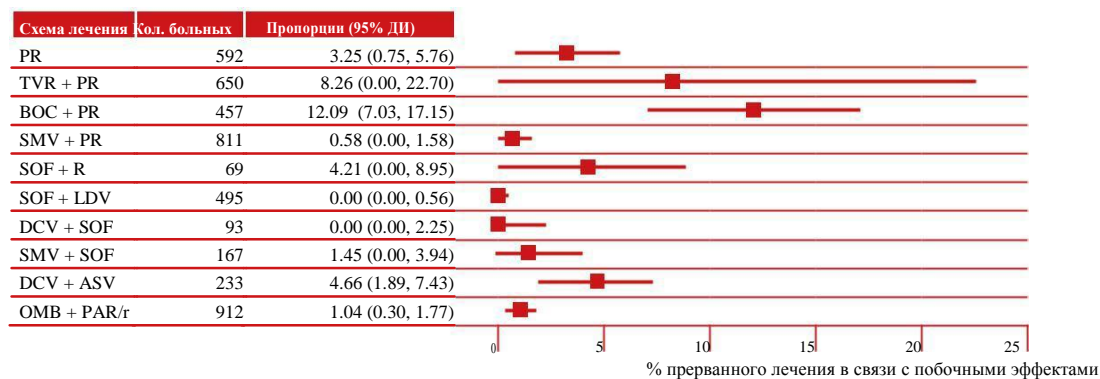


РИСУНОК 7.5 Сводные пропорции показателей серьезных побочных эффектов среди наивных больных с 1 и 4 генотипом

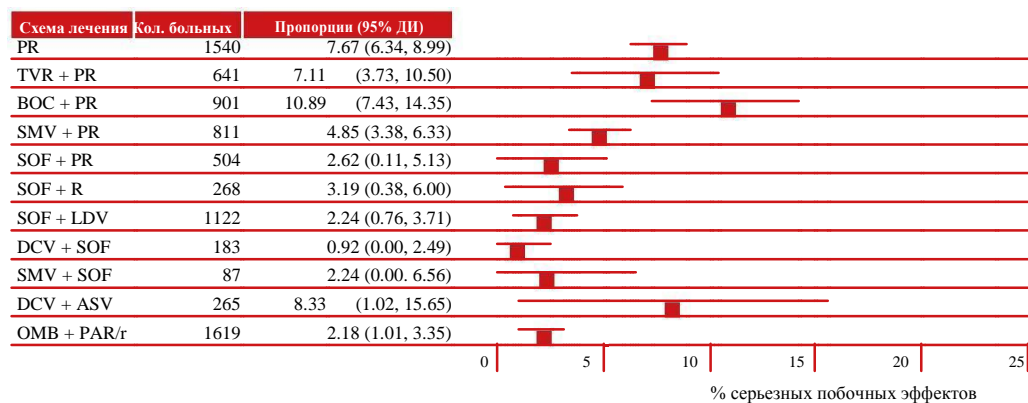
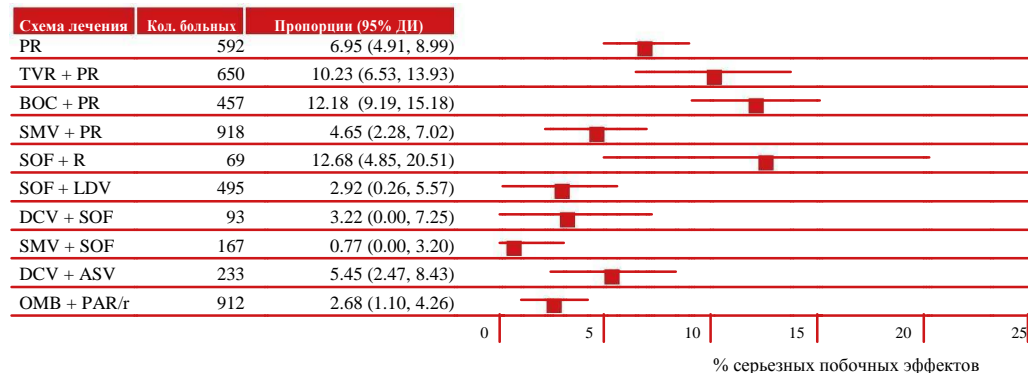


РИСУНОК 7.6 Сводные пропорции показателей серьезных побочных эффектов среди леченных больных с 1 и 4 генотипом



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

R + SOF: ритонавир/софосбувир

LDV + SOF: [ледипасвир/софосбувир](#)

DCV + SOF: [даклатавир/софосбувир](#)

SMV + SOF: [симепревир/софосбувир](#)

ASV + DCV: асунапревир/[даклатавир](#)

OMB + PAR/r: омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир

В общей сложности 440 пациентов с генотипом 2 лечились [софосбувиром](#)/рибавирином. Из них СВО был получен у 70-92% наивных пациентов и 70-93.5% леченных пациентов. Эти результаты согласуются с клиническими исследованиями, описанными выше.

Из этих наблюдательных когорт 82 больных с генотипом 3 лечили [софосбувиром](#)/[даклатасвиром](#) 12 или 24 недели. Когда пациентов делили по предыдущему опыту лечения, наличию цирроза и применению рибавирина, общее количество человек в каждой группе были небольшим (менее 38 человек в группе). Однако, все лица без цирроза, среди которых были наивные больные и которые лечились [даклатасвиром](#)/[софосбувиром](#) ± рибавирином, получили СВО. У тех, кто не имел цирроза печени, но были рибавирина улучшило СВО от 89% до 100%. Среди тех, кто имел приоритет на лечение и цирроз, добавление рибавирина увеличило СВО с 73,7% до 89,5%. Эти результаты оказались лучше, чем которые были с пегилированным интерфероном и рибавирином. Некоторые результаты были доступны для пациентов с генотипом 3, принимающие [софосбувир](#)/пегилированный интерферон/рибаваирин. Это лечение привело к 100% СВО при лечении наивных пациентов без цирроза, 82% при лечении наивных пациентов с циррозом печени, 85% при лечении уже леченных больных без цирроза и 77% при лечении уже леченных больных с циррозом печени.

Данные были получены в общей сложности от 77 человек, инфицированных генотипами 5 или 6, которых лечили либо [софосбувиром](#)/пегилированным интерфероном/рибавирином, или [ледипасвиром](#)/[софосбувиром](#). Процент СВО был 100% с [софосбувиром](#)/пегилированным интерфероном/рибавирином и ≥95% с [ледипасвиром](#)/[софосбувиром](#).

7.2.3 Обоснование рекомендации

Баланс пользы и вреда

Группа по разработке рекомендаций пришла к выводу, что есть доказательства умеренного качества, что схемы [ПППД](#) превосходят схемы с пегилированным интерфероном. В дополнение к силе доказательства, это рекомендация считалась “сильной”, потому что потенциальные выгоды от более высоких показателей СВО, а также низкие показатели SAEs и прерванных лечений перевешивает потенциальный вред. С точки зрения ценности и предпочтений, схемы [ПППД](#) будут пригодны пациентам именно по этим причинам, а также из-за простоты их использования и сокращения продолжительности лечения. Кроме того, с падением цен на лекарства, [ПППД](#)-терапия станет менее дорогостоящей, чем интерферон-терапия во многих странах. Наконец, применять [ПППД](#)-терапию проще, чем интерферон-терапию, что способствует ее распространению.

Группа по разработке рекомендаций признает, что в определенных случаях сохраняется ограниченная роль пегилированного интерферона и рибавирина там, где в настоящее время ограничена в поддержке [ПППД](#)-терапии. В частности, они применяются в отношении лиц, инфицированных генотипом 3 с компенсированным циррозом печени, у которых, основываясь на результатах клинических исследований, [софосбувир](#)/пегилированный интерферон/рибаваирин дают наибольшие шансы на СВО. Кроме того, по причине отсутствия данных по применению [ПППД](#) среди пациентов с генотипами 5 и 6 инфекции, [софосбувир](#)/пегилированный интерферон/рибаваирин рекомендованы в качестве альтернативной схемы для этих генотипов.

Ценности и предпочтения

Как упоминалось ранее, для пациентов вероятность излечения и отсутствие побочных эффектов являются наиболее важными факторами, касающихся схем лечения, хотя пациенты также ценят такие факторы, как отсутствие инъекций и короткие курсы лечения. Таким образом, ПППД-терапия может быть приемлема для пациентов, поскольку это приводит к более высоким показателям излечения, она короче по продолжительности, проста в применении и приводит к меньшему количеству побочных эффектов.

Финансовые вопросы

Средства, необходимые для ведения ВГС терапии, можно разделить на расходы на систему здравоохранения (например, лаборатории и персонала) и цены на лекарства. Лечение пациентов при помощи ПППД требует меньше затраты системы здравоохранения по сравнению с лечением интерфероном, поскольку длительность лечения короче и необходимых лабораторных испытаний и побочных эффектов меньше.

Что касается цен на лекарства, они постоянно варьируются. Цены на ПППД чрезвычайно высоки в странах с высоким уровнем дохода. Несмотря на это, исследования на экономическую эффективность, проведенные в странах с высоким уровнем дохода, указывают на то, что экономическая эффективность ПППД-терапии, как правило, ниже порога согласия на оплату в этих странах. Несколько исследований на экономическую эффективность были проведены в СНУД. Пациенты в странах с низким доходом могут воспользоваться низкой стоимостью генерических препаратов там, где были подписаны лицензионные соглашения с компаниями, которые производят дженерики. Другие страны ведут переговоры по дифференцированным ценам напрямую с производителями. Из-за этих ценовых соглашений цена на ПППД-терапию является на самом деле ниже, чем на интерферон-терапию в таких странах, как Монголия и Украина (табл. 7.1). Хотя в Бразилии цена ПППД-терапии выше, но если смотреть с точки зрения цена за СВО, разница между интерферон и ПППД-основанными терапиями невелика (Таблица 7.2).

Даже с учетом благоприятных цен на медикаменты, влияние бюджета на лечение всех уже диагностированных пациентов с хронической инфекцией ВГС будут значительным. В таблице 7.3 представлены влияние бюджета в Бразилии, Монголии и Украине. В Бразилии общая стоимость превысит 3 млрд долларов. В Украине эта цифра составляет почти 1,2 миллиарда долларов США и 101 миллион долларов США в Монголии.

7.2.4 Внедрение

Опыт использования ПППД в США, Западной Европе и Египте свидетельствует о целесообразности расширения доступа к лечению ВГС с использованием ПППД. В других похожих примерах, в частности ВИЧ, широкий доступ к терапии во всех учреждениях показал себя осуществимым. Благодаря менее интенсивным требованиям к мониторингу, косвенные расходы на лечение, связанные с лабораторным мониторингом, будут ниже по сравнению с расходами, связанными с пегилированным интерфероном и рибавирином.

ТАБЛИЦА 7.1 Стоимость препарата в расчете на четыре недели ВГС лекарства в Бразилии, Монголии и Украины (2015, \$ США)

Лекарство		Рибавирин (\$)	Пегилированный интерферон (\$)	Софосбувир (\$)	Ледипасвир, Софосбувир (\$)	Даклатасвир (\$)
Страна	Бразилия	26.63	455.18 ^a	2 300.00	3149.00	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)

^a Замечка: схемы лечения, основанные на пегилированном интерфероне, как правило, имеют продолжительность 48 недель по сравнению с 12 или 24 неделями дляПППД схемы.

ТАБЛИЦА 7.2 Ориентировочная стоимость на одного пациента (СРР) и стоимость за СВО (CPSVR) выбранных ПППД схем для Бразилии, Монголии, Украины (2015, \$США)

	Пегил. интерферон/рибавирин		Все ПППД	
	СРР (\$)	CPSVR (\$)	СРР (\$)	CPSVR (\$)
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)

ТАБЛИЦА 7.3 Ориентировочная общая стоимость лечения всех лиц с диагнозом хронической ВГС-инфекции схемой ПППД в Бразилии, Монголии, Украине (2015, \$ США)

	Кол. больных с хронической ВГС инфекцией	Кол. выявленных больных	Кол. полученных СВО	Стоимость лекарств (\$ США)	Прочие расходы (\$ США)	Общая стоимость (\$ 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: Число лиц с хронической ВГС инфекцией на основе ссылки (13), а выявленных на основе ссылки (9).

Так как ПППД терапия является более простой в управлении и требует меньше мониторинга, медицинские кадры меньшей квалификации (например, врачи первичной медико-санитарной помощи и медсестры), могут ее использовать. Это приведет к доступности лечения во многих областях, в том числе для населения вроде ПИН и мигрантов, которые подвергаются высокому риску заражения, но которые испытывают трудности в получении доступа к лечению.

7.2.5 Исследовательские вопросы

1. Требуется больше данных по конкретным группам населения, включая лиц с тяжелой почечной недостаточностью (т. е. рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² и на гемодиализе), лиц, не достигших 18 лет, беременных женщин и коинфицированных ВГВ.
2. Дополнительные данные необходимы для выявления прогностических факторов для выбора лиц, которые могут быть переведены на терапии более короткой длительности.
3. На сегодняшний день имеются лишь ограниченные данные по оценке затратной эффективности в СНУД по использованию ПППД. Эти данные могут оказаться полезными для принятия политиками решений о распределении ресурсов на ПППД.

Перевод выполнен волонтерами сайтов <http://hepatite.site/> и <http://Гепатит.сайт/> (здесь можно заказать лекарства от Гепатита С по низким ценам).

4. Новые данные свидетельствуют о том, что NS5A сопротивление может привести к снижению показателей СВО; однако клиническое значение сопротивления неизвестно.
5. Необходимо больше исследований для того, чтобы способствовать принятию решений после неудачного лечения, и какие препараты второй или третьей линии следует рекомендовать.
6. Региональные реестры в СНУД помогут предоставить отсутствующие данные по “реальным” результатам в этих условиях.
7. Алгоритмы с упрощенными подходами к обследованию, лечению и наблюдению при хронической ВГС-инфекции должны быть оценены для использования при оказании первичной помощи.
8. Необходимы исследования по разработке вакцины для профилактики ВГС-инфекции.
9. Необходимы дополнительные исследования по совместному ведению хронической ВГС-инфекции и активного туберкулеза.

7.3 Снятие рекомендации по лечению с помощью теллапревира или боцепревира

Новая рекомендация

Использование препарата в боцепревивр или теллапревивр-содержащим схемах лечения более не рекомендуется для лечения пациентов с ВГС.

Сильная рекомендация, среднее качество доказательств

7.3.1 Общие сведения

Теллапревивр и боцепревивр были ингибиторами протеазы первого поколения, которые при введении с пегилированным интерфероном/рибавирином лицам, инфицированным ВГС генотипом 1, приводили к повышению процента СВО по сравнению с только пегилированным интерфероном и рибавирином. В результате они были включены в руководящие принципы ВОЗ 2014 по ВГС в качестве предмета обсуждения лечения для генотипа 1 ВГС-инфекции. Однако эти методы приводят к высоким процентам SAEs, включая побочные эффекты, связанные с интерфероном и рибавирином, а также связанные с теллапревивром и боцепревивром. По сравнению с более новыми [ПППД](#), эффективность лечения теллапревивром или боцепревивросодержащими схемами ниже, а побочные эффекты являются более частыми. В частности, пациенты с прогрессирующим заболеванием, например те, у которых количество тромбоцитов <100 000/мм³ и альбумина <35 г/л на исходном уровне (если считать, что значительная часть пациентов лечится на начальных стадиях во многих странах), скорее всего умрут или будут иметь серьезные инфекции или декомпенсации (193). В то время, как эти препараты могут по-прежнему продаваться в некоторых странах, производители решили вывести их из большинства стран с высокими доходами. Кроме того, эти препараты более не рекомендуются ни рекомендациями 2015 EASL, ни ААИБП (194, 195).

7.3.2 Доказательства

Систематический обзор выявил семь учебных групп, которые оценили теллапревир и боцепревир и четыре учебных группы, которые оценили боцепревир с 1 или 4 генотипом ВГС-инфекции. Из сетевого мета-анализа следует, что проценты СВО были ниже для наивных пациентов (76.5%; 95% БДИ 70.2, 82.7%) и леченных пациентов (59.4%; 95% БДИ 50.0%, 68.8%), получавших теллапревир/пегилированный интерферон/рибавирин, по сравнению с пациентами, получавшими комбинации ПППД схем, у которых процент СВО >90% и для наивных, и для леченных пациентов (рис. 7.1 и 7.2). Результаты были такими же для боцепревира/пегилированного интерферона/рибавирина. Разницы риска в СВО между боцепревиrom и теллапревир-содержащими схемами и новыми схемами ПППД были статистически значимыми. Более высокие показатели прерывания лечения (в районе 8.3–13.6%) и SAEs (в районе 7.1–12.2%) наблюдались среди наивных и леченных пациентов, получавших теллапревир и боцепревир-содержащие схемы, чем среди пациентов, получавших только ПППД схемы (в районе 0.0–6.8% для прерванных лечений и в районе 0.9–12.7% для SAEs) (рис. 7.3 до 7.6). Факторы, влияющие на качество доказательств, были косвенность и риск смещения; таким образом, доказательства считаются среднего качества.

7.3.3 Обоснование рекомендации

Баланс пользы и вреда

Баланс пользы и вреда оказывает предпочтение новым ПППД схемам, чем лечению боцепревиrom или теллапревиром, из-за более высоких показателей СВО и более низкого уровня побочных эффектов и прерванного лечения. Продолжительность схемы лечения боцепревиrom и теллапревиром также больше и требует совместного введения интерферона; поэтому она вряд ли подойдет пациентам. Использование новых ПППД, не требующих интерферона, а не продолжение применения теллапревира и боцепревира, будет связано со значительной выгодой и отсутствием какого-либо вреда.

Ценности и предпочтения

Боцепревир и теллапревир-основанные схемы лечения связаны с более высокой частотой побочных эффектов и более низкой эффективностью, чем более новые ПППД терапии. Они обладают более длительным лечением, требуют еженедельных инъекций и более интенсивного лабораторного мониторинга. Поэтому они вряд ли будут приемлемы для пациентов при наличии лучших вариантов (т. е. новых ПППД).

Финансовые вопросы

ПППД связаны с меньшей продолжительностью терапии, меньшей требовательностью к мониторингу и поэтому потребуют меньших затрат, связанных с побочными эффектами по сравнению с лечением боцепревиrom или теллапревир-основанными схемами лечения. Благодаря более короткой продолжительности лечения, а также более низкой цене в некоторых странах, 8-12-недельное лечение новыми ПППД должно быть менее затратно, чем лечение боцепревиrom или теллапревиром-основанными схемами. В долгосрочной перспективе, лечение с помощью новых ПППД с адекватно установленными ценами предусматривает меньшие затраты, чем лечение боцепревиrom или теллапревиром-основанными схемами.

7.3.4 Внедрение

Как отмечалось в разделе 7.2, прекращение применения пегилированного интерферона/рибавирина приведет к уменьшению побочных эффектов, связанных с интерфероном, боцепревиrom и телапревиrom, и будет способствовать распространению ВГС лечения. Чтобы убедиться, что эти лекарства уже не назначают, государственным службам по лекарственным средствам следует рассмотреть возможность отмены телапревира и боцепревира из национальных формуляров и рекомендаций по лечению/стандартов.

7.4 Предпочтительные и альтернативные схемы для людей с хронической инфекцией гепатита С

Новая рекомендация

Для лиц с ВГС-инфекцией генотипа 1 с/без цирроза печени рекомендуется лечение [лединасвиrom/софосбувиrom](#) с/без рибавирина или [даклатасвиrom/софосбувиrom](#) с/без рибавирина.

Альтернативные рекомендуемые схемы лечения для людей с генотипом 1 инфекции с и без цирроза печени - [симепревиr/софосбувиr](#) с/без рибавирина или [омбитасвиr/паритапревиr/ритонавиr/дасабувиr](#) с/без рибавирина.

Сильная рекомендация, среднее качество доказательств

Новая рекомендация

Для лиц с генотипом 2 ВГС-инфекции с и без цирроза печени рекомендуется лечение [софосбувиrom](#)/рибавирином.

Альтернативная схема лечения - [даклатасвиr/софосбувиr](#).

Сильная рекомендация, низкое качество доказательств

Новая рекомендация

Для лиц с генотипом 3 ВГС-инфекции без цирроза рекомендуется лечение [даклатасвиrom/софосбувиrom](#) или [софосбувиrom](#)/рибавирином.

Для лиц с генотипом 3 ВГС-инфекции с циррозом печени рекомендуется лечение [даклатасвиrom/софосбувиrom](#)/рибавирином.

Альтернативная предлагаемая схема для лиц с генотипом 3 ВГС-инфекции с циррозом - [софосбувиr](#) с пегилированным интерфероном/рибавирином.

Сильная рекомендация, низкое качество доказательств

Новая рекомендация

Для лиц с генотипом 4 ВГС-инфекции с и без цирроза печени рекомендуется лечение [лединасвиrom/софосбувиrom](#) с/без рибавирина или [даклатасвиrom/софосбувиrom](#) с/без рибавирина.

Альтернативная рекомендуемая схема для генотипа 4 инфекции с и без цирроза - [симепревиr/софосбувиr](#) с/без рибавирина или [омбитасвиr/паритапревиr/ритонавиr](#) с рибавирином.

Сильная рекомендация, среднее качество доказательств

Новая рекомендация

Для лиц с генотипом 5 или 6-инфекции с и без цирроза печени рекомендуется лечение [ледипасвиром/софосбувиром](#).

Альтернативная схема - софосбувир/пегилированный интерферон/рибавирин.

Условная рекомендация, очень низкое качество доказательств

Схемы с [даклатасвиром](#), [ледипасвиром](#) и [софосбувиром](#) могут быть предписаны для пациентов без цирроза, а также с компенсированным и декомпенсированным циррозом печени.

Схемы с паритапревиром, [симепревиром](#) и пегилированным интерфероном могут быть предписаны лицам без цирроза или с компенсированным циррозом, но не для людей с декомпенсированным циррозом печени, поскольку они могут вызвать отказ печени и смерть. Поэтому при назначении лицам с циррозом печени они должны использоваться только в тех местах, где можно получить специализированную помощь и где могут точно оценить степень цирроза (компенсированная или декомпенсированная).

Таблица 7.4 дает сводку рекомендуемых предпочтительных и альтернативных схем лечения инфекции ВГС для каждого генотипа. Таблицы 7.5 и 7.6 показывают рекомендуемые предпочтительные и альтернативные длительности лечения у пациентов с и без цирроза печени соответственно. Доказательств было недостаточно, чтобы сформулировать рекомендации относительно конкретной длительности лечения. Поэтому в таблицах 7.5 и 7.6 представлены резюме имеющихся рекомендаций по длительности лечения из руководящих принципов ААИБП 2015 и EASL. Там, где рекомендации отличались в этих двух руководящих принципах, была выбрана схема лечения с меньшим количеством вариантов (например, “рибавирин 12 недель”, а не “рибавирин 12 или 24 недели”).

ТАБЛИЦА 7.4 Рекомендуемые предпочтительные и альтернативные схемы лечения с качеством доказательств и силой рекомендаций

	Предпочтительные	Альтернативные	Сила рекомендаций	Качество доказательств
Генотип 1 без цирроза	Даклатасвир/софосбувир или ледипасвир/софосбувир	Симепревир/софосбувир или омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дасабувир ± рибавирин	Сильная	Среднее
Генотип 1 с циррозом	Даклатасвир/софосбувир ± рибавирин или ледипасвир/софосбувир ± рибавирин	Симепревир/софосбувир ± рибавирин или омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дасабувир ± рибавирин		
Генотип 2 с без цирроза	Софосбувир/рибавирин	Даклатасвир/софосбувир	Сильная	Низкое
Генотип 3 без цирроза	Даклатасвир/софосбувир или софосбувир/рибавирин		Сильная	Низкое
Генотип 3 с циррозом	Даклатасвир/софосбувир / рибавирин	Софосбувир /пегилированный интерферон/рибавирин		
Генотип 4 без цирроза	Даклатасвир/софосбувир или ледипасвир/софосбувир	Симепревир/софосбувир или омбитасвир/ паритапревир/ритонавир /рибавирин	Сильная	Среднее
Генотип 4 с циррозом	Даклатасвир/софосбувир ± рибавирин или ледипасвир/софосбувир ± рибавирин	Симепревир/софосбувир ± рибавирин или омбитасвир/паритапревир/ритонавир /рибавирин		
Генотип 5 и 6 с и без цирроза	Ледипасвир/софосбувир	Софосбувир /пегилированный интерферон/рибавирин	Условная	Оч. низкое

ТАБЛИЦА 7.5 Резюме рекомендуемых предпочтительных схем с длительностью лечения *

Пациенты без цирроза

	Даклатасвир/софосбувир	Ледипасвир/софосбувир	Софосбувир/Рибавирин
Генотип 1	12 недель	12 недель ^a	
Генотип 2			12 недель
Генотип 3	12 недель		24 недель
Генотип 4	12 недель	12 недель	
Генотип 5		12 недель	
Генотип 6		12 недель	

Пациенты с циррозом

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

* Продолжительность лечения адаптирована из руководства AASLD и EASL от 2015 года.

^a Продолжительность лечения может быть сокращена до 8 недель у лиц, ранее не получавших лечение, без цирроза, если исходный уровень РНК ВГС ниже 6 миллионов (6,8 log) МЕ/мл. Продолжительность лечения следует сокращать с осторожностью.^b Если количество тромбоцитов <75 x 10³/мкл, применяется терапия 24 недели с рибавирином.

ТАБЛИЦА 7.6 Резюме рекомендуемых альтернативных схем с длительностью лечения *

Пациенты без цирроза

	Симепревил/софосбувир	Даклатасвир/софосбувир	Омбитасвир/паритапревил/ритонавир/дасабувир	Омбитасвир/паритапревил/ритонавир/рибавирин	Софосбувир/негелированный интерферон/рибавирин
Генотип 1	12 недель ^a		12 недель ^b		
Генотип 2		12 недель			
Генотип 3					
Генотип 4	12 недель			12 недель	
Генотип 5					12 недель
Генотип 6					12 недель

* Продолжительность лечения адаптирована из руководства AASLD и EASL от 2015 года.

^a Если пациент, инфицированный генотипом 1а, имеет мутацию Q80K, схему [симепревил/софосбувир](#) выбирать не следует. ^b Пациентов с генотипом 1а следует лечить схемой омбитасвир/паритапревил/ритонавир/дасабувир и рибавирин; пациентов с генотипом 1b следует лечить схемой омбитасвир/паритапревил/ритонавир/дасабувир.

Пациенты с циррозом

Может назначаться больным с компенсированным и декомпенсированным циррозом

Эти схемы следует назначать только пациентам с компенсированным циррозом, т.к. у пациентов с декомпенсированным циррозом они могут вызвать печеночную недостаточность и смерть. Эти схемы следует использовать только при наличии специализированной медицинской помощи и достоверной оценки степени цирроза (компенсированный или декомпенсированный).

	Даклатасвир/софосбувир	Симепревилр/Софосбувир	Симепревилр/софосбувир/рибавирин	Омбитасвир/паритапревилр/ритонавир/дасабувир	Ombitasvir/паритапревилр/ритонавир/рибавирин	Софосбувир/пегилированный интерферон/рибавирин
Генотип 1		24 недель ^a	12 недель ^a	24 недель ^b		
Генотип 2	12 недель					
Генотип 3						12 недель
Генотип 4		24 недели	12 недель ^a		24 недели	
Генотип 5						12 недель
Генотип 6						12 недель

* Продолжительность лечения адаптирована из руководства AASLD и EASL от 2015 года...

^a Если пациент, инфицированный генотипом 1a, имеет мутацию Q80K, схему [симепревилр/софосбувир](#) выбирать не следует.

^b Пациентов с генотипом 1a следует лечить схемой омбитасвир/паритапревилр/ритонавир/дасабувир и рибавирин 24 недели, пациентов с генотипом 1b следует лечить схемой омбитасвир/паритапревилр/ритонавир/дасабувир и рибавирин 12 недель..

7.4.1 Общие сведения

С тех пор, как вышли первые Руководящие принципы ВОЗ по лечению гепатита С в 2014 году несколько новых схем [ПППД](#) получили одобрение регулирующих органов. Эти схемы были изучены в разных сочетаниях и на разных группах пациентов (т. е. в зависимости от генотипа, опыта лечения, наличия/отсутствия цирроза и коинфекции). В результате для разных групп пациентов указаны разные схемы лечения. Это изобилие схем приводит к путанице среди работников здравоохранения, какое лечение следует назначать для какого пациента. С переходом на полностью [ПППД](#) схемы лечения Группа по разработке рекомендаций посчитала важным, чтобы в руководящих указаниях были рекомендации, какие схемы были бы предпочтительными для различных генотипов и групп пациентов.

7.4.2 Доказательства

Генотипы 1 и 4

Многочисленные исследования оценивали эффективность [ПППД](#) схем среди наивных и леченных пациентов с генотипами 1 и 4 инфекции (рис. с 7.1 по 7.6; веб-приложение 2, 2016). Из них [даклатасвир/софосбувир](#), омбитасвир/паритапревилр/ритонавир + дасабувир, [ледипасвир/софосбувир](#) и [симепревилр/софосбувир](#) показали проценты СВО >96% в лечении наивных пациентов с генотипом 1 инфекции. Процент СВО 46,9% был получен при использовании пегилированного интерферона/рибавирина, 77,3% с офосбувиомр/рибавирином, 80,5% с симепревилром/пегилированным интерфероном/рибавирином и 83,1% с асунапревилром/[даклатасвиром](#).

Результаты были схожими среди леченных пациентов, где БДИ для [ПППД](#) схем дублируют друг друга, и таким образом были статистически неразличимы. Результаты также были похожи по показателям прерванного лечения и SAEs, где все [ПППД](#) схемы были сопоставимы результатами друг с другом.

Группа по разработке рекомендаций рекомендовала конкретные предпочтительные схемы из похожих друг на друга на основе их безопасности и эффективности, приемлемости для пациентов, сложности, необходимости в определении субгенотипа, и, вероятно, важным ВЛС. Исходя из этих критериев, [даклатасвир/софосбувир](#) и [ледипасвир/софосбувир](#) оказались более предпочтительными схемами.

Для лиц без цирроза [симепревив/софосбувир](#) и омбитасвир/паритапревив/ритонавир + дасабувир были указаны в качестве альтернативных вариантов из-за необходимости Q80K тестирования до начала [симепревив](#)-терапии, а для омбитасвира/ паритапревира/ритонавира необходимости удвоенной ежедневной дозы и частоты ВЛС. Также, омбитасвир/паритапревив/ритонавир + дасабувир мог бы привести резистентности ВИЧ к АРВ, если бы применялся на больных с недиагностированной ВИЧ-инфекцией, которым мог быть непреднамеренно прописан один перепарат лечения ВИЧ (например, ритонавир).

Ингибиторы протеазы [симепревив](#) и паритапревив, а также пегилированный интерферон представляют дополнительный интерес. Когда их назначают больным с декомпенсированным циррозом, они могут ускорить печеночную недостаточность и привести к смерти. По этой причине, в соответствии с FDA и ЕАЛС, эти препараты могут быть использованы на лицах с компенсированным циррозом печени (чайлд–пью класс А), но противопоказаны для лиц с декомпенсированным циррозом печени (чайлд–пью класс В и С). Поэтому они должны использоваться только в тех местах, где можно получить специализированную помощь и может быть точно определена степень цирроза (компенсированная или декомпенсированная).

Генотип 2

В систематическом обзоре 17 исследований оценили результаты лечения среди наивных и леченных пациентов с генотипом 2. Схемы [ПППД](#), которые были оценены, включали в себя [софосбувир](#)/рибавирин и [даклатасвир/софосбувир](#) ± рибавирин. Из-за скудости данных не был возможен сетевой мета-анализ; таким образом, сравнение основывается на прямых сводных процентах СВО (веб-приложение 2, 2016). Сводный процент СВО для лечения наивных пациентов, получавших [софосбувир](#)/рибавирин, составляет 94,5% (95% ДИ 91,9%, 96,6%), а для пегилированного интерферона/рибавирина он составил 78,3% (95% ДИ 68,6%, 86,7%). Сводный процент СВО для леченных пациентов, получавших [софосбувир](#)/рибавирин, для 12 недель составил 91,0% (95% ДИ 85,7%, 95,1%), а для 24 недель 88,0% (95% ДИ 74,7%, 96,8%). Всего был 21 пацент в трех учебных группах, получавших [даклатасвир/софосбувир](#) (19 наивных и 2 леченных), все из которых получили СВО (196, 197). Еще одно дополнительное исследование предоставило данные о [даклатасвире/софосбувире](#)/рибавирине среди пяти пациентов, и леченных, и наивных. Из них 80% (95% ДИ 28,4%, 99,5%) получили СВО. Процент прерванных лечений из-за побочных эффектов был ≤0,05%, процент SAEs был ≤0,03%, а смертность была нулевой, как среди наивных, так и среди леченных пациентов с генотипом 2.

Генотип 3

Двадцать одна учебная группа оценила разные [ПППД](#) схемы среди пациентов с генотипом 3. Несмотря на разные длительности лечения, среди наивных пациентов сводные проценты СВО были сопоставимы: для пациентов, получавших [софосбувир](#)/рибавирин, - 92.2% (95% ДИ 88.1%, 95.5%), [софосбувир](#)/пегилированный интерферон/рибавирин 93.3% (95% ДИ 83.4%, 99.0%), или [даклатасвир/софосбувир](#) в течении 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). Сводный процент СВО для [даклатасвира/софосбувира](#)/рибавирина среди леченных пациентов составил 91.5% (95% ДИ 85.6%, 97.4%) для продолжительностей лечения 12 недель и 16 недель. У лиц с циррозом печени на сегодняшний день данные клинических испытаний демонстрируют ограниченную поддержку схем, состоящих только из [ПППД](#). [Даклатасвир/софосбувир](#) в течение 12 недель без рибавирина приводит к проценту СВО в размере 62,2% (95% ДИ 46.6%, 77.8%), [софосбувир](#)/рибавирин в течение 24 недель – к проценту СВО 77,7% (95% ДИ 69.9%, 85.5%) у лиц с циррозом печени (198, 199). Прерванные лечения были самыми высокими (10.4%) среди наивных пациентов, которые принимали пегилированный интерферон/рибавирин в течение 24 недель, среди леченых лиц, принимавших [софосбувир](#)/рибавирин в течение 24 недель, процент составил 5,0%. Процент прерванных лечений по [ПППД](#) схемам был $\leq 0.03\%$. Процент SAEs был $\leq 0.04\%$ у наивных пациентов, но еще выше он был у леченных пациентов, 0.01–9.4%. Смертность была нулевой во всех учебных группах.

Генотипы 5 и 6

Четыре группы из 77 пациентов оценили эффективность лечения среди пациентов, инфицированных ВГС генотипами 5 и 6. В первом исследовании оценивали [софосбувир](#)/пегилированный интерферон/рибавирин на пяти наивных пациентах с генотипом 6, все получили СВО (200). Вторая группа оценивала [софосбувир](#)/пегилированный интерферон/рибавирин на пяти наивных пациентах с генотипом 6 и на одном наивном пациенте генотипа 5, все получили СВО (201). Одно исследование приводит данные по 21 наивному и 20 леченным пациентам с генотипом 5, в то время как другое исследование оценило 25 наивных и леченных пациента, инфицированных генотипом 6, которые принимали 12 недель [ледипасвир/софосбувир](#). СВО в обоих исследованиях был $\geq 95\%$ (202, 203). Результаты у пациентов, инфицированных генотипами 5 и 6, похоже, совпадают с результатами для пациентов с генотипами 1 и 4 (хотя нет никаких данных, оценивающих использование омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир). В целом, ограниченные данные клинических исследований, поддерживающие использование [ледипасвира/софосбувира](#) для пациентов, инфицированных генотипами 5 и 6, показывают похожие результаты данными для пациентов, инфицированных генотипами 1 и 4, что дает основание для их использования в качестве терапии первой линии. Однако, учитывая скудность данных, Группа по разработке рекомендаций предлагает использовать [софосбувир](#)/пегилированный интерферон/рибавирин в качестве альтернативной схемы лечения. В ситуациях, когда рекомендованные препараты первой линии пока не доступны, может допускаться использование [софосбувира](#)/рибавирина софосбувира или/пегилированного интерферона/рибавирина в период перехода на более оптимальные схемы лечения.

7.4.3 Обоснование рекомендации

Баланс пользы и вреда

Предпочтительные схемы лечения были выбраны на основании доказательств более высоких показателей излечиваемости, снижения процента побочных эффектов, и простоты использования по сравнению с другими схемами. За исключением пациентов с циррозом печени, инфицированных генотипами 3, 5 и 6, Группа по разработке рекомендаций смогла определить предпочтительные или альтернативные схемы лечения без использования пегилированного интерферона и рибавирина. Эти два лекарства обладают гораздо более высокой токсичностью, чем [ПППД](#); таким образом, преимущества использования выбранных схем перевешивают вред, благодаря чему устанавливается сильная рекомендация для большинства из выбранных схем, в том числе для генотипов 2 и 3, где сила доказательства была признана низкой. Группа по разработке рекомендаций отметила, что сильная рекомендация является обоснованной, поскольку преимущества рекомендуемых [ПППД](#) схем лечения значительно перевешивают вред, и потому что пациенты, скорее всего, предпочтут [ПППД](#) схемы, а еще потому, что новые схемы стоят дешевле, чем схемы, основанные на интерфероне, во многих странах.

Ценности и предпочтения

Выбранные схемы лечения, скорее всего, будут подходить пациентам из-за их высокой эффективности, безопасности и простоты использования. Все предпочтительные схемы пероральные, имеют относительно короткий срок и принимаются раз в день.

Финансовые вопросы

Группа по разработке рекомендаций признает, что на момент написания этих рекомендаций существуют значительные межстрановые различия в цене и доступности этих схем. Среди рекомендованных схем лечения [даклатасвир/софосбувир](#) и [ледипасвир/софосбувир](#) входят в предпочтительные или альтернативные схемы лечения для всех генотипов, за исключением пациентов с генотипом 3 и циррозом печени. Лекарства для этих двух схем включены в добровольные лицензионные соглашения, подписанные между компаниями-оригинаторами и дженериками. [Даклатасвир/софосбувир](#) и [ледипасвир/софосбувир](#) уже доступны в качестве дженериков в некоторых странах. Внедрение дженериков приводит к снижению цен; цена за 12-недельный курс [софосбувира](#), как сообщается, менее чем 500\$ на пациента в Индии (204). Широкомасштабное применение лечения ВГС будет способствовать стремительному снижению цен на [ПППД](#).

7.4.4 Внедрение

Идеальная ситуация в отношении выбора схемы была бы появлением одной схемы для всех генотипов и для всех пациентов, независимо от степени цирроза и предыдущего опыта лечения. Рекомендуемые схемы лечения в этом руководящем принципе представляют собой значительный шаг в этом направлении.

Кроме того, некоторые выбранные предпочтительные схемы обеспечивают врачей-клиницистов возможностью назначения схем лечения без интерферона и рибавирина для всех больных (кроме больных со 2 генотипом или одновременно циррозом и генотипом 3). Это упрощает внедрение, уменьшая требования на тестирование генотипа (в странах, где доминирует один генотип), а также снижает риск прерванного лечения из-за побочных эффектов.

Группа по разработке рекомендаций признает, что, несмотря на эти достижения, выполнение рекомендаций не может быть немедленным. Помимо высокой цены, эти препараты пока не получили одобрения регулирующих органов во многих странах. Врачи во многих странах не знают о наличии этих лекарств. Остается надеяться, что эти рекомендации предоставят директивным органам основы для внедрения терапии с потенциалом для широкомасштабного лечения за счет высокой эффективности и меньшей необходимостью медицинского обследования и вмешательств до, во время и после лечения.

7.4.5 Исследовательские вопросы

1. Необходимо больше клинических исследований и наблюдательных данных для результатов лечения [ПППД](#) у пациентов, инфицированных генотипами 2, 3, 5 и 6, в целях обеспечения более надежного управления.
2. Вспомогательные данные схем лечения, основанных только на [ПППД](#), ограничены у пациентов, инфицированных генотипом 3, особенно у лиц с циррозом печени. Необходимы дополнительные сведения о текущих схемах, особенно 12-недельной схеме [даклатасвир/софосбувир/рибавирин](#), а также необходимы более новые [ПППД](#) второго поколения, чтобы решить проблему востребованности.

7.5 Лечение пегилированным интерфероном и рибавирином

Действующие рекомендации от 2014 года

Для лечения хронической инфекции ВГС рекомендуется пегилированный интерферон в сочетании с рибавирином, а не стандартный неpegилированный интерферон с рибавирином.

Сильная рекомендация, умеренное качество доказательств

Замечка: В местах, где доступ к лечению ВГС-инфекции ограничен, в первую очередь внимание следует уделять пациентам с выраженным фиброзом и циррозом печени (METAVIR стадии F3 и F4).

7.5.1 Общие сведения

Хотя лечение инфекции ВГС отходит от использования интерферона, пока это остается единственным рекомендуемым лекарством для детей и подростков, а также в качестве альтернативной схемы для определенных генотипов. Когда схемы лечения включают в себя интерферон, пегилированная лекарственная форма является принятым стандартом лечения в странах с высоким уровнем дохода, поскольку она имеет более длительный период полувыведения, в результате чего уменьшается необходимость в частых инъекциях и приводит к повышению процента СВО, в отличие от стандартного интерферона. Несмотря на это, стандартный интерферон продолжает использоваться в некоторых СНУД, потому что он гораздо дешевле, чем пегилированный интерферон.

Группа по разработке рекомендаций 2014 посчитала важным анализировать доказательства и предоставить четкие рекомендации, какая форма интерферона является более предпочтительной.

7.5.2 Доказательства

Был проведен систематический обзор для оценки эффективности пегилированного интерферона/рибавирина против обычного интерферона/рибавирина у наивных взрослых и детей с хронической ВГС-инфекцией. Результаты включали в себя СВО, декомпенсированные заболевания печени, ГЦК, смертность от всех причин, побочные эффекты и качество жизни (веб-приложение 3, 2014).

Двадцать пять статей были включены в анализ, и доказательство по результатам СВО из этих исследований было признано высоким, благодаря точности и согласованности результатов, и низким риском смещения. Имеющиеся доказательства свидетельствуют, что применение пегилированного интерферона/рибавирина более эффективно для достижения СВО у лиц с хронической ВГС по сравнению со стандартным интерфероном/рибавирином (0.81 RR; 95% ДИ 0,76, 0.86). Ожидаемый абсолютный эффект показывает, что 661 из 1000 лиц, получивших стандартный интерферон, не смогли бы получить СВО (процент СВО 33,9%), а из лиц, принимавших пегилированный интерферон, не смогли бы получить СВО 535 из 1000 (процент СВО 46,5%). Повышенная эффективность применения препарата пегилированного интерферона наблюдалась при инфицировании генотипом 1 и не-генотипом 1 у пациентов с и без цирроза, и среди наивных и леченных индивидуумов.

В результате исследований были выявлены различия в показателях прерванных лечений из-за побочных эффектов при сравнении пегилированного интерферона и стандартного интерферона. Данные по побочным эффектам были оценены как умеренного качества и не выявили существенной разницы в процентах прекращения обследования из-за побочных эффектов среди пациентов, принимающих пегилированный интерферон против стандартного интерферона. Ограниченные данные были доступны по некоторым результатам, в том числе смертности из-за болезней печени, декомпенсации функции печени и ГЦК. По имеющимся данным, при использовании пегилированного интерферона на 14 пациентов меньше (из 1000) получили ГЦК (базовый уровень 21 на 1000), на 3 пациента меньше печеночную декомпенсацию (из 17 на 1000) и на 5 пациентов меньше смертность из-за болезней печени (из 15 на 1000). Еще один пациент на 1000 прекратил лечение в связи с побочными эффектами (из 118 на 1000).

Три исследования были проведены на лицах с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС (205–207). Исследования ACTG 5071, RIBAVIC и APRICOT сравнили стандартный интерферон и рибавирин с пегилированный интерфероном и рибавирином. В исследовании APRICOT СВО показатель был значительно выше у тех, кто получил пегилированный интерферон и рибавирин, чем у тех, кто получил стандартный интерферон и рибавирин, и достиг 62% при генотипе 2 или 3 инфекции, но только 29% при генотипе 1. В исследовании RIBAVIC процент СВО был выше в группах пегилированного интерферона и рибавирина (27% против 20%), но ниже, чем у APRICOT; это, скорее всего, было связано с очень высоким процентом прерванного лечения (42%).

В исследовании ACTG 5071, в общем, СВО для генотипов 1 и не-1 были, соответственно, 27% и 12%. Проценты прекращения лечения были также выше в группе стандартного интерферона.

7.5.3 Обоснование рекомендации

Баланс пользы и вреда

Группа по разработке рекомендаций 2014 пришла к выводу, что есть доказательства высокого качества того, что пегилированный интерферон и рибавирин более эффективны, чем стандартный интерферон и рибавирин. Кроме того, не было разницы в процентах побочных эффектов или долгосрочных результатах. Поэтому Группа по разработке рекомендаций 2014 посчитала, что преимущества пегилированного интерферона в сравнении с стандартным интерфероном явно перевешивает риски.

Ценности и предпочтения

Рассматривался вариант, что они могут быть более приемлемы для пациентов, так как пегилированный интерферон более легок в применении. Он требует менее частых инъекций, чем стандартный интерферон, и связан с значительно большими шансами на СВО без увеличения побочных эффектов.

Финансовые вопросы

Причина в том, что стандартный интерферон продолжает использоваться в некоторых странах кроется в том, что он дешевле, чем пегилированный интерферон. Основным препятствием для более широкого распространения пегилированного интерферона является его высокая стоимость. Пегилированный интерферон производится ограниченным числом компаний, а стоимость 48-недельного лечения пегилированным интерфероном и рибавирином варьируется в пределах 2000\$ США в Египте и 28 000\$ США во Вьетнаме. Моделирование показало, что лечение пациентов с компенсированным циррозом является экономически эффективным в данном контексте (190). Целесообразность, скорее всего, существенно варьируется в различных клинических ситуациях. Лечение требует клинической инфраструктуры для последующего развития и мониторинга терапии, но все-таки было успешно внедрено в нескольких СНУД. В частности, в Египте уже доступно лечение большого количества пациентов.

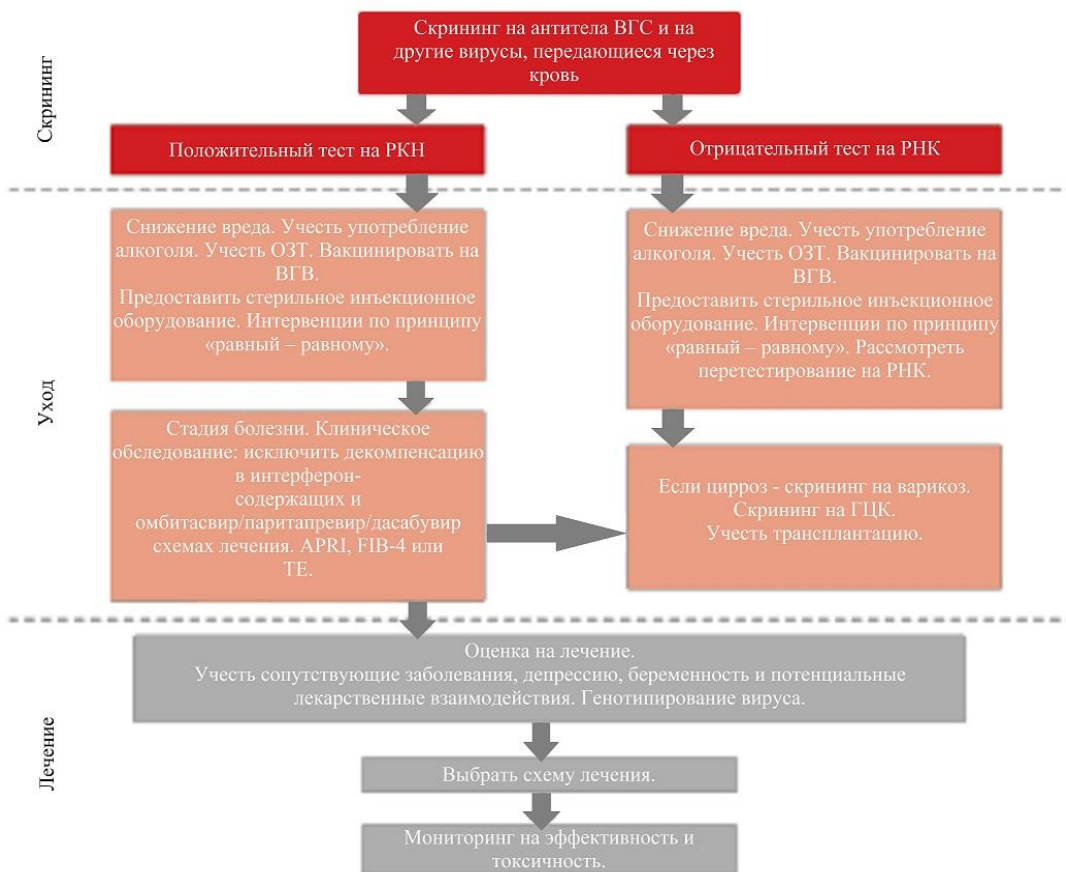
7.5.4 Внедрение

Рекомендуемая продолжительность лечения варьируется, в зависимости от комбинации [ПППД](#), генотипа, стадии заболевания, коинфекции с ВИЧ и первоначального ответа на лечение. Кроме того, пегилированный интерферон рекомендуется только для детей старше 2 лет.

8. КЛИНИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ

Клинические соображения важны для ведения лиц с хронической инфекцией ВГС. Они будут влиять на выбор конкретной схемы лечения пациентов и как пациент будет проверяться на побочные эффекты. Из-за сложности рассматриваемых вопросов, Группа по разработке рекомендаций 2014 формально не оценивала такого рода соображения. Вместо этого были рассмотрены и оценены действующие рекомендации, руководящие указания и инструкции. Они представлены здесь, чтобы помочь политикам и врачам-клиницистам в выявлении факторов, которые могут повлиять на выбор лечения. Их следует рассматривать в сочетании с рекомендуемыми схемами лечения, описанными в главе 7, и рекомендациями для конкретных групп населения, рассмотренными в главе 9. Типичный курс лечения пациента показан на рис. 8.1.

РИСУНОК 8.1 Курс лечения пациента



APRI: индекс отношения АСТ к количеству тромбоцитов; HBV: вирус гепатита В; HCC: гепатоцеллюлярная карцинома; HCV: вирус гепатита С; OST: опиоидная заместительная терапия; TE: переходная эластография

8.1 Клиническая характеристика пациентов до начала лечения

Оценка риска побочных эффектов перед началом лечения должна быть основана на клинических данных пациента, сопутствующих препаратах, а также знания назначаемых схем лечения. Потенциал ВЛС следует оценивать перед началом лечения и ухода, и должна быть выбрана схема лечения, имеющая низкий риск ВЛС. Стандартные лабораторные тесты, которые оцениваются до начала лечения, включают в себя общий анализ крови (ОАК), международное нормализованное отношение (МНО), почечные и печеночные пробы: АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин и щелочная фосфатаза. У пациентов, получающих лечение интерфероном, тесты на функцию щитовидной железы и офтальмоскопию также следует производить до начала лечения.

8.1.1 Тестирование на генотип

В большинстве стран наблюдается сочетание генотипов ВГС среди лиц с хронической инфекцией ВГС (см. рис. 2.1). В руководящих принципах 2016 содержатся рекомендации о предпочтительных и альтернативных [ПППД](#) схемы лечения в зависимости от генотипа ВГС. Поэтому знание генотипа пациента является важным для определения наиболее подходящей схемы лечения. Генотипирование обычно проводят после секвенирования участков 5'UTR (нетранслируемая область) или участков NS5B генома ВГС. Однако определение генотипа стоит дорого и доступно не во всех случаях. Там, где информация о генотипе недоступна, могут потребоваться прагматичные решения, с учетом распространенных генотипов, циркулирующих среди пострадавшего населения. Правда, этот совет можно проводить только в таких странах, как Египет или Монголия, где почти все лица инфицированы одним генотипом.

Тестирование на мутацию Q80K

Снижение эффективности лечения [симепревирином](#) возникает у лиц с генотипом 1А ВГС-инфекции с NS3 Q80K полиморфизмом. Поэтому пациентов необходимо обследовать на наличие этого полиморфизма до прописывания [симепревира](#) и рассмотреть возможность альтернативной терапии, если он будет обнаружен. Этот тест стоит дорого и не получил широкого распространения в СНУД.

Анализ на IL28B

Анализ на IL28B является полезным в прогнозировании ответа на терапию интерфероном. Благоприятные генотипы включают генотип CC rs12979860, TT rs8099917 и AA rs12980275 (208, 209). Однако, этот тест не помогает в прогнозировании ответа на терапию [ПППД](#), и таким образом, больше не является частью оценки до начала лечения.

8.1.2 Противопоказания к лечению

Существует много противопоказаний для схем лечения с интерфероном и рибавирином, в том числе депрессия, декомпенсированный цирроз печени и сопутствующие заболевания. Однако, [ПППД](#) терапия имеет гораздо меньше противопоказаний, а потому может быть использована более широким кругом лиц. Таблицы 8.1–8.3 показывают эти противопоказания, основанные на инструкциях и руководящих принципах 2015 AASLD и EASL (194, 195).

Некоторые из [ПППД](#) могут применяться лицами с декомпенсированным циррозом. Однако, это условие остается противопоказанием для применения [симепревира](#) в сочетании с омбитасвиром/паритапревиром/дасабувиром/ритонавиром или омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром, а также пегилированным интерфероном и рибавирином. Беременным женщинам не следует принимать рибавирин, так как он вызывает пороки развития плода. Из-за этого риска, сексуально активным женщинам детородного возраста и их партнерам-мужчинам рекомендуется использовать двойную контрацепцию (включая презервативы со спермицидом) во время и в течение шести месяцев после терапии. У многих лиц, получавших интерферон, разовьется депрессия; интерферон-содержащая схема лечения противопоказана лицам с неконтролируемой депрессией, психозом или эпилепсией. Имеются сведения о самоубийствах среди лиц, получавших лечение интерфероном, и поэтому необходим тщательный отбор пациентов среди лиц, страдающих депрессией.

ТАБЛИЦА 8.1 Лечение противовирусными препаратами прямого действия: противопоказания/предупреждения

Лекарство	Противопоказания/предупреждения
Ледипасвир/софосбувир	<ul style="list-style-type: none"> • Совместное применение с амиодароном • Индукторы P-gp • Почечная недостаточность (eGFR <30 мл/мин/1,73 м²)
Даклатасвир	<ul style="list-style-type: none"> • Препараты, индуцирующие или ингибирующие CYP3A
Софосбувир	<ul style="list-style-type: none"> • Совместное применение с амиодароном (caution also with beta-blockers) • Почечная недостаточность (eGFR <30 мл/мин/1,73 м²)
Омбитасвир/дасабувир/ паритапревир/ ритонавир или омбитасвир/дасабувир/ ритонавир	<ul style="list-style-type: none"> • Цирроз по Чайлд-Пью класса В и С • Препараты, индуцирующие или ингибирующие CYP3A или CYP2C8 • Гиперчувствительность к любому компоненту, в том числе ритонавиру • Отсутствие лечения ВИЧ-1 инфекции, так как ритонавир может привести к резистентности к антиретровирусным препаратам
Симепревир	<ul style="list-style-type: none"> • Цирроз по Чайлд-Пью класса В и С • Взаимодействие с CYP3A

Источник: Основаны на инструкциях и руководящих принципах 2015 ААИБП и EASL (194, 195).
eGFR: расчетная скорость клубочковой фильтрации; gp: гликопротеин

ТАБЛИЦА 8.2 Противопоказания к терапии с рибавирином

Абсолютные противопоказания
<ul style="list-style-type: none"> • Беременность или нежелание использовать средства контрацепции • Кормящие женщины • Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, включая тяжелые инфекции • Плохо контролируемая сердечная недостаточность • Хроническая обструктивная болезнь легких • Бывшая ранее гиперчувствительность к рибавирину • Совместное использование с дидазиномом
Относительные противопоказания
<ul style="list-style-type: none"> • Аномальные гематологические показатели: <ul style="list-style-type: none"> - Hb <10 g/dL - Число нейтрофилов <1.5x10⁹/L - Число тромбоцитов <90x10⁹/L • Креатинин сыворотки >1.5 mg/dL • Гемоглобинопатия (серповидно-клеточная болезнь или талассемия) • Значительная ишемическая болезнь сердца

Источник: Основаны на инструкциях и руководящих принципах 2015 ААИБП и EASL (194, 195).

ТАБЛИЦА 8.3 Противопоказания к применению пегилированного интерферона

Абсолютные противопоказания

- Неконтролируемая депрессия или психоз
- Неконтролируемая эпилепсия
- Неконтролируемое аутоиммунное заболевание
- Декомпенсированный цирроз
- Беременность или нежелание использовать средства контрацепции
- Кормящие женщины
- Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, включая тяжелые инфекции
- Плохо контролируемая гипертония
- Плохо контролируемая сердечная недостаточность
- Плохо контролируемый диабет
- Трансплантация паренхиматозных органов (кроме трансплантации печени)
- Хроническая обструктивная болезнь легких
- Возраст менее 2 лет
- Бывшая ранее гиперчувствительность к рибавирину
- Совместное использование с дидазином

Относительные противопоказания

- Аномальные гематологические показатели:
 - $Hb < 10 \text{ g/dL}$
 - Число нейтрофилов $< 1.5 \times 10^9 / L$
 - Число тромбоцитов $< 90 \times 10^9 / L$
- Креатинин сыворотки $> 1.5 \text{ mg/dL}$
- Гемоглинопатия (серповидно-клеточная болезнь или талассемия)
- Значительная ишемическая болезнь сердца
- Нелеченные заболевания щитовидной железы
- Офтальмологические заболевания
- Колит
- Панкреатит

Источник: Основаны на инструкциях и руководящих принципах 2015 ААИБП и EASL (194, 195).

8.2 Мониторинг побочных эффектов

Руководство по мониторингу побочных эффектов к лечению ВГС во многом опирается на опыт лечения интерфероном и рибавирином. Технический отчет по мониторингу в ходе лечения проводился как часть процесса разработки руководящих принципов в 2014 году (веб-приложение № 5, 2014). Новая безинтерфероновая схема лечения гораздо легче переносится больными, так как она обладают меньшим числом побочных реакций и, следовательно, меньшей необходимостью скорейшего прекращения терапии. Таким образом, частота планового лабораторного мониторинга может быть уменьшена, однако, остается необходимость лабораторного мониторинга у пациентов с циррозом печени, лиц с серьезными сопутствующими заболеваниями и пациентов, проходивших лечение рибавирином. Хотя этот подход все еще в процессе оценки, пока не получены необходимые данные, позволившие бы дать абсолютную рекомендацию. Резюме основы мониторингового графика для лечения пациентов, основанного на заключении экспертов, приведено в таблице 8.4. Если показатели крови становятся ненормальными по терапии, могут потребоваться повышенный мониторинг и корректировка дозы.

Клиническая оценка, основанная на клинических данных пациента, таких как наличие ВИЧ, цирроз печени или почечная недостаточность, вероятное ВЛС и клиническое благополучие во время лечения, может потребовать более частого мониторинга, чем график, показанный в табл. 8.4. Непрямая гипербилирубинемия может возникнуть у пациентов, принимающих схемы лечения, содержащие ингибиторы протеазы ([симепревив](#), паритапревив и асунапревив), особенно в сочетании с рибавирином. Обычно это временное и уменьшается с продолжением лечения.

ТАБЛИЦА 8.4 Основа для частоты мониторинга пациентов, проходящих курс терапии ВГС в зависимости от типа терапии

Время	Только DAA			DAA + рибавириин			DAA + пегилированный интерферон + рибавириин			ВГС РНК
	ФВС, функции почек, печени	Приверженность побоч. эффекты	ВГС РНК	ФВС, функции почек, печени	Приверженность побоч. эффекты	ВГС РНК	ФВС, креатинин, ALT	Функция щитовидки	Приверженность побоч. эффекты	
Базовый	X		X	X		X	X	X		X
Неделя 1				X	X		X		X	
Неделя 2				X	X		X		X	
Неделя 4	X	X		X	X		X		X	
Неделя 8				X	X		X		X	
Неделя 12				X	X		X	X	X	
Неделя 12 после конца лечения			X	X		X	X	X		X
Неделя 24 после конца лечения										X

ALT: аланинаминотрансфераза; DAA: противовирусные препараты прямого действия; ФВС: общий анализ крови

8.2.1 Схемы лечения, содержащие [ПППД](#)

Появляются новые [ПППД](#) схемы, хорошо усваиваемые пациентами как клинических исследований, так и “реальными” наблюдательными исследованиями. Определенные схемы лечения показали себя более безопасными для использования на пациентах с декомпенсированным циррозом печени и тем, кто подвергся трансплантации печени. Впрочем, необходим тщательный мониторинг этих пациентов, и рекомендуется, чтобы такие схемы осуществлялись только в подразделениях с большим опытом по ведению таких пациентов и лечению осложнений, если они возникают.

[Даклатасвир](#)

Обычные побочные реакции, связанные с этим препаратом, такие как усталость, головная боль и тошнота, наблюдались в исследованиях, которые либо использовали препарат в комбинации с [софосбувиром](#) с или без рибавирина (197), либо с интерфероном и рибавирином (210).

Омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир

В этой схеме SAEs случались в <2.5% случаев, а показатель прекращения лечения был у <2% пациентов трех клинических исследований. Зуд был самым распространенным побочным эффектом, относящимся к данной схеме; однако пациенты также испытывали усталость, тошноту и бессонницу в схемах с совместным применением рибавирина.

Бессимптомные повышения активности АЛТ в сыворотке крови без увеличения билирубина были отмечены в течение первых четырех недель лечения, но они разрешились без вмешательства или без необходимости прерывания [ПППД](#) схемы. Это часто встречается у пациентов, лечащихся одновременно терапией эстрогенами. Временная неконъюгированная гипербилирубинемия отмечалась также у пациентов, которые получали рибавирин, что связано с ингибированием OATP1B1 и OATP1B3 транспортеров билирубина ритонавиром. Увеличение общего билирубина наблюдалось чаще у пациентов с циррозом печени.

[Симепревир](#)

Снижение эффективности лечения [симепревином](#) наблюдалось у лиц, инфицированных ВГС генотипом 1А с полиморфизмом NS3 Q80K. Таким образом, инструкция по [симепревиру](#) включает в себя рекомендации по скринингу для выявления этой разновидности полиморфизма до начала терапии, и по рассмотрению возможности альтернативной терапии, если штамм Q80K не обнаружен. Этот тест стоит дорого и не получил широкого распространения в СНУД.

У пациентов, принимавших симепревир, может возникнуть сыпь, от легкой до умеренной, и светочувствительность, которые могут быть более выраженными у людей восточно-азиатского происхождения. Фаза 3 клинических исследований показала, что процент SAEs был низким ($\leq 6\%$), когда [симепревир](#) был использован либо с интерфероном, либо [софосбувиром](#) (101, 211). Некоторые ограниченные данные из реальных когорт предполагают, что пациенты с рСКФ <46 мл/мин/1,73 м², которые лечатся [софосбувиром](#) и [симепревином](#), могут быть более склонны к развитию побочных эффектов (119). Обычные побочные эффекты – это усталость, головная боль, тошнота, бессонница и зуд.

[Софосбувир с или без ледипасвира](#)

Оба препарата хорошо переносятся пациентами, как в клинических исследованиях, так и в условиях «реальной жизни». [Софосбувир](#) с интерфероном и рибавирином в течение 12 недель, похоже, достаточно хорошо переносится больными с низким процентом прерванного лечения в клинических исследованиях. Во всех этих схемах чаще всего сообщались такие побочные эффекты, как усталость, головная боль, бессонница и тошнота. Последние данные показали серьезную брадиаритмию, связанную с [софосбувиром](#) у пациентов, которые также принимали амиодарон и, следовательно, это противопоказано для этих больных. [Софосбувир](#) выводится из организма через почки и также не рекомендуется пациентам с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² или с терминальной стадией почечной недостаточности.

8.2.2 Схемы, содержащие интерферон

Терапия интерфероном вызывает ряд побочных эффектов, некоторые из них могут быть опасными для жизни.

Пациенты должны регулярно осматриваться и быть бдительными к признакам депрессии, раздражительности, сильной усталости, нарушения сна, ретинопатии и кожных реакций. Рекомендуется обсудить важные побочные эффекты с семьей, так как пациенты могут, как правило, забывать или игнорировать первые признаки депрессии. Также нужно учитывать снижение дозы или прекращение лечения, а также принятие антидепрессантов, если есть депрессия.

Гематологические побочные эффекты включают в себя нейтропению, тромбоцитопению, лимфопению и анемию. Эти параметры должны оцениваться на 1, 2 и 4 неделе терапии. В зависимости от клинической ситуации, в дальнейшем может быть рассмотрено удлинение интервалов между обследованиями от 4 до 8-еженедельных. Доза интерферона должна быть снижена, если количество нейтрофилов падает ниже 750/мм³ или количество тромбоцитов падает ниже 50 000/мм³. Лечение следует прекратить, если количество нейтрофилов падает ниже 500/мм³ или количество тромбоцитов менее 25 000/мм³. Когда количество нейтрофилов или тромбоцитов повышается от этих уровней, лечение может быть возобновлено в более низкой дозе. Эти вмешательства должны быть как можно более краткими, и нужно рассмотреть переключение на безинтерфероновую схему лечения, если таковые имеются, пациентам, которые не переносят интерферон.

8.2.3 Схемы, содержащие рибавирин

Большинство из рекомендуемых схем лечения не требует добавления рибавирина. Однако в определенных ситуациях, особенно при лечении лиц с циррозом печени, рибавирин может потребоваться, чтобы оптимизировать эффективность, сократить продолжительность лечения и стоимость, и, возможно, снизить риск селекции связанных с резистентностью вариантов (RAVs). Применения рибавирина осложняется тем, что его следует принимать вместе с пищей, и он может вызвать предсказуемую дозозависимую гемолитическую анемию. Поэтому его не следует назначать пациентам с анемией или с заболеваниями крови, такими как талассемия. Кроме того, пациенты с циррозом печени, сердечно-сосудистыми заболеваниями, болезнями легких, почечной недостаточностью и всех тех, кто старше 60 лет, требуют тщательного мониторинга при использовании рибавирин-содержащих схем. Может потребоваться снижение дозы (см. текст ниже). Тщательное клиническое обследование пациентов до и во время лечения важно, чтобы выявить тех, кто нуждается в более тщательном мониторинге.

Коррекция дозы рибавирина

Анемия является частым, прогнозируемым побочным эффектом рибавириновой терапии, поэтому часто требуется дозокоррекция. Больным, у которых уровень гемоглобина (ГГ) падает ниже 10 г/дл, необходимо уменьшить дозу рибавирина от 800-1200 мг/сутки (в зависимости от веса больного и генотипа ВГС) до 600 мг/сут. Пациенту, чей уровень ГГ опускается ниже 8,5 г/дл, следует прекратить терапию рибавирином. Для пациентов с историей стабильных сердечно-сосудистых заболеваний, снижение дозы рибавирина является обязательным, если уровень ГГ снижается на ≥ 2 г/дл в течение любого 4-недельного периода. Кроме того, этим пациентам, если уровень ГГ остается < 12 г/дл через 4 недели на сниженной дозе, необходимо прервать комбинированную терапию.

Доза рибавирина у пациентов с почечной недостаточностью также должна быть отрегулирована; пациенты с рСКФ < 50 мл/мин/1,73 м² не должны принимать рибавирин, а те, которые на диализе, должны снизить дозу до 200 мг в день и принимать три раза в неделю. Требуется повышенный мониторинг в этой группе.

Среди пациентов с декомпенсированным циррозом печени дозирование рибавирина должна быть основано либо на весе или начато в начальной дозе 600 мг и увеличиваться в зависимости от переносимости.

Рибавирин тератогенен и, следовательно, не может быть использован во время беременности. Женщины детородного возраста должны избегать беременности, используя по крайней мере две надежных формы контрацепции. Рибавирин также имеет длительный период полувыведения; таким образом, беременность должна быть предотвращена за не менее 6 месяцев после окончания терапии рибавирином. Поставщики обязаны гарантировать, что пациентки и их партнеры-мужчины смогут получить доступ к надежным средствам контрацепции.

8.3 Лекарственные взаимодействия

В рамки данного руководства не входит рассмотрение всех ВЛС. Тем не менее, очень важно для врачей учитывать потенциальные ВЛС при выборе схемы лечения, так как ВЛС различаются как по количеству, так и клинической значимости, в зависимости от назначенных лекарств. Таким образом, настоятельно рекомендуется проконсультироваться с сайтом Ливерпульского университета насчет лекарственных взаимодействий гепатита (<http://www.hep-druginteractions.org/>) до назначения лекарства, так как информация о взаимодействиях часто обновляется. Этот сайт включает в себя подробную информацию о взаимодействиях с прописанными и непрописанными лекарствами. Обзор некоторых наиболее важных взаимодействий приведен ниже.

8.3.1 Софосбувир

[Софосбувир](#), применяемый с амиодароном в сочетании с другими [ПППД](#), может привести к серьезной симптоматической брадикардии. Препараты, являющиеся кишечными Р-ГП индукторами (например, рифампицин, карбамазепин, зверобой), могут изменять концентрации [софосбувира](#). Софосбувир, как правило, безопасен совместно с использованием препаратов против ВИЧ, хотя совместный прием с типранавиром/ритонавиром может снижать концентрацию [софосбувира](#).

8.3.2 Симепревир

[Симепревир](#) мягко ингибирует CYP1A2, CYP3A4, OATP1B3 и Р-ГП пути. Поэтому он имеет некоторые важные ВЛС с кардиологическими препаратами, статинами, противосудорожными препаратами, антибиотиками, препаратами для лечения ВИЧ и травяными лекарственными средствами.

8.3.3 Даклатасвир

На [даклатасвир](#) влияют умеренные или сильные индукторы изофермента CYP3A, и он имеет ВЛС с некоторыми антибиотиками, противогрибковыми препаратами, сердечными препаратами, статинами и некоторыми ВИЧ препаратами, для чего может потребоваться коррекция дозы.

8.3.4 Ледипасвир

[Ледипасвир](#) - это ингибитор Р-ГП и белок сопротивления рака молочной железы (BCRP). Совместный прием [ледипасвира+софосбувира](#) с амиодароном может вызвать серьезную симптоматическую брадикардию. Восстановители желудочной кислоты должны также использоваться с осторожностью, так как они снижают концентрацию ледипасвира. [Ледипасвир](#) является безопасным для использования со многими ВИЧ лекарствами, но следует избегать его применения для тех, кто принимает типранавир/ритонавир. Еще следует избегать таких важных препаратов, как [симепревир](#), зверобой и розувастатин.

8.3.5 Омбитасвир, паритапревир, ритонавир и дасабувир

Эта схема имеет множество ВЛС, главным образом, за счет комбинации с ритонавиром. Что касается всех остальных препаратов, упомянутых выше, настоятельно рекомендуется, чтобы врачи предварительно тщательно оценивали потенциальные ВЛС и прекращали либо меняли препараты при взаимодействии. Употребление лекарств в рекреационных целях, например, с бензодиазепином, также может быть связано с потенциально опасными для жизни взаимодействиями.

8.3.6 Антиретровирусная терапия лиц с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС

В 2015 году ВОЗ обновила руководящие принципы по лечению ВИЧ-инфекции, чтобы рекомендовать лечение для всех людей, живущих с ВИЧ, независимо от клинической классификации по ВОЗ или количества CD4 лимфоцитов (3). Выбор АРТ для лиц с коинфекцией точно такой же, как и для тех, у кого одна ВИЧ-инфекция. Однако лица, коинфицированные ВИЧ, подвергаются повышенному риску развития побочных эффектов от терапии ВГС, и следует установить более тщательное наблюдение. Перед началом терапии ВГС, важно тщательно оценить ВЛС. Где ВЛС более возможны, там должна быть произведена замена АРТ препарата до начала ВГС терапии. Особенно важно знать о наличии ВИЧ инфекции при рассмотрении ритонавир терапии (т. е. паритапревир) во избежание монотерапии ВИЧ-инфекции, которая может привести к лекарственной устойчивости к АРТ-препаратам. Табл. 8.5 резюмирует АРТ терапию первой линии, а таблица 8.6 резюмирует ВЛС между ВИЧ АРТ-лекарствами и препаратами для лечения ВГС.

ТАБЛИЦА 8.5 Резюме АРТ-терапий первой линии для взрослых, подростков, беременных и кормящих женщин и детей

Категория больных	Предпочтит. схемы 1 линии	Альтерн. схемы 1 линии
Взрослые	TDF + 3TC (or FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (or NVP)
		TDF + 3TC (or FTC) + DTG ^a
		TDF + 3TC (or FTC) + EFV400 ^a
		TDF + 3TC (or FTC) + NVP
Беременные/ кормящие женщины	TDF + 3TC (or FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (or NVP)
		TDF + 3TC (or FTC) + NVP
Подростки	TDF + 3TC (or FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (or NVP)
		TDF (or ABC) + 3TC (or FTC) + DTG ^a
		TDF (or ABC) + 3TC (or FTC) + EFV400 ^a
		TDF (or ABC) + 3TC (or FTC) + NVP
Дети от 3 до 10 лет	ABC + 3TC + EFV	ABC + 3TC + NVP
		AZT + 3TC + EFV (or NVP)
Дети младше 3 лет	ABC or AZT + 3TC + LPV/r	TDF + 3TC (or FTC) + EFV (or NVP)
		ABC or 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 малой 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 женщин, людей с ВИЧ/ТБ ко-инфекцией, а также детей и подростков младше 12 лет пока отсутствуют

ТАБЛИЦА 8.6 Лекарственное взаимодействие между сочетанными ВГС и ВИЧ

ВИЧ противовирусные препараты	Даклатасвир	Делтанасвир/ софосбувир	Обитагсвир паритапревир/ ритонавир	Обитагсвир паритапревир/ ритонавир дасабувир	Симпревир	Софосбувир	Пегилизованный интерферон	Рибавирин
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)								
Абакавир (ABC)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	■
Эмтрицитабин (FTC)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	■
Ламивудин (3TC)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	■
Тенофовир (TDF)	◆	■	◆	◆	◆	◆	■	■
Зидовудин (AZT)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	●	●
ВИЧ ингибитор входа/интегразы								
Долутегравир (DTG)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)								
Эфавиренз (EFV)	■	■	●	●	●	◆	◆	◆
Невирапин (NVP)	■	◆	●	●	●	◆	◆	◆
Ингибитор протеазы								
Лопинавир	◆	◆	●	●	●	◆	◆	◆
Ритонавир	■	◆	●	●	●	◆	◆	◆

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

- Эти препараты не должны быть введены совместно
- Возможное взаимодействие
- ◆ Не ожидается никаких клинически значимых взаимодействий

8.4 Мониторинг ответа на терапию

Лечение интерферон-основанными схемами требовало частого мониторинга уровня РНК ВГС. Это было необходимо, чтобы решить, следует ли (а) прекратить лечение при отсутствии клиренса вируса в определенные моменты времени (названное “нецелесообразность лечения”); или (б), длительность лечения должна быть сокращена по причине быстрого снижения вирусной нагрузки (названное “быстрый вирусологический ответ”). Эти вопросы уже не актуальны с новыми [ПППД](#) из-за относительно нечастого вирусологического прорыва и потому что скорость снижения вирусной нагрузки не коррелирует с СВО. На самом деле, у большинства лиц, получавших [ПППД](#), вирусная нагрузка неопределима уже через 4 недели после начала лечения. Это дает возможность снизить частоту лабораторного мониторинга. Учитывая высокую стоимость и относительную недоступность тестирования на РНК ВГС, это было бы важным фактором в содействии расширения лечения гепатита С в СНУД.

Среди пациентов, получавших [ПППД](#) схемы, уровень РНК ВГС иногда испытывался в первые 2-4 недели лечения для контроля соблюдения лечения, но нет никаких доказательств, что эта практика улучшает результаты лечения. СВО через 12 недель после завершения лечения является ориентиром для оценки результатов лечения в [ПППД](#) схемах. В странах, где тестирование на РНК ВГС сложновыполнимо или дорого и где секвенирование на RAVs не представляется возможным, было бы нецелесообразным делать ВГС мониторинг по сниженным моментам времени. Предлагаемый упрощенный график контроля приведен в табл. 8.4.

Рекомендации по упрощению мониторинга лечения

Таблица 8.4 - наглядный пример того, как **ПППД** схемы могут привести к уменьшенному мониторингу по сравнению с предыдущими интерферон схемами. В начале лечения должен быть выполнен мониторинг безопасности: ОАК, скрининг на свертывание, функциональные тесты печени и почек. В контексте **ПППД** схем, где нет “правил бесполезности”, можно предположить, что дорогое предварительное тестирование на вирусную нагрузку при гепатите не должно повторяться, пока нет доказательств того, что человек подвергался вирусной нагрузке в течение последних 6 месяцев, чтобы подтвердить наличие хронического гепатита С (т.е. наличие количественной вирусной нагрузки в течение более чем 6 месяцев).

Сочетание омбитасвира, паритапревира и дасабувира связано с клинически неосложненными вспышками АЛТ в первые 4 недели у примерно 1% пациентов. Рекомендуется контролировать показатели функции печени в этот период; применение препарата следует прекратить, если уровень АЛТ превышает более чем в 10 раз верхний предел нормы. (212). Другие **ПППД** схемы лечения без использования рибавирина могут быть предписаны без необходимости для регулярных мониторинг-тестов, но тщательный клинический осмотр на какие-либо побочные эффекты все же будет необходим. Важны также тщательная предварительная клиническая оценки сопутствующих заболеваний пациента, лекарственный анамнез и здоровья в целом, для выявления которых пациенту может потребоваться более тщательный мониторинг.

Схемы лечения, которые включают рибавирин, связаны с более частыми побочными эффектами, в частности анемией. Пациентов с хронической почечной недостаточностью (рСКФ <50 мл/мин/1,73 м²) следует лечить с осторожностью из-за встречающихся часто тяжелых побочных эффектов, связанных с рибавирином, в частности анемией. В целом, у пациентов с хронической почечной недостаточностью должна тщательно контролироваться почечная функция. А пациенты, которые не обладают серьезными сопутствующими заболеваниями и не имеют предшествующей курсу лекарств анемии, вероятно, перенесут хорошо 12 недель **ПППД** с рибавирином. Туберкулез, если он протекает бессимптомно, может быть проверен на 4 неделе, и повторять проверку следует только в случае, если это клинически указано.

Текущий стандарт лечения в клинических испытаниях и на практике - это отрицательная вирусная нагрузка на 12 неделе после терапии (СВО12). Это заменяет тест на послелечебную вирусную нагрузку, традиционно делающуюся на 4, 12 и 24 неделе после окончания лечения. Значение результата теста на 4 неделе ограничено, поскольку требуется повторный тест на 12 неделе. Аналогично 24-недельное испытание (СВО24) имеет предельный показатель, так как вероятность обострения после 12 недели в **ПППД** схемах очень мала. Наблюдается возрастающий интерес к тестированию на RAVs, но клиническое значение RAVs остается неясным, и этот тест не доступен в большинстве СНУД. Поэтому, вполне вероятно, что одна оценка вирусной нагрузки ВГС может выполняться в любой момент времени между 12 и 24 неделями после лечения, чтобы подтвердить успешное уничтожение вируса.

9. Рекомендации по лечению особых групп пациентов

9.1 Лица, использующие наркотики

Употребление инъекционных наркотиков является распространенным явлением во многих странах по всему миру, затрагивая людей в странах с низкими, средними и высокими доходами. Во всем мире примерно 67% ПИН имеют доказательства ВГС-инфекции (т. е. антитела к ВГС); 10 миллионов из 16 миллионов человек в 148 странах мира (19). ПИН подвергаются повышенному риску, связанному с болезнями гепатита С болезней и его распространения, а также смертностью от всех причин, и поэтому нуждаются в особом уходе (54) и должны рассматриваться в качестве приоритетных для лечения ВГС. В действительности, многие ПИН с ВГС не подозревают, что они инфицированы ВГС, процент излечиваемости среди них очень низок (213). Это объясняется рядом причин, в том числе и уголовной ответственностью за употребление наркотиков, а также дискриминацией и стигматизацией в медицинских учреждениях.

При уходе за ПИН должны соблюдаться основные принципы уважения и недискриминации и предоставляться по мере надобности усиленное выполнение режима и психологическая помощь.

9.1.1 Скрининг

Будучи группой населения с высокой распространенностью ВГС, всем ПИН должен быть обязательно предложен скрининг на ВГС в качестве неотъемлемой составляющей комплексных мер по снижению вреда. Повторный скрининг является обязательным у лиц, которые подвергаются постоянному риску реинфекции, а также следует учитывать возможность повторного заражения после успешного лечения или спонтанного клиренса. Те, кто ранее были заражены, должны быть повторно протестированы с помощью тестирования на РНК, так как антитела остаются положительными после первого заражения. Потенциал повторного заражения не должен быть аргументом, чтобы не предоставлять лечение ПИН.

Выявление и лечение ВГС в наркологических учреждениях также показало себя экономически эффективным в странах с высоким уровнем доходов. Чем выше процент лечений, тем более эффективным становится выявление случаев ВГС, соответственно больше выявленных лиц будет излечено, и станет больше видно воздействие на население (186). Скрининг на ВГВ и ВИЧ также рекомендуется среди ПИН.

9.1.2 Уход

Лечение гепатита С у ПИН требует интеграции услуг, как и других медицинских потребностей, включая лечение ВИЧ и туберкулеза, а также наркотической и алкогольной зависимостей. Стратегии снижения вреда, включая предоставление ОЗТ и стерильного инъекционного инструментария, необходимы для того, чтобы предотвратить заражение ВГС и другими вирусами, передающимися с кровью, таких как гепатита В и ВИЧ.

Имеет важное значения ни в коем случае не допускать дискриминацию и стигматизацию ПИН. Помощь должна быть предоставлена только с их осознанного согласия. Кроме того, приемлемость услуг является важнейшей составляющей медицинской помощи, и просветительные мероприятия могут помочь сократить потребление инъекционных наркотиков и пропаганде безопасных методов инъекций. Руководство по краткому поведенческому вмешательству доступно как часть пакета ВОЗ ASSIST (146). ПИН подвергаются риску заражения вирусом гепатита А, и их следует вакцинировать с помощью экспресс-схемы вакцинации, как описано в рекомендации ВОЗ (5). Программы обмена игл и шприцев должны также предоставлять ПИН стерильные иглы и шприцы с малым мертвым объемом.

Одновременное инфицирование ВИЧ и/или ТБ распространено среди ПИН, а это требует дополнительного рассмотрения, как описано в разделах 9.2 и 9.7.

9.1.3 Лечение

Лечение ВГС-инфекции является одновременно эффективным и рентабельным среди ПИН (214-216), и поэтому ВОЗ рекомендует, чтобы все взрослые и дети с хронической ВГС-инфекцией, включая ПИН, должны быть оценены на предмет противовирусного лечения. Лечение также является эффективной мерой профилактики, так как человек, излечившийся от инфекции ВГС, не передаст вирус (186, 187, 217).

Повышение процента лечения среди ПИН потребует новых подходов, таких как тестирование и диагностика больше ПИН, приучение индивидуумов к лечению ВГС и повышение усвоения терапии, приверженности и процента излечиваемости (218). Были оценены координация и интеграция учреждений по лечению гепатита С с программами обмена игл и шприцев или наркологических диспансерами для облегчения доступа к лечению ВГС среди ПИН.

Успешные стратегии по увеличению тестирования на ВГС и диагностике среди ПИН включают в себя бесплатное консультирование и тестирование, исследования по месту лечения и мониторинг, а также риск-ориентированные оценки и консультации. Кроме того, скрининг и оценка болезни печени с помощью эластографии (например, Фиброскан®) является очень полезной стратегией, чтобы увеличить связь с медицинской помощью и выявление больных, нуждающихся в лечении. Модели ухода, основанные на ведении пациентов и группах взаимопомощи могут дополнительно усилить связь с медицинской помощью и приверженность к лечению у этой категории населения.

ПИН, лечившиеся пегилированным интерфероном/рибавирином, имеют последствия, аналогичные тем лицам, которые употребляли не инъекционные наркотики, но есть несколько данных об успехе ПППД среди ПИН. Недавний отчет клинического исследования гразопревира и элбасвира (которые получили одобрение FDA в январе 2016 года) среди ПИН, получающих ОЗТ, подтверждено 4-недельное СВО 96%, несмотря на то, что у 79% испытуемых были обнаружены незаконные наркотики в анализе мочи, проведенного в ходе терапии (219).

Это поддерживает использование ПППД-терапии среди ПИН, даже для тех, кто употребляет запрещенные наркотики.

Необходимо учитывать потенциальные ВЛС между прописанными и непрописанными препаратами (см. раздел 8.3).

9.2 Лица с коинфекцией ВИЧ/ВГС

Лица с коинфекцией ВИЧ/ВГС, как правило, имеют более быстрое прогрессирование фиброза печени, особенно те, у кого количество CD4-лимфоцитов <200 клеток/мм³ (80–82, 220). Кроме того, даже среди пациентов, у которых АРТ приводит к успешной борьбе с ВИЧ-инфекцией (т. е. необнаружимая вирусная нагрузка ВИЧ), риск развития печеночной декомпенсации среди инфицированных пациентов выше, чем среди пациентов с ВГС-моноинфекцией (221). По этим причинам, всем лицам с коинфекцией ВИЧ/ВГС следует предоставить возможность лечения ВГС.

Раньше лечение таких больных комбинированной терапией с интерфероном и рибавирином было очень сложным, поскольку многим пациентам пришлось прекратить лечение из-за побочных эффектов, таких как депрессия или потеря веса, а также тяжелая анемия, тромбоцитопения и нейтропения. Кроме того, СВО у больных с сочетанной инфекцией был ниже, чем среди ВГС-моноинфицированных пациентов.

Результаты терапии ВГС с ПППД у людей с ВИЧ-коинфекцией сопоставимы с результатами тех, у кого моноинфекция ВГС. Таким образом, ПППД терапия значительно упростила лечение лиц с коинфекцией ВИЧ/ВГС. Между ПППД и АРВ-препаратами меньше ВЛС, и проценты СВО у ПППД терапии выше 95% среди людей с ВИЧ, продвинутым фиброзом и даже у тех, кому раньше не помогла ВГС терапия. Таким образом отпала необходимость рассматривать ВИЧ/ВГС коинфицированных пациентов как особый, сложный для лечения вид пациентов. Однако необходимо подчеркнуть важность проверки ВЛС между ВИЧ и препаратами для лечения ВГС (см. также раздел 8.3, таблица 8.6).

Желательно сперва начать лечение ВИЧ-инфекции и добиться подавления ВИЧ до начала лечения ВГС, хотя есть некоторые обстоятельства, при которых есть смысл сначала лечить ВГС-инфекцию, а затем начать терапию ВИЧ (222). Это может включать лиц с умеренно-тяжелым фиброзом с риском быстрого прогрессирования заболевания печени, если ВИЧ-инфекция не связана со значительной иммуносупрессией на время лечения. Также, учитывая короткую продолжительность лечения ВГС, риск ВЛС между ВГС и ВИЧ препаратами и повышенный риск связанной с АРТ гепатотоксичности при наличии ВГС-инфекции, лечение ВГС инфекции первой может упростить последующую АРТ в зависимости от доступной схемы лечения. Лица, коинфицированные ВИЧ, подвергаются повышенному риску развития побочных эффектов от терапии ВГС, и следует установить более тщательное наблюдение. Перед началом терапии ВГС, нужно тщательно рассмотреть ВЛС (см. раздел 8.3). Там, где ВЛС более вероятно, должна быть произведена замена АРВ препарата до начала ВГС терапии.

Особенно важно быть в курсе ВИЧ инфекции при рассмотрении ритонавир-терапии (например, паритапревир/омбитасвир/дасабувир) для того, чтобы избежать лечение ВИЧ-инфекции одним препаратом, что может привести к лекарственной устойчивости к АРВ-препаратам. Учитывая, что многие страны не будут иметь доступ к широкому спектру ВГС терапии и будут иметь ограниченные возможности для повторного лечения, важно тщательно оценивать инфицированных пациентов и избегать всяких лекарственных взаимодействий, которые могут уменьшить эффективность или повысить риск появления побочных эффектов.

Потенциальные побочные эффекты АРВ препаратов включают в себя их гепатотоксические эффекты. Несколько исследований показали, что гепатотоксичность в результате АРВ может усиливаться при наличии сопутствующей ВГС-инфекции (223–225). Однако самые высокие темпы развития гепатотоксичности наблюдались с АРВ-препаратами, которые уже широко не использовались или рекомендовались, в том числе и ставудин (d4t), диданоз (ddi) (226), невирап (NVP) или полная доза ритонавира (600 мг два раза в день) (227). Для большинства ВИЧ/ВГС коинфицированных лиц, в том числе с циррозом печени, польза от АРТ перевешивает опасения в отношении лекарственно-индуцированного повреждения печени.

Повышенный уровень ферментов печени может быть результатом АРТ-индуцированной токсичности препарата и/или оппортунистических инфекций, делая анализ уровня ферментов печени более проблематичным, чем у пациентов только с ВГС-инфекцией. АЛТ и АСТ должны контролироваться через 1 месяц после начала, а затем каждые 3-6 месяцев. Значительное повышение активности АСТ/АЛТ может побудить к тщательной оценке других причин неисправности функции печени (например, алкогольный гепатит, болезни пищеварительной системы), и может потребоваться кратковременное прекращение АРТ схемы, или выявление иного лекарства, вызывающего повышение.

9.2.1 Мониторинг терапии у пациентов с ВИЧ/ВГС коинфекцией

[Ледипасвир/софосбувир](#) может применяться со всеми АРВ. Однако из-за увеличения концентраций тенофовира когда присутствует фармакокинетический профиль (ритонавир или кобицистат) в схеме АРВ, эти комбинации следует использовать при частом мониторинге почек, если другие варианты недоступны. Концентрация тенофовира также увеличивается в эфавиренц-содержащих схемах и необходима осторожность в отношении мониторинга почек.

Интерферон-содержащие схемы лечения связаны с обратимым снижением CD4 (в среднем 140 клеток/мм³) и высокой частотой прерванных лечений из-за побочных эффектов (25% больных в исследовании APRICOT) (207). Таким образом, мониторинг количества CD4 рекомендуется коинфицированным лицам, находящимся на лечении. Более высокий риск гематологического подавления присутствует также у лиц с ВИЧ-инфекцией; а также важные дозоограничивающие побочные эффекты, особенно при совместном приеме определенных АРВ-препаратов.

Таким образом, мониторинг во время лечения интерфероном и рибавирином с или без ингибитора протеазы рекомендуется в многократные временные точки (табл. 8.4). Дополнительные временные точки могут потребоваться для лиц с доказательством побочных эффектов, а также лиц с высоким риском (например, пациенты с циррозом и ВИЧ, и те, кто на терапии с ингибиторами протеазы).

Дополнительный мониторинг функции печени рекомендуется для пациентов с циррозом печени, в том числе альбумин, билирубин и коагуляционные тесты. Лица с признаками нейтропении, тромбоцитопении и анемии требуют мониторинга 1-2 раза в неделю.

9.3 Дети и подростки

Конвенция ООН о правах ребенка определяет ребенка как личность, не достигшую 18 лет (228); ВОЗ определяет подростка как личность в возрасте от 10 до 19 лет. В странах, где взрослые имеют высокие показатели распространенности ВГС-инфекции, также можно ожидать увеличение распространенности среди детей. Этот показатель существенно выше у определенных подгрупп, таких как те, кто подверглись медицинскому вмешательству. В больницах сообщили о ятрогенной передаче (229). Снижение передачи ВГС в медицинских учреждениях является приоритетной (стратегия по снижению риска передачи инфекции ВГС в рамках оказания медицинской помощи представлена в таблице 2.3). Показатели доминирования серотипа в 10-20% были зарегистрированы среди детей, которые лечились в больнице при злокачественных новообразованиях, почечной недостаточности, требующей гемодиализа, экстракорпоральной мембранной оксигенации и кто перенес хирургические процедуры (230–235).

9.3.1 Скрининг

Целевой скрининг показан детям, у которых были медицинские вмешательства или которые получали препараты крови в странах, где скрининг крови не проводится регулярно, или где медицинское оборудование недостаточно стерилизовано. Дети, рожденные от матерей с ВГС-инфекцией, также находятся в опасности; риск вертикальной (от матери ребенку) передачи составляет примерно 4-8%, и существенно выше у младенцев, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями (10.8–25%) (30, 32–35).

9.3.2 Уход

Комплексное медицинское обслуживание является одним из ключевых аспектов мер по детскому здравоохранению. Необходима связь с системами охраны здоровья матери и ребенка, первичной медицинской помощью, организациями для ПИН и, если потребуется, направление на уход и лечение при ВИЧ.

9.3.3 Лечение

Ни одна из [ПППД](#) не была одобрена для использования на детях; таким образом, единственным одобренным лечением для детей остается пегилированный интерферон/рибавирин, который рекомендуется для детей старше 2 лет. Нужны клинические испытания для обеспечения необходимой безопасности и эффективности данных, чтобы [ПППД](#) можно было назначать и детям. Литература по пегилированному интерферону сообщает, что у педиатрических пациентов, получавших комбинации с рибавирином, задержка веса и роста увеличивается после 48 недель терапии по сравнению с исходным уровнем. Однако к концу 2 года наблюдения большинство испытуемых возвращались к исходным нормативным процентиям веса и роста (средний процентиль возрастной массы составил 64% исходно и 60% на 2 год после лечения; процентиль средней высоты составил 54% на базовом уровне и 56% на 2 год после лечения).

9.4 Лица с циррозом печени

Спектр заболеваний для лиц, инфицированных ВГС, простирается от умеренного фиброза к компенсированному, а затем декомпенсированному циррозу и ГЦК. У между 15% и 30% лиц, инфицированных ВГС, разовьется цирроз печени в течение 20 лет, а у части из них прогрессирует в ГЦК. Риск заметно возрастает у тех, кто чрезмерно потребляет алкоголь (149) и у тех, кто инфицирован вирусом гепатита В и/или ВИЧ, особенно тех, кто не имеет доступа к АРТ (71, 72). Лечение ВГС-инфекции следует начинать до наступления декомпенсации заболевания, так как медицинское управление является более сложным и некоторые лекарства ВГС могут ускорить печеночную недостаточность и смерть при введении на данном этапе.

Регулярные клинические обследования и мониторинг сывороточного билирубина, альбумина и коагулограммы (134) необходимы у пациентов с циррозом, лечимых интерферон-содержащими схемами, для выявления стадии декомпенсации заболевания. Лечение таких лиц интерферон-содержащими схемами влечет за собой высокий риск серьезных побочных эффектов, и использование гемопозитических факторов рекомендуется в тех местах, где они доступны (132).

Использование определенных [ПППД](#) схем среди лиц с циррозом печени показало себя безопасным и эффективным методом, особенно у лиц с компенсированным заболеванием. Добавление рибавирин к лечению повышает риск развития SAEs, особенно тех, которые связаны с анемией, и требует дополнительного мониторинга. [Симепревил](#) и [омбитасвир/паритапревил/ритонавир/дасабувир](#) не одобрен для использования у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени. [Даклатасвир](#), [ледипасвир](#) и [софосбувир](#) были изучены на лицах с декомпенсированным циррозом печени, и их использование показало себя целесообразным и эффективным. Тем не менее, доля пациентов с декомпенсированным заболеванием печени почувствует себя хуже после лечения, и в настоящее время не существует предварительных прогнозов для выявления этих больных. Таким образом, лечение пациентов с декомпенсированным циррозом печени должно рассматриваться только в центрах, имеющих большой опыт по ведению осложнений и в идеале, где есть доступ к трансплантации печени.

Оценка и наблюдение прогрессирования болезни и доказательства ГЦК является неотъемлемой частью ухода за лицами с ВГС, связанным с циррозом печени. Компенсированный цирроз печени может также прогрессировать с течением времени в декомпенсированный цирроз, связанный с асцитом, варикозным расширением вен пищевода и желудка, и в конечном итоге к печеночной недостаточности, почечной недостаточности и сепсиса, которые являются опасными для жизни. Диагноз декомпенсированного заболевания печени основывается на лабораторных и клинических оценках, и, следовательно, тщательное медицинское обследование пациентов должно быть сделано до начала лечения. Лица с циррозом печени (в том числе и те, кто получил СВО), должны проходить скрининг на ГЦК, УЗИ раз в полгода и анализ на альфа-фетопротеин, и должны делать эндоскопию каждые 1-2 года, чтобы исключить варикозное расширение вен пищевода (132).

9.5 Лица с хроническим заболеванием почек

Существует нереализованная потребность в лечении [ПППД](#) у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) и тех, которым нужен гемодиализ. У [софосбувира](#), который используется во многих утвержденных схемы, нет данных о безопасности и эффективности, чтобы поддержать его использование в таких ситуациях. Предварительные фармакокинетические и клинические исследования свидетельствуют, что использование омбитасвира/паритапревира/ритонавира и дасабувира осуществимо, и ранние результаты свидетельствуют о возможной эффективности (236). Будущее схемы лечения также планируют решить эту нереализованную потребность.

Как рибавирину, так и пегилированному интерферону требуется коррекция дозы у лиц с почечной недостаточностью. Пегилированный интерферон $\alpha 2a$ очищается печенью и пегилированный интерферон $\alpha 2b$ через почки. В то время, как теоретическое накопление пегилированного интерферона $\alpha 2b$ может возникнуть у лиц, находящихся на гемодиализе, не было клинически заявленной разницы (225, 227).

Лицам с тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²), включая тех, кто на гемодиализе, рекомендуется сниженная доза пегилированного интерферона $\alpha 2a$ 135 мкг один раз в неделю. Доза рибавирина также должна быть снижена, так как высок риск возникновения анемии, связанный с побочными эффектами.

У лиц с почечной недостаточностью, получающих хронический гемодиализ, рибавирин можно назначать в дозе 200 мг ежедневно или 200 мг через день. Плазменный рибавирин удаляется путем гемодиализа с коэффициентом извлечения около 50%.

Пациенты, получающие АРВ-препараты в комбинации с тенофовиром и [софосбувиром](#), могут требовать усиленного мониторинга почек (см. раздел 9.2).

9.6 Лица с коинфекцией ВГВ/ВГС

Важно проверить наличие ВГВ-инфекции до начала лечения ВГС. Коинфекция ВГВ и ВГС может привести к ускоренному течению заболевания; ВГС считается основным фактором заболевания. Лиц, коинфицированных ВГВ и ВГС можно лечить с помощью противовирусной терапии ВГС; проценты СВО, вероятно, будут похожи на проценты у ВГС-моноинфицированных лиц (66, 237). Во время лечения и после клиренса ВГС существует риск реактивации ВГВ, и это может потребовать лечения с одновременной анти-ВГВ противовирусной терапией (224). ВЛС должны быть проверены до начала лечения. Телбивудин, в частности, может быть связан с более высоким риском нейропатии, если применять с интерферон-содержащими схемами. Для получения дополнительной информации см. *руководство ВОЗ по профилактике, уходу и лечению лиц с инфекцией гепатита В (4)*.

9.7 Лица с коинфекцией ТБ/ВГС

Люди с повышенным риском инфицирования ВГС также часто находятся в группе повышенного риска заражения туберкулезом. Таким образом, скрининг на активный ТБ должен быть частью клинического обследования пациентов, рассматриваемых для лечения ВГС. ВОЗ рекомендует применять алгоритм скрининга, основанного на четырех клинических симптомах, чтобы исключить активный ТБ (238). Если пациент не имеет любой из следующих симптомов

– кашель, лихорадка, потеря веса или ночная потливость – Туберкулез может быть обоснованно исключен; в противном случае, пациент должен пройти дальнейшие исследования на туберкулез или другие заболевания.

Большинство из [ПППД](#) взаимодействует с метаболическими путями в печени, что увеличивает и/или уменьшает концентрацию препарата [ПППД](#) при совместном введении с антимикробными препаратами, такими как рифабутин, рифампицин и рифапентин (239, 240). Поэтому следует избегать одновременного лечения инфекции ВГС и ТБ. Активный туберкулез обычно должен рассматриваться до начала терапии ВГС. Кроме того, лицам с ВГС-инфекцией, принимающим лекарства от туберкулеза, необходимо контролировать функциональные пробы печени, так как риск антимикобактериально-индуцированной гепатотоксичности выше у пациентов с ТБ/ВГС коинфекцией, чем у лиц с моноинфекцией туберкулеза, хотя риск тяжелой гепатотоксичности встречается редко (241).

Одновременное лечение инфекции ВГС и ТБ с множественной лекарственной устойчивостью является особенно сложным из-за большого количества ВЛС между [ПППД](#) и антибактериальными препаратами второго ряда. Имеются лишь ограниченные данные по ведению лиц, коинфицированных ВГС, ВИЧ и туберкулеза, таким случаям нужно принятие клинических решений в целях снижения побочных эффектов количества принимаемых препаратов, медикаментозной нагрузки и ВЛС. Клиницисты должны быть осведомлены о риске реактивации туберкулеза, если человек, особенно с ВИЧ-инфекцией, получает интерферон-терапию, так как интерферон-терапия может увеличить заболеваемость активным туберкулезом (16). Необходимо знать исходный уровень печеночных проб пациентам с хроническим заболеванием печени до начала лечения для выявления латентной туберкулезной инфекции. Для лиц с отклонениями исходных результатов тестирования должны проводиться периодические лабораторные испытания во время лечения латентной туберкулезной инфекции (242).

10. ВОПРОСЫ РЕАЛИЗАЦИИ И ЭКСПЛУАТАЦИИ

До недавнего времени терапия ВГС требовала длительный курс лечения пегилированным интерфероном и рибавирином с субоптимальными показателями успешности и высокими процентами SAEs. Таким образом, лечение часто предназначалось пациентам с выраженным фиброзом и циррозом печени, у которых риск побочных эффектов был перевешен потенциальными выгодами от лечения. Когда ПППД были введены в странах с высоким уровнем доходов, право на лечение было также очень ограничено и основано на тяжести болезни или иных факторах в целях сведения к минимуму воздействия на бюджет (243). Сейчас эта динамика меняется по нескольким причинам. Во-первых, цены на ПППД в некоторых странах сокращаются. Во-вторых, теперь лучше понимается преимущество раннего лечения ВГС-инфекции, до развития фиброза. Последние исследования показывают, что пациенты, которые достигают СВО, как правило, имеют положительные сдвиги, касаемые воспаления печени и фиброза (244), а также производительности на работе (245) и качества жизни (246, 247). СВО также связан с улучшенными внепеченочными проявлениями, независимыми от стадии основного заболевания печени. Наконец, новые ПППД намного безопаснее и дают высокие показатели эффективности лечения. По этим причинам, критерии отбора становятся все более либеральными, а в некоторых странах расширяют свои программы лечения ВГС, чтобы они могли лечить практически всех людей, инфицированных ВГС и “ликвидировать” ВГС среди населения.

Несмотря на эти изменения, в большинстве стран, распределение лечения будет изначально очень ограничено из-за высоких цен на лекарства и отсутствие лабораторий и инфраструктуры здравоохранения. Поэтому нужен подход, чтобы помочь политикам решить, для каких пациентов лечение первоначально важно.

ТАБЛИЦА 10.1 Факторы, которые следует учитывать при расстановке приоритетов на лечение

- Повышенный риск смерти:
 - продвинутая болезнь печени, связанная с гепатитом С (степень METAVIR F3–F4)
 - лечение после трансплантации печени
- Риск ускоренного фиброза:
 - коинфекция с ВИЧ или ВГВ
 - высокий уровень употребления алкоголя
- Метаболический синдром, внепеченочные проявления и доказательства повреждения органов-мишеней:
 - изнуряющая усталость
 - ярко выраженное психосоциальное расстройство (из-за стигматизации, дискриминации, боязни передачи третьим лицам)
- Максимизация снижения заболеваемости:
 - ПИН
 - МСМ с ВИЧ
 - заключенные
 - работники секс-бизнеса
 - женщины с детородным потенциалом
 - медицинские работники.

Распределение дорогостоящих лекарств является многолетней задачей, которая имеет сложные этические и экономические последствия. Были предложены различные принципы, в том числе такие нравственные ценности, как равноценное лечение всех людей, отдавая приоритет тем, кто наихудшем положении и спасение множества жизней (248). Как и в большинстве стран, лечение будет распределено исходя из наличия ресурсов; это может означать приоритетность лечения населения “высокого риска”. Цель этого раздела – помочь директивным органам в создании основы руководящих принципов, которые будут касаться принятия решений на начальных этапах реализации стратегии лечения ВГС.

Две широкие критерии могут быть использованы для определения приоритетности лечения – сведение к минимуму смертности и заболеваемости, ставя в приоритет людей с развитой болезнью печени, связанной с гепатитом С, или тех, у которых есть факторы, влияющие на прогрессирование до стадии цирроза; и максимизируя профилактики, ставя в приоритет людей с высоким риском передачи ВГС-инфекции, например, ПИН.

10.1 Факторы для определения приоритетной группы для лечения

10.1.1 Повышенный риск смерти

Продвинутая болезнь печени, связанная с гепатитом С (степень METAVIR F3–F4)

Пациенты с выраженным фиброзом и циррозом печени имеют повышенный риск смерти, главным образом из-за осложнений цирроза печени и ГЦК, а также смертности от всех причин (249, 250). Успешное лечение связано со снижением осложнений и связанной с поражением печени летальностью (251, 252). Сменой парадигмы лечения гепатита С является создание эффективной, приемлемой и безопасной безинтерфероновой ПППД схемы лечения, которая подходила бы для пациентов с циррозом печени последней стадии (253).

Анализ данных по эффективности из трех СНУД - Египта, Таиланда и Кот-д'Ивуара (распространенность ВГС 14,7%, 2,2% и 3% соответственно) - предположил, что, учитывая ограниченное количество мест для лечения, лечение ПППД схемами лиц с болезнью степеней F3-F4 приведет к увеличению года спасенной жизни, сохраняющемуся на 16,7% в Египте, 22% в Таиланде и на 13,1% в Кот-д'Ивуаре по сравнению с лечением людей с болезнью степеней F2-F4 (254, 255).

Следует признать, что у небольшой части больных с декомпенсированным циррозом проявляются ухудшения во время лечения. Клиническое ведение таких пациентов представляет определенные трудности, поскольку сложно предсказать, какие пациенты будут испытывать это ухудшение. Поэтому лечение ВГС-инфекции следует проводить только под пристальным наблюдением команды специалистов с опытом лечения и преодолением осложнений.

Лечение после трансплантации печени

Лечение пациентов после трансплантации печени повышает шансы на долгосрочную выживаемость трансплантата печени.

После трансплантации печени более чем 95% пересаженных печеней станут инфицированы ВГС, и, как правило, фиброз будет развиваться более быстрыми темпами (256).

Перетрансплантация у пациентов с ВГС связана с еще более худшими результатами по сравнению с перетрансплантацией, сделанной по иным причинам, и, следовательно, задача будет заключаться в том, чтобы проводить лечение до развития цирроза в пересаженной печени (257).

Лечение интерфероном и рибавирином после трансплантации возможно, но шансы на СВО, как правило, низкие (258). Новые [ПППД](#) лекарства более продвинутое, с ограниченным ВЛС, лучшей переносимостью и улучшенным СВО (259, 260).

10.1.2 Риск ускоренного фиброза

Коинфекция с ВИЧ

По существующей рекомендации по лечению ВИЧ (3), всем пациентам, коинфицированным ВИЧ, следует предоставить возможность лечения ВГС. Примерно 2,3 млн человек считаются коинфицированными ВИЧ во всем мире (15). На фоне ВИЧ-инфекции может произойти более быстрое прогрессирование фиброза печени (80, 261). Пациенты с ВИЧ имеют ограниченный доступ к трансплантации печени, поэтому результаты скудны. Таким образом, лечение имеет преимущество на ранних стадиях заболевания печени.

Многих больных с коинфекцией ВИЧ уже состоят на лечении ВИЧ-инфекции и, следовательно, к ним легко получить доступ. СВО на интерферон-основанных схемах против ВГС ниже у ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению с ВГС-моноинфицированными пациентами. Однако, при лечении [ПППД](#), частота СВО сопоставима среди пациентов с моно- и коинфекцией. * ВЛС у пациентов на АРТ против ВИЧ является важным и должно быть тщательно рассмотрено до начала [ПППД](#) дозирования.

Коинфекция с ВГВ

Лица с коинфекцией ВГВ должны быть приоритетными для лечения ВГС в связи с повышенным риском прогрессирования фиброза печени и ГЦК, независимо от развития цирроза (262). В мировом масштабе до 10% пациентов с вирусным гепатитом С коинфицированы ВГВ (263). Лечение каждого вируса должно проводиться так же, как и у больных с моноинфекцией.

Метаболический синдром

У пациентов с ВГС ожирение и метаболический синдром ассоциированы с прогрессированием болезни печени и повышенным риском ГЦК (264). Кроме того, ВГС, по-видимому, сильно связан с сахарным диабетом 2 типа и резистентностью к инсулину (265, 266). Лечение ВГС-инфекции у лиц с сахарным диабетом приводит к более низкой частоте сердечно-сосудистых и почечных осложнений по сравнению с необработанными контролями (267).

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа и инсулинорезистентностью имеют замедленный ответ на интерферон-терапию (268).

10.1.3 Внепеченочные проявления хронической ВГС-инфекции

Усталость

У большинство людей с гепатитом С не проявляются симптомы, однако, некоторым из них присущи серьезные, а иногда и изнурительные симптомы, связанные с инфекцией ВГС. Усталость - обычный симптом, который в большинстве случаев не препятствует повседневной деятельности, но влияет отрицательно на качество жизни (269). Улучшение этих симптомов было продемонстрировано после СВО (270). Оценки качества жизни после лечения ПППД схемами у больных в фазе 3 клинических исследований продемонстрировали уменьшение усталости и прогнозировали увеличение социальной экономической выгоды (245, 247).

Васкулит и лимфопролиферативные заболевания

Криоглобулинемия и лимфопролиферативные нарушения связаны с инфекцией вируса гепатита С (271) и могут быть улучшены или вылечены последующим лечением ВГС (272). Поэтому больные с этими нарушениями считаются приоритетными для лечения. Криоглобулины часто присутствуют среди ВГС-инфицированных пациентов. Однако, правильное соотношение выясняет доказательство повреждения органов-мишеней, таких как болезни почек, периферическая нейропатия, заболевания суставов и васкулиты периферической и центральной нервной системы. Лечение интерфероном возможно; тем не менее, он может имитировать проявления криоглобулинемии (273, 274). Заболевания почек, чаще всего мембранопротролиферативный гломерулонефрит, могут быть улучшены при лечении гепатита С, с реверсированием протеинурии и нефротического синдрома (275).

10.1.4 Максимальное снижение заболеваемости

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

ПИН, которые имеют рискованные поведения, связанные с наркотиками, и ВИЧ-положительные МСМ, которые вступали в рискованные сексуальные практики, имеют высокий уровень заболеваемости ВГС-инфекции и через такие формы поведения могут передать вирус другим людям. Поскольку повышение осведомленности о болезни и меры по снижению риска очень важны, только лечение ВГС поможет снизить нынешний показатель распространенности ВИЧ среди этих групп населения. Лица, добившиеся исцеления, больше не обладают риском передачи ВГС.

Математические модели показывают, что даже незначительное увеличение охвата лечения может привести к снижению распространенности ВГС (186, 187, 191, 192). Эти модели также показывают, что эффект предотвращения лечения гепатита С увеличивается, если он сочетается с услугами по снижению вреда, такими как ОЗТ, а также программы обмена игл и шприцев. По данным систематических обзоров основанных на интерфероне схем, ПИН имеют эквивалентную эффективность и приверженность к лечению, как и не ПИН (185, 276). В то время, как опасения по поводу повторного заражения ВГС все еще остается среди ПИН групп, исследования показывают, что показатели реинфекции у успешно вылеченных пациентов низки, предполагая, что лечение проводилось в сочетании с другими мерами по снижению вреда (185, 277).

Значительное увеличение заболеваемости ВГС были зарегистрированы у ВИЧ-позитивных МСМ в Европе, США, Австралии и Азии, процент реинфекции в этой популяции составляет от 6% до 33% (278). Лечение МСМ может способствовать снижению риска передачи ВИЧ.

От матери к ребенку

Передача от матери-ребенку от моноинфицированных матерей встречается у 4-8% детей, а от матерей, коинфицированных ВИЧ, - у 10.8–25% детей (30, 32– 35). В отличие от гепатита В и ВИЧ, нет вмешательств для снижения риска вертикальной передачи ВГС во время беременности (279). В настоящее время лечение не может быть рекомендовано во время беременности, особенно с рибавирин-содержащими схемами, а также из-за отсутствия данных по новым [ПППД](#) схемам. Успешное лечение женщин, инфицированных ВГС, до начала беременности - это единственная мера, которая может свести на нет любой риск передачи ВГС от матери к ребенку.

Заклученные

Среди заключенных, распространенность ВГС высокая может достигать 60% в первую очередь потому, что многие заключенные являются ПИН (280). В Великобритании выявлено, что лечение является экономически эффективным и в самом деле приводит к экономии в страховании (281).

Главные препятствия связанные с применением интерферон-терапии в этих учреждениях, исключают адекватное лечение, равно как и текучесть кадров и перемещение заключенных в связи с плохим лечением. В общем, более терпимые схемы лечения с меньшей необходимостью наблюдения могут помочь обойти эти проблемы.

Гемодиализ

Внутрибольничные передачи остаются важной причиной передачи ВГС. Лица, находящиеся на гемодиализе, особенно подвержены инфекции, чем больше продолжительность лечения находящихся на диализе, тем больше возрастает риск приобретения гепатита (282). Повышение качества обучения и строгие универсальные меры предосторожности могут значительно снизить риск нозокомиальной передачи инфекции среди пациентов на диализе, но до сих пор, особенно в странах с ограниченными ресурсами, эта практика не всегда оптимально придерживается. ВГС инфекция также оказывает негативное влияние на выживаемость трансплантата после операции по пересадке почки (283).

Варианты лечения по-прежнему ограничены для пациентов с тяжелой почечной болезнью, рСКФ <30 мл/мин/1,73 м², и тех, кто на гемодиализе. Дозу рибавирина следует уменьшить и провести тщательный мониторинг на анемию. Также следует учесть ВЛС.

Медицинские работники

Медицинским работникам с признаками активной репликации вируса (в США >104 геном-эквивалентов/мл) запрещается проведение процедур, связанных с источником заражения (284). Поэтому успешное лечение позволит устранить любой риск передачи пациентам и повысить готовность медицинских работников для более широкой клинической деятельности.

10.2 План обслуживания

План обслуживания требует оценки местной бремени болезней, а также оценки наличия ресурсов и инфраструктуры для реализации лечения. Национальные программы необходимы для планирования стратегии скрининга и лечения. В настоящее время многие страны имеют скудные документации по распространенности инфекции; это особенно касается стран с низким уровнем дохода.

Доклад о глобальной политике в области профилактики вирусного гепатита и борьбы с ним от 2013 года содержит специфическую для каждой страны информацию по уже существующим мерам и борьбе с вирусными гепатитами (126). Необходимо будет полагаться на эти меры и структуры, чтобы увеличить доступность лечения для инфицированных ВГС. Подсчет того, сколько людей будет вовлечено, может быть осуществлен путем оценки групп повышенного риска, а также ранее документированных процентов распространенности и заболеваемости. Поэтому необходим регулярный профилактический скрининг целевых групп населения с помощью серологии и NAT для облегчения схемы обслуживания, и это будет первым шагом в расширении доступа к уходу и лечению гепатита С. Улучшение молекулярных инструментов для быстрого скрининга, в том числе метода «сухой капли» и тестов слюны, а также многопараметрических платформ для NAT, приведет к увеличению числа выявленных инфицированных больных. Они также позволят расширить скрининг услуги в отрасли, а также среди труднодоступных групп населения, таких как ПИН. Интеграция ВГС скрининга с ВИЧ, ВГВ и ТБ скринингом может быть пригодна во многих случаях, так как способы передачи инфекции являются общими.

Основное препятствие для выхода на рынок – это стоимость лекарственных препаратов, налоги, импортные сборы, соответствующие лечебные учреждения и персонал, а также учреждения по диагностике и мониторингу. Требуется согласование по стоимости препаратов и определение приоритетов отдельных групп, например, пациентов с прогрессирующим заболеванием печени (стадия \geq F2 болезни, или, в более тяжелых случаях, F4). Интеграция услуг, например, с диагностическими и лечебными учреждениями, может помочь минимизировать затраты и, скорее всего, облегчить систему поставки лекарств. Перераспределение обязанностей – это процесс обмена ответственности клинического ведения с обученным персоналом, таким как медицинские сестры, медико-санитарный персонал и фармацевты. Такой персонал должен иметь доступ к консультации со специализированными членами команды по мере необходимости и, скорее всего, потребуют обучения в целях облегчения надлежащего медицинского обслуживания. Поиск лекарств и переговоры о ценах на центральном уровне (через совместные закупки) могут также минимизировать затраты. Защита путём патентования и доступность прошедших предквалификационный отбор биоэквивалентных препаратов является еще одним основным фактором – это может иметь ключевое значение, когда лицензируются новые [ПППД](#).

Клинико-лабораторное оборудование для скрининга и мониторинга пациентов, находящихся на лечении, является важным компонентом медико-санитарного обеспечения. Разработка и внедрение более простых методов оценки ВГС, вирусной нагрузки и генотипа, а также тесты, необходимые для контроля токсичности препарата, очень важны для повышения доступности лечения в менее ресурсообеспеченных условиях. Исследование вирусной нагрузки ВГС по месту лечения может потребоваться в некоторых случаях для того, чтобы облегчить соответствующее лечение. Аптечные учреждения и места для хранения лекарств, том числе холодильные пространства для интерферона, должны быть включены в планирование новых лечебных центров. Поиск и планирование распределения также является обязательным. Регистрация новых препаратов в отдельных государствах-членах может занять много времени и потребует надлежащего планирования.

10.3 Предоставление услуг

Ключевыми программными компонентами предоставления услуг являются соответствующая инфраструктура клиники, лабораторные и диагностические службы, надежное лекарственное обеспечение, кадровые ресурсы (врачи, медицинские сестры, обученные лица для оказания психологической поддержки), реферальная система, мониторинг и оценка, а также участие гражданского общества. Улучшение доступа к лечению требует выявления инфицированных пациентов. Таким образом, внедрение скрининга на ВГС должно быть приоритетными и нацеленным на скрининг высокорисковых групп населения. Как следствие, лицам с ВГС-инфекцией требуется доступ к медицинским учреждениям на лечение, с последующим постоянным ведением и контролем на токсичность и эффективность. Интеграция с уже существующими услугами, как те, которые уже задействованы в ВИЧ, также будет иметь значение.

Предоставление услуг может быть упрощено путем обеспечения стандартизированных упрощенных схем лечения на популяционном уровне. Децентрализованное предоставление услуг уже сделало доступным лечение большого числа людей, инфицированных ВИЧ. При оказании услуг необходимо использовать упрощенные практические рекомендации, учебные материалы и подходы для принятия клинических решений, а также справочники. Первоначальная клиническая оценка необходима перед началом терапии, чтобы оценить наличие преклинического состояния, которое может исключить или задержать лечение, вроде тяжелых сопутствующих заболеваний, например, туберкулез, декомпенсированный цирроз печени, а также беременность. На текущий момент важна психологическая оценка и оценка потенциального ВЛС. Также необходима просветительная работа по болезни, подготовка пациентов к побочным эффектам во время лечения, поддержка и соответствующее консультирование до и после тестирования. Доступ к соответствующим диагностическим средствам для мониторинга токсичности и эффективности имеет решающее значение и может быть облегчен за счет использования тех же или аналогичных методов, которые используются в настоящее время на ВИЧ (285).

Для лечения должны быть использованы стандартные схемы в сочетании с упрощенными методами принятия клинических решений и стандартизированного мониторинга. Минимальный пакет услуг для ухода и лечения должен создаваться локально, а также разрабатываться лечение и алгоритмы мониторинга. Такие алгоритмы должны включать в себя информацию о том, когда начинать терапию, когда остановиться, последующие действия, побочные эффекты и ведение карт лечения. Управление ВЛС имеет важное значение, особенно для коинфицированных ВИЧ. Мониторинг и оценка центров, лечащих лиц с ВГС, является важным компонентом соответствующего управления. Внедрение стандартных регистров для отслеживания прогресса, например, разработанных для использования в программах лечения туберкулеза, позволит использование мониторинга и оценки достигнутых результатов после внедрения в лечении ВГС. Усиления контроля за работой учреждений, вероятно, будет важно на ранних этапах лечения. Другие руководящие принципы относительно оказания лечения ВГС для людей в СНУД были разработаны "Врачами без границ" (189).

10.4 Вопросы о нарушениях прав пациента в связи с принятием антидиверсионной программы

В ответ на призывы сделать дорогие, жизненно важные лекарства более доступными в СНУД, фармацевтические компании приняли такие меры, как добровольное лицензирование, гибкое ценообразование и прямые переговоры с национальными правительствами. Эти меры привели к существенному снижению цен в некоторых странах, в первую очередь СНУД, чем за те же самые лекарства в других странах, в первую очередь с высоким уровнем доходов. Такие большие расхождения в цене и отсутствие доступа к недорогим лекарственным препаратам увеличивает риск утечки продукта из стран, где лечение является менее дорогостоящим, в страны, где они дороже. Таким образом, фармацевтические компании, национальные программы лечения и частные распространители реализовывают то, что называется антидиверсионные программы. Эти методы впервые были введены, чтобы контролировать перепродажу АРВ-препаратов для ВИЧ (286). Возможные особые меры включают компоновку продукта, специфичную для программы лечения, различные торговые марки, различный цвет таблеток и электронные инструменты отслеживания. Высказывалась обеспокоенность по поводу некоторых жестких антидиверсионных программ, которые были реализованы по отношению к новым методам лечения гепатита. К текущим методам по контролю отдельных утечек лекарственных средств относят следующие:

- распространение лекарств со штрих-кодами, которые включают в себя некоторую информацию по пациентам;
- доступ к лекарственным препаратам предоставляется на поименной основе с удостоверением личности;
- требуется справка с места жительства и документ, удостоверяющий гражданство, прежде чем предоставить доступ к лекарственным препаратам;
- фотографирование больного, когда он/она берет в руки первую медицинский препарат;
- распространение ограниченного (например, раз в 2 недели или 1 месяц) количества медикаментов одновременно с требованием, чтобы пустые склянки были возвращены в обмен на новые;
- необходимость документа о результате отрицательной вирусной нагрузке, если пациент не в состоянии вернуть пустой пузырек из-под лекарства (чтобы доказать, что пациент принимает лекарство, а не подает его).

Предотвращения утечки лекарственных средств является законным интересом фармацевтических компаний и руководителей программ лечения, а также больничного персонала. Однако важно, что меры по анти-утечке проводились в рамках медицинской этики. Это включает следующее:

- Конфиденциальность информации пациента – доступ к личной информации пациента должен быть ограничен поставщикам медицинских услуг;
- Автономия – пациенты имеют право сами принимать решения о своем медицинском обслуживании, в том числе прекращении лечения, если они того пожелают;
- Привилегированная взаимосвязь между врачом и пациентом: решения по лечению должны приниматься работниками здравоохранения, оказывающими медицинскую помощь пациентам;
- Пропорциональность – антидиверсионные программы не должны возлагать излишнюю нагрузку на пациентов, медицинских работников и лечебные программы;
- Недискриминация - антидиверсионные программы не должны прямо или косвенно ограничивать доступ к медицинской помощи для уязвимых и маргинализированных слоев населения, таких, как беженцы, ПИН, мигранты, бездомные или люди с нестабильными условиями жизни.

11. РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ОБНОВЛЕНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Эти руководящие принципы будут представлены на ежегодном собрании Европейской ассоциации по изучению печени (апрель, 2016). После начала глобальной программы по борьбе с гепатитом, Секретариат поможет определить подходящие международные мероприятия для представления и распространения рекомендаций. Руководство также будет распространяться через региональные отделения ВОЗ для страновых бюро ВОЗ и Министерства здравоохранения, где это возможно, а также основных международных, региональных и национальных центров сотрудничества, организаций гражданского общества и национальные программы. Кроме того, рекомендации будут доступны на веб-сайте ВОЗ со ссылками на другие сайты Организации Объединенных Наций.

Успешное осуществление рекомендаций, содержащихся в этих руководящих принципах, будет зависеть от хорошо спланированного и соответствующего процесса адаптации и интеграции в значимые региональные и национальные стратегии. Это процесс, который будет зависеть от наличия ресурсов, имеющихся условий для политики и практики, и уровня поддержки от партнерских учреждений и организаций.

Реализация этих принципов может быть измерена по количеству стран, которые включили их в свои национальные программы лечения. В идеале, воздействие руководства будет оцениваться путем мониторинга количества лиц, прошедших лечение ВГС и количества вылеченных. В настоящее время существует система мониторинга, которая может собирать эту информацию на национальном уровне.

Как указывалось в разделе 2.4, новые [ПППД](#) приобретут одобрение регулирующих органов в течение месяца после опубликования этих принципов, и перспектива дженериков и ценовая структура препаратов будет продолжать меняться. ВОЗ выпустит новые руководства примерно через 12-18 месяцев после опубликования этих принципов, чтобы предоставить рекомендации, касающиеся новых перспектив лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководящие принципы по скринингу, уходу и лечению лиц с инфекцией гепатита С. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2014
([http:// apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1), доступно с 18 декабря 2015).
2. 19-й перечень ВОЗ основных лекарственных средств. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2015
(http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf, accessed 29 September 2015).
3. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Женева: Всемирная организация здравоохранения; в печати.
4. Руководящие принципы по профилактике, уходу и лечению лиц с инфекцией гепатита. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2015
([http:// apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf?ua=1&ua=1), accessed 18 December 2015).
5. Руководство по профилактике вирусного гепатита В и С среди потребителей инъекционных наркотиков. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2012
([http:// apps.who.int/iris/bitstream/10665/75357/1/9789241504041_eng.pdf?ua=1](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, и соавт. Глобальные и региональные показатели смертности от 235 причин смерти 20 возрастных групп в 1990 и 2010 гг.: систематический анализ от Исследования глобального бремени болезней 2010. "Ланцет". 2012;380(9859):2095–128.
7. ГББ по смертности и причины смерти Коллаборационистов. Глобальная, региональная, национальная и возрастно-половая смертность от конкретных и от всех причин по 240 причинам смерти, 1990–2013: систематический анализ от Исследования глобального бремени болезней 2013. "Ланцет". 2014;385(9963):117–71.
8. Magiorkinis G, Magiorkinis E, Paraskevis D, Ho SY, Shapiro B, Pybus OG, и соавт. Глобальное распространение вируса гепатита С 1a и 1b: филогенетический и географический анализ. PLoS Med. 2009;6(12):e1000198.
9. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, и соавт. Нынешнее и будущее бремя болезней вируса гепатита С (ВГС) с сегодняшней парадигмы лечения. Вирусный гепатит J. 2014;21 (Suppl 1):34–59.

10. Вспышка ВИЧ-инфекции среди населения, связанная с употреблением инъекционных наркотиков оксиморфона — Индиана, 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, и соавт. Исследование когорты ВИЧ-инфекции по инциденту вируса гепатита С в Швейцарии: изменения в лечении и результаты лечения в период между 1991 по 2013. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(1). doi: 10.1093/ofid/ofv026.
12. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Глобальная эпидемиология вируса гепатита С: новые оценки возрастоспецифических антител к ВГС распространенности. *Гепатология*. 2013;57(4):1333–42.
13. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Глобальная эпидемиология и распространение генотипов инфекции вируса гепатита С. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S45–57.
14. Rao VB, Johari N, du Cros P, Messina J, Ford N, Cooke GS. Распространенность гепатита С и ВИЧ-инфекции в Африке к югу от Сахары: систематический обзор и мета-анализ. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(7):819–24.
15. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, и соавт. Распространенность и бремя ВГС коинфекции среди людей, живущих с ВИЧ: глобальный систематический обзор и мета-анализ. *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>, доступен с 21 марта 2016).
16. Lin SY, Chen TC, Lu PL, Lin CY, Lin WR, Yang YH, и соавт. Показатели заболеваемости туберкулезом среди пациентов, инфицированных хроническим гепатитом С с или без интерферон-основанными схемами лечения: Исследование когорты популяционного уровня в Тайване. *BMC Infect Dis*. 2014;14:705.
17. Simmonds P. Реконструирование происхождения вирусов человеческого гепатита. *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, и соавт. Глобальное распределение и распространенность генотипов вируса гепатита С. *Гепатология*. 2015;61(1):77–87.
19. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, и соавт. Глобальная эпидемиология гепатита В и гепатита С у потребителей инъекционных наркотиков: результаты систематических обзоров. *Lancet*. 2011;378(9791):571–83.
20. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Глобальная эпидемиология вируса гепатита С. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(9):558–67.
21. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, и соавт. Роль парентеральной антишистосомозной терапии в распространении вируса гепатита С в Египте. *Lancet*. 2000;355(9207):887–91.

22. Singh S, Dwivedi SN, Sood R, Wali JP. Гепатит В, С и вирус иммунодефицита человека у пациентов с инфекцией кала-азар в Дели. *Scand J Infect Dis.* 2000;32(1):3–6.
23. Marx MA, Murugavel KG, Sivaram S, Balakrishnan P, Steinhoff M, Anand S, и соав. Ассоциация здравоохранения и вируса гепатита С в случайной выборке жителей городских трущоб в Южной Индии. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;68(2):258–62.
24. Wang CS, Chang TT, Chou P. Различия в факторах риска, которые представляет собой носитель гепатита В или анти-гепатита С⁺ в гепатома-гиперэндемичных зонах в сельских местностях Тайваня. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(9):733–8.
25. Ho MS, Hsu CP, Yuh Y, King CC, Tsai JF. Высокий уровень вируса гепатита С в изолированном обществе: постоянная гиперэндемичность или временное явление? *J Med Virol.* 1997;52(4):370–6.
26. Lin CC, Hwang SJ, Chiou ST, Kuan CL, Chen LW, Lee TC, и соав. Распространенность и анализ факторов риска антител сыворотки к вирусу гепатита С у пожилых жителей на северо-востоке Тайваня. *J Chin Med Assoc.* 2003;66(2):103–8.
27. Saxena R, Thakur V, Sood B, Guptan RC, Gururaja S, Sarin SK. Связанный с переливанием крови гепатит в третичном лечебно-диагностическом центре в Индии. Проспективное исследование. *Vox Sang.* 1999;77(1):6–10.
28. Candotti D, Sarkodie F, Allain JP. Остаточный риск при переливании крови в Гане. *Br J Haematol.* 2001;113(1):37–9.
29. El-Zanaty F, Way A. Демографическое и медицинское обследование в Египете, 2008. Итоговый отчет. In: Measure DHS. Cairo, Egypt: Ministry of Health, El-Zanaty and Associates and Macro International: 2009 (<http://dhsprogram.com/pubs/pdf/fr220/fr220.pdf>, доступно с 20 января 2016).
30. Thomas DL, Villano SA, Riester KA, Hershow R, Mofenson LM, Landesman SH, и соав. Перинатальная передача вируса гепатита С от ВИЧ-инфицированных матерей типа 1. Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis.* 1998;177(6):1480–8.
31. Обзор проблем здоровья Египта 2015. Cairo: Egypt and Rockville, Maryland, USA: and Ministry of Health and ICF International; 2015 (<https://dhsprogram.com/pubs/pdf/FR313/FR313.pdf>, доступно с 7 марта 2016).
32. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Вертикальная трансмиссия вируса гепатита С: систематический обзор и мета-анализ. *Clin Infect Dis.* 2014;59(6):765–73.
33. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, и соав. Факторы риска перинатальной передачи вируса гепатита С (ВГС) и естественное течение ВГС-инфекции, приобретенной в младенчестве. *J Infect Dis.* 2005;192(11):1880–9.

34. Selvapatt N, Ward T, Bailey H, Bennett H, Thorne C, See LM, и соав. Эффективен ли экономически пренатальный скрининг на вирус гепатита С? Опыт десятилетия в центре Лондона. *J Hepatol.* 2015;63(4):797–804.
35. Floreani A. Гепатит С и беременность. *World J Gastroenterol.* 2013;19(40):6714–20.
36. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, и соав. Половой путь передачи вируса гепатита С среди моногамных гетеросексуальных пар: изучение ВГС партнеров. *Гепатология.* 2013;57(3):881–9.
37. Valadez JJ, Berendes S, Jeffery C, Thomson J, Ben Othman H, Danon L, и соав. Восполнение пробелов в знаниях: измерения распространенности ВИЧ и факторов риска среди мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами, и секс-работниц в Триполи, Ливия. *PLoS One.* 2013;8(6).
38. Tseng YT, Sun HY, Chang SY, Wu CH, Liu WC, Wu PY, и соав. Распространенность вирусной инфекции гепатита у мужчин, имеющих секс с мужчинами в возрасте 18-40 лет в Тайване. *J Formos Med Assoc.* 2012;111(8):431–8.
39. Price H, Gilson R, Mercey D, Copas A, Parry J, Nardone A, и соав. Гепатит С у мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами, в Лондоне – опрос сообщества. *HIV Med.* 2013;14(9):578–80.
40. Tohme RA, Holmberg S. Является ли половой контакт основным путем передачи вируса гепатита С? *Гепатология.* 2010;52(4):1497–505.
41. Karuru JW, Lule GN, Joshi M, Anzala O. Распространенность ВГС и ВГС/ВИЧ коинфекции среди пациентов в Государственной больнице Кеньята. *East Afr Med J.* 2005;82(4):170–2.
42. Quaranta JF, Delaney SR, Alleman S, Cassuto JP, Dellamonica P, Allain JP. Распространенность антител к вирусу гепатита С (ВГС) у ВИЧ-1-инфицированных пациентов (когорты nice SEROCO). *Med Virol.* 1994;42(1):29–32.
43. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajicic N. Распространенность вирусного гепатита С среди пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека: кросс-секционный анализ взрослого американца Группы по клиническим испытаниям СПИД. *Clin Infect Dis.* 2002;34(6):831–7.
44. Rauch A, Rickenbach M, Weber R, Hirschel B, Tarr PE, Bucher HC, и соав. Небезопасный секс и рост заболеваемости вирусным гепатитом С среди ВИЧ-инфицированных мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами: Швейцарское исследование когорты ВИЧ. *Clin Infect Dis.* 2005;41(3):395–402.
45. D’Oliveira A, Voirin N, Allard R, Peyramond D, Chidiac C, Touraine JL, и соав. Распространенность и сексуальный риск вируса гепатита С при приобретении вируса иммунодефицита человека половым путем среди пациентов больницы Лионского Университета, Франция, 1992–2002. *J Viral Hepat.* 2005;12(3):330–2.

46. Vandelli C, Renzo F, Romano L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, и соав. Отсутствие доказательства передачи гепатита С половым путем среди моногамных пар: результаты 10-летнего проспективного последовательного исследования. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(5):855–9.
47. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, Quan S, Hatzakis A, Goedert JJ. Гетеросексуальная одновременная передача вируса гепатита С (ВГС) и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). *Ann Intern Med.* 1991;115(10):764–8.
48. Taylor LE, Swan T, Mayer KH. ВИЧ коинфекция вирусом гепатита С: развитие эпидемиологии и методы лечения. *Clin Infect Dis.* 2012;55 (Suppl 1):S33–42.
49. Scheinmann R, Hagan H, Lelutiu-Weinberger C, Stern R, Des Jarlais DC, Flom PL, и соав. Использование инъекционных наркотиков и гепатит С: систематический обзор. *Drug Alcohol Depend.* 2007;89(1):1–12.
50. Jafari S, Copes R, Baharlou S, Etmnan M, Buxton J. Татуировки и риск передачи гепатита С: систематический обзор и мета-анализ. *Int J Infect Dis.* 2010;14(11):E928–E940.
51. de Oliveira T, Pybus OG, Rambaut A, Salemi M, Cassol S, Ciccozzi M, и соав. Молекулярная эпидемиология - ВИЧ-1 и ВГС-последовательности от вспышки эпидемии в Ливии. *Nature.* 2006;444(7121):836–7.
52. Kane A, Lloyd J, Zaffran M, Simonsen L, Kane M. Пути передачи гепатита В, гепатита С и вируса иммунодефицита человека в результате небезопасных инъекций в развивающихся странах: модели на основе региональных оценок. *Bull World Health Organ.* 1999;77(10):801–7.
53. Глобальная база данных по безопасности крови. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2011 (http://www.who.int/bloodsafety/global_database/en/, доступно с 10 марта 2016).
54. Tillmann HL, Thursz M. Вирус гепатита С – его роль в патогенезе. *J Infect Dis.* 2007;195(2):168–70.
55. Marincovich B, Castilla J, del Romero J, Garcia S, Hernando V, Raposo M, и соав. Отсутствие передачи вируса гепатита С в проспективной когорте серодискордантных гетеросексуальных пар. *Sex Transm Infect.* 2003;79(2):160–2.
56. Danta M, Brown D, Bhagani S, Pybus OG, Sabin CA, Nelson M, и соав. Недавняя эпидемия острого вирусного гепатита С у ВИЧ-инфицированных мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами, связанная с высоким риском сексуального поведения. *СПИД.* 2007;21(8):983–91.
57. van de Laar T, Pybus O, Bruisten S, Brown D, Nelson M, Bhagani S, и соав. Доказательство о большей международной сети передачи ВГС у ВИЧ-положительных мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами. *Гастроэнтерология.* 2009;136(5):1609–17.

58. Fierer DS, Uriel AJ, Carriero DC, Klepper A, Dieterich DT, Mullen MP, и соав. Фиброз печени во время вспышки острой инфекции вируса гепатита С у ВИЧ-инфицированных мужчин: проспективное когортное исследование. *J Infect Dis.* 2008;198(5):683–6.
59. Karmochkine M, Carrat F, Dos Santos O, Sacoub P, Raguin G. Исследование случай–контроль факторов риска развития инфекции гепатита С у пациентов с необъяснимыми путями заражения. *J Viral Hepat.* 2006;13(11):775–82.
60. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, и соав. Увеличение смертности из-за терминальной стадии заболевания печени у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. *Clin Infect Dis.* 2001;32(3):492–7.
61. Crespo J, Lozano JL, Delacruz F, Rodrigo L, Rodriguez M, Sanmiguel G, и соав. Распространенность и значимость виремии гепатита С при хроническом активном гепатите В. *Am J Gastroenterol.* 1994;89(8):1147–51.
62. Pontisso P, Ruvoletto MG, Fattovich G, Chemello L, Gallorini A, Ruol A, и соав. Клинические и вирусологические профили у пациентов с рассеянной множественной инфекцией. *Гастроэнтерология.* 1993;105(5):1529–33.
63. Liu CJ, Liou JM, Chen DS, Chen PJ. Естественное течение и лечение вируса двойного гепатита В и гепатита С. *J Formos Med Assoc.* 2005;104(11):783–91.
64. Di Marco V, Lo Iacono O, Camma C, Vaccaro A, Giunta M, Martorana G, и соав. Длительное течение хронического гепатита В. *Гепатология.* 1999;30(1):257–64.
65. Kaur S, Rybicki L, Bacon BR, Gollan JL, Rustgi VK, Carey WD. Характеристика работоспособности и результаты масштабной программы скрининга на вирусный гепатит и факторы риска, связанные с воздействием вирусных гепатитов В и С: результаты национального исследования скрининга гепатита. *Гепатология.* 1996;24(5):979–86.
66. Potthoff A, Manns MP, Wedemeyer H. Лечение ВГВ/ВГС коинфекций. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(6):919–28.
67. Getahun H, Gunneberg C, Sculier D, Verster A, Raviglione M. Туберкулез и ВИЧ-инфекция среди потребителей инъекционных наркотиков: доказательство в пользу действий по борьбе с туберкулезом, ВИЧ, тюремных и услуг по снижению вреда. *Curr Opin HIV AIDS.* 2012;7(4):345–53.
68. Getahun H, Baddeley A, Raviglione M. Лечение туберкулеза у лиц, употребляет и вводит запрещенные наркотики. *Bull World Health Organ.* 2013;91(2):154–6.
69. Thomson EC, Fleming VM, Main J, Klenerman P, Weber J, Eliahoo J, и соав. Предсказания спонтанного клиренса острого вирусного гепатита С в большой когорте ВИЧ-1-инфицированных мужчин. *Gut.* 2011;60(6):837–45.

70. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, и соав. Острый гепатит С: высокий процент как спонтанного, так и вызванного лечением клиренса вируса. *Гастроэнтерология*. 2003;125(1):80–8.
71. Tong MJ, Elfarra NS, Reikes AR, Co RL. Клинические результаты после посттрансузионного гепатита С. *N Engl J Med*. 1995;332(22):1463–6.
72. Tremolada F, Casarin C, Alberti A, Drago C, Tagger A, Ribero ML, и соав. Долгосрочное наблюдение не-А, не-В (Тип С) посттрансузионного гепатита. *J Hepatol*. 1992;16(3):273–81.
73. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Оценка стадийспецифического уровня прогрессии фиброза при хронической инфекции вирусом гепатита С: мета-анализ и мета-регрессия. *Гепатология*. 2008;48(2):418–31.
74. El-Serag HB, Rudolph KL. Гепатоцеллюлярный рак: эпидемиология и молекулярный канцерогенез. *Гастроэнтерология*. 2007;132(7):2557–76.
75. Bedossa P, Poynard T. Алгоритм оценивания активности хронического гепатита. Кооперативная исследовательская группа METAVIR. *Гепатология*. 1996;24(2):289–93.
76. Durand F, Valla D. Оценка прогноза цирроза печени. *Semin Liver Dis*. 2008;28(1):110–22.
77. Freeman AJ, Law MG, Kaldor JM, Dore GJ. Прогнозирование развития цирроза при хронической инфекции вирусом гепатита С. *J Viral Hepat*. 2003;10(4):285–93.
78. Fletcher NF, McKeating JA. Вирус гепатита С и мозг. *J Viral Hepat*. 2012;19(5):301–6.
79. Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Выявление уникальных квазивидов вируса гепатита С в центральной нервной системе и сравнительный анализ внутренней трансляционной эффективности мозга, печени и вариантов сыворотки. *J Virol*. 2004;78(10):5170–83.
80. Benhamou Y, Vochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, и соав. Прогрессирование фиброза печени в вирус иммунодефицита человека и лица, инфицированные вирусом гепатита С. *Группа Multivirc*. *Гепатология*. 1999;30(4):1054–8.
81. Di Martino V, Rufat P, Boyer N, Renard P, Degos F, Martinot-Peignoux M, и соав. Влияние коинфекции вируса иммунодефицита человека на хронический гепатит С у потребителей инъекционных наркотиков: длительное ретроспективное когортное исследование. *Гепатология*. 2001;34(6):1193–9.
82. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, и соав. Влияние заражения вирусом иммунодефицита человека на течение инфекции вируса гепатита С: мета-анализ. *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, и соав. ВИЧ-коинфекция сокращает выживаемость среди больных декомпенсированным циррозом печени, связанным с вирусом гепатита С. *Гепатология*. 2005;41(4):779–89.
84. Cohen MH, French AL, Benning L, Kovacs A, Anastos K, Young M, и соав. Причины смерти среди женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, в эру комбинированной антиретровирусной терапии. *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, и соав. Снижение числа госпитализаций, связанных с болезнью печени, и смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов с 2002 года. *J Viral Hepat*. 2006;13(12):851–7.
86. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, и соав. Клиническое прогрессирование, выживаемость и восстановление иммунной системы во время антиретровирусной терапии у пациентов с коинфекцией ВИЧ-1 и вируса гепатита С: Швейцарское когортное исследование ВИЧ. *Lancet*. 2000;356(9244):1800–5.
87. De Luca A, Bugarini R, Lepri AC, Puoti M, Girardi E, Antinori A, и соав. Коинфекция вирусами гепатита и результаты первых схем антиретровирусной терапии для ранее наивных ВИЧ-инфицированных субъектов. *Arch Intern Med*. 2002;162(18):2125–32.
88. Law WP, Duncombe CJ, Mahanontharit A, Boyd MA, Ruxrungtham K, Lange JMA, и соав. Влияние вирусной коинфекции гепатитов на ответ на антиретровирусную терапию и прогрессирование ВИЧ в ВИЧ-NAT когорте. *AIDS*. 2004;18(8):1169–77.
89. Rancinan C, Neau D, Saves M, Lawson-Ayayi S, Bonnet F, Mercie P, и соав. Связана ли коинфекция вируса гепатита С с выживанием у ВИЧ-инфицированных пациентов на комбинированной антиретровирусной терапии? СПИД. 2002;16(10):1357–62.
90. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, Alzola CF, Furrer J, McCabe RE, и соав. Влияние коинфекции вируса гепатита С на показатели заболеваемости и смертности в результате заражения вирусом иммунодефицита человека в эпоху высокоактивной антиретровирусной терапии. *Clin Infect Dis*. 2003;36(3):363–7.
91. Vlahov D, Graham N, Hoover D, Flynn C, Bartlett JG, Margolick JB, и соав. Прогнозные показатели по СПИДу и смертям из-за инфекционных болезней у ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков – плазменная вирусная нагрузка и CD4(+)-лимфоциты. *JAMA*. 1998;279(1):35–40.
92. Celentano DD, Vlahov D, Cohn S, Shadle VM, Obasanjo O, Moore RD. Антиретровирусная терапия у потребителей инъекционных наркотиков. *JAMA*. 1998;280(6):544–6.

93. Garcia-Samaniego J, Rodriguez M, Berenguer J, Rodriguez-Rosado R, Carbo J, Asensi V, и соав. Гепатоцеллюлярная карцинома у ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом С. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(1):179–83.
94. Parekh PJ, Shiffman ML. Роль интерферона в новой эпохе лечения гепатита С. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;8(6):649–56.
95. Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, Asselah T. ВГС антивирусные препараты прямого действия: лучшие безинтерфероновые комбинации. *Liver Int.* 2014;34 (Suppl 1):69–78.
96. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, и соав. Даклатасвир плюс софосбувир для лечения ВГС у пациентов, коинфицированных ВИЧ-1. *N Engl J Med.* 2015;373(8):714–25.
97. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, и соав. Даклатасвир с софосбувиром и рибавирином для лечения ВГС-инфекции с продвинутым циррозом или повторное проявление после трансплантации печени. *Гепатология.* доступно онлайн 7 марта 2016;. doi: 10.1002/hep.28446.
98. Hezode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, и соав. Омбитасвир плюс паритапревир плюс ритонавир с или без рибавирина у наивных или леченных пациентов с генотипом 4 хронического гепатита. Вирус гепатита С (PEARL-I): рандомизированное открытое исследование. *Lancet.* 2015;385(9986):2502–9.
99. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, и соав. Лечение гепатита С помощью АВТ-450/р-омбитасвира и дасабувира с рибавирином. *N Engl J Med.* 2014;370(17):1594–603.
100. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов: FDA предупреждает о серьезной опасности травмы печени в лечении гепатита С. *Viekira Pak and Technivie.* [пресс-релиз]. 22 октября 2015 (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm468634.htm>, доступно с 22 марта 2016).
101. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, и соав. Симепревир с пегилированным интерфероном Альфа-2а в комбинации с рибавирином у наивных больных с хроническим вирусом гепатита С генотипа 1 (QUEST-1): фаза 3, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование двойной анонимности. *Lancet.* 2014;384(9941):403–13.
102. Sofia MJ, Bao D, Chang W, Du J, Nagarathnam D, Rachakonda S, и соав. Открытие бета-D-2'-дезоксидеокси-2'-альфа-фтор-2'-бета-С-метилуридин нуклеотидного пролекарства (PSI-7977) для лечения вируса гепатита С. *J Med Chem.* 2010;53(19):7202–18.

103. Black S, Pak I, Ingravallo P, McMonagle P, Chase R, Shaughnessy M, и соав. Анализ сопротивления вирусологической неэффективности у инфицированных гепатитом С генотипа 1 пациентов, получавших grazoprevir + elbasvir ± ribavirin: исследование C-WORTHY. На Международном конгрессе печени 2015: 50-м ежегодном совещании Европейской ассоциации по изучению печени (EASL). Вена, 22–26 апрель 2015.
104. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, и соав. Софосбувир и велпатасвир для ВГС генотипа 1, 2, 4, 5, и 6. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2599–607.
105. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, и соав. Софосбувир и велпатасвир для ВГС генотипа 2 и 3. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2608–17.
106. Curry MP, O’Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, и соав. Софосбувир и велпатасвир для ВГС у пациентов с декомпенсированным циррозом. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2618–28.
107. UNITAID. Лекарства от гепатита С: технологии и рыночная ситуация – обновление. Женева: ВОЗ; 2015 (http://unitaid.org/images/marketdynamics/publications/Hepatitis_C_Medicines_Technology_and_Market_Landscape_Update.pdf, доступно с 18 декабря 2015).
108. Hill A, Simmons B, Gotham D, Fortunak J. Стремительное снижение цен на дженерики софосбувир и даклатавир для лечения гепатита С. *J Virus Erad.* 2016;2:28–31.
109. Andrieux-Meyer I, Cohn J, de Araujo ES, Hamid SS. Диспаритет цен на рынке для противовирусных препаратов прямого действия против гепатита С. *Lancet Glob Health.* 2015;3(11):e676–7.
110. Moon S, Jambert E, Childs M, von Schoen-Angerer T. Беспроигрышное решение? Критический анализ гибкой ценовой политики для улучшения доступа к лекарствам в развивающихся странах. *Glob Health.* 2011;7:39.
111. Соглашение Всемирной торговой организации по торговым аспектам прав на интеллектуальную собственность. Марокко: Всемирная Торговая Организация; 1994 (https://www.wto.org/english/docs_e/legal_e/27-trips.pdf, доступно с 18 декабря 2015).
112. Всеобщая декларация прав человека. Женева: Организация Объединенных Наций; 1948 (<http://www.un.org/en/documents/udhr/index.shtml>, доступно с 21 января 2016).
113. Устойчивое развитие. Женева: Организация Объединенных Наций; 2015 (<https://sustainabledevelopment.un.org/?menu=1300>, доступно с 7 марта 2016).
114. Женевская декларация. Женева: 2006 (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/g1/index.html>, 21 января 2016).

115. Gilks CF, Crowley S, Ekpini R, Gove S, Perriens J, Souteyrand Y, и соав. Подход ВОЗ в области здравоохранения к антиретровирусной терапии против ВИЧ в условиях ограниченных ресурсов. *Lancet*. 2006;368(9534):505–10.
116. Пособие по разработке руководящих принципов. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 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, и соав. GRADE рекомендации: 1. Введение – профили доказательств GRADE и сводные таблицы результатов. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383–94.
118. Balslem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, и соав. GRADE рекомендации: 3. Оценка качества доказательств. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401–6.
119. Gordon SC, Muir AJ, Lim JK, Pearlman B, Argo CK, Ramani A, и соав. Профиль безопасности боцепревира и теллапревира при хроническом гепатите С: реальный опыт от ВГС-TARGET. *J Hepatol*. 2015;62(2):286–93.
120. Sogni P, Gilbert C, Lacombe K, Piroth L, Rosenthal E, Dominguez S, и соав. Безопасность и эффективность пероральных ПППД схем лечения у ВИЧ/ВГС коинфицированных пациентов с циррозом печени с точки зрения когорты ANRS CO13 HEPAVIH. На Международном конгрессе печени 2015: 50-е ежегодное совещание Европейской ассоциации по изучению печени. Вена, 22–26 апрель 2015 [Abstract LP20].
121. Salmon D, Lacombe K, Esterle L, Gilbert C, Piroth L, Bani-Sadr F, и соав. Использование пероральных ПППД схем на ВИЧ-ВГС коинфицированных пациентах в реальных условиях – временной анализ когорты ANRS CO13 HEPAVIH cohort. На 8-й конференции Международного общества по СПИДу (IAS) по патогенезу, лечению и профилактике, Ванкувер, 19–22 July 2015 [Poster no. TULBPE09].
122. Pol S, Bourliere M, Lucier S, De Ledinghen V, Zoulim F, Dorival-Mouly C, и соав.; от имени исследовательской группы HEPATHER. Безопасность и эффективность комбинации даклатасвир-софосбувира у моно-инфицированных гепатитом С генотипа пациентов от Французской наблюдательной когорты ANRS CO22 HEPATHER. *J Hepatol*. 2015;62(Suppl 2):S258–9.
123. Mills EJ, Ioannidis JP, Thorlund K, Schunemann HJ, Puhan MA, Guyatt GH. Как использовать статью о мета-анализе множественных сравнений лечения. *JAMA*. 2012;308(12):1246–53.
124. Puhan MA, Schunemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, и соав. Подход рабочей группы GRADE для оценки качества эффекта лечения от сетевого мета-анализа. *BMJ*. 2014;349:g5630.
125. Druyts E, Kanters S, Toor K, Thorlund K, Mills EJ. Применение однокрупных доказательств в сравнительной эффективности безинтерфероновых противовирусных препаратов для наивных пациентов с гепатитом С гнотипа 1. *Value Health*. 2015;18(7):A576.

126. Глобальный доклад о политике в области профилактики вирусного гепатита и борьбы в государствах-членах ВОЗ. Женева: ВОЗ; 2013 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85397/1/9789241564632_eng.pdf, доступно с 21 января 2016).
127. Гепатит В и С: пути для продвижения и предложения тестирования людям с повышенным риском инфицирования. Лондон: NICE; 2012 (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14003/61863/61863.pdf>, доступно с 21 января 2016).
128. Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, Falck-Ytter Y, Holtzman D, Teo C-G, и соав. Рекомендации для выявления хронического вирусного гепатита С среди лиц, родившихся в 1945-1965 годы. *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. Гепатит С. *Lancet*. 2015;385(9973):1124–35.
130. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Эпидемиология и естественное течение ВГС-инфекции. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(9):553–62.
131. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; Американская Ассоциация по изучению заболеваний печени. Обновленная информация о лечении генотипа 1 хронического вирусного гепатита С: 2011 практические рекомендации американской ассоциации по изучению заболеваний печени. *Гепатология*. 2011;54(4):1433–44.
132. Европейская Ассоциация по изучению печени. Практические клинические руководящие принципы EASL: лечение вируса гепатита С. *J Hepatol*. 2014;60(2):392–420.
133. Allison RD, Conry -Cantilena C, Koziol D, Schechterly C, Ness P, Gibble J, и соав. 25-летнее изучение клинических и гистологических результатов по вирусной инфекции гепатита С и путей ее передачи в когорте изначально бессимптомных доноров крови. *J Infect Dis*. 2012;206(5):654–61.
134. Piasecki BA, Lewis JD, Reddy KR, Bellamy SL, Porter SB, Weinrieb RM, и соав. Влияние алкоголя, расы и вирусных коинфекций на спонтанный клиренс ВГС у инвалидов войны США. *Гепатология*. 2004;40(4):892–9.
135. Ohkoshi S, Tawaraya H, Kuwana K, Harada T, Watanabe M, Higuchi S, и соав. Ретроспективное исследование носителей вируса гепатита С в эндемичном городе Японии – возможно наличие бессимптомного носителя. *Dig Dis Sci*. 1995;40(2):465–71.
136. Rongey CA, Kanwal F, Hoang T, Gifford AL, Asch SM. Тестирование на вирусную РНК у ветеранов с положительными антителами к гепатиту С. *Am J Prev Med*. 2009;36(3):235–8.

137. Scott JD, McMahon BJ, Bruden D, Sullivan D, Homan C, Christensen C, и соав. Высокий уровень спонтанного негатива для РНК вируса гепатита С после выявления хронической инфекции у коренных жителей Аляски. *Clin Infect Dis*. 2006;42(7):945–52.
138. Sheth SD, Vera-Llonch M, Lynch J, Werther W, Rubin R. Характеризация когорты по инциденту больных гепатитом С в США (2005-2010): сопутствующие заболевания, использование лекарственных препаратов и диагностических тестов. *Гастроэнтерология*. 2012;142(5 Suppl 1):S965.
139. Yoshino I, Kasai M. Анализ случаев отрицательных РНК ВГС с положительными анти-ВГС. *Acta Hepatologica Japonica*. 1996;37(8):412–16.
140. Smith BD, Yartel AK, Krauskopf K, Massoud OI, Brown KA, Fallon MB, и соав. Положительный результат анализа на антитела вируса гепатита С и показатель среди ранее недиагностированных взрослых амбулаторных больных: кросс-секционный анализ многоцентрового ретроспективного когортного исследования. *Clin Infect Dis*. 2015;60(8):1145–52.
141. Rein DB, Wagner LD, Brown KA, Fallon MB, Krauskopf K, Massoud OI, и соав. Нынешняя практика тестирования на антитела гепатита С и последующая оценка в системе первичной медицинской помощи: ретроспективное исследование четырех крупных сервисных центров первичной медицинской помощи. *Гепатология*. 2012;56:1094А.
142. Bonacini M, Lin HJ, Hollinger FB. Влияние сопутствующей ВИЧ-1 инфекции на диагностику и оценку вирусного гепатита С. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;26(4):340–4.
143. George SL, Gebhardt J, Klinzman D, Foster MB, Patrick KD, Schmidt WN, и соав. Виремия вируса гепатита С у ВИЧ-инфицированных лиц с отрицательными анализами на антитела ВГС. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31(2):154–62.
144. Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL. Скрининг на вирус гепатита С у людей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. *J Clin Microbiol*. 2000;38(2):575–7.
145. Thomson EC, Nastouli E, Main J, Karayiannis P, Eliahoo J, Muir D, и соав. Замедленный ответ антител к ВГС у ВИЧ-положительных мужчин, тяжело инфицированных ВГС. *AIDS*. 2009;23(1):89–93.
146. Пакет Assist ВОЗ. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2011 (http://www.who.int/substance_abuse/publications/media_assist/en/, доступен с 22 марта 2016).
147. Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Влияние алкоголя на прогрессирование вируса гепатита С: мета-анализ. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(11):1150–9.
148. Brunet L, Moodie EE, Rollet K, Cooper C, Walmsley S, Potter M, и соав. Курение марихуаны не ускоряет прогрессирование заболевания печени в коинфекции ВИЧ-гепатит С: продольный когортный анализ. *Clin Infect Dis*. 2013;57(5):663–70.

149. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, и соав. Естественная история вируса гепатита С: хозяйственные, вирусные и экологические факторы. *JAMA*. 2000;284(4):450–6.
150. Mughal TI, Patel SB. Гепатоцеллюлярная карцинома: обзор 140 случаев. *Ann Saudi Med*. 1996;16(1):53–5.
151. Du WJ, Xiang YT, Wang ZM, Chi Y, Zheng Y, Luo XN, и соав. Социально-демографические и клинические характеристики 3129 пользователей героина в первой клинике метадоновой терапии в Китае. *Drug Alcohol Depend*. 2008;94(1-3):158–64.
152. Cepeda JA, Niccolai LM, Eritsyan K, Heimer R, Levina O. Умеренно/тяжелое потребление алкоголя и ВГС-инфекция среди потребителей инъекционных наркотиков в двух российских городах. *Drug Alcohol Depend*. 2013;132(3):571–9.
153. Fialho M, Messias M, Page-Shafer K, Farre L, Schmalb M, Pedral-Sampaio D, и соав. Распространенность и риск заражения через кровь и половым путем вирусных инфекций среди молодых заключенных в Сальвадоре, Бразилия: возможность и обязанность вмешательства. *AIDS Behav*. 2008;12(4):S17–S24.
154. Adoga MP, Banwat EB, Forbi JC, Nimzing L, Pam CR, Gyar SD, и соав. Вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита В и вирус гепатита С: серораспространенность, сочетанная инфекция и факторы риска среди заключенных в Насарава, Нигерия. *J Infect Dev Countr*. 2009;3(7):539–47.
155. Rao HY, Sun DG, Yang RF, Liu F, Wang J, Feng B, и соав. Результаты по инфекции вируса гепатита С среди платных доноров крови в Китае: 12-19-летнее когортное исследование. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(3):526–32.
156. Drumright LN, Hagan H, Thomas DL, Latka MH, Golub ET, Garfein RS, и соав. Предикторы и влияние употребления алкоголя на функцию работы печени среди молодых ВГС-инфицированных ПИН в поведенческом вмешательстве. *J Hepatol*. 2011;55(1):45–52.
157. Dieperink E, Fuller B, Thuras P, McMaken K, Lenox R, Pocha C, и соав. Эффективность мотивированной усиленной терапии на расстройства, вызванные употреблением алкоголя, у пациентов с хроническим гепатитом С: рандомизированное контролируемое исследование. *Зависимость*. 2014;109(11):1869–77.
158. Dieperink E, Ho SB, Heit S, Durfee JM, Thuras P, Willenbring ML. Значительное снижение в употреблении после короткого лечения на алкогольную зависимость, проводимого в клинике по гепатиту С. *Психосоматика*. 2010;51(2):149–56.
159. Proeschold-Bell RJ, Patkar AA, Naggie S, Coward L, Mannelli P, Yao J, и соав. Комплексное злоупотребление алкоголем и модели лечения пациентов с гепатитом С. *Digest Dis Sci*. 2012;57(4):1083–91.
160. Watson B, Conigrave KM, Wallace C, Whitfield JB, Wurst F, Haber PS. Рискованное потребление алкоголя и другие барьеры для противовирусной терапии гепатита С среди позитивных людей на опиоидной поддерживающей терапии. *Drug Alcohol Rev*. 2007;26(3):231–9.

161. Kaner EFS, Dickinson HO, Beyer F, Pienaar E, Schlesinger C, Campbell F, и соав. Эффективность кратких вмешательств в злоупотреблении алкоголем в системе первичной медицинской помощи: систематический обзор. *Drug Alcohol Rev.* 2009;28(3):301–23.
162. Klimas J, Field CA, Cullen W, O’Gorman CS, Glynn LG, Keenan E, и соав. Психосоциальные вмешательства по снижению потребления алкоголя при одновременных проблемах с алкоголем и потреблении наркотиков. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(11): CD009269.
163. Руководство mhGAP вмешательств по психическим, неврологическим и вызванным токсикоманией расстройствам в неспециализированных медицинских учреждениях. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2010 (http://www.who.int/mental_health/publications/mhGAP_intervention_guide/en/, доступно с 22 марта 2016).
164. Согласованность заключений одного и различных исследователей в интерпретации биопсии печени у пациентов с хроническим гепатитом С. Французская METAVIR кооперативная исследовательская группа. *Гепатология.* 1994;20(1 Pt 1):15–20.
165. Scheuer PJ. Классификация хронических вирусных гепатитов: необходимость переоценки. *J Hepatol.* 1991;13(3):372–4.
166. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, и соав. Гистологические классификации и стадии хронического гепатита. *J Hepatol.* 1995;22(6):696–9.
167. Batts KP, Ludwig J. Хронический гепатит. Обновленная информация о терминологии и отчетности. *Am J Surg Pathol.* 1995;19(12):1409–17.
168. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, и соав. Разработка и применение численной системы баллов для оценки гистологической активности в бессимптомном хроническом активном гепатите. *Гепатология.* 1981;1(5):431–5.
169. Tsochatzis EA, Crossan C, Longworth L, Gurusamy K, Rodriguez-Peralvarez M, Mantzoukis K, и соав. Рентабельность неинвазивного теста фиброза печени для принятия решения о лечении пациентов с хроническим гепатитом С. *Гепатология.* 2014;60(3):832–43.
170. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, и соав. Показатели аспаргатаминотрансферазы к тромбоцитарному индексу соотношения для постановки гепатита С, связанного с фиброзом: обновленный мета-анализ. *Гепатология.* 2011;53(3):726–36.
171. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, и соав. Разработка простого неинвазивного индекса для прогнозирования значительного фиброза у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС. *Гепатология.* 2006;43(6):1317–25.
172. Malaguarnera M, Restuccia S, Trovato G, Siciliano R, Motta M, Trovato VA. Интерферон-α в лечении больных хроническим гепатитом С. *Clin Drug Invest.* 2012;9(3):141–9.

173. Myers RP, Regimbeau C, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, Opolon P, и соав. 2009. Интерферон для интерферон-неответствующих пациентов с хроническим гепатитом С. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(2): CD000370.
174. Hu J, Doucette K, Hartling L, Tjosvold L, Robinson J. Лечение гепатита С у детей: систематический обзор. *PLoS One.* 2010;5(7):e11542.
175. Koretz RL, Pleguezuelo M, Arvaniti V, Barrera Baena P, Ciria R, Gurusamy KS, и соав. Интерферон для интерферон-неответствующих и рецидивирующих пациентов с хроническим гепатитом С. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1):CD003617.
176. Tine F, Attanasio M, Russo F, Pagliaro L. Десятилетия испытаний интерферона-альфа на хроническом гепатите С. Мета-регрессионный анализ. *Contemp Clin Trials.* 2005;26(2):179–210.
177. Carithers RL Jr, Emerson SS. Терапия гепатита С: мета-анализ испытаний интерферона альфа-2В. *Гепатология.* 1997;26(3 Suppl 1):83S–88S.
178. Fabrizi F, Ganeshan SV, Lunghi G, Messa P, Martin P. Противовирусная терапия гепатита С при хронических заболеваниях почек: мета-анализ контролируемых клинических испытаний. *J Viral Hepat.* 2008;15(8):600–6.
179. Xirouchakis E, Triantos C, Manousou P, Sigalas A, Calvaruso V, Corbani A, и соав. Пегилированный интерферон и рибавирин в печени кандидатов на трансплантацию и реципиентов с ВГС циррозом печени: систематический обзор и мета-анализ проспективных контролируемых исследований. *J Viral Hepat.* 2008;15(10):699–709.
180. Kimer N, Dahl EK, Gluud LL, Krag A. Противовирусная терапия для профилактики гепатоцеллюлярного рака при хроническом гепатите С: систематический обзор и мета-анализ рандомизированных контролируемых испытаний. *BMJ Open.* 2012;2(5). pii: e001313.
181. Iorio A, Marchesini E, Awad T, Gluud LL. Противовирусное лечение хронического гепатита С у пациентов с вирусом иммунодефицита человека. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD004888.
182. Hartwell D, Shepherd J. Пегилированный и не пегилированный интерферон-альфа и рибавирин для лечения легких форм хронического гепатита С: систематический обзор и мета-анализ. *Int J Technol Assess Health Care.* 2009;25(1):56–62.
183. Vezali E, Aghemo A, Colombo M. Обзор о лечении хронического вирусного гепатита С в циррозе печени. *Clin Therapeut.* 2010;32(13):2117–38.
184. Brok J, Gluud LL, Gluud C. Монотерапия рибавирином хронического гепатита С. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD005527.
185. Aspinall EJ, Corson S, Doyle JS, Grebely J, Hutchinson SJ, Dore GJ, и соав. Лечение вируса гепатита С среди лиц, активно употребляющих инъекционные наркотики: систематический обзор и мета-анализ. *Clin Infect Dis.* 2013;57 (Suppl 2):S80–9.

186. Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Может ли противовирусная терапия гепатита С снизить распространенность ВГС среди потребителей инъекционных наркотиков? Анализ моделирования полезности профилактики. *J Hepatol.* 2011;54(6):1137–44.
187. Durier N, Nguyen C, White LJ. Лечение гепатита С в качестве профилактики: модельный анализ во Вьетнаме. *PLoS One.* 2012;7(4).
188. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, и соав. Результат устойчивых вирусологических респондеров с гистологически расширенным хроническим гепатитом С. *Гепатология.* 2010;52(3):833–44.
189. Диагностика и лечение гепатита С: технический ландшафт. Женева: Врачи без границ; 2013 (<http://www.msfaaccess.org/content/diagnosis-and-treatment-hepatitis-c-technical-landscape>, доступно с 21 января 2016).
190. Obach D, Deuffic-Burban S, Esmat G, Anwar WA, Dewedar S, Canva V, и соав. Эффективность и рентабельность непосредственного и отсроченного лечения инфицированных вирусом гепатита С пациентов в странах с ограниченными ресурсами: на примере Египта. *Clin Infect Dis.* 2014;58(8):1064–71.
191. Martin NK, Hickman M, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Vickerman P. Сочетание мероприятий для предупреждения передачи ВГС среди людей, употребляющих инъекционные наркотики: моделирование влияния противовирусной терапии, программ игл и шприцев и опиоидной заместительной терапии. *Clin Infect Dis.* 2013;57 (Suppl 2):S39–45.
192. Martin NK, Vickerman P, Grebely J, Hellard M, Hutchinson SJ, Lima VD, и соав. Лечение вирусного гепатита для профилактики среди потребителей инъекционных наркотиков: моделирование масштабов лечения в условиях противовирусных препаратов прямого действия. *Гепатология.* 2013;58(5):1598–609.
193. Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, и соав. Тройная терапия у леченных пациентов с ВГС-циррозом печени в многоцентровой когорте Французская программа раннего доступа (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol.* 2013;59(3):434–41.
194. Анализ руководства ААИБП/IDSA среди ВГС. Рекомендации по гепатиту С: ААИБП/IDSA рекомендации по тестированию, управлению и лечению взрослых, инфицированных вирусом гепатита С. *Гепатология.* 2015;62(3):932–54.
195. Европейская ассоциация по изучению печени. Рекомендации EASL по лечению гепатита С. *J Hepatol.* 2015;63(1):199–236.
196. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, и соав. Даклатасвир плюс софосбувир для лечения ВГС у пациентов, коинфицированных ВИЧ-1. *N Engl J Med.* 2015;373(8):714–25.
197. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, и соав. Даклатасвир плюс софосбувир для ранее леченной или нелеченной хронической ВГС-инфекции. *N Engl J Med.* 2014;370(3):211–21.

198. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, и соав. Полностью пероральная 12-недельная терапия даклатасвиром плюс софосбувиром у пациентов с вирусом гепатита С генотипа 3: исследование ALLY-3 фаза 3. *Гепатология*. 2015;61(4):1127–35.
199. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, и соав. Софосбувир и рибавирин при ВГС генотипах 2 и 3. *N Engl J Med*. 2014;370(21):1993–2001.
200. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, DeMicco M, и соав. Софосбувир с пегилированным интерфероном альфа-2А и рибавирином для лечения наивных пациентов с генотипом 1 гепатита С (АТОМИС): открытое рандомизированное многоцентровое исследование фазы 2. *Lancet*. 2013;381(9883):2100–7.
201. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, и соав. Софосбувир для ранее нелеченной хронической инфекции гепатита С. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1878–87.
202. Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia E, Pang PS, Brainard D, и соав. Эффективность ледипасвира и софосбувира, с или без рибавирином в течение 12 недель у пациентов с ВГС генотипами 3 или 6. *Гастроэнтерология*. 2015;149(6):1454–61 e1.
203. Abergel A, Asselah T, Metivier S, Kersey K, Jiang D, Mo H, и соав. Ледипасвир-софосбувир у пациентов с вирусом гепатита С генотипом 5: открытое многоцентровое одностороннее исследование фазы 2. *Lancet Infect Dis*. доступно онлайн с 20 января 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. Анализ минимальных прогнозируемых цен для производства энтекавира для лечения гепатита В в странах с высоким и низким уровнем дохода. *J Virus Erad*. 2015;1:103–110.
205. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, и соав. Пегилированный интерферон альфа-2В против стандартного интерферона альфа-2В в комбинации с рибавирином для хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных: рандомизированное контролируемое исследование. *JAMA*. 2004;292(23):2839–48.
206. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, и соав. Пегинтерферон альфа-2а плюс рибавирин в сравнении с интерфероном альфа-2а в комбинации с рибавирином для лечения хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных лиц. *N Engl J Med*. 2004;351(5):451–9.
207. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, и соав. Пегинтерферон альфа-2а плюс рибавирин для хронического вирусного гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов. *N Engl J Med*. 2004;351(5):438–50.
208. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, и соав. Общегеномное исследование IL28В с ответом на пегилированный интерферон-альфа и рибавирин в терапии хронического гепатита С. *Nat Genet*. 2009;41(10):1105–9.

209. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O’Huigin C, и соав. Генетическая изменчивость в IL28B и спонтанный клиренс вируса гепатита С. *Nature*. 2009;461(7265):798–801.
210. Dore GJ, Lawitz E, Hezode C, Shafran SD, Ramji A, Tatum HA, и соав. Даклатасвир плюс пегинтерферон и рибавирин не уступает просто пегинтерферону и рибавирину, а также снижает продолжительность лечения ВГС генотипа 2 или 3. *Гастроэнтерология*. 2015;148(2):355–66.e1.
211. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, и соав. Симепревир плюс софосбувир, с или без рибавирина для лечения хронической инфекции вируса гепатита С генотипа 1 у не-респондеров к пегилированному интерферону и рибавирину и у наивных пациентов: рандомизированное исследование COSMOS. *Lancet*. 2014;384(9956):1756–65.
212. Abbvie Viekira Pak: инструкции по лекарственным средствам 2015 (http://www.rxabbvie.com/pdf/viekirapak_pi.pdf, доступно с 22 марта 2016).
213. Grebely J, Dore GJ. Может ли вылечить вирус гепатита С у людей, употребляющих инъекционные наркотики? *Antivir Res*. 2014;104:62–72.
214. Aspinall EJ, Corson S, Doyle JS, Grebely J, Hutchinson SJ, Dore GJ, и соав. Лечение вируса гепатита С среди лиц, активно употребляющих инъекционные наркотики: систематический обзор и мета-анализ. *Clin Infect Dis*. 2013;57 Suppl 2:S80–9.
215. Visconti AJ, Doyle JS, Weir A, Shiell AM, Hellard ME. Оценка рентабельности лечения хронического вирусного гепатита С у потребителей инъекционных наркотиков в Австралии. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(4):707–16.
216. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Естественная динамика вирусов гепатита С у ВИЧ-инфицированных и влияние ВИЧ-инфекции в эру высокоактивной антиретровирусной терапии: мета-анализ. *AIDS*. 2008;22(15):1979–91.
217. Martin NK, Vickerman P, Miners A, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, и соав. Экономическая эффективность противовирусного лечения вируса гепатита С для групп пользователей инъекционных наркотиков. *Гепатология*. 2012;55(1):49–57.
218. Grebely J, Bruggmann P, Treloar C, Byrne J, Rhodes T, Dore GJ, и соав. Расширение доступа к профилактике, уходу и лечению вируса гепатита С среди потребителей инъекционных наркотиков. *Int J Drug Policy*. 2015;26(10):893–8.
219. Dore G, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, Shibolet O, и соав. C-EDGE CO-STAR: Эффективность grazoprevira и элбасвира у людей, употребляющих инъекционные наркотики (ПИН), находящихся на опиоидной терапии агонистами. На ААИБП совещании по болезням печени 2015, Сан-Франциско, 13–17 Ноябрь 2015 [Abstract 40] (<http://www.aasld.org/sites/default/files/2015SupplementFULLTEXT.pdf>, доступно 22 марта 2016).

220. Mohsen AH, Easterbrook PJ, Taylor C, Portmann B, Kulasegaram R, Murad S, и соав. Воздействие вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) на прогрессирование фиброза печени у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С. *Gut*. 2003;52(7):1035–40.
221. Lo Re V 3rd, Kallan MJ, Tate JP, Localio AR, Lim JK, Goetz MB, и соав. Печеночная декомпенсация на антиретровирусной терапии у пациентов с коинфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С по сравнению с моноинфицированными гепатитом С пациентами: когортное исследование. *Ann Intern Med*. 2014;160(6):369–79.
222. Cooper CL, Klein MB. Ведение коинфекции ВИЧ/вирус гепатита С: смена рекомендаций и изменение парадигмы. *HIV Med*. 2014;15(10):621–4.
223. den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, Jurriaans S, Weel J, van Leeuwen R, и соав. Коинфекция вирусов гепатита В и С и риск гепатотоксичности высокоактивной антиретровирусной терапии у ВИЧ-1-инфекции. *AIDS*. 2000;14(18):2895–902.
224. Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL, Moore RD. Гепатотоксичность, связанная с ингибитором протеазы на основе схем антиретровирусной терапии с или без ритонавира. *AIDS*. 2004;18(17):2277–84.
225. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Гепатотоксичность, связанная с невирапин- или эфавиренз-содержащей антиретровирусной терапией: роль инфекций гепатита В и С. *Гепатология*. 2002;35(1):182–9.
226. Noureddin M, Ghany MG. Фармакокинетика и фармакодинамика пегинтерферона и рибавирина: значение для клинической эффективности в лечении хронического гепатита С. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39(3):649–58.
227. Nunez M. Клинические синдромы и последствия гепатотоксичности, связанной с антиретровирусами. *Гепатология*. 2010;52(3):1143–55.
228. Конвенция Организации Объединенных Наций о правах ребенка. Женева: Организация Объединенных Наций; 1992 (http://www.unicef.org/crc/files/Rights_overview.pdf, доступно с 16 декабря 2015).
229. Thursz M, Fontanet A. Передача гепатита С в развитых странах и территориях с ограниченными ресурсами. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(1):28–35.
230. Locasciulli A, Gornati G, Tagger A, Ribero ML, Cavalletto D, Cavalletto L, и соав. Вирус гепатита С и хронические заболевания печени у детей с лейкозом в длительной ремиссии. *Кровь*. 1991;78(6):1619–22.
231. Rossetti F, Cesaro S, Pizzocchero P, Cadrobbi P, Guido M, ZanESCO L. Хронический поверхностный антиген-отрицательный вируса гепатита В после лечения злокачественного новообразования. *J Pediatr*. 1992;121(1):39–43.
232. Jonas MM, Zilleruelo GE, LaRue SI, Abitbol C, Strauss J, Lu Y. Инфекция гепатита С в педиатрической диализной популяции. *Pediatrics*. 1992;89(4 Pt 2):707–9.

233. Greco M, Cristiano K, Leozappa G, Rapicetta M, Rizzoni G. Инфекция гепатита С у детей и подростков на гемодиализе и после трансплантации почек. *Pediatr Nephrol.* 1993;7(4):424–7.
234. Nelson SP, Jonas MM. Инфекция гепатита С у детей, получавших экстракорпоральную мембранную оксигенацию. *J Pediatr Surg.* 1996;31(5):644–8.
235. Ni YH, Chang MH, Lue HC, Hsu HY, Wang MJ, Chen PJ, и соав. Посттранфузионная вирусная инфекция гепатита С у детей. *J Pediatr.* 1994;124(5 Pt 1):709–13.
236. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, и соав. Эффективность прямой противовирусной комбинации для пациентов с генотипом 1 и тяжелой почечной недостаточностью, терминальной стадии почечной недостаточности. *Гастроэнтерология.* 2016; выложена онлайн 11 марта 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, и соав. HEP-NET испытание В/С коинфекции: проспективное многоцентровое исследование по изучению эффективности пегилированного интерферона-alpha2b и рибавирина у пациентов с ВГВ/ВГС коинфекцией. *J Hepatol.* 2008;49(5):688–94.
238. Систематический скрининг на активный туберкулез: принципы и рекомендации. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2013 (<http://www.who.int/tb/tbscreening/en/>, доступно с 22 марта 2016).
239. Dick TB, Lindberg LS, Ramirez DD, Charlton MR. Руководство для клиницистов по лекарственному взаимодействию с противовирусными препаратами прямого действия для лечения вирусной инфекции гепатита С. *Гепатология.* 2016;63:634.
240. Hill L. Взаимодействия противовирусных препаратов прямого действия гепатита С и использование при почечной и печеночной недостаточности. *Top Antivir Med.* 2015;23(2):92–6.
241. Lomtadze N, Kupreishvili L, Salakaia A, Vashakidze S, Sharvadze L, Kempker RR, и соав. Коинфекция вирусного гепатита С повышает риск противотуберкулезной препарата-индуцированной гепатотоксичности у пациентов с туберкулезом легких. *PLoS One.* 2013;8(12):e83892.
242. Рекомендации по ведению больных с латентной туберкулезной инфекцией. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2015 (http://www.who.int/tb/publications/tb_i_document_page/en/, доступно с 22 марта 2016).
243. Barua S, Greenwald R, Grebely J, Dore GJ, Swan T, Taylor LE. Ограничения федеральной системы медицинской помощи неимущим по софосбувиру для лечения вирусного гепатита С в США. *Ann Intern Med.* 2015;163(3):215–23.
244. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, и соав. Влияние пегилированного интерферона альфа-2В и рибавирина на фиброз печени у больных хроническим гепатитом С. *Гастроэнтерология.* 2002;122(5):1303–13.

245. Younossi ZM, Stepanova M, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Henry L, и соав. Улучшение связанного со здоровьем качества жизни и трудоспособности больных хроническим гепатитом С с ранним и выраженным фиброзом печени, леченных ледипасвиром и софосбувиром. *J Hepatol.* 2015;63(2):337–45.
246. Neary MP, Cort S, Bayliss MS, Ware JE Jr. Устойчивый вирусологический ответ связан с улучшенным здоровьем и качеством жизни у пациентов с хроническим гепатитом С, перенесших рецидив. *Semin Liver Dis.* 1999;19 (Suppl 1):77–85.
247. Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W. Достижение устойчивого вирусологического ответа при гепатите С: систематический обзор клинической, экономической эффективности и эффективности, связанной с улучшением качества жизни пациента. *BMC Infect Dis.* 2015;15:19.
248. Persad G, Wertheimer A, Emanuel EJ. Принципы распределения ограниченных медицинских вмешательств. *Lancet.* 2009;373(9661):423–31.
249. Everson GT, Hoefs JC, Seeff LB, Bonkovsky HL, Naishadham D, Shiffman ML, и соав. Влияние тяжести заболевания на исход противовирусной терапии хронического гепатита С: уроки от испытаний HALT-C. *Гепатология.* 2006;44(6):1675–84.
250. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, и соав. Длительная терапия предварительного хронического гепатита С низкой дозой пегинтерферона. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2429–41.
251. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martin PM, Lopez-Aldegue J, Von-Wichmann MA, Querreda C, и соав. Устойчивый вирусологический ответ на интерферон в комбинации с рибавирином уменьшает осложнения, связанные с болезнью печени, и смертность у пациентов, коинфицированных вирусом иммунодефицита человека и вирусом гепатита С. *Гепатология.* 2009;50(2):407–13.
252. Morgan RL, Vaack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Эрадикация вируса гепатита С и развития гепатоцеллюлярного рака: мета-анализ наблюдательных исследований. *Ann Intern Med.* 2013;158(5 Pt 1):329–37.
253. Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hezode C, Zoulim F, Mathurin P, и соав. Ледипасвир–софосбувир с или без рибавирина для лечения пациентов с генотипом 1 ВГС инфекции и циррозом печени, не реагирующих на предыдущие терапии с ингибиторами протеазы: рандомизированное исследование двойной анонимности 2 фазы (SIRIUS). *Lancet Infect Dis.* 2015;15(4):397–404.
254. Obach D, Yazdanpanah Y, Esmat G, Avihingsanon A, Dewedar S, Durier N, и соав. Как оптимизировать влияние лечения вируса гепатита С на годы спасенной жизни в странах с ограниченными ресурсами. *Гепатология.* 2015;62(1):31–9.
255. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, и соав. Ассоциация между устойчивым вирусологическим ответом и смертностью от всех причин среди пациентов с хроническим гепатитом С и продвинутым фиброзом печени. *JAMA.* 2012;308(24):2584–93.

256. Berenguer M. Естественное течение рецидивирующего гепатита С. Пересадка печени. 2002;8(10 Suppl 1):S14–18.
257. Roayaie S, Schiano TD, Thung SN, Emre SH, Fishbein TM, Miller CM, и соав. Результаты перетрансплантации для рецидивирующего гепатита С. Гепатология. 2003;38(6):1428–36.
258. Rodriguez-Luna H, Khatib A, Sharma P, De Petris G, Williams JW, Ortiz J, и соав. Лечение рецидива гепатита С после трансплантации печени при комбинации пегилированного интерферона и рибавирина альфа-2b: открытые исследования. Трансплантация. 2004;77(2):190–4.
259. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown R Jr, и соав. Безинтерфероновая противовирусная схема лечения гепатита С после трансплантации печени. N Engl J Med. 2014;371(25):2375–82.
260. Curry MP, Forns X, Chung RT, Terrault NA, Brown R Jr, Fenkel JM, и соав. Софосбувир и рибавирин предотвращают рецидив ВГС-инфекции после трансплантации печени: открытое исследование. Гастроэнтерология. 2015;148(1):100–7.
261. Konerman MA, Mehta SH, Sutcliffe CG, Vu T, Higgins Y, Torbenson MS, и соав. Прогрессия фиброза в коинфекции вируса иммунодефицита человека и вируса гепатита С у взрослых: проспективный анализ 435 пар биопсии печени. Гепатология. 2014;59(3):767–75.
262. Konstantinou D, Deutsch M. Спектр коинфекции ВГВ/ВГС: эпидемиология, клиническая характеристика, вирусное взаимодействие и ведение. Ann Gastroenterol. 2015;28(2):221–8.
263. Chu CJ, Lee SD. Сочетанной инфекция вируса гепатита В и вируса гепатита С: эпидемиология, клинические признаки, вирусные взаимодействия и лечение. J Gastroenterol Hepatol. 2008;23(4):512–20.
264. Hung CH, Wang JH, Hu TH, Chen CH, Chang KC, Yen YH, и соав. Резистентность к инсулину связана с гепатоцеллюлярной карциномой при хроническом гепатите. World J Gastroenterol. 2010;16(18):2265–71.
265. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Распространенность сахарного диабета 2 типа среди лиц с вирусом гепатита С в США. Ann Intern Med. 2000;133(8):592–9.
266. Yoneda M, Saito S, Ikeda T, Fujita K, Mawatari H, Kirikoshi H, и соав. Вирус гепатита С напрямую связан с инсулинорезистентностью, независимой от области внутреннего жира в области у нестрадающих ожирением пациентов и пациентов без диабета. J Viral Hepat. 2007;14(9):600–7.
267. Hsu YC, Lin JT, Ho HJ, Kao YH, Huang YT, Hsiao NW, и соав. Противовирусное лечение вирусного гепатита С связано с улучшением сердечно-сосудистых и почечных результатов у больных сахарным диабетом. Гепатология. 2014;59(4):1293–302.

268. Petta S, Camma C, Di Marco V, Alessi N, Cabibi D, Caldarella R, и соав. Резистентность к инсулину и сахарный диабет увеличивают фиброз в печени пациентов с генотипом 1 ВГС. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1136–44.
269. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Хронический вирусный гепатит С приводит к значительному сокращению качества жизни при отсутствии цирроза. *Гепатология.* 1998;27(1):209–12.
270. Bonkovsky HL, Snow KK, Malet PF, Back-Madruga C, Fontana RJ, Sterling RK, и соав. Оздоровительное качество жизни у пациентов с хроническим гепатитом С и выраженным фиброзом. *J Hepatol.* 2007;46(3):420–31.
- II Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. Роль вируса гепатита С в криоглобулинемии II типа. *N Engl J Med.* 1992;327(21):1490–5.
271. Shiffman ML, Benhamou Y. Лечение ВГС заболеваний, связанных с заболеваниями печени. *Liver Int.* 2015;35 (Suppl 1):71–7.
272. Saadoun D, Resche Rigon M, Thibault V, Longuet M, Pol S, Blanc F, и соав. Комбинация пег-интерферон-альфа/рибавирин/ингибитора протеазы вируса гепатита С, связанная со смешанным криоглобулинемическим васкулитом: результаты на 24-й неделе. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(5):831–7.
273. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, и соав. Лечение смешанной криоглобулинемией, ассоциированной с вирусом гепатита С, противовирусными препаратами прямого действия. *Гепатология.* 2016;63(2):408–17.
274. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Vacchi CE, Hartwell P, и соав. Мембранопролиферативный гломерулонефрит, связанный с вирусом гепатита С. *N Engl J Med.* 1993;328(7):465–70.
275. Jafferbhoy H, Miller MH, Dunbar JK, Tait J, McLeod S, Dillon JF. Внутривенное употребление наркотиков не является препятствием для достижения устойчивого вирусологического ответа при ВГС-инфекции. *J Viral Hepat.* 2012;19(2):112–19.
276. Grady BP, Schinkel J, Thomas XV, Dalgard O. Гепатит С вирусной реинфекции после лечения среди людей, употребляющих наркотики. *Clin Infect Dis.* 2013;57 (Suppl 2):S105–10.
277. Bradshaw D, Matthews G, Danta M. Инфекции гепатита С, передающиеся половым путем: новая эпидемия среди МСМ? *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(1):66–72.
278. Delotte J, Varjoan EM, Verrebi A, Laffont C, Benos P, Pradier C, и соав. Акушерская тактика не влияет на вертикальную передачу ВГС-инфекции: результаты исследования группы ALHICE. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(7):664–70.
279. Post JJ, Arain A, Lloyd AR. Расширенное обследование и лечение гепатита С в местах лишения свободы. *Clin Infect Dis.* 2013;57 (Suppl 2):S70–4.

281. Martin N, Hickman M, Vickerman P. ВГС скрининг/лечение в тюрьмах Великобритании могут быть экономически эффективными – рентабельно ли увеличение обнаружения ВГС в сочетании 8 или 12-недельными безинтерферонными противовирусными препаратами прямого действия в тюрьмах Великобритании? анализ полезности затрат, включая лечение, в качестве пособия по профилактике. На Международном Конгрессе печени 2015; 50-й ежегодная встреча Европейской ассоциации по изучению печени, Вена, Австрия, 22–26 апрель 2015 [Abstract 0124].
282. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, и соав. Распространенность гепатита С и сероконверсия в отделениях гемодиализа на трех континентах: the DOPPS. *Kidney Int.* 2004;65(6):2335–42.
283. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Messa P. Мета-анализ обсервационных исследований: гепатит С и выживаемость после трансплантации почек. *J Viral Hepat.* 2014;21(5):314–24.
284. Henderson DK, Dembry L, Fishman NO, Grady C, Lundstrom T, Palmore TN, и соав. Руководящие принципы SHEA по регулированию деятельности медицинских работников, которые инфицированы вирусом гепатита В, вирусом гепатита С и/или вирусом иммунодефицита человека. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(3):203–32.
285. Ford N, Kirby C, Singh K, Mills EJ, Cooke G, Kamarulzaman A, и соав. Лечение хронического гепатита С в странах с низким и средним уровнем доходов: систематический обзор и мета-анализ. *Bull World Health Organ.* 2012;90(7):540–50.
286. Инициативы по ускорению доступа: расширение доступа к уходу и поддержке для людей, живущих с ВИЧ/СПИДом. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2002 (http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/isbn9241210125.pdf?ua=1, доступно с 18 декабря 2015).

Гепатит. Глобальная программа
Департамент по ВИЧ/СПИДу

20, avenue Appia
1211 Женева 27
Швейцария

E-mail: hepatitis@who.int

<http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en/>

978 92 4 154961 5