



Всемирная организация
здравоохранения

Европейское региональное бюро

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

ИЮЛЬ 2018 г.

РУКОВОДСТВО



**Всемирная организация
здравоохранения**

Европейское региональное бюро

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

ИЮЛЬ 2018 г.

Перевод с английского языка

Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C infection

I. World Health Organization.

ISBN 978 92 890 5389 1

© Всемирная организация здравоохранения, 2019 г.

Некоторые права защищены. Данная работа распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

По условиям данной лицензии разрешается копирование, распространение и адаптация работы в некоммерческих целях при условии надлежащего цитирования по указанному ниже образцу. В случае какого-либо использования этой работы не должно подразумеваться, что ВОЗ одобряет какую-либо организацию, товар или услугу. Использование эмблемы ВОЗ не разрешается. Результат адаптации работы должен распространяться на условиях такой же или аналогичной лицензии Creative Commons. Переводы настоящего материала на другие языки должны сопровождаться следующим предупреждением и библиографической ссылкой: «Данный перевод не был выполнен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), и ВОЗ не несет ответственность за его содержание или точность. Аутентичным и подлинным изданием является оригинальное издание на английском языке».

Любое урегулирование споров, возникающих в связи с указанной лицензией, проводится в соответствии с согласительным регламентом Всемирной организации интеллектуальной собственности.

Пример оформления библиографической ссылки для цитирования. Руководство по оказанию помощи и лечению при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С [Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C infection]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2019. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Данные каталогизации перед публикацией (CIP). Данные CIP доступны по ссылке: <http://apps.who.int/iris/>.

Приобретение, вопросы авторских прав и лицензирование. Для приобретения публикаций ВОЗ перейдите по ссылке: <http://apps.who.int/bookorders>. Чтобы направить запрос для получения разрешения на коммерческое использование или задать вопрос об авторских правах и лицензировании, перейдите по ссылке: <http://www.who.int/about/licensing/>

Материалы третьих лиц. Если вы хотите использовать содержащиеся в данной работе материалы, правообладателем которых является третье лицо, вам надлежит самостоятельно выяснить, требуется ли для этого разрешение правообладателя, и при необходимости получить у него такое разрешение. Риски возникновения претензий вследствие нарушения авторских прав третьих лиц, чьи материалы содержатся в настоящей работе, несет исключительно пользователь.

Общие оговорки об ограничении ответственности. Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого-либо мнения ВОЗ относительно юридического статуса какой-либо страны, территории, города или района или их органов власти, либо относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, в отношении которых пока еще может быть не достигнуто полное согласие.

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

ВОЗ приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее опубликованные материалы распространяются без какой-либо явно выраженной или подразумеваемой гарантии их правильности. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. ВОЗ ни в коем случае не несет ответственности за ущерб, возникший в результате использования этих материалов.

Полиграфическое оформление: 400.co.uk

СОДЕРЖАНИЕ

ВЫРАЖЕНИЕ БЛАГОДАРНОСТИ	vi
СОКРАЩЕНИЯ	ix
СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ	xi
РЕЗЮМЕ	xiii
ГЛАВА 1. СФЕРА ОХВАТА И ЗАДАЧИ	1
1.1 Задачи	1
1.2 Новые разработки и обоснование необходимости обновленного руководства	1
1.3 Целевая аудитория	2
1.4 Сфера охвата руководства	3
1.5 Руководства по смежной тематике	3
1.6 Руководящие принципы	3
ГЛАВА 2. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ	5
2.1 Проблема элиминации ВГС	5
2.1.1 Естественное течение ВГС-инфекции	6
2.1.2 Естественное течение коинфекции ВИЧ/ВГС	7
2.1.3 Пути передачи инфекции	8
2.2 Противовирусные препараты прямого действия	8
2.2.1 Краткий обзор имеющихся в настоящее время пангенотипных комбинаций ПППД	9
2.3 Доступность противовирусных препаратов прямого действия	10
ГЛАВА 3. МЕТОДИКА	11
3.1 Процесс разработки руководства ВОЗ	11
3.2 Формулирование рекомендаций	11
3.3 Распределение ролей	12
3.4 Декларации интересов и управление конфликтами интересов	12
3.5 Распространение и обновление руководства	13
3.6 Доказательная база рекомендаций	14
3.6.1 Систематические обзоры и метаанализы	14
3.6.2 Моделирование	14
3.6.3 Опрос по оценке практической осуществимости	15
3.6.4 Анализ экономической эффективности	15
3.6.5 Ценности и предпочтения	15
ГЛАВА 4. РЕКОМЕНДАЦИИ	16
4.1 Применение противовирусных препаратов прямого действия: когда начинать лечение	16
4.1.1 Резюме фактических данных	16

4.1.2	Обоснование рекомендации	18
4.1.3	Соображения относительно реализации	22
4.1.4	Тематика необходимых научных исследований	23
4.2	Лечение взрослых пациентов противовирусными препаратами прямого действия: выбор препаратов	23
4.2.1	Резюме фактических данных	23
4.2.2	Обоснование рекомендации	26
4.2.3	Соображения относительно реализации	27
4.2.4	Тематика необходимых научных исследований	28
4.3	Лечение подростков (12–17 лет) и отсрочка начала лечения детей (младше 12 лет)	28
4.3.1	Общие сведения	29
4.3.2	Резюме фактических данных	29
4.3.3	Обоснование рекомендаций	30
4.3.4	Соображения относительно реализации	33
4.3.5	Тематика необходимых научных исследований	33
ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ		35
5.1	Клиническое обследование лиц с ВГС-инфекцией перед началом лечения	36
5.1.1	Лекарственные взаимодействия	37
5.1.2	Мониторинг на предмет токсичности препаратов	38
5.1.3	Мониторинг ответа на лечение	39
5.2	Специфика клинического ведения особых групп пациентов	39
5.2.1	Лица с коинфекцией ВИЧ/ВГС	39
5.2.2	Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВГС	40
5.2.3	Пациенты с циррозом печени	40
5.2.4	Пациенты с хроническим поражением почек	41
5.2.5	Пациенты с коинфекцией ТБ/ВГС	41
5.2.6	Повторное лечение лиц с предшествующим неудачным проведением ПППД-терапии	42
ГЛАВА 6. УПРОЩЕННОЕ ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ УСЛУГ – ПОДХОД С ПОЗИЦИЙ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ К ВОПРОСАМ ТЕСТИРОВАНИЯ, ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ И ЛЕЧЕНИЯ В СВЯЗИ С ВГС-ИНФЕКЦИЕЙ		43
6.1	Национальное планирование элиминации ВГС	44
6.2	Простые стандартизированные алгоритмы	44
6.3	Стратегии укрепления связей от этапа тестирования к службам оказания помощи	44
6.4	Интеграция услуг тестирования, помощи и лечения	45
6.4.1	Тестирование на ВГС-инфекцию в различных условиях	46
6.4.2	Интеграция диагностики гепатитов с диагностическими платформами и лабораторными службами, используемыми для диагностики других инфекций	46
6.4.3	Комплексное предоставление услуг оказания помощи, профилактики и лечения	47

6.5	Децентрализованные услуги	47
6.5.1	Делегирование функций	48
6.5.2	Дифференцированные подходы к оказанию помощи и лечению в связи с ВГС	48
6.6	Вовлечение местного сообщества и взаимная поддержка, включая противодействие стигме и дискриминации среди общего населения	50
6.7	Стратегии повышения эффективности закупок и снабжения препаратами и диагностическими средствами	50
6.8	Информационные системы для мониторинга качества и каскадной последовательности услуг	52
ГЛАВА 7. АСПЕКТЫ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В ОТНОШЕНИИ ОСОБЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ		53
7.1	Лица, употребляющие инъекционные наркотики	54
7.1.1	Общие сведения	54
7.1.2	Подходы к предоставлению услуг	54
7.2	Люди, находящиеся в местах лишения свободы и других закрытых учреждениях	55
7.2.1	Общие сведения	55
7.2.2	Подходы к предоставлению услуг	55
7.3	Коренные народы	56
7.3.1	Общие сведения	56
7.3.2	Подходы к предоставлению услуг	56
7.4	Мужчины, практикующие секс с мужчинами	57
7.4.1	Общие сведения	57
7.4.2	Подходы к предоставлению услуг	57
7.5	Секс-работники	58
7.5.1	Общие сведения	58
7.5.2	Подходы к предоставлению услуг	58
БИБЛИОГРАФИЯ		59
ПРИЛОЖЕНИЯ		79
Приложение 1. Декларации интересов: Группа по разработке руководства		81
Приложение 2. Декларации интересов: Группа внешнего рецензирования		84
Веб-приложения		
Приложение 1. Таблица принятия решений, вопрос PICO о том, когда проводить лечение		
Приложение 2. Таблица принятия решений, вопрос PICO о том, как проводить лечение		
Приложение 3.1. Систематический обзор по теме лечения взрослых с ВГС-инфекцией		
Приложение 3.2. Систематический обзор по теме лечения взрослых с ВГС-инфекцией; подтверждающие фактические данные		
Приложение 4. Анализ на основе моделирования		
Приложение 5. Краткое описание имеющихся пангенотипных комбинаций		
Приложение 6. Таблица принятия решений, вопрос PICO о детях и подростках		
Приложение 7. Опросы в отношении ценностей и предпочтений		
Приложение 8. Сводные таблицы результатов		

ВЫРАЖЕНИЕ БЛАГОДАРНОСТИ

В создание этого руководства внесли вклад многочисленные представители различных областей знаний и специальностей. ВОЗ выражает им искреннюю признательность за посвященное время и предоставленную поддержку.

Группа по разработке руководства

Председатели Группы по разработке руководства – Saeed Sadiq Hamid (Университет и клиническая больница Ага-Хана, Пакистан) и Karla Thornton (Университет шт. Нью-Мексико, США). За методологические аспекты разработки руководства отвечал Roger Chou (Университет здравоохранения и науки шт. Орегон, США).

Члены Группы по разработке руководства – Evaldo Stanislaou Affonso Araújo (Клиника инфекционных болезней Университета Сан-Паулу, Бразилия); Rakesh Aggarwal (Институт последиplomного образования по медицинским наукам им. Санджая Ганди); Антон Басенко (Международная сеть людей, употребляющих наркотики, Украина); Davaadorj Duger (Национальный университет медицинских наук, Монголия); Manal Hamdy El-Sayed (Университет Аин Шамс, Египет); Charles Gore (Всемирный альянс по борьбе с гепатитом, Соединенное Королевство; в настоящее время сотрудник Патентного пула лекарственных препаратов, Швейцария); Azumi Ishizaki (Университет Каназава, Япония, и Ханой, Вьетнам); Giten Khwairakram (TREAT Asia/AmFAR, Таиланд); Olufunmilayo Lesi (Университет Лагоса, Нигерия); Niklas Luhmann (Врачи мира, Франция); Constance Mukabatsinda (Клиническая больница Университета Кигали, Руанда); Francesco Negro (Клиника Женевского университета, Швейцария); David R. Nelson (Университет Флориды, США); Ponsiano Osama (Университет Макере, Уганда); Jürgen Rockstroh (Боннский университет, Германия); Regina Tiolina Sidjabat (Министерство здравоохранения, Индонезия); Tracy Swan (независимый консультант, США); Alexander Thompson (Госпиталь Св. Винсента, Австралия); Emma Thomson (Университет Глазго, Соединенное Королевство); Lai Wei (Центр наук о здоровье Пекинского университета, Китай); Stefan Wiktor (Университет шт. Вашингтон, Сиэтл, США).

Группа внешнего коллегиального рецензирования

В качестве независимых внешних рецензентов проектов руководства выступили следующие эксперты: Francisco Averhoff (Центры по контролю и профилактике заболеваний, США); Graham Cooke (Империял Колледж, Лондон, Соединенное Королевство); Benjamin Cowie (Сотрудничающий центр ВОЗ по вирусному гепатиту, Королевский госпиталь Мельбурна, Австралия); Sharon Hutchinson (Каледонский университет Глазго, Соединенное Королевство); Maria Cassia Mendes Correa (Министерство здравоохранения, Бразилия); Christian Ramers (Инициатива Клинтона по обеспечению доступа к услугам здравоохранения, США); Trevor Stratton (Канадская сеть по борьбе со СПИДом среди коренных народов, Канада); Karin Timmermans (ЮНИТЭЙД, Швейцария); Takaji Wakita (Национальный институт инфекционных болезней, Япония).

Руководящая группа ВОЗ

Marc Bulterys, Philippa Easterbrook, Nathan Ford, Judith van Holten, Yvan Hutin, Françoise Renaud (Департамент ВИЧ), Peter Beyer, Nicola Margrini (Департамент важнейших лекарственных средств и продукции медицинского назначения), Nick Walsh (Региональное бюро ВОЗ для стран Америки).

Сотрудники и консультанты ВОЗ

В разработке настоящего руководства приняли участие следующие сотрудники и консультанты ВОЗ: Philippa Easterbrook, Tomoyuki Hayashi, Judith van Holten, Yvan Hutin (Департамент ВИЧ / Глобальная программа по гепатиту), Nathan Ford (Департамент ВИЧ), Nick Walsh (Региональное бюро ВОЗ для стран Америки), Po-Lin Chan (Региональное бюро ВОЗ для стран Западной части Тихого океана) и Antons Mozalevskis (Европейское региональное бюро ВОЗ). Административная поддержка – Oyuntungalag Namjilsuren (служба коммуникаций), Lydia Kawanguzi, Laurent Poulain и Eleanie Tewolde.

Общая координация и написание текста руководства

Координацию всего процесса разработки руководства осуществил Marc Bulterys (Департамент ВИЧ / Глобальная программа по гепатиту, ВОЗ) при поддержке Judith van Holten (консультанта ВОЗ) и Yvan Hutin (Департамент ВИЧ / Глобальная программа по гепатиту, ВОЗ) и под руководством Andrew Ball и Gottfried Hirnschall (Департамент ВИЧ, ВОЗ). Tracy Swan (независимый консультант, США) составила текст первого проекта руководства. В этой работе также приняли участие Philippa Easterbrook, Judith van Holten, Yvan Hutin, Niklas Luhmann, Jürgen Rockstroh, Karla Thornton и Nick Walsh. Редактирование заключительного проекта выполнила Vandana Malhotra.

Группы по составлению обзоров фактических данных

Выражается признательность следующим научным работникам, составившим систематические обзоры, профили фактических данных и таблицы GRADE для формулирования рекомендаций.

Систематический обзор данных по эффективности и безопасности лечебных методов – Michael Zoratti (Зоратти НЕОР консалтинг, Окленд, Канада).

Систематический обзор внепеченочных проявлений – Patrice Casoub (Отделение внутренних болезней, Госпиталь Питье-Сальпетриер, Франция), Judith van Holten (Департамент ВИЧ / Глобальная программа по гепатиту).

Анализ экономической эффективности – Lauren Cipriano (Онтарио, Канада) и Jeremy Goldhaber-Fiebert (Стэнфордский университет, США).

Моделирование профилактического эффекта терапии ВГС – Peter Viskerman (Бристольский университет, Соединенное Королевство).

Консультативная группа по проблемам гепатита С у детей и подростков – Giuseppe Indolfi, руководитель группы (Клиническая детская больница им. Мейера, Университет Флоренции, Италия); Philippa Easterbrook, Marc Bulterys (Департамент ВИЧ / Глобальная программа по гепатиту); Po-Lin Chan (Региональное бюро ВОЗ для стран Западной части Тихого океана); Мэй Хвэйчан (Национальный тайваньский университет и педиатрическая больница, Тайбэй, Тайвань); Geoffrey Dusheiko (Университетский колледж Лондона, Соединенное Королевство); Manal H. El-Sayed (Университет Аль-Шамс, Каир, Египет); Carlo Giaquinto (Падуанский университет, Италия); Maureen Jonas (Гарвардский университет, Бостон, США); Tammy Meyers (Гонконгский университет, Китай); Martina Penazzato (Департамент ВИЧ, ВОЗ); George Siberry (Офис глобального координатора по СПИДу, Вашингтон, округ Колумбия, США); Claire Thorne (Университетский колледж Лондона, Соединенное Королевство); Nick Walsh (Панамериканская организация здравоохранения); Stephan Wirth (Университет Виттен-Хердеке, Германия).

Финансирование

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

СОКРАЩЕНИЯ

АЛТ	аланинаминотрансфераза
анти-НВс	антитела к ядерному антигену вируса гепатита В
АРВ	антиретровирусные (о препаратах)
АРТ	антиретровирусная терапия
АСТ	аспартатаминотрансфераза
БДТ	быстрый диагностический тест, экспресс-тест
ВГВ	вирус гепатита В, вирусный гепатит В
ВГС	вирус гепатита С, вирусный гепатит С
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВЛС	взаимодействия лекарственных средств
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВТО	Всемирная торговая организация
ГССЗ	Глобальная стратегия сектора здравоохранения (по вирусному гепатиту)
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ДИ	доверительный интервал
ИППП	инфекции, передаваемые половым путем
КПФД	комбинированный препарат с фиксированной дозировкой лица, употребляющие инъекционные наркотики
ЛУИН	лиц, употребляющие инъекционные наркотики
МСМ	мужчины, практикующие секс с мужчинами
ОАК	общий анализ крови
ОЗТ	опиоидная заместительная терапия
ОР	относительный риск
ОШ	отношение шансов
ПОШ	программа обмена игл и шприцев (needle-syringe programme)
ПППД	противовирусные препараты прямого действия
РКИ	рандомизированное контролируемое испытание
РНК	рибонуклеиновая кислота
СВД	страны с высоким уровнем дохода
СКК	сухая капля крови
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СНСД	страны с низким и средним уровнем дохода
СНЯ	серьезное нежелательное явление
ТБ	туберкулез
УВР-12	устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после завершения лечения

AASLD	Американская ассоциация по изучению болезней печени (American Association for the Study of Liver Disease)
APRI	индекс отношения уровня аспартатаминотрансферазы к числу тромбоцитов (aminotransferase/platelet ratio index)
EASL	Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver)
EMA	Европейское агентство по лекарственным препаратам (European Medicines Agency)
FDA	Управление США по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration)
FIB-4	тест для оценки степени фиброза печени
GHP	Глобальная программа по гепатиту (Global Hepatitis Programme)
GRADE	Система оценки обоснованности научных рекомендаций (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)
HBsAg	поверхностный антиген вируса гепатита В
MSF	неправительственная организация «Врачи без границ» (Médecins Sans Frontières)
NAT	тест на нуклеиновую кислоту (nucleic acid testing)
NS3/NS4A	неструктурный протеин 3 / неструктурный протеин 4А (ВГС)
NS5B	неструктурный протеин 5В (ВГС)
PICO	население/вмешательство/сравнение/результат (population/intervention/comparison/outcome)
RBV	рибавирин

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

Антитела к ВГС (анти-ВГС)
(anti-HCV antibody)

Наличие в организме антител к вирусу гепатита С (ВГС), что является биомаркером ранее перенесенной или текущей инфекции

Антитела к сердцевинному антигену вируса гепатита В (анти-НВс)
(Hepatitis B core antibody (anti-HBc))

Антитела к сердцевинному (капсидному) белку вируса гепатита В. Анти-НВс не являются нейтрализующими антителами и обнаруживаются как при недавно приобретенной, так и при хронической инфекции

ВГС-инфекция
(HCV infection)

Активная репликация ВГС в организме. Биомаркером ВГС-инфекции является наличие в крови РНК ВГС

Вирусный прорыв
(viral breakthrough)

Не вызванное новым инфицированием ВГС повторное появление в крови РНК ВГС в процессе лечения после периода, когда РНК ВГС не определялась

Декомпенсированный цирроз печени
(decompensated cirrhosis)

Цирроз печени, сопровождающийся развитием клинических осложнений, включая асцит или кровотечения из варикозно-расширенных вен

Компенсированный цирроз печени
(compensated cirrhosis)

Цирроз печени, обычно протекающий без клинических симптомов ее поражения

Недавняя ВГС-инфекция
(new HCV infection)

Новый случай инфекции, вызванной ВГС, – с клиническими проявлениями или без них

Острая ВГС-инфекция
(acute HCV infection)

Недавно возникшая ВГС-инфекция, характеризующаяся острой клинической симптоматикой

Пангенотипный (об активности препаратов)
(pangenotypic)

Активность и эффективность противовирусного препарата против всех основных генотипов ВГС

Рецидив
(relapse)

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

Спонтанная элиминация
вируса
(spontaneous viral clearance)

Спонтанное разрешение ВГС-инфекции
в отсутствие лечения

Устойчивый
вирусологический ответ (12)
*(sustained virological
response (12))*

Неопределяемый уровень РНК ВГС в крови
через 12 недель после завершения лечения.
УВО-12 рассматривается как эквивалент излечения
от ВГС-инфекции

Хроническая ВГС-инфекция
(chronic HCV infection)

Продолжающееся течение инфекции через
шесть месяцев и дольше после заражения
вирусом гепатита С

Цирроз печени
(cirrhosis)

Обширное рубцовое поражение печени как
следствие длительного воспалительного
процесса (стадия F4 по шкале METAVIR)

GRADE

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

РЕЗЮМЕ

Общие сведения

По оценкам ВОЗ, в 2015 г. общее число людей в мире, живущих с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), составило 71 миллион, и 399 тысяч умерли от цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы, развившихся в результате этой инфекции. В мае 2016 г. Всемирная ассамблея здравоохранения утвердила Глобальную стратегию сектора здравоохранения (ГССЗ) по проблеме вирусных гепатитов, в которой поставлена цель добиться к 2030 г. элиминации вирусных гепатитов в качестве угрозы общественному здоровью (снизить заболеваемость на 90% и смертность на 65%). Элиминация вирусных гепатитов в качестве угрозы общественному здоровью требует постановки диагноза 90% из числа инфицированных лиц и назначения лечения 80% из числа диагностированных.

Обоснование

С момента выхода в свет в 2016 г. последнего обновления данного руководства произошло три серьезных изменения ситуации, которые обусловили сдвиги в показаниях к лечению и к выбору его оптимального метода. Во-первых, использование безопасных и высокоэффективных схем лечения противовирусными препаратами прямого действия (ПППД) улучшает соотношение пользы и вреда применительно к лечению пациентов с отсутствием или низкой степенью развития фиброза и, таким образом, поддерживает стратегию лечения всех пациентов с хронической ВГС-инфекцией, а не только лиц на более поздних стадиях развития болезни. Во-вторых, за период с 2016 г. был одобрен на уровне по крайней мере одного регуляторного органа, осуществляющего строгий контроль, ряд новых пангенотипных ПППД, что снизило потребность в генотипировании для принятия клинических решений. В-третьих, продолжающееся существенное снижение стоимости ПППД открыло возможности для активного развертывания программ лечения в ряде стран с низким и средним уровнем дохода.

Область применения

Цель настоящего руководства – дать научно обоснованные рекомендации в отношении оказания помощи и лечения при хронической ВГС-инфекции. В сравнении с предыдущим руководством ВОЗ по скринингу, оказанию помощи и лечению при хронической инфекции,

вызванной вирусом гепатита С, которое было издано в апреле 2016 г., обновлен раздел, посвященный лечению и оказанию помощи. Раздел, посвященный скринингу, обновлен по материалам руководства по тестированию на гепатиты В и С, вышедшего в свет в 2017 г.

Аудитория

Руководство предназначено для использования должностными лицами государственных органов в качестве основы для разработки национальных стратегий, планов и клинических пособий по лечению гепатита. Целевая аудитория также включает руководителей страновых программ и работников здравоохранения, отвечающих за планирование и предоставление услуг помощи и лечения в связи с гепатитом, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода.

Методика

Разработка данного руководства была осуществлена под эгидой ВОЗ в соответствии с процедурами, установленными Комитетом ВОЗ по обзору руководящих принципов. Были выполнены систематические обзоры научной литературы по таким темам, как оценка безопасности и эффективности различных схем лечения взрослых, анализ заболеваемости и смертности, связанных с внепеченочными проявлениями у лиц с ВГС-инфекцией, а также оценка экономической эффективности. Кроме того, было проведено моделирование. Группа по разработке руководства, в состав которой вошли представители многих дисциплин и различных регионов ВОЗ, провела в сентябре 2017 г. совещание, на котором были сформулированы рекомендации с применением системы оценки обоснованности GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). Эта система включает оценку качества доказательств (высокое, среднее, низкое или крайне низкое), анализ общего баланса пользы и вреда (на индивидуальном и популяционном уровне), учет ценностей и предпочтений пациентов и медицинских работников, оценку эффективности с точки зрения затрат, а также учет эффективности в различных условиях при ограниченных ресурсах.

Резюме новых рекомендаций

Когда начинать лечение взрослых и подростков

ВОЗ рекомендует предлагать лечение всем лицам с диагнозом ВГС-инфекции в возрасте 12 лет и старше¹, вне зависимости от стадии заболевания.

(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)

1 За исключением беременных женщин.

Как лечить взрослых и подростков

ВОЗ рекомендует использовать пангенотипные комбинации ПППД для лечения лиц с хронической ВГС-инфекцией в возрасте 18 лет и старше¹.

(Условная рекомендация, среднее качество доказательств)

Для лечения подростков в возрасте 12–17 лет или с массой тела не менее 35 кг с хронической ВГС-инфекцией ВОЗ рекомендует:

- софосбувир/ледипасвир в течение 12 недель для генотипов 1, 4, 5 и 6
- софосбувир/рибавирин в течение 12 недель для генотипа 2
- софосбувир/рибавирин в течение 24 недель для генотипа 3

(Сильная рекомендация, крайне низкое качество доказательств)

Пангенотипные комбинации, имеющиеся в настоящее время для применения у взрослых (в возрасте 18 лет и старше)

Для взрослых пациентов без цирроза печени можно применять следующие пангенотипные комбинации:

- софосбувир/велпатасвир, 12 недель
- софосбувир/даклатасвир, 12 недель
- глекапревир/пибрентасвир, 8 недель²

Для взрослых пациентов с компенсированным циррозом печени можно применять следующие пангенотипные комбинации:

- софосбувир/велпатасвир, 12 недель
- глекапревир/пибрентасвир, 12 недель²
- софосбувир/даклатасвир, 24 недели
- софосбувир/даклатасвир, 12 недель³

1 По определению, данному Группой по разработке руководства, пангенотипные комбинации – те, что позволяют обеспечить уровень УВО >85% по всем шести основным генотипам ВГС.

2 Длительность курса лечения для лиц с ВГС генотипа 3, получавших в прошлом интерферон и/или рибавирин, должна составлять 16 недель.

3 Может использоваться в странах с известным распределением генотипов, где распространенность генотипа 3 <5%.

Лечение детей в возрасте 0–12 лет

Для лечения детей младше 12 лет с хронической ВГС-инфекцией ВОЗ рекомендует:

- откладывать лечение до достижения возраста 12 лет

(Условная рекомендация, крайне низкое качество доказательств)

- полностью отказаться от назначения интерферона

(Сильная рекомендация, крайне низкое качество доказательств)¹

Клинические соображения

Общие клинические соображения

- Применение пангенотипных комбинаций устраняет необходимость генотипирования до начала лечения.
- Для условий с ограниченными ресурсами ВОЗ рекомендует определять степень прогрессирования фиброза печени с использованием неинвазивных тестов – например, таких как индекс отношения уровня аспартатаминотрансферазы к числу тромбоцитов (APRI) или тест FIB-4 (см. действующие рекомендации, стр. xvii). С помощью этих тестов можно определить до начала лечения, имеется ли у пациента цирроз печени.
- Имеются немногочисленные противопоказания к применению ПППД совместно с другими лекарственными препаратами.
- ПППД в целом хорошо переносятся пациентами, отмечаются лишь незначительные побочные эффекты. Поэтому периодичность проведения рутинных лабораторных исследований на токсическое воздействие может быть сведена к анализу крови в начале и в конце лечения.
- Показателем эффективности проведенного курса лечения с применением ПППД является устойчивый вирусологический ответ (УВО) через 12 недель после завершения лечения (см. действующие рекомендации, стр. xvii).

Коинфекция ВИЧ/ВГС

- Лица с коинфекцией ВИЧ/ВГС подвержены более высокому риску прогрессирования фиброза и с момента выхода в свет клинического руководства ВОЗ 2014 г. включены в перечень категорий пациентов, которым показано лечение в приоритетном порядке. В процессе лечения таких пациентов следует учитывать лекарственные взаимодействия с антриретровирусными препаратами.

1 До получения разрешения на использование ПППД у детей младше 12 лет в исключительных случаях можно назначать интерферон + рибавирин детям с ВГС генотипов 2 и 3 и с тяжелым поражением печени. В эту группу могут входить дети, подверженные высокому риску прогрессирования заболевания, например с коинфекцией ВИЧ, большой талассемией или при наличии в анамнезе онкологического заболевания.

Коинфекция ВГВ/ВГС

- Лица с коинфекцией ВГВ/ВГС подвержены риску реактивации ВГВ во время или по завершении лечения ВГС. Реактивацию ВГВ во время лечения ВГС можно предотвратить путем определения показаний к терапии ВГВ и – при их наличии – проведения курса лечения ВГВ.

Цирроз печени

- Лиц с циррозом печени, в том числе достигших УВО, рекомендуется регулярно обследовать на наличие признаков гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Хроническое поражение почек

- Имеется дефицит данных относительно безопасности и эффективности комбинированных препаратов на основе софосбувира у лиц с тяжелым поражением почек. Глекапревир/пибрентасвир эффективен против инфекции со всеми шестью генотипами у лиц с хроническим поражением почек.

Коинфекция ТБ/ВГС

- У лиц с коинфекцией ТБ/ВГС лечение активного туберкулеза следует проводить до лечения ВГС-инфекции. При лечении ТБ у таких пациентов повышен риск развития гепатотоксических явлений.

Повторное лечение после неэффективного применения ПППД

- В настоящее время для повторного лечения лиц с неудачей предшествующего применения ПППД одобрено на уровне регуляторного органа, осуществляющего строгий контроль, применение только одной пангенотипной комбинации ПППД – софосбувира/велпатасвира/воксилапревира.
- Расследование случаев неудачи в достижении УВО при использовании ПППД включает оценку степени выполнения пациентом медицинских назначений и анализ потенциальных лекарственных взаимодействий.

Модели упрощенного предоставления услуг

В основе внедрения клинических рекомендаций по принципу «Лечить всех» и использования пангенотипных комбинаций ПППД лежат следующие восемь принципов предоставления услуг:

- 1) всестороннее национальное планирование работы по элиминации ВГС-инфекции;
- 2) простые и стандартизированные алгоритмы по всем этапам оказания помощи;
- 3) интеграция тестирования, помощи и лечения гепатита с другими услугами;

- 4) стратегии, направленные на укрепление связей между услугами тестирования и оказания помощи, лечения и профилактики;
- 5) децентрализация услуг путем перераспределения функций персонала;
- 6) вовлечение местного сообщества и взаимная поддержка для противодействия стигме и дискриминации и для охвата уязвимых или незащищенных групп населения;
- 7) эффективные механизмы закупок и снабжения препаратами и диагностическими средствами;
- 8) информационные системы для мониторинга качества и каскадной последовательности услуг.

Аспекты общественного здравоохранения в отношении особых групп пациентов

Пять групп населения (лица, употребляющие инъекционные наркотики (ЛУИН); лица, содержащиеся в местах лишения свободы или в иных закрытых учреждениях; мужчины, практикующие секс с мужчинами; секс-работники; представители коренных народов) нуждаются в особых подходах с позиций общественного здравоохранения ввиду наличия одного или более следующих факторов: высокая заболеваемость, значительная распространенность инфекции, стигма, дискриминация, криминализация или уязвимость, затрудненный доступ к услугам.

Резюме действующих рекомендаций ВОЗ

Кому показано тестирование на ВГС-инфекцию? (Руководство по тестированию, 2017 г.) (3)

1. Целевое тестирование среди наиболее пораженных групп населения. В любых условиях (и вне зависимости от места тестирования – в учреждениях или на базе сообщества) рекомендуется предлагать серологическое тестирование на ВГС-антитела (анти-ВГС)¹ с привязкой к услугам профилактики, помощи и лечения следующим лицам:

- взрослые и подростки из групп населения, в наибольшей степени пораженных ВГС-инфекцией² (с высоким уровнем распространенности ВГС или в анамнезе которых имеется контакт с ВГС-инфекцией / поведенческие факторы риска инфицирования ВГС);
- взрослые, подростки и дети с клиническим подозрением на хронический вирусный гепатит³ (наличие симптоматики и лабораторных маркеров).

(Сильная рекомендация, низкое качество доказательств)

Примечание: лицам с сохраняющимся риском первичного или повторного заражения показано периодическое тестирование на нуклеиновую кислоту (НАТ) ВГС.

2. Тестирование на уровне общего населения. В условиях, где серологическая распространенность антител к ВГС среди общего населения составляет $\geq 2\%$ или $\geq 5\%$ ⁴, рекомендуется всем взрослым предлагать серологическое тестирование на ВГС с привязкой к услугам профилактики, помощи и лечения.

Подходы к тестированию на уровне общего населения предусматривают использование существующих возможностей и программ на базе местных сообществ или учреждений (таких как службы оказания помощи в связи с ВИЧ, ТБ или наркозависимостью и учреждения дородовой помощи⁵).

(Условная рекомендация, низкое качество доказательств)

3. Тестирование возрастных когорт. Этот подход применим к конкретным возрастным когортам лиц, подверженных повышенному риску инфицирования⁶ и заболеваемости, среди населения, для которого характерна в целом более низкая распространенность инфекции.

(Условная рекомендация, низкое качество доказательств)

1 Сюда может входить применение комбинированных (антитела/антиген) тест-систем четвертого поколения.

2 Включает лиц, входящих в группы населения с высокой серологической распространенностью (например, некоторые группы кочевого населения и мигрантов из высоко- или среднеэндемичных стран, а также некоторые группы коренного населения) либо имеющие в анамнезе контакт с источником инфекции или поведенческие факторы высокого риска заражения ВГС (например: ЛУИН; лица, находящиеся в местах лишения свободы и других закрытых учреждениях; мужчины, практикующие секс с мужчинами; секс-работники; ВИЧ-инфицированные; дети, рожденные от женщин с хронической ВГС-инфекцией, особенно при коинфекции ВИЧ).

3 Признаки хронической ВГС-инфекции могут включать клинические симптомы поражения печени, такого как цирроз или гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), или где имеется необъяснимое расстройство функций печени, включая аномальные показатели функциональных тестов или ультразвукового исследования.

4 Пороговое значение серологической распространенности $\geq 2\%$ или $\geq 5\%$ основано на ряде опубликованных пороговых значений для промежуточной и высокой серологической распространенности. Используемые пороговые значения зависят от других страновых факторов и эпидемиологического контекста.

5 Рутинное тестирование беременных женщин на ВГС-инфекцию в настоящее время не рекомендуется.

6 Вследствие наличия в анамнезе переливаний крови или ее компонентов, не подвергнутых адекватному скринингу, и/или несоблюдения правил безопасности инъекций.

Как проводить тестирование на хроническую ВГС-инфекцию и мониторинг ответа на лечение? (Руководство по тестированию, 2017 г.) (3)

1. Какие серологические тест-системы использовать? Для серологического подтверждения текущей или ранее перенесенной инфекции у взрослых, подростков и детей (в возрасте старше 18 месяцев¹) рекомендуется использовать серологический тест (антитела или антитела/антиген) в форме быстрого диагностического теста (БДТ) или лабораторного иммуноанализа², отвечающий минимальным стандартам качества, безопасности и эффективности³ (*применительно к аналитической и клинической чувствительности и специфичности*).

- В условиях ограниченного доступа к лабораторной инфраструктуре и услугам лабораторного тестирования и (или) для таких групп населения, где доступ к быстрому тестированию будет способствовать безотлагательному направлению нуждающихся в службы помощи и лечения, рекомендуется применять БДТ.

(Сильная рекомендация, низкое/среднее качество доказательств)

2. Стратегии серологического тестирования. В группах взрослых и детей старше 18 месяцев до проведения дополнительного исследования на нуклеиновую кислоту (NAT) для выявления вирусемии рекомендуется применять однократный серологический тест на определение наличия инфекции в прошлом или в настоящем.

(Условная рекомендация, низкое качество доказательств)

3. Выявление вирусемической стадии инфекции

- Непосредственно после получения положительного результата серологического теста на антитела к ВГС рекомендуется проводить тест NAT – количественный или качественный тест на вирусную РНК – в целях выявления вирусемической стадии инфекции.

(Сильная рекомендация, среднее/низкое качество доказательств)

- В качестве альтернативы к NAT для выявления вирусемической стадии инфекции можно использовать тест на определение сердцевинного антигена ВГС (стр. xxii), имеющий сравнимую с NAT клиническую чувствительность.

(Условная рекомендация, среднее качество доказательств)⁴

4. Оценка ответа на лечение ВГС-инфекции

- В качестве теста на излеченность через 12 или 24 недели после завершения противовирусного лечения (то есть наличие устойчивого вирусологического ответа – УВО-12 или УВО-24) следует проводить качественное или количественное тестирование на РНК ВГС.

(Условная рекомендация, среднее/низкое качество доказательств)

- 1 У детей до 18 месяцев ВГС-инфекцию можно выявить только путем вирусологического тестирования на РНК ВГС, поскольку до этого возраста трансплацентарные материнские антитела продолжают циркулировать в крови ребенка, что искажает результаты серологических тестов.
- 2 Лабораторные иммунологические тесты включают иммуноферментный анализ (ИФА), иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛА) и электрохемилюминесцентный анализ (ECL).
- 3 Тест-системы должны отвечать минимальным критериям приемлемости в соответствии с преквалификацией ВОЗ применительно к средствам для диагностики *in vitro* (IVD) или в соответствии с результатами строгой нормативной оценки IVD. Все IVD следует использовать с соблюдением инструкции изготовителя и при возможности в учреждениях, участвующих в схемах национальной или международной внешней оценки качества.
- 4 Если применение тест-системы позволяет улучшить доступ к услугам тестирования (то есть тест можно использовать по месту оказания помощи или для исследования сухой капли крови) и/или снизить стоимость тестирования для пользователей, допустим более низкий уровень аналитической чувствительности. Можно применять тест-системы с порогом обнаружения не выше 3000 МЕ/мл, которая позволит выявлять 95% пациентов с вирусемической стадией инфекции из числа обследованных.

Скрининг на употребление алкоголя и консультирование в целях сокращения умеренного и высокого уровней употребления алкоголя (Клиническое руководство, 2016 г.) (2)

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

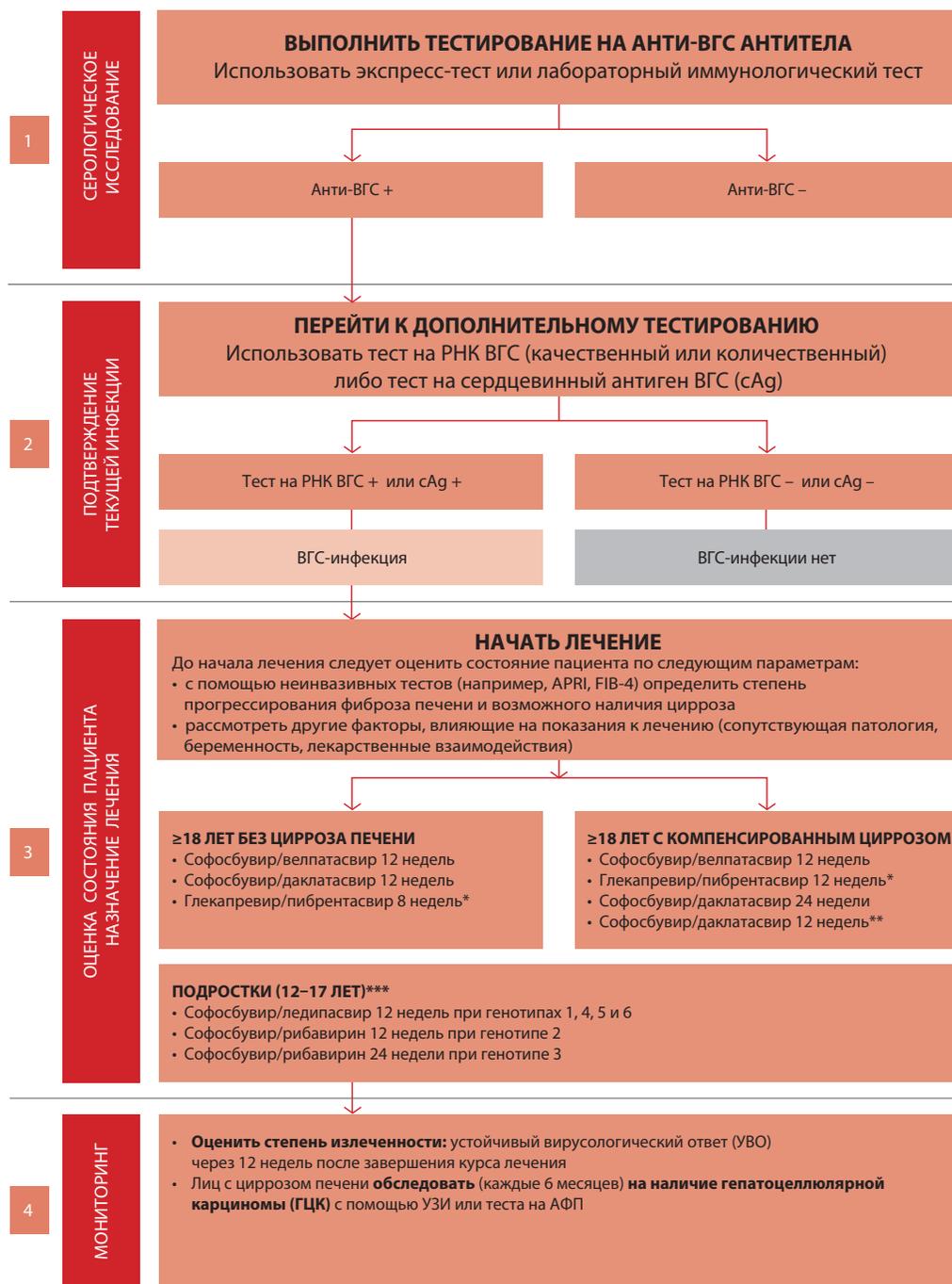
(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)

Оценка степени фиброза и цирроза печени (Клиническое руководство, 2016 г.) (2)

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

(Условная рекомендация, низкое качество доказательств)

Сводный алгоритм для диагностики, лечения и мониторинга хронической ВГС-инфекции у взрослых и подростков



* Длительность курса лечения для лиц с ВГС генотипа 3, получавших в прошлом интерферон и/или рибавирин, должна составлять 16 недель.

** Может использоваться в странах с известным распределением генотипов, где распространенность генотипа 3 <5%.

*** При лечении подростков для выбора оптимальной комбинации препаратов все еще требуется проводить генотипирование.

АФП – альфа-фетопротеин; APRI – индекс отношения уровня АСТ к числу тромбоцитов; FIB-4 – тест для оценки степени прогрессирования фиброза печени; УЗИ – ультразвуковое исследование.

Глава 1. СФЕРА ОХВАТА И ЗАДАЧИ

1.1 Задачи

Предназначение настоящего руководства – дать обновленные научно обоснованные рекомендации в отношении оказания помощи и лечения для лиц с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (ВГС). Рассмотрены вопросы о том, в каких ситуациях следует назначать лечение и какое именно, в частности для детей, подростков и взрослых.

1.2 Новые разработки и обоснование необходимости обновленного руководства

В 2014 г. было опубликовано первое руководство ВОЗ по вопросам скрининга, оказания медицинской помощи и лечения при ВГС-инфекции (1). Разделы этого руководства, относящиеся к оказанию помощи и лечению были первый раз обновлены в 2016 г. (2) и второй – в настоящем издании. Параллельно с этим, вышедшее в свет в 2017 г. руководство по тестированию на вирусные гепатиты включило рекомендации о том, кому и с помощью каких методов проводить тестирование (3).

В руководстве по скринингу, оказанию помощи и лечению лиц с ВГС-инфекцией издания 2016 г. содержались рекомендации по применению схем ПППД (2). Всем лицам с ВГС-инфекцией может быть показано назначение лекарственной терапии, однако в руководстве также были подчеркнуты ключевые факторы, определяющие приоритетность лечения при следующих условиях: (i) перспектива получения максимального индивидуального полезного эффекта; (ii) принадлежность к тем группам населения, в которых может быть получен наибольший полезный эффект в результате ограничения передачи ВГС. Лица, подверженные максимальному риску смертности и заболеваемости, включают тех, у кого наиболее высок риск прогрессирования фиброза, развития метаболического синдрома и внепеченочных проявлений. Группы населения, среди которых лечение может приводить к сокращению частоты случаев инфицирования, включают ЛУИН, ВИЧ-инфицированных МСМ, лиц, содержащихся в местах лишения свободы, работников коммерческого секса и медицинских работников.

С момента выхода в свет руководства по скринингу, оказанию помощи и лечению при хронической ВГС-инфекции, 2016 г., произошли три серьезных изменения ситуации, которые определяют изменения в показаниях к лечению и к выбору его оптимального метода.

1. **Распространенное использование безопасных и высокоэффективных схем лечения противовирусными препаратами прямого действия (ПППД) улучшает соотношение пользы и вреда применительно к лечению пациентов с отсутствием или низкой степенью развития фиброза**

и поддерживает стратегию лечения всех пациентов с хронической ВГС-инфекцией, не ограничивая эту группу только лицами с более развернутыми стадиями заболевания. В период до 2014 г. лечение ВГС включало использование схем на основе интерферона с относительно низким уровнем излечиваемости, значительной продолжительностью курсов и существенными токсическими проявлениями. Введение в практику высокоэффективных и хорошо переносимых методов терапии с применением коротких курсов пероральных ПППД, позволяющих излечивать ВГС в течение недель с высокими уровнями устойчивого вирусологического ответа (УВО), преобразовало общую клиническую ситуацию в отношении лечения лиц с хронической ВГС-инфекцией. В период после выхода в свет руководства 2016 г. схемы применения ПППД продолжают совершенствоваться.

2. **Был одобрен на уровне, по крайней мере, одного регуляторного органа, осуществляющего строгий контроль, ряд новых пангенотипных препаратов ПППД, что снизило потребность в генотипировании для принятия клинических решений.** Схемы пангенотипных комбинаций ПППД, одобренные Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA), включают комбинации софосбувир/велпатасвир, софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и глекапревир/пибрентасвир. Эти схемы обеспечивают высокий терапевтический эффект по всем шести основным генотипам ВГС, в том числе в сочетании с циррозом печени или ВИЧ-инфекцией. Кроме того, Группа по разработке руководства рассмотрела комбинацию софосбувир/даклатасвир, которая широко используется в СНСД в качестве пангенотипной схемы, проанализировав все имеющиеся фактические данные и результаты клинических испытаний и обсервационных исследований в различных условиях.
3. **Продолжающееся существенное снижение стоимости ПППД** дало возможность для активного развертывания программ лечения в ряде стран с низким и средним уровнем дохода (СНСД) (4).

В своей совокупности эти три фактора способствовали сдвигу баланса полезных эффектов и рисков в пользу назначения лечения всем лицам с хронической ВГС-инфекцией с применением пангенотипных схем.

1.3 Целевая аудитория

Несмотря на то что рекомендации, содержащиеся в настоящем руководстве, применимы во всех странах, ключевой аудиторией являются ответственные за формирование политики руководители министерств здравоохранения в СНСД. Рекомендации предназначены для использования должностными лицами государственных органов в качестве основы для разработки национальных стратегий, планов и лечебных руководств в отношении гепатитов. Для стран, где уже имеются национальные планы/программы, настоящее руководство может служить основой для обновления национальных руководств по лечению гепатитов и принятия решений о том, какие препараты следует использовать. Партнерские организации, реализующие программы на местах, могут использовать руководство

для планирования и предоставления лечебных услуг. Эти рекомендации также могут служить полезным ресурсом для клиницистов, осуществляющих лечение лиц с ВГС-инфекцией.

1.4 Сфера охвата руководства

Рекомендации, содержащиеся в настоящем руководстве, относятся к вопросам лечения. Однако в нем также содержатся рекомендации в отношении профилактики, тестирования и оказания помощи пациентам; это подчеркивает важность обеспечения непрерывности в оказании помощи (включая выявление инфицированных лиц), что является ключевым элементом клинического ведения случаев ВГС-инфекции. В сферу тематического охвата руководства не входит ведение случаев острой ВГС-инфекции.

1.5 Руководства по смежной тематике

Настоящая публикация дополняет ранее изданное руководство по первичной профилактике инфекции, вызванной ВГС и другими вирусами, передающимися через кровь, путем повышения безопасности переливания крови и инъекций, а также путем оказания медицинской помощи людям, употребляющим инъекционные наркотики (ЛУИН), и представителям других уязвимых групп, включая людей, живущих с ВИЧ.

Дополнительные рекомендации по вопросам профилактики, оказания помощи и лечения при ВГС-инфекции содержатся в следующих документах:

- Сводное руководство по ВИЧ-инфекции в ключевых группах населения: профилактика, диагностика, лечение и уход. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2016 *(5)*
- Руководство по хроническому гепатиту В: профилактика, помощь и лечение. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2015 *(6)*
- WHO guideline on the use of safety-engineered syringes for intramuscular, intradermal and subcutaneous injections in health-care settings. Geneva: WHO; 2016 *(7)*
- Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: WHO; 2016 *(8)*
- Руководство ВОЗ по тестированию на гепатиты В и С. Женева: ВОЗ; 2018 *(3)*

1.6 Руководящие принципы

Описанные ниже принципы использовались при разработке настоящего руководства и должны лечь в основу воплощения в жизнь приведенных рекомендаций.

- Руководство призвано внести вклад в достижение Целей в области устойчивого развития путем решения ключевых глобальных и национальных задач по борьбе с гепатитами.

- В руководстве использован подход с позиций общественного здравоохранения – наращивание масштабов медицинских мероприятий по лечению пациентов с ВГС-инфекцией в рамках континуума профилактики, оказания помощи и лечения в связи с гепатитами.
- Осуществление положений руководства должно сопровождаться усилиями по продвижению и защите прав людей, нуждающихся в помощи при гепатитах, включая обеспечение информированного согласия, предотвращение стигмы и дискриминации в ходе предоставления услуг и соблюдение принципов гендерного равенства.
- Выполнение рекомендаций, содержащихся в руководстве должно осуществляться с учетом местных условий, включая эпидемиологию ВГС и распространенность сопутствующих заболеваний, наличие ресурсов, организацию и потенциал системы здравоохранения, а также ожидаемую экономическую эффективность.

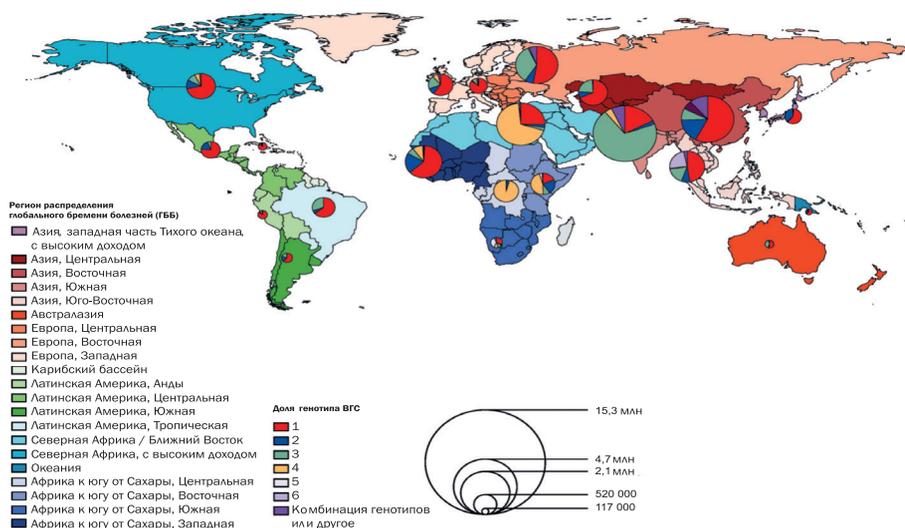
Глава 2. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

2.1 Проблема элиминации ВГС

По оценкам ВОЗ, в 2015 г. общее число людей в мире, живущих с хронической ВГС-инфекцией, составило 71 миллион (показатель глобальной распространенности – 1%) и 399 тысяч умерли от цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) (9). Помимо бремени ВГС-инфекции, обусловленной печеночными осложнениями, ВГС также является причиной дополнительного бремени в результате сопутствующих заболеваний, включая депрессию, сахарный диабет и хроническое поражение почек. Определенная доля этих нарушений здоровья прямым образом связана с ВГС и поэтому рассматривается в качестве внепеченочных проявлений. Эти проявления, по всей вероятности, поддаются лечению (см. главу 4 и рис. 2.2). Всемирная ассамблея здравоохранения констатировала, что вирусный гепатит – это серьезная проблема общественного здравоохранения, и приняла две исходные резолюции по этой проблеме, в 2010 (10) и 2014 гг. (11).

По оценкам ВОЗ, в 2015 г. возникло 1,75 млн новых случаев ВГС-инфекции, главным образом в результате инъекционного применения наркотиков и небезопасных медицинских манипуляций (9). В мире насчитывается шесть основных генотипических вариантов (генотипов) вируса, вызывающего ВГС-инфекцию (рис. 2.1) (12). Однако их соотношение в пределах той или иной страны во многих случаях остается неизвестным (13).

РИСУНОК 2.1 Глобальное распределение генотипов ВГС



Источники: The Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:161–76.
Ограничение ответственности: настоящая карта воспроизведена в том виде, в каком она была изначально опубликована (легенда переведена на русский язык).

В мае 2016 г. Всемирная ассамблея здравоохранения утвердила Глобальную стратегию сектора здравоохранения (ГССЗ) на 2016–2021 гг. по проблеме вирусных гепатитов (ВГВ и ВГС), в которой предложено добиться к 2030 г. элиминации вирусных гепатитов в качестве угрозы общественному здоровью. Элиминация определяется как сокращение числа новых случаев хронической инфекции на 90% и сокращение смертности на 65% по сравнению с исходным уровнем 2015 г. [14]. Для достижения этих целевых показателей в ГССЗ рекомендуется наращивать уже применяемые на практике профилактические вмешательства и внедрять новые программные компоненты, такие как тестирование и лечение. Элиминация ВГС-инфекции в качестве угрозы общественному здоровью требует постановки диагноза 90% из числа инфицированных лиц и назначения лечения 80% из числа диагностированных. Однако в 2015 г. наблюдалось значительное отставание в достижении этих целей, требующих гораздо более существенного охвата населения соответствующими услугами. Из 71 миллиона лиц с ВГС-инфекцией были диагностированы 14 миллионов (20%, дефицит в 70%), и из 14 миллионов диагностированных лишь для 1,1 миллиона (7%) было назначено лечение (дефицит 73%) [9].

2.1.1 Естественное течение ВГС-инфекции

Гепатит

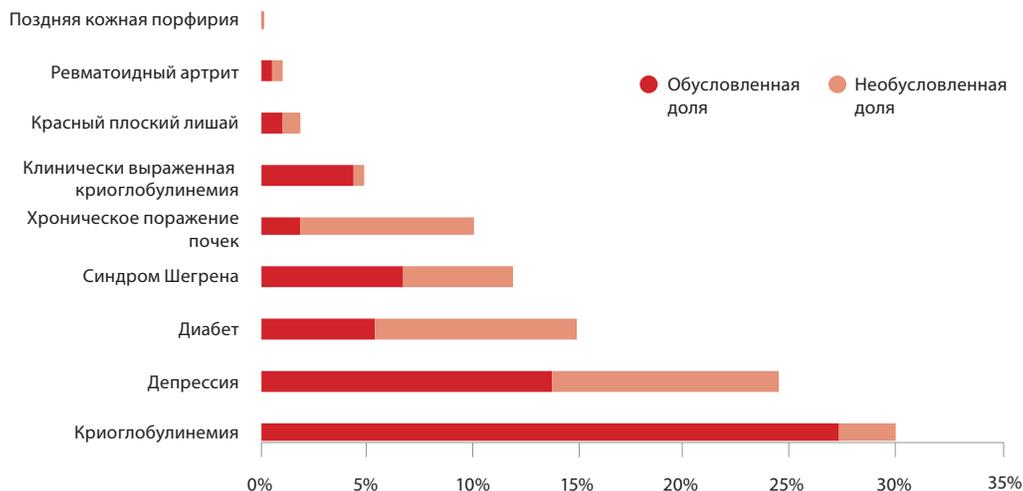
ВГС может вызывать развитие как острого, так и хронического гепатита. У 20% лиц первичное инфицирование сопровождается развитием ранней симптоматики. У 15–45% инфицированных лиц в отсутствие лечения в течение 6 месяцев после заражения наблюдается спонтанная элиминация вируса из организма. У оставшихся 55–85% развивается хроническая инфекция, которая может вести к прогрессирующему фиброзу и циррозу печени. Риск наличия цирроза печени через 20 лет течения ВГС-инфекции составляет от 15 до 30% [15–17]. На начальных стадиях цирроз может быть компенсированным. Позднее может развиваться декомпенсация, ведущая к кровотечениям из варикозно расширенных вен, асциты или энцефалопатии [18]. Ежегодно примерно у 1–3% пациентов с циррозом печени развивается гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) [19]. Риск прогрессирования процесса с развитием цирроза и ГЦК варьируется в зависимости от конкретных физиологических или поведенческих характеристик пациента. В частности, этот риск повышают такие факторы, как употребление алкоголя, коинфекция ВГВ или ВИЧ, а также иммуносупрессия вследствие любой другой причины [20].

Внепеченочные проявления

ВГС-инфекция может вести к возникновению внепеченочных проявлений [21]. Среди лиц, инфицированных ВГС, наиболее часто встречаются следующие три вида коморбидных состояний: депрессия (24%), сахарный диабет (15%) и хроническое поражение почек (10%). Определенная доля этих нарушений здоровья прямым образом связана с ВГС и поэтому рассматривается в качестве внепеченочных проявлений (рис. 2.2). На развитие внепеченочных проявлений с большой вероятностью влияет

лечение. Например, только 37% диабета среди ВГС-инфицированных лиц (показано красным на рис. 2.2.) обусловлено ВГС-инфекцией. Распространенность внепеченочных проявлений обычно не зависит от степени развития фиброза печени [22, 23].

РИСУНОК 2.2 Распространенность коморбидных состояний у лиц с ВГС-инфекцией, включая долю, которая обусловлена ВГС-инфекцией (рассчитано на основе Younossi et al. 2016 с использованием атрибутивных фракций среди инфицированных лиц)



2.1.2 Естественное течение коинфекции ВИЧ/ВГС

Коинфекция с ВИЧ оказывает неблагоприятное влияние на течение ВГС-инфекции. Такие пациенты, обычно имеющие выраженную степень иммунодефицита ($CD4 < 200$ клеток/ $мм^3$), демонстрируют значительно ускоренное прогрессирование процесса с развитием цирроза (включая его декомпенсированную стадию) и ГЦК, по сравнению с лицами с моноинфекцией ВГС [24–26]. В странах с высоким уровнем дохода (СВД) поражения печени, связанные с ВГС, стали одной из ведущих причин смерти лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, обуславливая в Соединенных Штатах почти половину (47%) смертельных исходов [27, 28]. Неясно, в какой мере ВГС-инфекция способствует прогрессированию ВИЧ-инфекции, однако после введения в действие антиретровирусной терапии (АРТ) восстановление числа клеток $CD4$ у лиц с коинфекцией ВИЧ/ВГС происходит медленнее по сравнению с моноинфекцией ВИЧ [29, 30]. В некоторых (хотя и не во всех исследованиях) [31–33] при коинфекции ВИЧ/ВГС отмечено более быстрое прогрессирование ВИЧ-инфекции, чем при моноинфекции, а также нарушение темпов восстановления клеток $CD4$. Оценка влияния ВГС-инфекции на прогрессирование ВИЧ-инфекции может быть искажена в результате негативных последствий для здоровья, связанных с инъекционным применением наркотиков, которое прочно

коррелирует с ВГС-инфекцией (34, 35). ГЦК у лиц с ВИЧ-инфекцией может развиваться в более молодом возрасте и в течение более коротких сроков после заражения (36, 37).

2.1.3 Пути передачи инфекции

Передача, связанная с оказанием медицинской помощи

В странах, где недостаточно эффективно предпринимаются меры инфекционного контроля, заражение ВГС наиболее часто связано с небезопасной практикой проведения инъекций и процедур, таких как почечный диализ, хирургические операции, стоматологические вмешательства и переливание непроверенной донорской крови (38–41). В мировом масштабе в 2010 г. 5% медицинских инъекций проводились с применением нестерилизованных, повторно используемых инъекционных инструментов (42), и такие небезопасные инъекции, по оценкам, ежегодно ведут к возникновению 315 000 новых случаев ВГС-инфекции (43). Помимо этого, вызывает озабоченность избыточное назначение препаратов для парентерального применения (44). Необоснованно широкое назначение инъекций наряду с неудовлетворительной практикой их осуществления приводит к дальнейшему росту передачи ВГС. Этот стойкий фактор, стимулирующий передачу, необходимо устранять путем повышения уровня безопасности медицинских услуг, внедрения инструментов, исключающих повторное использование (45), и сокращения масштабов необоснованного инъекционного применения лекарственных средств.

Передача инфекции среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики

В мировом масштабе инъекционное применение наркотиков, по оценкам, обуславливает 23% новых случаев ВГС-инфекции; 8% от текущего числа случаев ВГС-инфекции приходится на ЛУИН (9). ЛУИН, инфицированные ВГС, подвержены повышенному риску смертности от всех причин, что отражает комбинированную роль инъекционного употребления наркотиков, низкого социально-экономического статуса, неудовлетворительного доступа к услугам медицинской помощи и воздействия отягощающих средовых факторов (46, 47).

Другие способы передачи

Другие способы передачи ВГС включают передачу от матери ребенку, которое обуславливает заражение 4–8% детей, рожденных от матерей с ВГС-инфекцией, и 10,8–25% детей, рожденных от матерей с коинфекцией ВИЧ/ВГС (48), другие чрескожные процедуры, такие как нанесение татуировок и пирсинга (49), а также травмирование медицинских работников от уколов медицинскими иглами (50, 51). Половая передача ВГС в гетеросексуальных парах наблюдается редко. Более часто это происходит среди ВИЧ-положительных лиц, особенно среди MSM (52).

2.2 Противовирусные препараты прямого действия

По состоянию на май 2018 г. FDA или ЕМА одобрили для лечения лиц с ВГС-инфекцией 13 противовирусных препаратов прямого действия, принадлежащих к четырем классам (см. табл. 2.1), а также ряд комбинированных ПППД с фиксированной дозировкой (КПФД).

ТАБЛИЦА 2.1 Противовирусные препараты прямого действия (ПППД) в разбивке по классам

Ингибиторы (протеазы) NS3/4A	Ингибиторы NS5A	Ингибитор полимеразы NS5B (нуклеотидный аналог)	Ингибитор полимеразы NS5B (ненуклеозидный аналог)
Глекапревир	Даклатасвир	Софосбувир	Дасабувир
Воксилапревир	Велпатасвир		
Гразопревир	Ледипасвир		
Паритапревир	Омбитасвир		
Симепревир	Пибрентасвир		
	Элбасвир		

2.2.1 Краткий обзор имеющихся в настоящее время пангенотипных комбинаций ПППД

ПППД рассматриваются как пангенотипные, если они обеспечивают высокую эффективность лечения по всем шести основным генотипам ВГС.

Софосбувир/велпатасвир

Софосбувир/велпатасвир – это КПФД, включающий пангенотипный ингибитор NS5A и софосбувир. Препарат был одобрен на уровне FDA и ЕМА в 2016 г. В клинических испытаниях он продемонстрировал высокую эффективность при инфекциях с генотипами 1–6, при коинфекции ВИЧ/ВГС, у наркозависимых, получающих опиоидную заместительную терапию (ОЗТ), и у лиц с компенсированным и декомпенсированным циррозом печени [53–57].

Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир

Комбинация софосбувир/велпатасвир/воксилапревир в общем плане рекомендуется для повторного лечения лиц с ВГС-инфекцией, которым ранее назначали ПППД, но терапия была безуспешной (см. также раздел 5.2.6 о повторном лечении лиц с неэффективным применением ПППД). Однако в некоторых СВД этот комбинированный препарат также назначают для первичного лечения лиц с ВГС-инфекцией.

Глекапревир/пибрентасвир

Глекапревир/пибрентасвир – это КПФД, содержащий пангенотипный ингибитор протеазы NS3/4A в сочетании с пангенотипным ингибитором NS5A; препарат был одобрен на уровне FDA и EMA в 2017 г. В клинических испытаниях глекапревир/пибрентасвир демонстрируют высокую эффективность при инфекциях с генотипами 1–6 при компенсированном циррозе печени, в том числе у лиц с почечной недостаточностью и на терминальных стадиях поражения почек (58–64). Этот препарат противопоказан для лиц с декомпенсированным циррозом (класс С по шкале Чайльда – Пью).

Софосбувир/даклатасвир

Даклатасвир, ингибитор NS5A, который был оценен в комбинации с софосбувиром, был одобрен для применения на уровне EMA в 2014 г. и FDA в 2015 г. В клинических испытаниях показана высокая эффективность комбинации даклатасвира и софосбувира при инфекциях с генотипами 1–4 у лиц с декомпенсированным поражением печени, при состояниях после трансплантации печени и при коинфекции ВИЧ/ВГС (65–68). Недавно полученные данные демонстрируют, что комбинация софосбувир/даклатасвир также эффективна при инфекциях с генотипами 5 и 6 (69) (демонстрационный проект организации «Врачи без границ», публикация на стадии подготовки).

Другие схемы применения ПППД

В настоящее время накапливаются дополнительные фактические данные, которые в будущем могут указать на пангенотипные свойства других комбинаций ПППД (например, софосбувир/равидасвир), или что уже известные пангенотипные схемы ПППД можно использовать среди более широких групп населения (например, для детей и подростков младше 18 лет).

2.3 Доступность противовирусных препаратов прямого действия

ПППД для лечения ВГС-инфекции на первоначальных этапах продавались по крайне высокой цене, что ограничивало доступ к этому виду лечения. Возможности для доступа к недорогостоящим непатентованным препаратам повышаются, в частности в СНСД (4). (См. Стратегии повышения эффективности закупок и снабжения препаратами и диагностическими средствами в разделе 6.7, табл. 6.2).

Глава 3. МЕТОДИКА

3.1 Процесс разработки руководства ВОЗ

Настоящее руководство ВОЗ было разработано в соответствии с рекомендациями по составлению стандартных руководств, представленными в пособии ВОЗ WHO Handbook for guideline development (Справочник ВОЗ по составлению руководств) [70]. Разработчики опирались на основные положения системы GRADE (Система оценки обоснованности научных рекомендаций) [71]. Также был учрежден Руководящий комитет ВОЗ, в который вошли сотрудники различных подразделений ВОЗ, обладающие соответствующим опытом, знаниями и навыками. Комитет полностью контролировал процесс разработки рекомендаций.

Группа по разработке руководства была сформирована таким образом, чтобы обеспечить представительство различных заинтересованных сторон, включая организации по защите прав и интересов пациентов, а также исследователей и клиницистов. При определении состава группы должное внимание уделялось географической и гендерной сбалансированности.

Были выполнены систематические обзоры для оценки безопасности и эффективности различных схем лечения взрослых и детей, для анализа заболеваемости и смертности, связанных с внепеченочными проявлениями у лиц с ВГС-инфекцией, а также для изучения вопросов экономической эффективности. Кроме того, было проведено моделирование. Группа по разработке руководства провела ранжирование результатов исследований в зависимости от их значимости для пациентов. В сентябре 2017 г. в Женеве состоялось совещание группы.

3.2 Формулирование рекомендаций

На совещании Группы по разработке руководства были представлены результаты систематических обзоров и метаанализов, а также дополнительная информация, а затем были рассмотрены профили доказательств и таблицы принятия решений с целью достижения взаимопонимания и согласия в отношении критериев оценки. См. обзоры в веб-приложениях 3.1, 3.2 и 8; таблицы принятия решений – в веб-приложениях 1, 2 и 6. Для ранжирования прочности доказательств и определения силы рекомендаций применялся метод GRADE. Рекомендации включали в категорию сильных (члены группы были уверены в том, что желательные эффекты вмешательства перевешивают нежелательные) или условных (когда члены группы полагали, что желательные эффекты вероятно перевешивают нежелательные). Прочность доказательств в

пользу каждой рекомендации оценивали как высокую, умеренную, низкую или крайне низкую. Затем члены Группы по разработке руководства путем коллективных обсуждений сформулировали рекомендации с учетом следующих факторов: сила доказательств, соотношение пользы и вреда, анализ ценностей и предпочтений, ресурсоемкость и практическая осуществимость соответствующего вмешательства (72). Председатели и ответственный за методику содействовали достижению консенсуса в ходе совещания. После рассмотрения всех поступивших замечаний и вопросов председатель предложил членам группы подтвердить их согласие с рекомендациями в целях документирования консенсуса. Все члены группы выразили полное согласие со всеми рекомендациями. Затем группа оценила необходимые требования для практического осуществления рекомендаций, а также определила области и вопросы, нуждающиеся в дополнительном исследовании.

Предварительная версия руководства была отрецензирована членами Группы по разработке руководства и Группы внешнего рецензирования.

3.3 Распределение ролей

Члены Группы по разработке руководства сформулировали вопросы PICO (population/intervention/comparison/outcome – исследованная группа/ вмешательство/сравнение/результаты), провели оценку профилей доказательств и таблиц принятия решений, определили и согласовали формулировки рекомендаций и рассмотрели проекты руководства.

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

Члены Группы внешнего рецензирования рассмотрели проект руководства и представили ценные замечания.

3.4 Декларации интересов и управление конфликтами интересов

В соответствии с правилами ВОЗ, все внештатные специалисты, внесшие вклад в подготовку руководства, включая членов Группы по разработке руководства и Группы внешнего рецензирования, заполнили установленную ВОЗ форму декларации интересов (см. приложения 1 и 2, стр. 80 и 83). Краткие биографические справки по всем членам Группы по разработке руководства были размещены на веб-сайте ВОЗ (см. <http://www.who.int/hepatitis/news-events/gdg-hepatitis-c/en/>). Руководящий комитет рассмотрел декларации каждого члена группы и согласовал подход к оценке потенциальных конфликтов интересов. Этот вопрос был также

обсужден с представителем департамента ВОЗ по соблюдению правил, управлению рисками и этике. На этом совещании в соответствии со стандартными требованиями ВОЗ были оглашены декларации интересов.

Представители организаций, получивших значительное финансирование из частных (главным образом фармацевтических) компаний, и индивидуальные исследователи или клиницисты, получившие гонорары размером более 5000 долл. США от фармацевтических компаний, были признаны имеющими конфликт интересов, и на их участие в работе Группы по разработке руководства были наложены ограничения. В число членов группы с ограниченным участием вошли Charles Gore, Francesco Negro, Jürgen Rockstroh и Alexander Thompson. Эти специалисты были вовлечены в разработку вопросов PICO и техническую экспертизу сводных доказательств, но не участвовали в обсуждениях, голосовании и формулировании рекомендаций (см. приложение 1, стр. 80).

Декларации интересов от членов Группы внешнего рецензирования были рассмотрены в соответствии с правилами ВОЗ по разработке руководства. Возможные конфликты интересов учитывались при рассмотрении замечаний, поступивших от членов этой группы. Внешние рецензенты не могли вносить изменения в рекомендации (см. приложение 2, стр. 83).

3.5 Распространение и обновление руководства

Секретариат Глобальной программы по гепатиту обеспечит распространение руководства через региональные бюро ВОЗ по страновым офисам Организации и среди министерств здравоохранения, а также ведущих международных, региональных и национальных сотрудничающих центров, организаций гражданского общества и национальных программ. Кроме того, руководство будет опубликовано на веб-сайте ВОЗ со ссылками на сайты других учреждений Организации Объединенных Наций и прочих близких по тематике структур.

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

Степень практического использования рекомендаций будет оцениваться по числу стран, включивших их в свои национальные клинические программы и по фактическому масштабу внедрения лечебных вмешательств в рамках последовательной схемы оказания помощи. Для оценки состояния дел в этом отношении Глобальная программа по гепатиту (ГПГ) в 2016–2017 гг. провела опрос с составлением страновых профилей. В том, что касается последовательного оказания помощи, ГПГ сформировала механизм мониторинга и оценки (73) и возглавила процесс генерирования первичных оценок на 2015 г. (9) и 2016 г. (4). В 2018 г. ГПГ предусматривает

создание новой системы плановой отчетности для получения ежегодных обновленных данных по этим двум уровням индикаторов. Новая система позволит проводить количественную оценку того, в какой мере настоящее руководство обуславливает полезный эффект на страновом уровне.

Группа по разработке руководства констатировала, что область лечения гепатитов стремительно развивается. В предстоящем году ожидается получение новых данных по лечению подростков и детей, инфицированных ВГС. Однако, по прогнозам, в 2020 г. понадобится следующее обновление.

3.6 Доказательная база рекомендаций

В процессе разработки рекомендаций и определения полезных результатов, важных для пациентов, были выполнены систематические обзоры, метаанализы, моделирование, оценки экономической эффективности, ценности и предпочтений и опрос по теме практической осуществимости. Были также проанализированы существующие национальные и международные руководства.

3.6.1 Систематические обзоры и метаанализы

В процессе формулирования рекомендации проводить лечение всех лиц с диагнозом ВГС-инфекции ВОЗ на контрактной основе поручила составление систематического обзора и метаанализов по проблемам заболеваемости и смертности от внепеченочных проявлений среди лиц с ВГС-инфекцией (74).

В ходе разработки обновленных рекомендаций по применению ПППД был проведен систематический обзор. В этой связи авторы связались с производителями изучаемых ПППД (AbbVie и Gilead) с просьбой предоставить любые дополнительные данные, полученные в ходе клинических испытаний. В дополнение к полученной таким образом информации были также учтены результаты обсервационных когортных исследований групп лиц, получавших ПППД. Кроме того, организация «Врачи без границ» предоставила данные из своих лечебных программ, проведенных в Южной Африке и Камбодже. Методика информационного поиска и резюме доказательств представлены в веб-приложениях 2, 3.1 и 3.2.

В веб-приложении 6 приведена таблица принятия решений в отношении терапии ВГС-инфицированных детей и подростков младше 18 лет.

3.6.2 Моделирование

Было предпринято моделирование для прогнозирования ожидаемого полезного влияния проводимого лечения на частоту возникновения новых случаев ВГС-инфекции. Были использованы имеющиеся национальные и субнациональные модели для оценки профилактического эффекта, обусловленного лечением фиксированного числа случаев ВГС-инфекции в различных регионах (см. веб-приложение 4).

3.6.3 Опрос по оценке практической осуществимости

Был проведен онлайн-опрос для анализа опыта внедрения рекомендации «Лечить всех» на программном и индивидуальном уровне. Вопросник был направлен членам Группы по разработке руководства, которые распространили его в своих сетях. В заполнении вопросника приняли участие 10 руководителей программ, 145 медицинских работников и 112 лиц, живущих с ВГС-инфекцией. Целью вопросника было извлечь уроки из опыта, выявить субъективно воспринимаемые проблемы в осуществлении рекомендации «Лечить всех», а также обозначить возможные решения, предлагаемые участниками (см. веб-приложение 7).

3.6.4 Анализ экономической эффективности

ВОЗ поручила на контрактной основе составление систематического обзора соответствующей литературы для оценки экономической эффективности и результатов в отношении здоровья населения в условиях сценария «Лечить всех», по сравнению с методиками более ограниченного доступа к лечению [75].

3.6.5 Ценности и предпочтения

Для получения информации о ценностях и предпочтениях был предпринят опрос заинтересованных сторон и обзор литературы, для того чтобы выявить, какие характеристики схем лечения важны с позиций пациентов (см. веб-приложение 7).

Глава 4. РЕКОМЕНДАЦИИ

4.1 Применение противовирусных препаратов прямого действия: когда начинать лечение

Новая рекомендация

ВОЗ рекомендует предлагать лечение всем лицам с диагнозом ВГС-инфекции в возрасте 12 лет и старше¹, вне зависимости от стадии заболевания.
(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)

1 За исключением беременных женщин.

4.1.1 Резюме фактических данных

Лечение ВГС-инфекции приносит пользу всем лицам с данным диагнозом. ПППД находятся на рынке с 2013 г., что означает отсутствие клинических испытаний, в которых бы сравнивались исходы для лиц с ВГС-инфекцией, прошедших лечение на ранних стадиях, и для тех, кто был пролечен более поздно. Поэтому Группа по разработке руководства изучила фактические данные относительно эффективности лечения всех лиц с ВГС-инфекцией, вне зависимости от стадии поражения печени.

Лечение с применением ПППД ведет к получению высоких уровней УВО. Систематические обзоры эффективности ПППД для лечения хронической ВГС-инфекции указывают на то, что уровни УВО, как правило, превышают 90%, за исключением случаев наиболее выраженного цирроза печени (76) и лиц, инфицированных ВГС с генотипом 3.

УВО коррелирует со снижением смертности от поражений печени и снижением риска развития ГЦК. Выполненные в 2017 г. систематический обзор и метаанализ показали, что у лиц, инфицированных ВГС и достигших УВО после лечения, снизилась смертность, связанная с поражениями печени, на 87%, частота возникновения ГЦК – на 80% и смертность от всех причин – на 75% (77) по сравнению с ВГС-инфицированными, у которых не был достигнут УВО. Во многих из этих исследований использовались более старые методы лечения на основе интерферона. В тех работах, где изучался только эффект ПППД, также продемонстрировано сокращение смертности от поражений печени и ГЦК (78). ПППД в целом оказывают более масштабный полезный эффект, чем лечение на основе интерферона, поскольку чаще достигается УВО.

УВО коррелирует с улучшением показателей в отношении внепеченочных проявлений. По выводам систематического обзора и метаанализа, достижение УВО приводило к снижению внепеченочной смертности (сводное отношение шансов (ОШ): 0,44; 95%-ный доверительный интервал (ДИ): 0,3–0,7). УВО также коррелировал с более благоприятными исходами в

отношении криоглобулинемии (сводное ОШ: 21; 95% ДИ: 6,7–64,1), а также лимфопролиферативных поражений (сводное ОШ: 6,5; 95% ДИ: 2–20,9) и со снижением риска основных сердечно-сосудистых побочных явлений (сводное ОШ: 0,37; 95% ДИ: 0,2–0,6), частоты возникновения диабета 2-го типа (сводное ОШ: 0,27; 95% ДИ: 0,2–0,4), депрессии (сводное ОШ: 0,59; 95% ДИ: 0,1–3,1), артралгии (сводное ОШ: 0,86; 95% ДИ: 0,5–1,5) и общей слабости (сводное ОШ: 0,52; 95% ДИ: 0,3–0,9) (74).

Лечение подростков отличается высокой эффективностью и хорошо переносится. Несмотря на то что развернутые стадии заболевания среди подростков встречаются редко, систематический обзор двух исследований о применении схем ПППД среди подростков в возрасте старше 12 лет продемонстрировал высокие уровни УВО и отличные показатели переносимости (см. раздел 4.3). По опубликованным данным, применение ПППД способствует улучшению нарушенного когнитивного функционирования, показателей учебной успеваемости и общего благополучия (79, 80).

Лечение всех лиц, инфицированных ВГС, в некоторой степени сокращает риск передачи. На глобальном уровне лечение лиц без каких-либо предпочтений в отношении уровня риска, возрастной группы или стадии заболевания демонстрирует определенный полезный эффект лечения как меры профилактики. Моделирование, проведенное на базе 82 стран в различных регионах мира, показывает, что лечение лиц с ВГС-инфекцией без какой бы то ни было приоритизации по факторам риска, по возрастным группам либо по стадии болезни позволяет в течение 20 лет предотвратить около 0,57 случая инфекции из расчета на каждого пролеченного индивидуума (см. веб-приложение 4). Однако этот профилактический эффект варьируется в широких пределах между странами и регионами ВОЗ. На число случаев инфекции, предотвращенных из расчета на каждого пролеченного индивидуума влияют два основных фактора на уровне стран: показатель роста численности населения и распространенность ВГС среди ЛУИН в стране (влияние инъекционного применения наркотиков на распространение эпидемии).

Во-первых, число предотвращенных случаев инфекции на каждого пролеченного индивидуума повышается с увеличением темпов роста численности населения, что предполагает, что СНСД с более высокими показателями роста численности населения обладают потенциалом достижения большего профилактического эффекта при использовании принципа «Лечить всех», чем страны с высоким уровнем дохода.

Во-вторых, число предотвращенных случаев инфекции, из расчета на одного пролеченного пациента, снижается в ситуации, когда инъекционное применение наркотиков обуславливает значительную долю новых случаев инфекции и распространенность ВГС-инфекции среди ЛУИН высока (>60%). В этих эпидемических сценариях отмечаются высокие уровни повторной инфекции в тех случаях, когда ЛУИН проходят лечение, и лечение других лиц, которые не вовлечены в инъекционное потребление наркотиков, позволяет получить лишь ограниченный профилактический эффект. Для того чтобы лечение достигало профилактического эффекта в этих сценариях «концентрированной эпидемии», схемы лечения ВГС должны применяться более интенсивно (например, в Австралии следует ежегодно пролечивать

около 5% случаев инфекции) и необходимо сокращать риск повторной инфекции путем наращивания всесторонних эффективных мер снижения вреда, таких как программы обмена игл и шприцев (ПОШ) и ОЗТ (см. веб-приложение 4).

4.1.2 Обоснование рекомендации

Баланс пользы и вреда при лечении всех ВГС-инфицированных лиц

Польза

Лечение всех инфицированных в потенциале позволяет снизить смертность, связанную с поражениями печени. По данным систематического обзора с метаанализом и метарегрессией, распространенность цирроза печени через 20 лет после возникновения инфекции составила 16% (14–19%), в среднем по всем исследованиям, с разбросом от 7% (4–12%) до 18% (16–21%) в зависимости от типов исследования и формирования выборки исследуемых лиц [15]. Лечение всех лиц с ВГС-инфекцией позволяет предотвратить значительную долю таких осложнений. Однако при расширении показаний к лечению от наличия фиброза до лечения всех ВГС-инфицированных лиц, дополнительный полезный эффект в плане сохраненных лет жизни реализуется лишь в отдаленном будущем.

Внепеченочные проявления часты, и их возникновение обычно не зависит от фиброза печени. Лица, инфицированные ВГС, могут страдать от коморбидных состояний, включая распространенные внепеченочные проявления (рис. 2.2, раздел 2.1.1).

Лечение подростков приводит к росту показателей УВО и хорошо переносится. Раннее лечение также сокращает вероятность развития цирроза печени и ГЦК [81–83], потенциально сокращая последующие расходы на лечение и оказание помощи [84, 85]. Достижение излеченности в результате назначения ПППД улучшает нарушенные когнитивные функции, показатели учебной успеваемости и общего благополучия [79, 80]. Излечение позволяет подросткам жить без социально стигматизирующей инфекции.

Лечение всех инфицированных содействует осуществлению подхода с позиций общественного здравоохранения. Лечение всех лиц с ВГС-инфекцией упрощает процесс принятия клинических решений и управления случаями заболевания. Определение стадии заболевания может осуществляться упрощенным образом и ограничено применением неинвазивных методов для выявления лиц с циррозом печени. Большинство лиц, инфицированных ВГС, смогут начать лечение немедленно, что снижает риск выбытия пациента из системы наблюдения, когда начало лечения откладывается [86], по тем же механизмам, что и при ВИЧ-инфекции [87]. Упрощение процесса оценки стадии заболевания и лабораторных исследований также способствует тому, чтобы лечение проводили неспециализированные медицинские работники, что имеет важнейшее значение для осуществления крупномасштабных программ лечения [88–90]. Делегирование ряда функций медицинским работникам-неспециалистам повысило доступ к тестированию на ВИЧ и проведению АРТ [91–93].

Потенциальный вред

Лечение большего числа лиц, инфицированных ВГС, может вести к увеличению частоты побочных эффектов. ПППД обладают отличным профилем безопасности, особенно при сравнении с лечением на основе интерферона (76). Когда после отмены критериев приоритизации в отношении тяжести поражений печени более значительная доля внешне здоровых лиц будет проходить лечение с применением ПППД, теоретически возможно возникновение редких побочных эффектов, которые не были выявлены во время постмаркетингового надзора (94). Однако с учетом накопленного до настоящего времени клинического опыта использования этих препаратов такие варианты маловероятны (76).

Лечение пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В (ВГВ)/ВГС может вести к реактивации ВГВ. Лица с ВГВ-инфекцией (с положительным тестом на поверхностный антиген гепатита В, [HBsAg]), которые получают лечение в связи с ВГС-инфекцией, подвержены риску реактивации ВГВ-инфекции (95). Лица, положительные на HBsAg, могут нуждаться в предварительном лечении по поводу ВГВ перед началом лечения в связи с ВГС (см. раздел 5.2.2, «Лица с коинфекцией ВГВ/ВГС»). Риск реактивации среди лиц с положительной реакцией на антитела к сердцевинному антигену гепатита В (HBeAb), но с отрицательной реакцией на HBsAg крайне низок (96). Следует находить правильный баланс между отложенным лечением таких лиц из опасений в отношении реактивации ВГВ и риском заболеваемости и смертности в результате нелеченной ВГС-инфекции.

Подход «Лечить всех» может вести к представлениям о том, что наращивание доступа к вмешательствам по снижению вреда не является более необходимым. Поскольку лечение всех лиц с ВГС-инфекцией снижает частоту возникновения новых случаев, некоторые заинтересованные стороны могут недооценивать продолжающуюся потребность во вмешательствах по снижению вреда с широким охватом ЛУИН. Снижение вреда остается важнейшим компонентом комплексного набора вмешательств для ЛУИН наряду с лечением (см. веб-приложение 4).

Ценности и предпочтения

В результате поиска были отобраны четыре исследования, в которых проводилась оценка предпочтений пациентов в отношении лечения ВГС. Согласно результатам этих работ к наиболее значимым исходам для пациентов относились общая эффективность терапии и (в несколько меньшей степени) риск развития нежелательных явлений. Из 112 лиц, живущих с ВГС-инфекцией, которые приняли участие в онлайн-опросе по оценке практической осуществимости, выполненном ВОЗ, почти все выступили за политику «Лечить всех» и поддержали всеобщий доступ к лечению для всех лиц с ВГС-инфекцией (см. веб-приложение 7). Несмотря на наличие четкой поддержки политики «Лечить всех» среди лиц, живущих с ВГС-инфекцией, 18% респондентов выразили некоторую озабоченность относительно приемлемости этого подхода среди лиц, инфицированных ВГС, без фиброза или на начальных стадиях его развития. Эти результаты подчеркивают необходимость тщательного формулирования информации, предоставляемой пациентам, так чтобы лица, инфицированные ВГС, понимали пользу от раннего лечения.

Медицинские работники высоко оценили возможность излечения лиц с ВГС-инфекцией и выразили предпочтение в отношении упрощенных алгоритмов ведения пациентов.

Руководители программ понимают, что излечение большего числа лиц путем политики «Лечить всех» приведет к прогрессу в решении задачи элиминации этой болезни и что упрощение этапа определения стадии с помощью серологических биомаркеров облегчает работу и делегирование определенных функций на более низкие уровни (88–90, 101). Руководители программ выразили предпочтение стратегиям, которые обеспечивают экономически эффективное использование имеющихся ресурсов. Они могли бы воспользоваться результатами анализа экономической эффективности с оценкой расходов в краткосрочном плане в сравнении с экономией в будущем благодаря предотвращенным последствиям ВГС-инфекции и дальнейшей передачи вируса (102, 103).

Практическая осуществимость и приемлемость

Онлайн-опрос по проблемам практической осуществимости среди 145 медицинских работников показал, что 45% респондентов уже внедрили политику «Лечить всех» в своих учреждениях. Почти все воспринимали эту политику как практически осуществимую и желательную (см. веб-приложение 7).

Опыт реализации программ борьбы с ВИЧ свидетельствует о том, что расширение доступа к лечению является вполне реалистичной политикой. В сентябре 2015 г. ВОЗ опубликовала руководство, рекомендуемое принцип «Лечить всех» для ВИЧ-положительных лиц (8). К концу 2017 г. свыше 70% СНСД и почти все СВД приняли политику «Лечить всех», демонстрируя высокий уровень приемлемости этой рекомендации среди руководителей, определяющих политику (104). Несмотря на первоначальные опасения относительно способности системы здравоохранения удовлетворить все потребности в связи с внедрением подхода «Лечить всех», сообщений о сколько-нибудь значительном учащении случаев нехватки лекарств или других важных расходных материалов в течение этого периода не поступило.

Справедливость и права человека

Клинические рекомендации, включающие ограничение индивидуального доступа к лечению ВГС в условиях, когда шансы на излечение высоки и побочные явления возникают редко, являются источником этических проблем (105). Многие лица с ВГС-инфекцией в маргинализированных или стигматизированных группах, такие как ЛУИН, МСМ, люди, содержащиеся в местах лишения свободы, и мигранты, имеют неудовлетворительный доступ к услугам медицинской помощи. Прогресс в реализации подхода «Лечить всех», предполагающего равноправный доступ вне зависимости от возраста, группы риска или стадии заболевания, поможет в преодолении некоторых из этих барьеров к доступу среди данных групп населения. Опасения в отношении возможности обязательного или принудительного подхода среди маргинализированных групп высокого риска подчеркивают важность адекватного просвещения, информированного согласия, надлежащего обучения медицинских работников и наличия законодательных механизмов на основе прав человека для содействия улучшению доступа.

Соображения по поводу ресурсов

Применение ПППД является экономически эффективным и позволяет экономить ресурсы. В целом во многих странах применение ПППД демонстрирует экономическую эффективность для значительного большинства подгрупп (определяемых в рамках предшествующего опыта лечения, стадии фиброза и генотипа ВГС). Однако в большинстве опубликованных результатов анализа экономической эффективности не учитывается передача ВГС или риск повторной инфекции. Этот пропуск может обуславливать заниженную оценку или, напротив, переоценку благоприятных результатов лечения (75).

Распространение практики лечения на общее население является экономически эффективным. При использовании конкретных пороговых значений «желания платить» для конкретных стран в ряде исследований из СВД и Египта показано, что распространение лечения на общее население экономически эффективно, хотя и может требовать значительных краткосрочных расходов для покрытия затрат на лечение. Экономическая эффективность распространения практики лечения на лиц старше 65 лет с незначительно выраженным фиброзом в существенной степени зависит от стоимости курса лечения, и в некоторых условиях, там, где сохраняются высокие цены, оно может и не быть экономически эффективным (75).

Лечение ЛУИН, наряду с предоставлением вмешательств по снижению вреда, является экономически эффективным. Лечить ВГС-инфицированных ЛУИН представляется в целом экономически эффективным, однако на этот параметр влияет потенциал для предотвращения новых инфекций и риск повторного заражения. В некоторых исследованиях показано, что интенсивное выявление случаев в этой группе является экономически эффективным наряду с наращиванием масштабов лечения, что лечение всех ЛУИН экономически эффективно по сравнению с задержкой начала лечения до развития более выраженных стадий фиброза и что лечение может быть экономически эффективным даже при снижении темпов развития эпидемии. Однако в условиях с высоким бременем инфекции ВГС среди ЛУИН экономическая эффективность предупреждения дальнейшей передачи путем лечения снижена в результате значительной вероятности повторного заражения в случае неудовлетворительного доступа к программам снижения вреда. Это подчеркивает необходимость сочетания высокоохватных вмешательств по профилактике ВГС с эффективными и экономными программами снижения вреда (75).

Лечение лиц, содержащихся в местах лишения свободы, является экономически эффективным. Исследования, проведенные в США, Австралии и Соединенном Королевстве, показали, что лечение ВГС-инфицированных лиц, содержащихся в местах лишения свободы, является, в целом, экономически эффективным (3). Тестирование при поступлении в места лишения свободы может быть экономически эффективным, если оно сопровождается последующим лечением, которое может быть выполнено в учреждении или по выходе на свободу с соблюдением принципа непрерывности оказания помощи. Аналогично результатам, полученным в сообществах ЛУИН, параллельные инвестиции в программы профилактики ВГС дополняют инвестиции в лечение этой инфекции и позволяют сделать

лечение ВГС более экономически эффективным путем сокращения вероятности повторного заражения [75].

Бюджетные аспекты. ПППД являются затратноэффективными и экономными применительно к лечению ВГС-инфекции, однако краткосрочные последствия для бюджета программ будут зависеть от (i) стоимости препаратов и (ii) численности населения, подлежащего лечению (на последний показатель также влияет интенсивность программ тестирования и привязки к лечебным учреждениям среди населения). С одной стороны, соблюдение принципа «Лечить всех» повысит бюджетные затраты. Но с другой стороны эта политика должна вести к снижению цен, поскольку она увеличит объем приобретаемых препаратов (см. раздел 6.7 о стратегиях более эффективных закупок и управления поставками лекарственных препаратов и диагностических средств, а также табл. 6.2). Для финансирования программ лечения всех лиц с ВГС путем обеспечения всеобщего охвата услугами здравоохранения предлагается двухэтапный подход.

- **Повышение эффективности и сокращение расходов.** Этого можно добиться – по аналогии с программами борьбы с другими инфекционными болезнями – путем выбора высокоэффективных вмешательств, упрощения механизмов управления и применения механизмов снижения цен для ключевых товаров, включая лекарственные средства, а также совершенствования подходов к предоставлению услуг [106]. Можно использовать методику обратного расчета уровня цены, которого должны достигнуть ПППД, чтобы быть затратноэффективными в соответствии с требованиями, установленными структурами, отвечающими за финансирование здравоохранения (например, такими как органы медицинского страхования, национальная схема социального страхования, министерство здравоохранения); см. калькулятор по гепатиту С (<http://www.hepccalculator.org/>).
- **Внедрение инновационных механизмов финансирования.** Речь может идти как о внешнем, так и национальном финансировании, а также об инновационных путях распределения бюджетных средств с соблюдением принципа социальной справедливости [107].

4.1.3 Соображения относительно реализации

- Переход от клинической приоритизации к подходу «Лечить всех» требует планирования в отношении восьми надлежащих принципов предоставления услуг медицинской помощи (см. главу 6 о моделях предоставления услуг) [88–90].
- Практическое внедрение рекомендации о лечении всех лиц с диагнозом ВГС-инфекции и его значение для бюджета следует рассматривать с учетом мероприятий по тестированию, которые позволяют выявить большее число лиц, подлежащих лечению.
- Если расходы, связанные с одномоментным внедрением рекомендации «Лечить всех», невозможно покрыть в краткосрочном периоде, в национальных программах может быть учтено выделение ресурсов в первую очередь для лиц, подверженных более высокому риску печеночной и внепеченочной заболеваемости и смертности.

- Лечение ЛУИН должно быть интегрировано с услугами по снижению вреда для профилактики повторного заражения, особенно в условиях, когда распространенность ВГС-инфекции среди ЛУИН превышает 60%.
- Лица с ВГВ-инфекцией (положительные на HBsAg) могут нуждаться в лечении ВГВ, прежде чем подвергаться лечению в связи с ВГС.

4.1.4 Тематика необходимых научных исследований

- Долгосрочные клинические исследования лиц, которые подверглись лечению с применением ПППД на ранних стадиях ВГС.
- Постмаркетинговый надзор за неблагоприятными побочными явлениями и устойчивостью к лекарственным препаратам при расширении масштабов противовирусного лечения.
- Исследования экономической эффективности и последствий для бюджета в разнообразных условиях.
- Мониторинг влияния расширения масштабов лечения с использованием ПППД на частоту возникновения случаев ВГС-инфекции, особенно в таких группах населения, как ЛУИН и MSM.

4.2 Лечение взрослых пациентов противовирусными препаратами прямого действия: выбор препаратов

Новая рекомендация

ВОЗ рекомендует использовать для лечения лиц с хронической ВГС-инфекцией в возрасте 18 лет и старше пангенотипные комбинации ПППД¹.

(Условная рекомендация, среднее качество доказательств)

1 Пангенотипная комбинация – та, что позволяет обеспечить уровень УВО >85% по всем шести основным генотипам ВГС.

4.2.1 Резюме фактических данных

ТАБЛИЦА 4.1 Имеющиеся в настоящее время пангенотипные ПППД для лечения ВГС-инфицированных лиц при отсутствии цирроза печени

ВГС-инфицированные лица без цирроза печени		
глекапревир/ пибрентасвир	софосбувир/ даклатасвир	софосбувир/ велпатасвир
8 недель*	12 недель	12 недель

* Длительность курса лечения для лиц с ВГС генотипа 3, получавших в прошлом интерферон и/или рибавирин, должна составлять 16 недель.

Свидетельства эффективности пангенотипных ПППД при ВГС-инфекции

В систематическом обзоре, выполненном по заказу ВОЗ, продемонстрированы 142 клинических исследования, в которых оценивались безопасность и эффективность различных комбинаций ПППД, одобренных FDA и EMA. В их число вошли следующие препараты: софосбувир/велпатасвир, глекапревир/пибрентасвир, софосбувир/даклатасвир, даклатасвир/асунапревир, элбасвир/гразопревир, ледипасвир/софосбувир, паритапревир/ритонавир/омбитасвир/дасабувир, софосбувир/велпатасвир/воксилапревир, софосбувир/даклатасвир/рибавирин, софосбувир/рибавирин. Полное описание фактических данных по каждой комбинации приведено в веб-приложениях 3.1, 3.2 и 8. Краткий обзор приведен ниже.

Пангенотипные ПППД у взрослых с ВГС без цирроза печени

Софосбувир/велпатасвир

В объединенной группе пациентов, ранее проходивших и не проходивших лечение, которым была назначена комбинация софосбувир/велпатасвир, сводные уровни УВО превысили 96% (92–100%) для всех шести основных генотипов, за исключением генотипа 3 (УВО 89%, 85–93%) (см. веб-приложение 8, табл. 4, стр. 17).

Глекапревир/пибрентасвир

В объединенной группе пациентов, ранее проходивших и не проходивших лечение, которым была назначена комбинация глекапревир/пибрентасвир, сводные уровни УВО превысили 94% (89–100%) для всех шести основных генотипов. В случаях с относительно редким генотипом 5 УВО удалось достичь при лечении двух пациентов (см. веб-приложение 8, табл. 2, стр. 4).

Софосбувир/даклатасвир

В объединенной группе пациентов, ранее проходивших и не проходивших лечение, которым была назначена комбинация софосбувир/даклатасвир, сводные уровни УВО превысили 92% для случаев с генотипами 1, 2, 3 и 4. В одном из наблюдательных исследований (публикация на стадии подготовки, демонстрационный проект MSF) представлены данные о менее широко описанных генотипах 5 и 6. В этих исследованиях 8 пациентов, инфицированных генотипом 5, и 123 пациента с генотипом 6 получали лечение с применением комбинации софосбувир/даклатасвир в течение 12 недель. Уровни УВО составили, соответственно, 88% and 94% (см. веб-приложение 8, табл. 3, стр. 10).

Пангенотипные ПППД у взрослых с ВГС с компенсированным циррозом печени

ТАБЛИЦА 4.2 Имеющиеся в настоящее время пангенотипные ПППД для лечения ВГС-инфицированных лиц с компенсированным циррозом печени

ВГС-инфицированные лица с компенсированным циррозом печени			
глеапревир/ пибрентасвир	софосбувир/ даклатасвир	софосбувир/ даклатасвир	софосбувир/ велпатасвир
12 недель ¹	24 недели	В странах с известным распределением генотипа 3, распространенность которого <5%, возможно применение 12-недельного курса ² .	12 недель

1 Длительность курса лечения для лиц с ВГС генотипа 3, получавших в прошлом интерферон и/или рибавирин, должна составлять 16 недель.

2 В группе лиц с циррозом печени, в которой 5% из их числа инфицированы ВГС генотипа 3, УВО должен достигать 80% среди 5% лиц, инфицированных генотипом 3, и 93% для 95% лиц, зараженных другими генотипами, что приведет к получению общего уровня УВО $(0,05 \times 0,80) + (0,93 \times 0,95) = 92\%$.

Софосбувир/велпатасвир

В объединенной группе пациентов с циррозом печени, ранее проходивших и не проходивших лечение, которые получали софосбувир/даклатасвир в течение 12 недель, сводные уровни УВО для случаев с генотипами 1, 2 и 4 составили, соответственно, 90%, 86% и 88%. Сводный уровень УВО в случаях с генотипом 3 составил для пациентов, ранее не проходивших лечение, 97%, у ранее леченных – 90%. В одном дополнительном исследовании (опубликованном после завершения периода охвата систематического обзора) (108) был продемонстрирован уровень УВО 100% для генотипа 5 (N = 13) и генотипа 6 (N = 20) после 12 недель лечения (см. веб-приложение 3.1, табл. 40–42, стр. 46).

Глеапревир/пибрентасвир

В объединенной группе пациентов с компенсированным циррозом печени, ранее проходивших и не проходивших лечение, которые получали глеапревир/пибрентасвир в течение 12 недель, уровни УВО превысили 94% для случаев с генотипами 1, 2, 3, 4 и 6. Удалось добиться УВО при лечении двух пациентов с инфекцией генотипа 5 (см. веб-приложение 3.1, табл. 35, стр. 43).

Софосбувир/даклатасвир

В объединенной группе пациентов, ранее проходивших и не проходивших лечение, которые получали софосбувир/даклатасвир в течение 12 недель, сводные уровни УВО превысили 93% для случаев с генотипами 1 и 2. Уровни УВО при инфекции с генотипом 3 были низкими – от 79% до 82%. Однако после 24 недель лечения уровни УВО повысились до 90%. В одном

из наблюдательных исследований (публикация на стадии подготовки, демонстрационный проект MSF) представлены данные о генотипах 5 и 6, а в клинических описаниях из Египта приведена информация о генотипе 4 (101). У одного пациента с циррозом печени и инфекцией с генотипом 5 удалось добиться УВО на фоне приема софосбувира/даклатасвира в течение 12 недель. Среди 185 пациентов с циррозом печени и инфекцией с генотипом 6, получавших софосбувир/даклатасвир в течение 12 недель, УВО удалось добиться в 92% случаев. Среди пациентов с циррозом печени, инфицированных вирусом с генотипом 4, уровни УВО превышали 98% после 12 недель лечения (101) (см. веб-приложение 3.1, табл. 29–31, стр. 39).

Безопасность пангенотипных ПППД

При использовании вышеописанных комбинаций препаратов вне зависимости от наличия или отсутствия цирроза печени случаи вынужденного прерывания курса лечения в связи с неблагоприятными явлениями были крайне редкими (<1%). Среди лиц, как ранее проходивших, так и не проходивших лечение, результаты были одинаковыми (см. веб-приложение 3.1, табл. 58–60, стр. 58).

4.2.2 Обоснование рекомендации

Группа по разработке руководства сформулировала общую условную рекомендацию использовать комбинации пангенотипных ПППД для лечения ВГС-инфекции. Группа констатировала, что потенциальная клиническая польза пангенотипных комбинаций такая же, как и для непангенотипных препаратов. Однако пангенотипные ПППД позволяют упростить процедуры оказания помощи, устраняя необходимость дорогостоящего генотипирования и таким образом облегчая процедуру закупок и снабжения препаратами, что открывает широкие возможности для распространения лечения в масштабах всего мира. Эти факторы сдвигают баланс пользы и вреда в направлении использования пангенотипных схем, что ведет к формулированию условной рекомендации.

Группа по разработке руководства констатировала, что имеются страны, где пангенотипные рецептуры еще не одобрены или препаратов не имеется в наличии. Кроме того, в ряде стран эпидемия ВГС почти исключительно вызывается одним генотипом и в национальных программах по борьбе с гепатитами успешно применяется непангенотипная комбинация ПППД, например софосбувир/ледипасвир. В этих случаях, а также при лечении подростков сохраняется значение непангенотипных ПППД, несмотря на то что национальные программы в целом переходят к применению пангенотипных схем. Соответственно, непангенотипные ПППД, приведенные в веб-приложении 5, могут использоваться на переходном этапе.

Соотношение пользы и вреда

Применение пангенотипных комбинаций устраняет необходимость генотипирования. Это упрощает процедуры закупки и снабжения препаратами, может снижать расходы и частоту выбытия пациентов из системы наблюдения после установления диагноза. Потенциальный вред включает развитие в редких случаях долгосрочных побочных эффектов этих недавно одобренных препаратов, которые могли быть не полностью выявлены

в процессе постмаркетингового надзора, а также потенциальное избыточное применение софосбувира/даклатасвира при назначении 24-недельного курса в отсутствие генотипирования.

Ценности, предпочтения и приемлемость

Были найдены четыре исследования, в которых изучались предпочтения ВГС-инфицированных лиц в отношении схем лечения ВГС. Для пациентов наиболее значимыми характеристиками лечебного вмешательства являются вероятность излечения и отсутствие неблагоприятных побочных явлений, хотя также имели значение и некоторые другие факторы, такие как более короткая продолжительность курса лечения (например, 8 недель) *(97–100)*. Таким образом, применение пангенотипных комбинаций представляется приемлемым.

Соображения по поводу ресурсов

Ресурсы, необходимые для проведения лечения ВГС, можно разделить на затраты в системе здравоохранения (например, на лабораторную диагностику и персонал) и стоимость препаратов. Лечение с применением пангенотипных ПППД сопряжено с меньшим уровнем расходов в системе здравоохранения, поскольку устраняется необходимость дорогостоящего генотипирования, требующего наличия специализированных лабораторий и обученного персонала. В условиях СНСД это позволяет экономить вплоть до 200 долл. США на каждый тест. Вместе с тем Группа по разработке руководства констатировала, что во многих СНСД доступ к пангенотипным комбинациям ПППД остается ограниченным (см. главу 6, табл. 6.2). Цены комбинаций софосбувир/велпатасвир и глекапревир/пибрентасвир все еще выше по сравнению с более традиционными комбинациями ПППД, однако ожидается, что цены существенно снизятся, по мере того как в СНСД будет расти объем применения ПППД и расширяться охват лиц, инфицированных ВГС.

Практическая осуществимость

По данным доклада ВОЗ о ходе расширения доступа к лечению гепатита С, все более распространенное применение пангенотипных ПППД при ВГС-инфекции является практически осуществимым *(4)*.

Социальная справедливость

Упрощение механизмов оказания помощи при использовании пангенотипных комбинаций может повышать уровень социальной справедливости и содействовать улучшению доступа для тех групп населения, которые в настоящее время не имеют возможности пройти лечение при ВГС.

4.2.3 Соображения относительно реализации

Странам необходимо предусматривать переходный период к использованию пангенотипных комбинаций ПППД. Скорость и темпы перехода могут зависеть от распространенности ВГС-инфекции, распределения генотипов ВГС и насколько эффективными являются их действующие схемы ПППД в лечении инфекций при этих генотипах. (Ключевые этапы данного процесса освещены в разделе 6.7.)

4.2.4 Тематика необходимых научных исследований

- Требуется больше научных данных об эффективности и безопасности пангенотипных схем в конкретных подгруппах населения, в том числе пациентов с тяжелым поражением почек, пациентов младше 18 лет и беременных женщин.
- Прогностические факторы для отбора лиц, которым можно проводить лечение более короткими курсами.
- Данные о затратоэффективности пангенотипных ПППД в СНСД.
- Клиническое значение устойчивости к NS5A.
- Данные о неудачных исходах лечения и их связи с редкими генотипами ВГС.

4.3 Лечение подростков (12–17 лет) и отсрочка начала лечения детей (младше 12 лет)

Новая рекомендация

Выбор схемы лечения

Для лечения подростков в возрасте 12–17 лет или с массой тела не менее 35 кг с хронической ВГС-инфекцией* ВОЗ рекомендует:

- софосбувир/ледипасвир в течение 12 недель** для генотипов 1, 4, 5 и 6
(Сильная рекомендация, крайне низкое качество доказательств)
- софосбувир/рибавирин в течение 12 недель для генотипа 2
(Сильная рекомендация, крайне низкое качество доказательств)
- софосбувир/рибавирин в течение 24 недель для генотипа 3
(Сильная рекомендация, крайне низкое качество доказательств)

* При отсутствии цирроза печени или при компенсированном циррозе.

** Для ранее проходивших лечение и при компенсированном циррозе печени длительность курса – 24 недели.

Для детей младше 12 лет с хроническим гепатитом С* ВОЗ рекомендует:

- отсрочить лечение до достижения возраста 12 лет**
(Условная рекомендация, низкое качество доказательств)
- отказаться от лечения препаратами на основе интерферона*
(Сильная рекомендация, крайне низкое качество доказательств)

* При отсутствии цирроза печени или при компенсированном циррозе.

** До получения разрешения на использование ПППД у детей младше 12 лет в исключительных случаях можно назначать интерферон + рибавирин детям с ВГС с генотипами 2 и 3 и с тяжелым поражением печени. В эту группу могут входить дети, подверженные высокому риску прогрессирования заболевания, например с коинфекцией ВИЧ, большой талассемией или при наличии в анамнезе онкологического заболевания.

4.3.1 Общие сведения

До настоящего времени глобальные меры реагирования на эпидемию ВГС были сосредоточены на оказании помощи взрослым ВГС-инфицированным пациентам. По сравнению со взрослыми имеются значительные пробелы в данных и фактической информации, которая могла бы лечь в основу разработки методов ведения случаев для подростков и детей.

До нормативного одобрения использования ПППД для детей стандартом оказания помощи подросткам и детям, инфицированным ВГС, было назначение двойной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином в течение 24 недель для генотипов 2 и 3 и в течение 48 недель – для генотипов 1 и 4 (109–117). Применение этой комбинации позволило добиться уровня УВО примерно 52% у детей, инфицированных генотипами ВГС 1 и 4, и 89% при инфекциях с генотипами 2 и 3 (109, 110, 112, 114), однако лечение сопровождалось значительными побочными эффектами.

В 2017 г. две комбинации ПППД (софосбувир/ледипасвир и софосбувир/рибавирин) были одобрены на уровне FDA и EMA для применения у подростков (≥ 12 лет) (118, 119). Продолжаются клинические испытания по оценке пангенотипных комбинаций ПППД у детей (от 6 до 11 лет) и подростков (≥ 12 лет). По состоянию на июнь 2018 г., для детей до 12 лет единственным лицензированным вариантом лечения остается интерферон с рибавирином, поскольку ПППД еще не одобрены для применения у детей младшего возраста. Поэтому группа по разработке руководства сформулировала отдельные рекомендации для подростков и для детей. Ни одна из рекомендуемых пангенотипных комбинаций ПППД в настоящем руководстве (софосбувир/даклатасвир или софосбувир/велпатасвир) еще не одобрена для применения у детей и подростков, однако такое решение ожидается в 2019 г., что откроет существенные возможности для расширения доступа к услугам лечения (120, 121).

4.3.2 Резюме фактических данных

Основной доказательной базой в поддержку клинических рекомендаций для подростков в возрасте 12 лет и старше послужили два исследования, использованные как обоснование регуляторного одобрения этих комбинаций (118, 119), а также обширная фактическая база по испытаниям ПППД среди взрослых.

Подростки (12–17 лет)

Официальное разрешение, полученное в апреле и в июне 2017 г. соответственно от FDA и EMA, на использование комбинированного препарата софосбувир/ледипасвир с фиксированной дозировкой для лечения подростков в возрасте 12–17 лет или с массой тела ≥ 35 кг, инфицированных генотипом 1, и препарата софосбувир/рибавирин для инфицированных ВГС с генотипом 2 или 3, было основано на обширных данных по взрослым в отношении высоких уровней излеченности и низких уровней токсичности, а также на двух исследованиях фармакокинетики, эффективности и безопасности для применения среди подростков (118, 119). В одном из исследований было проведено лечение 100 подростков, ранее проходивших или не проходивших

терапию, инфицированных ВГС с генотипом 1, с применением софосбувира/ледипасвира в одной таблетке один раз в день в течение 12 недель (118). Уровень УВО составил 98% при удовлетворительной переносимости. Во втором исследовании было оценено применение софосбувира и рибавирина с дозировкой в зависимости от массы тела в течение 12 недель у 52 подростков с инфекцией генотипами 2 или 3 (119). Уровни УВО составили 100% (13/13) для генотипа 2 и 97% (38/39) для генотипа 3. Не было зафиксировано каких-либо серьезных неблагоприятных эффектов, которые могли бы привести к прекращению лечения, или о сколько-нибудь значительных отклонениях в результатах лабораторных исследований. В этой работе также было сообщено об улучшении качества жизни после достижения УВО (122), в частности в плане социального функционирования и школьной успеваемости.

Дети (6–12 лет)

В настоящее время единственным лицензированным и одобренным вариантом лечения для детей младше 12 лет является пегилированный интерферон альфа-2а или альфа-2b в инъекциях в сочетании с приемом таблеток рибавирина два раза в день в течение 24–48 недель в зависимости от генотипа ВГС (109–117). При генотипе 1 уровень УВО в результате применения пегилированного интерферона/рибавирина характеризуется субоптимальными значениями в сравнении с ПППД: лишь 52% из тех, кто был инфицирован ВГС с генотипами 1 и 4, однако 89% – при генотипах 2 и 3 (109–111, 114). Применение пегилированного интерферона и рибавирина сопряжено со значительными, в ряде случаев потенциально необратимыми побочными явлениями, сохраняющимися после завершения терапии, такими как гипертиреоз, диабет 1-го типа, офтальмологические осложнения и задержка роста (112, 114, 123–127). Ни один из ПППД еще не одобрен для применения у детей в возрасте младше 12 лет. Продолжается проведение двух научных исследований: одно по оценке применения половинной дозы софосбувира/ледипасвира для лечения 90 детей, ранее проходивших и не проходивших лечение, в возрасте от 6 до 12 лет, инфицированных ВГС с генотипами 1, 3 и 4; второе – по изучению использования софосбувира и рибавирина у детей в возрасте от 6 до 12 лет (120).

4.3.3 Обоснование рекомендаций

Соотношение пользы и вреда

Члены группы по разработке руководства пришли к единому мнению о том, что общая цель лечения детей и подростков – это профилактика связанных с ВГС поражений печени и внепеченочных проявлений и движение к цели создания поколения, свободного от ВГС, путем раннего начала лечения.

Лечить подростков ≥12 лет или с массой тела не менее 35 кг (без цирроза печени или при наличии компенсированного цирроза), применяя софосбувир/ледипасвир и софосбувир/рибавирин

Группа по разработке руководства рекомендовала, чтобы всем подросткам с хронической ВГС-инфекцией предлагалось лечение комбинациями софосбувира/ледипасвира и софосбувира/рибавирина, одобренными на уровне FDA и EMA. Данные по применению ПППД у подростков, инфицированных ВГС, имеются в ограниченном количестве. Настоящая рекомендация основана на косвенных доказательствах по результатам оценки методик

лечения взрослых (рассмотрено в разделе 4.2, см. веб-приложения 3.1 и 3.2), а также двух опубликованных клинических испытаний среди подростков (118, 119) по применению конкретных рекомендуемых комбинаций (софосбувир/ледипасвир и софосбувир/рибавирин), примененных в целях получения официального одобрения от ЕМА и FDA. Эти комбинации продемонстрировали высокую эффективность и безопасность в условиях фармакокинетической эквивалентности. Систематический обзор и метаанализ, сравнивающий ПППД с пегилированным интерфероном у подростков (128), также подтвердили более высокую эффективность и переносимость коротких пероральных курсов ПППД в сравнении с интерфероновой терапией у подростков и детей. Поэтому рекомендация является сильной, несмотря на низкое качество доказательств в отношении подростков.

Группа по разработке руководства констатировала, что рекомендуемые комбинации имеют определенные ограничения.

1. Эти комбинации не являются пангенотипными, и поэтому все еще требуется проведение генотипирования. В условиях, когда имеется широкий спектр генотипов, следовало бы отдать предпочтение пангенотипным комбинациям ПППД. В число ПППД, которые в настоящее время анализируются на предмет применения у подростков, входят софосбувир/велпатасвир, софосбувир/даклатасвир и глекапревир/пибрентасвир.
2. Данные по лечению пациентов с циррозом печени по-прежнему имеются в ограниченном объеме, поэтому рекомендации включают только случаи компенсированного цирроза. Для лиц с компенсированным циррозом печени и для тех, кто ранее уже проходил лечение, рекомендуется курс терапии длительностью 24 недели.
3. Использование схемы на основе рибавирина требует гематологического мониторинга. Рибавирин также оказывает тератогенное действие и противопоказан во время беременности. Это важно, так как у подростков с большей вероятностью возникают незапланированные беременности. Женщинам следует всемерно избегать наступления беременности во время курса лечения и в течение шести месяцев после его завершения, а также тем, партнерами которых являются ВГС-инфицированные мужчины, проходящие курс терапии рибавирином.
4. Софосбувир с рибавирином – это субоптимальная схема для лиц с ВГС генотипа 3, особенно при наличии цирроза печени. Группа по разработке руководства отметила, что по указанию ЕМА софосбувир/ледипасвир можно рассматривать для использования у некоторых лиц, инфицированных генотипом 3, и неофициальное использование софосбувира/ледипасвира плюс рибавирин – это возможный вариант для подростков с инфекцией ВГС генотипа 3.

Отсрочка начала лечения у детей до достижения возраста 12 лет

Группа по разработке руководства рекомендовала производить отсрочку начала лечения до достижения возраста 12 лет или до того времени, когда схемы ПППД будут утверждены для детей младше 12 лет. Схемы на основе интерферона не следует более применять ни для подростков, ни для детей (за исключением ситуаций, когда отсутствует альтернатива).

Группа по разработке руководства заключила, что полезный эффект отсрочки в значительной степени преобладает над небольшим риском прогрессирования фиброза печени в детском возрасте и непредвиденного стремительного развития тяжелых поражений печени, наблюдаемого в редких случаях (83, 129).

В основу условных рекомендаций по отсрочке лечения ВГС среди детей младше 12 лет легли следующие факторы:

1. **Низкая частота поражений печени в связи с ВГС в детском возрасте.** Лишь у незначительного числа детей отмечаются выраженные поражения печени, которые могли бы служить показанием для раннего начала лечения.
2. **Единственная утвержденная схема лечения для этой возрастной группы – это пегилированный интерферон/рибавирин.** Эта схема в целом характеризуется низкой эффективностью, значительной длительностью курса лечения (6–12 месяцев), неудобным способом применения (в инъекциях), выраженными побочными эффектами и высокой стоимостью.
3. Новые высокоэффективные схемы краткосрочного применения оральных пангенотипных ПППД, по всей вероятности, станут доступными для детей младше 12 лет в 2019 г.

Следует полностью отказаться от назначения интерферона

В основу сильной рекомендации по отказу от применения интерферона у детей младше 12 лет, несмотря на крайне низкое качество доказательств, легли следующие факторы:

1. **Проблемы с применением схем, содержащих интерферон и рибавирин у детей.** Они включают значительную длительность лечения, ограниченную эффективность и тяжелые побочные явления, в том числе высокую частоту гриппоподобных симптомов и гематологических осложнений (анемия, лейкопения и нейтропения), а также ряд потенциально необратимых побочных эффектов, таких как гипертиреоз, диабет 1-го типа, офтальмологические осложнения и задержка роста (112, 114, 123–127).
2. **Ожидаемое в ближайшем будущем появление альтернативных вариантов ПППД.** Предварительные данные клинических исследований демонстрируют гораздо более высокую эффективность и безопасность ПППД при использовании у детей младше 12 лет по сравнению с интерфероном – так же, как это наблюдается в отношении взрослых и подростков.
3. **Низкая доступность интерферона.** Интерферон все в меньшей степени доступен, особенно в СНСД. Его применение требует холодной цепи, что снижает практическую осуществимость доставки препарата в больших объемах.

Ценности, предпочтения и приемлемость

Лечение короткими курсами (например, 12 недель) с применением пероральных ПППД характеризуется значительным уровнем приемлемости для подростков и детей, так же как и их родителей или лиц, осуществляющих уход (80), ввиду высокой вероятности излечения и минимальных побочных явлений, по сравнению с инъекциями интерферона. Излечение позволит подросткам и детям жить без социально стигматизирующей инфекции.

Соображения по поводу ресурсов

Лечение подростков (а в будущем и детей младше 12 лет) позволит избежать высоких затрат, связанных с лечением взрослых с развернутой стадией поражения печени и сопряженными с этим осложнениями. Отсрочка лечения у детей до достижения 12 лет, когда можно будет применять ПППД, или до утверждения ПППД для детей более младшего возраста, обладает потенциалом для сокращения затрат, поскольку интерферон является более дорогостоящим препаратом.

Социальная справедливость

Разрешение на использование ПППД для подростков открывает широкие возможности для улучшения доступа к терапии и к излечению представителям уязвимой группы, которым показано раннее начало лечения.

4.3.4 Соображения относительно реализации

Основное препятствие для внедрения этих рекомендаций заключается в том, что лишь немногочисленные СНСД включили подростков и детей в свои национальные руководства по тестированию и лечению, так что большинство случаев инфекции остаются невыявленными. Согласно рекомендациям руководства ВОЗ по тестированию 2017 г. (3), все страны должны включить тестирование подростков и детей, а также лечение подростков в свои национальные руководства. Сюда входит целевое тестирование подростков в группах населения, наиболее подверженных инфицированию ВГС (например, таких как ЛУИН, МСМ, ВИЧ-инфицированные лица, дети матерей с хронической ВГС-инфекцией, особенно при ВИЧ-коинфекции), а также при наличии клинических подозрений на вирусный гепатит. Минимальный возраст, когда подросток может давать самостоятельное согласие на проведение тестирования, варьирует от страны к стране, что может препятствовать доступу подростков к соответствующим услугам. Охват подростков услугами тестирования и лечения должен осуществляться с учетом специальных потребностей этой возрастной группы (службы с доброжелательным отношением к подросткам).

4.3.5 Тематика необходимых научных исследований

- Оценка схем применения пангенотипных комбинаций короткими курсами у подростков и детей и варианты повторного лечения для детей с опытом неудачного применения ПППД.

- Оценка распространенности и бремени болезни среди подростков и детей, на основе результатов которой можно рассчитать потребности в оказании помощи.
- Когортные исследования для оценки клинических исходов хронической ВГС-инфекции, возникшей путем вертикальной передачи от матери и в детстве, как основа для определения показаний к началу лечения у детей младшего возраста.
- Исследования на основе последующего наблюдения за пациентами для оценки влияния ПППД на рост, когнитивные функции, учебную успеваемость и качество жизни детей.

Глава 5. КЛИНИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ

Три соображения (изложены во вставках ниже) отражают действующие формальные рекомендации ВОЗ по проблемам оценки степени употребления алкоголя, фиброза печени и ответа на лечение.

Действующая рекомендация из руководства по лечению ВГС, 2016 г. [2]

Всем лицам с ВГС-инфекцией рекомендуется проводить оценку уровня употребления алкоголя и в случае выявления умеренного и высокого уровня предлагать вмешательства по модификации поведения, направленные на сокращение потребления алкоголя. *(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)*

Действующая рекомендация из руководства по лечению ВГС, 2016 г. [2]

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

(Условная рекомендация, низкое качество доказательств)

Примечание: данная рекомендация сформулирована на основе предположения о том, что проведение биопсии печени не представляется возможным. FibroScan®, обладающий большей точностью по сравнению с APRI и FIB-4, является предпочтительным методом при наличии соответствующего оборудования и отсутствии препятствий, связанных со стоимостью исследования.

Действующая рекомендация из руководства по тестированию на гепатиты В и С, 2017 г. [3]

В качестве теста на излеченность через 12 или 24 недели после завершения противовирусного лечения (то есть наличие устойчивого вирусологического ответа – [УВО-12 или УВО-24] следует проводить качественное или количественное тестирование на РНК ВГС.

(Условная рекомендация, среднее/низкое качество доказательств)

Все остальные соображения, изложенные в этой главе, основаны на принципах надлежащей практики.

5.1 Клиническое обследование лиц с ВГС-инфекцией перед началом лечения

Перед началом лечения необходимо оценить риск развития нежелательных побочных явлений на основании клинических данных в отношении пациента, сведений о параллельном приеме других лекарств и осведомленности о свойствах назначаемых препаратов. Женщинам детородного возраста следует предложить тестирование на беременность и проинформировать их об отсутствии надежных данных в отношении безопасности и эффективности применения ПППД в период беременности. Кроме того, в 2016 г. ВОЗ рекомендовала до начала лечения проводить оценку уровня употребления алкоголя и диагностику степени фиброза с использованием неинвазивных тестов, таких как шкала APRI или тест FIB-4 (формула на рис. 5.1) в целях выявления возможного цирроза печени [2]. Онлайн-калькулятор размещен на сайте <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators>. В таблицах 5.1 и 5.2 приведены пороговые значения для выявления выраженного фиброза и цирроза, а также параметры чувствительности и специфичности шкалы APRI и теста FIB-4 при использовании этих порогов. Данная информация поможет клиницистам определять оптимальную длительность курса лечения с применением пангенотипной комбинации, выбираемой на основе отсутствия или наличия цирроза печени. Продолжительность лечения рекомендуемыми пангенотипными комбинациями софосбувир/даклатасвир и глекапревир/пибрентасвир зависит от наличия или отсутствия цирроза печени.

РИСУНОК 5.1 Расчет показателей APRI и FIB-4

$$\text{APRI} = \left[\frac{\text{ACT (МЕ/л)}}{\text{ACT_ВГН(МЕ/л)}} \times 100 \right] / \text{число тромбоцитов (10}^9\text{/л)}$$

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

APRI – индекс отношения уровня аспартатаминотрансферазы к числу тромбоцитов; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспртатаминотрансфераза; МЕ – международная единица; ВГН – верхняя граница нормы.

ТАБЛИЦА 5.1 Верхние и нижние пороговые значения для выявления выраженного фиброза и цирроза печени

	APRI (нижнее пороговое значение)	APRI (верхнее пороговое значение)	FIB-4 (нижнее пороговое значение)	FIB-4 (верхнее пороговое значение)
Значительный фиброз (METAVIR ≥F2)	0,5	1,5	1,45	3,25
Цирроз печени (METAVIR F4)	1,0	2,0	–	–

ТАБЛИЦА 5.2 Чувствительность и специфичность тестов APRI и FIB-4 для выявления развернутых стадий фиброза и цирроза печени

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

5.1.1 Лекарственные взаимодействия

Взаимодействия лекарственных средств (ВЛС) различаются как по частоте возникновения, так и по клинической значимости, в зависимости от назначенных препаратов. К развитию лекарственных взаимодействий могут вести часто назначаемые лекарственные препараты, такие как ингибиторы протонных помп, статины, антидепрессанты и антиретровирусные препараты (АРТ), назначаемые в связи с ВИЧ (в настоящее время рекомендуются для всех ВИЧ-инфицированных лиц вне зависимости от количества клеток CD4 (*130*). Параллельное назначение рекомендуемых пангенотипных комбинаций и эфавиренз либо противопоказано (для софосбувира/велпатасвира и глекапревира/пибрентасвира), либо требует корректировки дозы (для софосбувира/даклатасвира). В таблице 5.3 кратко изложены лекарственные взаимодействия между рекомендуемыми ВОЗ препаратами АРТ, назначаемыми при ВИЧ, и препаратами, которые применяются для лечения ВГС. Если вероятность возникновения ВЛС высока, необходимо заменить антиретровирусный препарат до начала лечения ВГС. Перед назначением лекарств желательно ознакомиться с данными о ВЛС, представленными на веб-странице Ливерпульского университета, посвященной взаимодействию препаратов для лечения гепатита (<http://www.hep-druginteractions.org/>), поскольку сведения о взаимодействиях регулярно обновляются. На веб-сайте представлены данные о взаимодействии с отпускаемыми по рецепту и безрецептурными лекарственными средствами.

ТАБЛИЦА 5.3 Лекарственные взаимодействия между антиретровирусными препаратами и противовирусными препаратами прямого действия

ПППД	ABC	ATZ/г	DRV/г	DTG	EFV	LPV/г	NVP	RAL	TDF	TAF	ZDV	XTC
Даклатасвир		Скорректировать дозировку			Скорректировать дозировку							
Глекапревир/ пибрентасвир												
Софосбувир												
Софосбувир/ ледипасвир		При назначении совместно с TDF наблюдать на предмет токсического поражения почек	При назначении совместно с TDF наблюдать на предмет токсического поражения почек		При назначении совместно с TDF наблюдать на предмет токсического поражения почек	При назначении совместно с TDF наблюдать на предмет токсического поражения почек			При назначении совместно с EFV или усиленным ингибитором протеазы наблюдать на предмет токсического поражения почек			
Софосбувир/ велпатасвир		При назначении совместно с TDF наблюдать на предмет токсического поражения почек	При назначении совместно с TDF наблюдать на предмет токсического поражения почек			При назначении совместно с TDF наблюдать на предмет токсического поражения почек			Наблюдать на предмет токсического поражения почек			

Красный цвет – совместно назначать нельзя.

Желтый цвет – возможное токсическое воздействие / взаимодействие / корректировка дозы, согласно описанию.

Зеленый цвет – взаимодействие отсутствует; совместное назначение разрешено.

ABC – абакавир; ATZ/г – атазанавир/ритонавир; DRV/г – дарунавир/ритонавир; DTG – долутегравир;

EFV – эфавиренз; LPV/г – лопинавир/г; NVP – невирапин; RAL – ралтегравир; ZDV – зидовудин;

TDF – тенофовир диспроксил фумарат; XTC – эмтрицитабин/ламивудин; TAF – тенофовир алафенамид.

5.1.2 Мониторинг на предмет токсичности препаратов

ПППД в целом хорошо переносятся пациентами с ВГС-инфекцией: отмечаются лишь незначительные побочные эффекты. Американская ассоциация по изучению болезней печени (AASLD) и Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) рекомендуют проводить наблюдение за пациентами в следующие сроки: перед началом лечения (базовое обследование), через 4 недели, а затем через 12 недель после завершения курса [131, 132]. Группа по разработке руководства предложила упростить этот график, поскольку наиболее часто встречающиеся неблагоприятные эффекты ПППД носят слабовыраженный характер, ограничиваясь такими симптомами, как слабость, головная боль, бессонница и тошнота. Предложено проводить только тестирование образцов, взятых до начала лечения и по завершении курса (см. сводный график мониторинга при лечении лиц с ВГС-инфекцией, составленный на основе экспертных мнений, в таблице 5.4).

Для пациентов, проходящих лечение рибавирином, требуется дополнительный лабораторный мониторинг. Применение рибавирина осложняется тем, что его необходимо принимать вместе с пищей, и, кроме того, к предсказуемым побочным эффектам препарата относится дозозависимая гемолитическая анемия. Таким образом, рибавирин противопоказан к применению у

пациентов с анемией или с другими гематологическими заболеваниями, такими как талассемия. Наконец, коинфекция с ВИЧ или с ВГС (см. разделы 5.2.1 и 5.2.2), цирроз печени или поражение почек, потенциальные ВЛС и неудовлетворительное состояние здоровья в целом могут также обуславливать необходимость более частого мониторинга, чем то, что предложено в таблице 5.4.

5.1.3 Мониторинг ответа на лечение

В 2017 г. ВОЗ рекомендовала оценивать УВО через 12 недель после завершения курса ПППД с использованием NAT на РНК ВГС (3).

ТАБЛИЦА 5.4 Механизм мониторинга до и после лечения с применением ПППД

Время	Только ПППД	ПППД + рибавирин ^а
	Полный клинический анализ крови, исследование функций почек и печени	Полный клинический анализ крови, исследование функций почек и печени
Перед началом лечения	X	X
Через 4 недели		X ^б
Через 12 недель после завершения курса лечения	X	X

^а Рекомендуемая схема лечения для подростков с ВГС с генотипами 2 и 3.

^б Если Hb >10 г/дл, обследование через 4 недели не является необходимым.

5.2 Специфика клинического ведения особых групп пациентов

5.2.1 Лица с коинфекцией ВИЧ/ВГС

У лиц с коинфекцией ВИЧ/ВГС заболевание, как правило, прогрессирует более высокими темпами, чем у моноинфицированных лиц (133, 134). Даже у пациентов с достижением успешного контроля ВИЧ-инфекции на фоне АРТ (снижение вирусной нагрузки в крови до неопределяемого уровня) сохраняется повышенный риск декомпенсации поражения печени по сравнению с пациентами с моноинфекцией ВГС (135, 136). По этой причине, начиная с 2014 г., в руководствах ВОЗ лица с коинфекцией ВИЧ/ВГС рассматриваются в качестве первоочередных кандидатов на лечение ВГС (1).

Применение ПППД для лечения лиц с коинфекцией ВИЧ/ВГС и с моноинфекцией ВГС дает примерно одинаковые результаты (137). Поскольку для лиц с ВИЧ/ВГС использование ПППД безопасно и эффективно, в настоящее время нет более необходимости рассматривать эту группу как специальную или труднодостижимую группу населения. Однако между пангенотипными комбинациями ВГС и АРТ возникают существенные лекарственные взаимодействия. Поэтому необходимо отслеживать ВЛС между препаратами для лечения ВГС и ВИЧ-инфекции (см. также раздел 5.1.1 и табл. 5.3).

5.2.2 Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВГС

Глобальных данных о распространенности коинфекции ВГВ/ВГС не имеется, однако по результатам различных исследований, 3–18% лиц, которые позитивны на HBsAg, также инфицированы ВГС (138). Коинфекция ВГВ/ВГС более вероятна среди ЛУИН и лиц, проживающих в регионах, где оба вируса являются эндемичными (138). Коинфекция ВГВ/ВГС повышает риск ГЦК, однако причины этого не вполне объяснимы (139, 140).

В 2016 г. FDA на основе 29 отчетов об индивидуальных случаях выпустила предупреждение о риске реактивации ВГВ в ходе применения ПППД (определяется как повышение титра ДНК ВГВ свыше 1000 МЕ/мл или выявление HBsAg у лица, у которого раньше этот тест был отрицательным) (95). Даже несмотря на то что реактивация ВГВ происходит редко, пациентам может быть показано тестирование на ВГВ до начала лечения ВГС (131, 141). Для лиц с коинфекцией ВГВ/ВГС следует определять показания к лечению ВГВ и при необходимости начинать такое лечение перед курсом терапии в связи с ВГС (131, 141). Лицам с развернутой стадией заболевания может быть показано проведение наблюдения через регулярные интервалы времени на предмет реактивации ВГВ в ходе лечения ВГС. Риск реактивации среди лиц, позитивных на анти-HBc, но с отрицательной реакцией на HBsAg, крайне низок (142–144).

5.2.3 Пациенты с циррозом печени

Риск развития цирроза печени заметно возрастает при злоупотреблении алкоголем (145) и при наличии коинфекции ВГВ и (или) ВИЧ-инфекции (133, 135, 136, 139), особенно когда отсутствует доступ к АРТ (146). Для выявления фиброза или цирроза печени ВОЗ рекомендует использовать неинвазивные тесты, такие как шкала APRI и тест FIB-4 (см. раздел 5.1) (2).

Ведение пациентов с компенсированным циррозом печени

Регулярное обследование и наблюдение за прогрессированием болезни, включая отслеживание признаков развития ГЦК, являются важной частью оказания помощи пациентам с циррозом, обусловленным ВГС. Пациенты с циррозом печени (в том числе и те, у которых был достигнут УВО) подлежат скринингу на ГЦК с проведением ультразвукового исследования и/или определением уровня альфа-фетопротеина каждые 6 месяцев (131, 141), а также должны каждые 1–2 года проходить эндоскопическое обследование для исключения варикозного расширения вен пищевода (147).

Ведение пациентов с декомпенсированным циррозом печени

Диагноз декомпенсированного поражения печени ставится на основании данных лабораторного и клинического обследования. В ряде случаев лечение пациентов с декомпенсированным поражением печени вызывает ухудшение основного заболевания, и на данный момент не существует надежных прогностических методов, позволяющих заблаговременно выявлять таких лиц. Поэтому лечение пациентов с декомпенсированным циррозом печени в идеале должно проводиться только в специализированных центрах с опытом лечения осложнений и с возможностью проведения трансплантации печени.

Исследования применения даклатавира, велпатасвира и софосбувира при декомпенсированном циррозе печени продемонстрировали безопасность и эффективность использования этих препаратов в данной группе пациентов. В противоположность этому, схемы, которые включают ингибиторы протеазы ВГС (например, глекапревир/пибрентасвир), не одобрены для применения у лиц с декомпенсированным поражением печени.

5.2.4 Пациенты с хроническим поражением почек

Показано, что комбинация глекапревир/пибрентасвир эффективна и безопасна для лиц с хроническим поражением почек и наличием ВГС-инфекции, вызванной всеми шестью основными генотипами вируса *[63]*. Однако, по ситуации на 2018 г., эта комбинация препаратов ограниченно доступна в СНСД и поэтому в качестве временной меры при соответствующем генотипе показаны схемы, которые ранее рекомендовались в руководстве ВОЗ по лечению ВГС, 2016 г. *[2]* и перечислены в веб-приложении 5 как безопасные для лиц с хроническим поражением почек 4 и 5 степени.

Для схем на основе софосбувира нет данных по безопасности и эффективности в поддержку их использования у лиц с хронической почечной недостаточностью степени 4 и 5, то есть при наличии тяжелого поражения почек (оценочная скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²).

5.2.5 Пациенты с коинфекцией ТБ/ВГС

Лица из групп повышенного риска инфицирования ВГС также относятся к группе риска заражения туберкулезом. Поэтому клиническое обследование перед началом лечения ВГС может включать скрининг на наличие активного туберкулезного процесса. Для исключения активного туберкулеза можно использовать специальный алгоритм скрининга с оценкой четырех симптомов *[148]*. Так, туберкулез можно с достаточной степенью надежности исключить, если у пациента нет ни одного из следующих симптомов: кашель, повышение температуры тела, похудание или ночная потливость; в противном случае необходимо дальнейшее обследование для исключения ТБ или других заболеваний.

Большинство ПППД метаболизируются в печени, поэтому совместное назначение этих препаратов с наиболее распространенными рифамицинами, такими как рифабутин, рифампин и рифапентин, может приводить к снижению или, напротив, повышению концентрации ПППД *[149–151]*. Поэтому следует избегать одновременного лечения ВГС-инфекции и туберкулеза. Активный ТБ сопряжен с риском вторичной передачи инфекции и угрозой летального исхода в более короткие сроки, чем ВГС. С учетом этих факторов лечение ТБ обычно предпринимают до лечения ВГС. Риск развития гепатотоксичности, обусловленной применением противотуберкулезных препаратов, выше у пациентов с коинфекцией ТБ/ВГС, чем при моноинфекции ТБ, хотя тяжелые поражения печени развиваются редко *[152]*. Для раннего выявления гепатотоксичности следует регулярно проводить лабораторную оценку функций печени.

Одновременное лечение ВГС-инфекции и ТБ с множественной лекарственной устойчивостью представляет особенно сложную задачу в связи с множеством ВЛС между ПППД и второй линией антимикробных препаратов. Имеется лишь ограниченный объем данных о ведении случаев коинфекции ВГС, ВИЧ и ТБ. Может потребоваться консультация специалиста для снижения дополнительных побочных явлений, необходимости многократного приема лекарств в течение дня и ВЛС.

5.2.6 Повторное лечение лиц с предшествующим неудачным проведением ПППД-терапии

Применение ПППД обычно позволяет достигать уровней УВО свыше 90% для всех генотипов ВГС (76). Даже если все лица с ВГС-инфекцией (71 млн человек) получат доступ к терапии ПППД, примерно у 2–5 млн из них не удастся достичь УВО и поэтому им понадобится эффективное повторное лечение. Лица, которые не достигают УВО после терапии ПППД, имеют ограниченные варианты для повторного лечения. Надлежащая высокоэффективная первичная схема лечения помогает избежать необходимости вынужденного выбора между ограниченными вариантами повторного лечения. При неудаче ПППД-терапии для определения дальнейшей тактики рекомендуется проводить оценку уровня соблюдения пациентом врачебных назначений и анализ потенциальных ВЛС.

В настоящее время имеется только одна пангенотипная схема, одобренная для повторного лечения лиц, которые ранее подвергались терапии любой комбинацией ПППД. Это КПФД, состоящий из софосбувира, велпатасвира и ингибитора протеазы воксилапревира (153, 154). В двух клинических испытаниях комбинации софосбувир/велпатасвир/воксилапревир более 300 лиц (46% с циррозом печени) проходили лечение в течение 12 недель. Этот тройная комбинация ПППД была высокоэффективна для лиц, которые не достигли ранее УВО при лечении препаратами, содержащими ПППД. Уровни УВО колебались от 93% до 99% с наименьшими значениями среди лиц с ВГС генотипа 3 и циррозом печени (155). Комбинацию софосбувир/велпатасвир/воксилапревир нельзя использовать у лиц с циррозом печени класса В или С по Чайлд – Пью или с почечной недостаточностью. Комбинация глекапревир/пибрентасвир была одобрена для повторного лечения пациентов с неудачей при лечении препаратами, содержащими софосбувир, и теми, у кого были получены неудачные результаты лечения либо ингибитором протеазы, либо ингибитором NS5A (но не обоими). В отсутствие этих препаратов, по заключению консультации экспертов, предлагается продлить первоначальный курс терапии ПППД до 16 или 24 недель, в то же время усиливая контроль за соблюдением лечебных назначений, и это может быть альтернативным вариантом повторного лечения.

Глава 6. УПРОЩЕННОЕ ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ УСЛУГ – ПОДХОД С ПОЗИЦИЙ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ К ВОПРОСАМ ТЕСТИРОВАНИЯ, ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ И ЛЕЧЕНИЯ В СВЯЗИ С ВГС-ИНФЕКЦИЕЙ

Общие сведения

В 2016 г., по оценкам ВОЗ, было начато лечение лишь 13% лиц с диагнозом ВГС-инфекции (4). В настоящей главе кратко изложены восемь ключевых подходов надлежащей практики предоставления услуг по всей последовательности оказания помощи в поддержку внедрения клинических рекомендаций по принципу «Лечить всех» и использования пангенотипных комбинаций. Это поможет странам усовершенствовать доступ к эффективным услугам оказания помощи в связи с гепатитом (вставка 6.1).

Вставка 6.1. Принципы надлежащей практики для предоставления услуг здравоохранения

1. **Всестороннее национальное планирование мер, направленных на элиминацию ВГС-инфекции**, с учетом местного эпидемиологического контекста, существующей инфраструктуры медицинской помощи, реального охвата тестированием, лечением и профилактикой и имеющихся финансовых и кадровых ресурсов.
2. **Простые и стандартизированные алгоритмы** по всей последовательности услуг медицинской помощи от тестирования до привязки к службам оказания помощи и проведения лечения.
3. **Стратегии, направленные на укрепление связей между услугами тестирования и оказания помощи**, лечения и профилактики.
4. **Интеграция тестирования, оказания помощи и лечения при гепатите с другими службами** (например, по ВИЧ) в целях повышения эффективности и охвата населения услугами в связи с гепатитом.
5. **Децентрализованное** предоставление услуг тестирования и лечения в учреждениях первичной медико-санитарной помощи или в службах по снижению вреда в целях содействия расширению доступа к оказанию помощи. Этому способствуют два следующих подхода:
 - 5a) **разделение обязанностей**, поддерживаемое проводимыми мероприятиями обучения и наставничества среди медиков и привлекаемых работников из числа ранее перенесших ВГС (peer workers);
 - 5b) **дифференцированная стратегия оказания помощи** для оценки потребностей пациентов с выдачей направлений к специалистам по мере необходимости для лиц со сложными проблемами.
6. **Вовлечение сообщества и групп взаимопомощи** для содействия улучшению доступа к услугам и привязке к учреждениям на различных этапах оказания помощи, включая противодействие стигме и дискриминации.
7. **Стратегии, направленные на повышение эффективности закупки и снабжения** недорогими лекарственными препаратами и диагностическими средствами гарантированного качества.
8. **Системы данных для мониторинга качества оказания помощи на индивидуальном уровне и охвата услугами** на ключевых этапах каскада последовательных услуг здравоохранения на популяционном уровне.

6.1 Национальное планирование элиминации ВГС

В 2015 г. ВОЗ опубликовала пособие в помощь руководителям национальных программ в разработке и укреплении национальных планов по борьбе с вирусными гепатитами (156). Это пособие составлено в соответствии с подходом с позиций систем здравоохранения к планированию борьбы с болезнями и поддерживает научно обоснованный процесс принятия решений. Пособие содержит шаблон для составления национального плана по борьбе с гепатитами, который охватывает вопросы профилактики, тестирования и лечения в соответствии с принципом всеобщего охвата услугами здравоохранения, а также другие инструменты планирования. Национальные заинтересованные стороны должны также использовать этот план для согласования целевых ориентиров охвата услугами применительно к вмешательствам, направленным на достижение элиминации.

6.2 Простые стандартизированные алгоритмы

Предлагается состоящий из пяти основных шагов упрощенный алгоритм для тестирования, лечения и мониторинга, который можно адаптировать для применения на национальном уровне (см. сводный алгоритм в разделе «Резюме»).

6.3 Стратегии укрепления связей от этапа тестирования к службам оказания помощи

Известны различные факторы, которые могут помешать успешному использованию услуг тестирования и привязке к службам оказания помощи, лечения и профилактики. К ним относятся обстоятельства, связанные с самим пациентом (например, нарушения психического здоровья, злоупотребление психоактивными веществами, неверное информирование, депрессия, отсутствие социальной или семейной поддержки, страх раскрытия диагноза, нестабильное жилищное обеспечение), а также структурные и экономические факторы (например, стигма и дискриминация, высокая стоимость медицинских услуг, удаленность от мест оказания помощи, дороговизна транспорта, долгие очереди на получение услуг в медицинском учреждении) (157). Для оптимизации эффекта лечения и профилактики необходимо осуществлять вмешательства, направленные на расширение использования услуг первоначального скринингового тестирования и улучшение привязки к службам подтверждающего тестирования с определением вирусной нагрузки и к проведению собственно лечения инфекции.

Согласно положениям руководства ВОЗ по тестированию на гепатиты В и С, 2017 г., всем службам тестирования на гепатиты на базе учреждений и сообществ следует внедрять стратегии, направленные на повышение уровня использования услуг тестирования и привязки к оказанию помощи (*сильная рекомендация, среднее качество доказательств*) (3). В частности, в целях повышения уровня использования услуг тестирования на гепатиты и привязки к службам оказания помощи и начала курса лечения показано осуществление следующих научно обоснованных вмешательств (*условная рекомендация*):

- поддержка со стороны групп взаимопомощи и медико-санитарных работников без специального образования на уровне местных сообществ (*среднее качество доказательств*);
- напоминания врачам о необходимости назначения тестов на ВГС в учреждениях, использующих электронные медицинские карты или аналогичные системы напоминаний (*крайне низкое качество доказательств*);
- проведение тестирования на гепатиты в контексте интегрированного предоставления услуг в одном и том же учреждении, совместно с психиатрическими/наркологическими видами помощи (*крайне низкое качество доказательств*);
- применение образцов сухого пятна крови для исследования NAT ± серология в некоторых условиях (*низкое/среднее качество доказательств*).

Можно рассматривать и другие подходы для содействия привязке, которые включают следующее (8):

- **проведение однократного быстрого диагностического тестирования на месте** с получением результатов в тот же день;
- **рефлексное лабораторное вирусологическое тестирование NAT** при получении позитивных серологических образцов;
- **предоставление помощи с транспортом**, если место оказания услуг лечения находится на значительном расстоянии от места проведения тестирования.

Разработка конкретных стратегий может способствовать укреплению и мониторингу связей между услугами тестирования, профилактики, лечения и оказания помощи в связи с гепатитами. Вмешательства, которые влияют на разные этапы в ходе непрерывного оказания помощи, в целом более эффективны в плане использования ресурсов.

6.4 Интеграция услуг тестирования, помощи и лечения

Целью сотрудничества между различными программами должно стать создание интегрированных систем оказания помощи, которые будут оптимальным образом способствовать обеспечению доступности и повышению полезного эффекта тестирования на гепатиты, а также лечения и других медицинских услуг в связи с гепатитами. Существует три типа потенциальной интеграции услуг:

- 1) проведение тестирования на ВГС-инфекцию в различных условиях (например, в учреждениях, где проводится АРТ при ВИЧ-инфекции, лечение ТБ, инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) или в учреждениях дородовой помощи);
- 2) интеграция диагностики гепатитов с диагностическими платформами и лабораторными службами, используемыми для диагностики других инфекций;

- 3) интегрированное предоставление услуг помощи, профилактики и лечения (например, оказание помощи в связи с ВГС в учреждениях, где проводятся вмешательства по снижению вреда при ВИЧ).

6.4.1 Тестирование на ВГС-инфекцию в различных условиях

ВОЗ уже рекомендует включать тестирование на ВИЧ в различные другие клинические услуги, например в связи с туберкулезом, ВИЧ/АРТ, в службы охраны здоровья матери и ребенка, охраны сексуального и репродуктивного здоровья (в частности, по оказанию помощи в связи с ИППП), программы по оказанию психиатрической помощи и снижению вреда для ЛУИН, службы помощи мигрантам и беженцам, а также лицам, находящимся в местах лишения свободы (158). Интеграция тестирования на ВГС и ВИЧ особенно важна для групп населения, характеризующихся высоким поведенческим риском и значительной распространенностью обеих инфекций (например, ЛУИН, МСМ и лица, содержащиеся в местах лишения свободы) (159).

Основная цель интеграции в данных случаях – сделать тестирование на ВГВ, ВГС и ВИЧ более удобным для людей, которые обращаются в медицинские учреждения, и таким образом увеличить охват и уровень использования услуг тестирования на вирусные гепатиты. Что касается ВГС-инфицированных лиц, то интеграция тестирования на гепатиты в другие медицинские услуги означает облегчение процесса оказания помощи по поводу различных заболеваний в одно и то же время, что позволит сэкономить время и деньги. Для системы здравоохранения интеграция сможет содействовать сокращению дублирования услуг и улучшению координации, например в управлении запасами тест-наборов.

6.4.2 Интеграция диагностики гепатитов с диагностическими платформами и лабораторными службами, используемыми для диагностики других инфекций

Комбинированные комплексные серологические тесты на множественные заболевания

Использование комбинированных комплексных тестов на основе образцов крови или десневой жидкости позволяет проводить комплексное тестирование на ВИЧ, ВГВ и ВГС. Однократное взятие образца повышает эффективность программ тестирования, особенно в группах населения с высокой распространенностью ВИЧ/ВГС- или ВГВ/ВГС-коинфекций. Хотя эти тесты еще не полностью одобрены, предварительные результаты их применения являются многообещающими (160).

Совместное использование платформ параллельной диагностики ВИЧ или ТБ для определения вирусной нагрузки при ВГС

Внедрение методов тестирования на множественные заболевания (также известные как поливалентные платформы тестирования) открывают новые возможности для сотрудничества и интеграции; они позволяют как расширить доступ, так и обеспечить значительную системную эффективность в сочетании с экономией ресурсов. Страны, располагающие поливалентными диагностическими платформами для определения вирусной нагрузки при ВИЧ или для тестирования на ТБ,

либо те, что планируют внедрить такие платформы, могут рассматривать возможность включения в них тестов на вирусную нагрузку при ВГС *(161)*. При этом речь идет об использовании как лабораторной аппаратуры с высокой пропускной способностью для измерения вирусной нагрузки при ВИЧ, так и инструментов для применения по месту оказания помощи, таких как GeneXpert для диагностики ВИЧ и ТБ.

6.4.3 Комплексное предоставление услуг оказания помощи, профилактики и лечения

Расширение доступа и стремительное наращивание масштабов лечения и оказания помощи при ВГС потребует серьезных изменений в механизмах предоставления соответствующих услуг. По мере возможности, услуги в связи с ВГС (тестирование и ПППД-терапия) следует интегрированным образом включать в систему общественного здравоохранения. Во многих случаях эта интеграция распространяется на низовые уровни, вплоть до учреждений первичной медико-санитарной помощи. При этом для расширения доступа, особенно для ЛУИН, используются существующие службы помощи в связи с ВИЧ-инфекцией и программы снижения вреда (ОЗТ и/или обмена игл и шприцев) либо пенитенциарные службы здравоохранения. Имеется опубликованное руководство ВОЗ по осуществлению эффективных программ ОЗТ *(5)*. Для обеспечения текущих мер снижения вреда и профилактики повторного инфицирования, особенно среди ЛУИН и МСМ, требуется непрерывное и преемственное предоставление услуг профилактики и оказания помощи. Интеграция услуг подразумевает не только оказание смежных услуг в одном месте, но и взаимосвязь систем регистрации и отчетности для обмена информацией и обеспечения непрерывного медицинского сопровождения пациентов на всех уровнях и в рамках различных учреждений и служб.

6.5 Децентрализованные услуги

Децентрализация услуг означает их предоставление в периферических медицинских учреждениях, пунктах на базе сообществ и в других местах вне системы городских больниц, ближе к месту жительства пациента. Такой подход способствует сокращению расходов на транспорт и времени ожидания, типичного для крупных больниц, что в результате повышает степень привязки к услугам лечения и последующего наблюдения. Децентрализация услуг лечения ВИЧ-инфекции в СНСД с высоким бременем этого заболевания стала ключевым компонентом успеха в глобальном наращивании масштаба услуг и привела к повышению уровня использования услуг тестирования и лечения и к сокращению частоты случаев выбытия пациентов из системы последующего наблюдения *(162, 163)*. В противоположность этому предоставление услуг тестирования и лечения в связи с вирусными гепатитами до недавнего времени осуществлялось в основном в рамках централизованной модели оказания специализированной помощи на базе стационаров *(164, 165)*. Для децентрализации услуг тестирования необходимы доступ к БДТ гарантированного качества и использование метода СКК для взятия и тестирования биологических образцов, развитые сети направления образцов, налаженные связи для информирования о результатах тестирования, а также электронная система регистрации

результатов. Децентрализованному предоставлению услуг оказания помощи и лечения будут способствовать использование упрощенного алгоритма (см. краткое описание алгоритма в разделе «Резюме»), доступ к пангенотипным препаратам и программа обучения персонала и руководства его работой. Имеется ряд примеров успешных моделей децентрализованных служб тестирования и лечения при вирусных гепатитах, которые были сформированы в странах с высоким бременем, в том числе в Монголии и Египте. Однако децентрализация услуг не подходит для некоторых условий или неприменима в отношении конкретных категорий клиентов, поэтому следует оценивать относительную пользу в соответствии с контекстом. Ниже описаны ключевые требования к предоставлению эффективной децентрализованной помощи.

6.5.1 Делегирование функций

Многие страны, где распространена ВГС-инфекция, сталкиваются с дефицитом квалифицированных медицинских работников и специалистов по ведению случаев гепатитов. Делегирование функций на нижестоящий уровень – это одна из практических мер в ответ на кадровый дефицит в здравоохранении. ВОЗ настоятельно рекомендует данную меру применительно к оказанию помощи при ВИЧ на основе всесторонней доказательной базы, и эта рекомендация широко внедряется в целях расширения доступа на глобальном уровне к тестированию и лечению при ВИЧ [91, 166]. Эффективное делегирование определенных функций неспециалистам или медицинским сестрам требует проведения надлежащих учебных мероприятий на децентрализованных уровнях, а также доступа к дополнительной поддержке или возможности направления в учреждения третичного уровня или к специалистам при более сложных случаях.

6.5.2 Дифференцированные подходы к оказанию помощи и лечению в связи с ВГС

В настоящее время большинство услуг по оказанию помощи и лечению в связи с ВГС на этой ранней фазе наращивания базируются на уровне учреждений и не дифференцируются в соответствии с индивидуальными потребностями. Дифференцированная помощь определяется как подход, ориентированный на пользователей, характеризующийся упрощением и адаптацией услуг в масштабах всего каскада помощи таким путем, который позволяет более эффективно удовлетворять потребности пациентов с более сложными проблемами, что требует экстренной или специализированной клинической помощи, а также сокращает нагрузку на отделения для больных гепатитами в центральных больницах. Научно обоснованный механизм предоставления дифференцированной помощи рекомендуется на уровне ВОЗ и широко используется в программах лечения и оказания помощи в связи с ВИЧ-инфекцией; аналогичный подход предлагается и в поддержку децентрализованного ведения случаев ВГС-инфекции.

В широком плане можно выделить три группы ВГС-инфицированных лиц со специальными потребностями. Эти группы, их прогнозируемые потребности в оказании помощи, наиболее подходящие условия предоставления услуг и категории привлекаемых медицинских работников кратко описаны в таблице 6.1. У большинства лиц с ВГС обнаруживаются

ранние стадии поражения печени. Их можно лечить на уровне медицинских учреждений или потенциально даже в местных сообществах. Лишь небольшая доля из этой группы будет нуждаться в более интенсивной клинической или психосоциальной поддержке. Однако ситуация может в значительной степени варьироваться в зависимости от эпидемического профиля страны, степени развитости служб лечения и эффективности диагностики.

1. **Лица, находящиеся в клинически благополучном и стабильном состоянии**, – эта группа включает большинство диагностированных лиц и тех, у кого отсутствуют признаки цирроза печени, серьезные коморбидные состояния, нарушения психического здоровья или активное употребление наркотиков, а также есть возможность соблюдать рекомендации по лечению и принимать к сведению советы, касающиеся профилактики.
2. **Лица, нуждающиеся в более интенсивной клинической поддержке**, – те, кто обращается за помощью в связи с развернутыми стадиями поражения печени, с серьезными сопутствующими заболеваниями или с неэффективностью предшествующего лечения, что требует более интенсивного набора экстренных клинических услуг лечения и помощи для устранения жизнеугрожающих клинических нарушений и начала лечения с более интенсивным мониторингом.
3. **Лица, требующие более интенсивной психосоциальной, межкультурной или языковой поддержки**, – речь может идти о пациентах с нарушениями психического здоровья, о ЛУИН, лицах, злоупотребляющих алкоголем, или подростках, требующих дополнительной поддержки и консультативной помощи. Группы мигрантов и коренных народов также могут требовать более интенсивной межкультурной или языковой поддержки.

ТАБЛИЦА 6.1 Потенциальные потребности и подходы в отношении дифференцированной помощи при вирусном гепатите

Кто? Категория ВГС-инфицированных лиц	Что? Потребности в помощи	Где? Место оказания помощи	Чьими силами? Кто оказывает помощь
Клинически благополучные и стабильные	Стандартный набор услуг – консультирование, поддержка в соблюдении лечебных рекомендаций, начало лечения, мониторинг	Медицинские учреждения, в том числе на уровне первичной медико-санитарной помощи или в местном сообществе	Врач или медицинская сестра
Развернутые стадии поражения печени или серьезные сопутствующие заболевания, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), безуспешность предшествующего лечения	Требуется более интенсивная клиническая поддержка и последующее наблюдение – лечение осложнений со стороны печени (таких, как кровотечения из варикозно-расширенных вен, асцит, энцефалопатия, ГЦК)	Медицинские учреждения – больницы	Врач
Лица с нарушениями психического здоровья, употребляющие инъекционные наркотики или злоупотребляющие алкоголем, подростки, мигранты	Требуется более интенсивная психосоциальная, межкультурная или языковая поддержка	На базе медицинских учреждений или местного сообщества, в пунктах реализации программ по снижению вреда	Врач и консультант / группа взаимоподдержки

6.6 Вовлечение местного сообщества и взаимная поддержка, включая противодействие стигме и дискриминации среди общего населения

Вмешательства на уровне взаимоподдержки эффективны в части расширения доступа к оказанию помощи и лечению и соблюдения предписанных мер лечения как в отношении гепатита, так и других инфекционных болезней, особенно для маргинализированных групп населения, таких как ЛУИН (3, 167). Помимо оказания услуг, представители местного сообщества из групп взаимопомощи могут выступать в качестве ролевых моделей и предлагать непредвзятую поддержку, что может способствовать снижению уровня стигмы и повышению приемлемости услуг.

6.7 Стратегии повышения эффективности закупок и снабжения препаратами и диагностическими средствами

За период, прошедший после первоначальной регистрации в 2013 г. ПППД для лечения гепатита С, доступ к этим препаратам улучшился (табл. 6.2). В 2017 г. 62% из числа лиц, инфицированных ВГС, проживали

в странах, где имеются возможности для закупки непатентованных препаратов (дженериков). Страны, которые использовали эту возможность и зарегистрировали многочисленные препараты от различных поставщиков, смогли обеспечить значительное снижение цен [4]. Однако на первоначальном этапе прогресс в доступе к ПППД в большей степени относился к комбинациям софосбувир/ледипасвир и софосбувир/даклатасвир (табл. 6.2). Среди этих двух комбинаций пангенотипной является только софосбувир/даклатасвир. В отношении двух других пангенотипных схем компания-инноватор объявила о программе доступа к комбинации софосбувир/велпатасвир. В отношении глекапревира/пибрентасвира информации не имеется.

Можно выделить следующие ключевые шаги для повышения доступности ПППД и диагностических средств на уровне стран [4]:

1. **Отбор продуктов: формулирование национальных руководств по тестированию и лечению, в которых указано, какие лекарственные препараты и диагностические тесты следует использовать.** Перечень диагностических средств, преквалифицированных на уровне ВОЗ, приведен на сайте: http://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/PQ_list/en/ http://www.who.int/medicines/news/2017/1st_generic-hepCprequalified_active_ingredient/en/
2. **Определение наличия непатентованных препаратов в стране.** Если ПППД не защищены патентом или если страна включена в соответствующие лицензионные соглашения, возможно осуществление закупок непатентованных препаратов из различных источников. В противном случае стране необходимо вступить в переговоры по ценам с компанией-производителем оригинального препарата, а если это не позволяет получить удовлетворительных результатов, использовать гибкие механизмы, содержащиеся в соглашении Всемирной торговой организации (ВТО) о связанных с торговлей правах интеллектуальной собственности [4].
3. **Регистрация и включение в национальный перечень основных лекарственных средств.** Необходимо зарегистрировать ПППД на уровне национального регулирующего органа и включить его в национальный перечень основных лекарственных средств. Если возможен доступ к непатентованным препаратам, регистрация продукции от как можно большего числа производителей повысит конкуренцию и позволит снизить цены.
4. **Количественный анализ и прогнозирование спроса на товары.** Необходимо оценить объем продукции для удовлетворения программного спроса, и для этого руководители программ должны рассчитать численность инфицированного населения, нуждающегося в терапии, а также предусмотренный уровень наращивания услуг тестирования и лечения.
5. **Закупка продукции.** Механизмы закупки могут включать (i) конкурентный тендер в случае регистрации множественных производителей непатентованных препаратов либо (ii) переговоры по ценам и объемам с производителями оригинального препарата, если закупки непатентованных препаратов невозможны. Еще один вариант для

экономии на объемах при закупке товаров, включая диагностические средства, – механизм совместных закупок (например, стратегический фонд Панамериканской организации здравоохранения).

Также имеются инструменты ВОЗ для оценки экономической эффективности лечения ВГС в конкретных странах (<http://tool.hepcalculation.org/>) и для закупки диагностических средств (http://www.who.int/diagnostics_laboratory/publications/procurement/en/).

ТАБЛИЦА 6.2 Характеристики имеющихся пангенотипных и непангенотипных ПППД

	Пангенотипные комбинации			Софосбувир/ ледипасвир
	Софосбувир/ велпатасвир	Софосбувир/ даклатасвир	Глекапревир/ пибрентасвир	
Эффективность при инфекции, вызванной ВГС с генотипами 1–6	Пангенотипная комбинация	Пангенотипная комбинация	Пангенотипная комбинация	Зависит от генотипа
Переносимость	Хорошая	Хорошая	Хорошая	Хорошая
Статус регистрации в странах с низким и средним уровнем дохода	Крайне низкий	Низкий	Крайне низкий	Низкий
Планы расширения доступа в страны с низким и средним уровнем дохода	На стадии разработки	Многие страны включены в соглашения о добровольном лицензировании	Информация отсутствует	Многие страны включены в соглашения о добровольном лицензировании
Приемлемость со стороны поставщиков медицинских услуг	Максимально высокая	Максимально высокая	Максимально высокая	Высокая
Затраты системы здравоохранения (генотипирование, лаборатория, персонал)	Низкие	Низкие	Низкие	Высокие

6.8 Информационные системы для мониторинга качества и каскадной последовательность услуг

ВОЗ разработала механизм мониторинга и оценки, дающий странам возможность предоставлять отчетные сведения о прогрессе в отношении элиминации гепатитов (73). Каскад помощи описывается тремя следующими индикаторами: доля инфицированных лиц, которым поставлен диагноз (основной индикатор С6b), показатель начала лечения (основной индикатор С7b) и доля излеченных из числа прошедших курс терапии (С8b). На начальной фазе оценки для расчета первичных данных по трем основным индикаторам каскада оказания помощи можно провести триангуляцию данных из различных источников. В более долгосрочном плане расчет индикаторов каскада помощи требует наличия базы данных ВГС-инфицированных лиц, основанной на простых индивидуальных регистрационных записях. Такие базы данных можно, по мере целесообразности, интегрировать с базами данных для мониторинга лечения ВИЧ и/или ТБ.

Глава 7. АСПЕКТЫ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В ОТНОШЕНИИ ОСОБЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

Два соображения, приведенные во вставке, – это действующие формальные рекомендации ВОЗ, относящиеся к целевому тестированию на ВГВ и ВГС и снижению вреда для ЛУИН.

Действующая рекомендация из руководства по тестированию на ВГВ и ВГС, 2017 г. (3).

В любых условиях (и вне зависимости от места тестирования – в учреждениях или на базе сообщества) рекомендуется предлагать серологическое тестирование на ВГС-антитела (анти-ВГС)¹ с привязкой к услугам профилактики, помощи и лечения следующим лицам:

- взрослые и подростки из групп населения, в наибольшей степени пораженных ВГС-инфекцией² (из групп с высоким уровнем распространенности ВГС или в анамнезе которых имеется контакт с ВГС-инфекцией / поведенческие факторы риска инфицирования ВГС);
- взрослые, подростки и дети с клиническим подозрением на хронический вирусный гепатит³ (наличие симптоматики и лабораторных маркеров).

(Сильная рекомендация, низкое качество доказательств)

Примечание: лицам с сохраняющимся риском первичного или повторного заражения показано периодическое тестирование NAT на ВГС.

Действующая рекомендация из обновленного руководства по профилактике, диагностике, лечению и оказанию помощи в связи с ВИЧ-инфекцией представителям ключевых групп населения, 2016 г. (5).

Всем представителям ключевых групп населения с зависимостью от опиоидов следует предлагать гарантированный доступ к услугам опиоидной заместительной терапии.

Все остальные соображения, изложенные в этой главе, основаны на принципах надлежащей практики.

- 1 Сюда может входить применение комбинированных (антитела/антиген) тест-систем четвертого поколения.
- 2 Лица, входящие в группы населения с высокой серологической распространенностью (например, некоторые группы кочевого населения и мигрантов из высоко(средне)эндемичных стран, а также некоторые группы коренного населения) либо имеющие в анамнезе контакт с источником инфекции или поведенческие факторы высокого риска заражения ВГС (например, ЛУИН, лица, находящиеся в местах лишения свободы и других закрытых учреждениях; МСМ и работники секс-бизнеса; ВИЧ-инфицированные, а также дети, рожденные от женщин с хронической ВГС-инфекцией, особенно при коинфекции ВИЧ).
- 3 Признаки хронической ВГС-инфекции могут включать клинические симптомы поражения печени, такого как цирроз или гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), или где наблюдается необъяснимое расстройство функций печени, включая аномальные показатели функциональных тестов или ультразвукового исследования печени.

7.1 Лица, употребляющие инъекционные наркотики

7.1.1 Общие сведения

В 2017 г. в мире, по оценкам, насчитывалось 15,6 млн ЛУИН в возрасте 15–64 лет (168). ЛУИН подвержены риску инфекций, включая ВГС (169), нарушений психического здоровья, психосоциальных проблем, контактов со службами охраны правопорядка (170) и преждевременной смерти (171).

У 52% от общей численности ЛУИН (95% ДИ: 42–62) выявляются серологические признаки перенесенной или текущей ВГС-инфекции (положительный тест на анти-ВГС), и 9% (95% ДИ: 5–13) инфицированы ВГВ (положительный тест на HBsAg) (168). Однако инфицированные ЛУИН часто не знают о своем состоянии, и лишь немногие начинают лечение (172), что обусловлено криминализацией, дискриминацией, отсутствием стабильного жилья и стигматизацией в медицинских учреждениях (173). Примерно 58% ЛУИН в прошлом попадали в места лишения свободы (168). ЛУИН также подвержены повышенному риску первичного и повторного заражения ВГС (47, 172). Они нуждаются в профилактических услугах для снижения риска первичного инфицирования и повторного инфицирования после излечения (174).

7.1.2 Подходы к предоставлению услуг

Профилактические услуги и снижение вреда от употребления инъекционных наркотиков

- **Высокоохватные программы снижения вреда для ЛУИН в целях профилактики передачи ВГС и повторного инфицирования.** ВОЗ давно рекомендует программы обмена игл и шприцев (ПОШ) и ОЗТ (5) в качестве эффективных вмешательств для профилактики ВИЧ-инфекции, но только высокий охват этими вмешательствами может также предотвратить передачу ВГС (175) (176).
- **Просветительная работа среди ЛУИН.** Вмешательства по снижению вреда предусматривают просветительную работу по мерам профилактики и предоставляют доступ к стерильному оснащению. ОЗТ сокращает частоту инъекций (177), оказывает помощь при зависимости и предотвращает передозировку.
- **Снабжение шприцами с малым мертвым объемом.** В рамках программ ПОШ используются шприцы с малым мертвым объемом (178).

Тестирование

Плановое целевое тестирование всех ЛУИН на ВГС, ВГВ и ВИЧ-инфекцию – это рекомендация, содержащаяся в руководстве ВОЗ по тестированию, 2017 г. (3). Тестирование и лечение в рамках услуг для наркозависимых и в местах лишения свободы доказали свою экономическую эффективность в странах с высоким уровнем дохода (132, 179). Проводятся специальные вмешательства, направленные на расширение охвата (180). Регулярное тестирование на ВГС показано неинфицированным ЛУИН, излеченным и тем, у кого произошла спонтанная элиминация вируса. Ранее инфицированных лиц тестируют непосредственно на наличие РНК ВГС, поскольку они сохраняют антитела к ВГС после первого заражения (181).

Привязка к службам оказания помощи

После постановки диагноза ЛУИН могут быть направлены для оказания помощи в соответствующих службах. Имеются конкретные вмешательства по улучшению привязки *(180)* к набору услуг, включая лечение *(182)*, а также направленные на решение других медицинских и/или психосоциальных проблем. Помощь со стороны групп взаимоподдержки и комплексная всесторонняя помощь в связи с ВГС могут способствовать повышению уровней приемлемости, использования услуг и соблюдения медицинских рекомендаций. Эти меры могут также содействовать сокращению употребления инъекционных наркотиков и улучшению практики инъекций *(183)*. См. Пакет ASSIST ВОЗ – руководство по кратким поведенческим вмешательствам в связи с употреблением наркотиков *(184)*.

Лечение

По имеющимся ограниченным данным *(185–190)*, при лечении ВГС-инфицированных ЛУИН с применением ПППД достигаются высокие уровни УВО. Однако могут иметь место ВЛС между отпускаемыми по рецепту и безрецептурными лекарственными средствами.

7.2 Люди, находящиеся в местах лишения свободы и других закрытых учреждениях

7.2.1 Общие сведения

По имеющимся оценкам, в мире на каждый момент времени в местах лишения свободы содержатся 10 млн человек *(191)*. Среди таких лиц, а также тех, кто в прошлом находился в исправительных учреждениях, ВГС-инфекция встречается чаще. По результатам проведенного метаанализа, глобальная распространенность ВГС-инфекции среди заключенных составляет 26%, а среди тех, кто употребляет или ранее употреблял инъекционные наркотики – 64% *(192)*. Частота возникновения новых случаев инфекции составляет примерно 1,4 на 100 человеко-лет, возрастая до 16,4 на 100 человеко-лет среди употребляющих (или ранее употреблявших) инъекционные наркотики *(192)*. В целом, примерно 58% ЛУИН в прошлом пребывали в местах лишения свободы и 56–90% обязательно попадают в такие условия в течение жизни *(168)*. Криминализацией употребления наркотиков может объясняться частота ВГС-инфекции в местах лишения свободы и других закрытых учреждениях. Каждый пятый заключенный находится под стражей по поводу правонарушений, связанных с наркотиками *(170)*. В местах лишения свободы продолжается передача инфекции в результате употребления инъекционных наркотиков, нанесения татуировок *(193)* и, возможно, половым путем между мужчинами. Однако программы ОЗТ в местах лишения свободы проводятся только в 52 странах, и лишь в 8 странах осуществляется хотя бы одна программа ПОШ в закрытых учреждениях *(194)*.

7.2.2 Подходы к предоставлению услуг

Условия пенитенциарных учреждений дают возможность для предоставления услуг профилактики, тестирования, помощи и лечения маргинализированным группам населения, которые на свободе имеют ограниченный доступ к оказанию помощи.

- **Расширение охвата программами ПОШ и ОЗТ.** Участники Специальной сессии Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций (ССГА) 2016 г., посвященной мировой проблеме наркотиков, призвали страны обеспечивать недискриминационный доступ к лекарственному лечению, в частности в местах лишения свободы и других закрытых учреждениях, и предложили национальным органам осуществлять программы ПОШ в пенитенциарных учреждениях (195).
- **Применение ПППД в пенитенциарных учреждениях.** Короткая длительность курсов ПППД позволяет проводить их в закрытых учреждениях, в частности силами среднего медицинского персонала (196).
- **Негативные последствия тестирования в местах лишения свободы.** Поступали сообщения о случаях обязательного или принудительного тестирования и изоляции лиц, находящихся в местах лишения свободы, а также об отказах от лечения.
- **Продолжение мер профилактики, тестирования и лечения после заключения в пенитенциарное учреждение и после выхода на свободу.** Лица, ранее содержавшиеся под стражей, особенно ЛУИН, нередко попадают туда вновь. Медицинские службы в пенитенциарных учреждениях отличаются от таковых в местном сообществе. В результате оказание медицинской помощи может прерываться при заключении пациента под стражу и при выходе на свободу (197, 198). Лица, получающие ОЗТ или лечение ВИЧ и ВГС по месту жительства, страдают от возникающих перебоев в оказании помощи (199, 200).

7.3 Коренные народы

7.3.1 Общие сведения

Вирусные гепатиты диспропорционально поражают представителей коренных народов во многих частях мира (9, 201). Коренные народы, общая численность которых в мире составляет 370 млн человек, подвергаются вынужденному переселению, лишению собственности и источников средств к существованию, систематическим проявлениям расизма, а также злоупотреблениям и игнорированию законных интересов, что угрожает разрыву исконной связи между коренными народами и местами их исторического проживания. Среди коренных народов распространены такие явления, как бедность и резкие неравенства в отношении здоровья. Доступ к услугам здравоохранения нередко еще более затруднен вследствие удаленного проживания общин, а также наличия языковых и культурных барьеров. В некоторых странах, в том числе в Канаде и Австралии, среди представителей коренных народов высока частота случаев лишения свободы и употребления инъекционных наркотиков, что еще в большей степени повышает риск инфицирования ВГС (202, 203).

7.3.2 Подходы к предоставлению услуг

В Декларации Организации Объединенных Наций о правах коренных народов содержится ряд ключевых положений, касающихся здоровья этой категории населения. Коренные народы имеют право активно участвовать

в разработке и выборе программ здравоохранения, затрагивающих их интересы, а также осуществлять, насколько это возможно, такие программы через свои собственные институты. Коренные народы имеют право доступа без какой-либо дискриминации ко всем социальным и медицинским услугам [204]. Специальные соображения в части предоставления услуг профилактики, диагностики и лечения ВГС включают следующее:

- наем и обучение персонала из числа представителей коренных народов для работы в области профилактики, диагностики и лечения ВГС-инфекции;
- удовлетворение особых языковых или культурных потребностей, например предоставление услуг с учетом гендерной специфики;
- сотрудничество с местными представителями коренных народов для получения одобрения и обеспечения приемлемости;
- консультирование с членами местных сообществ в целях разъяснения вопросов, вызывающих озабоченность, и предоставления необходимой информации;
- сотрудничество с местными сообществами в целях расширения возможностей для оказания лечебной помощи.

7.4 Мужчины, практикующие секс с мужчинами

7.4.1 Общие сведения

Между моногамными гетеросексуальными партнерами, практикующими незащищенный секс, ВГС обычно не передается [205–208]. Однако сексуальные практики, сопряженные с травмированием слизистых оболочек, групповой секс, употребление определенных психоактивных средств до и во время секса), а также наличие ВИЧ-инфекции повышают риск передачи ВГС для МСМ [52, 209–211]. Высокая частота возникновения ВГС-инфекции характерна для ВИЧ-инфицированных МСМ, не употребляющих инъекционные наркотики [212]. Риск передачи повышается для пассивных партнеров при незащищенном анальном сексе, при наличии язвенных поражений в связи с ИППП и при более низких значениях числа клеток CD4 [213]. Проведение программ доконтактной профилактики (ДКП) ВИЧ среди сексуально активных ВИЧ-отрицательных МСМ сопровождалось сообщениями о росте заболеваемости ВГС в этой популяции [214].

7.4.2 Подходы к предоставлению услуг

- **Руководство ВОЗ по тестированию, 2017 г. содержит рекомендацию регулярно тестировать МСМ на ВГС [3].** Целесообразно информировать их о путях передачи инфекции при сексе между мужчинами.
- **Лечение ВГС-инфицированных МСМ с применением ПППД.** Специфическая терапия ВГС/ВИЧ-инфицированных МСМ может предотвращать дальнейшую передачу ВГС. Следует учитывать возможность развития ВЛС при назначении ПППД лицам, получающим АРТ (см. раздел 5.1.1).

7.5 Секс-работники

7.5.1 Общие сведения

Секс-работники обоих полов подвержены повышенному риску заражения ВГС-инфекцией, по сравнению с общим населением, вследствие ряда факторов, таких как употребление психоактивных веществ, в том числе инъекционных наркотиков, более высокая распространенность ВИЧ-инфекции и более частые контакты с ВГС (9).

7.5.2 Подходы к предоставлению услуг

Вовлечение секс-работников в программы оказания помощи может осуществляться параллельно с удовлетворением их различных медицинских и социальных потребностей.

- **Стратегии вовлечения в программы оказания помощи.** Речь может идти об активной просветительной работе с данной группой (аутрич), вмешательствах на основе групп взаимной поддержки, а также о привязке к другим медицинским и социальным услугам.
- **Активное направление в надлежащие службы по запросу при наличии употребления психоактивных веществ, включая алкоголь и инъекционные наркотики.** Сюда также входит предоставление доступа к вмешательствам по снижению вреда, таким как ОЗТ и ПОШ, когда в этом имеется необходимость.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1, accessed 18 July 2018).
2. Руководство по скринингу, оказанию помощи и лечению при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С. Обновленная версия, апрель 2016 г. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2016 (<http://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/hepatitis/publications/2016/guidelines-for-the-screening,-care-and-treatment-of-persons-with-chronic-hepatitis-c-infection-updated-version,-april-2016>, по состоянию на 1 ноября 2018 г.).
3. Руководство ВОЗ по тестированию на гепатиты В и С. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018 (<http://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/ru/>, по состоянию на 1 ноября 2018 г.).
4. Progress report on access to hepatitis C treatment. Geneva: World Health Organization; 2018 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260445/WHO-CDS-HIV-18.4-eng.pdf?sequence=1>, accessed 29 May 2018).
5. Сводное руководство по ВИЧ-инфекции в ключевых группах населения: профилактика, диагностика, лечение и уход. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2016 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/ru/>, по состоянию на 1 ноября 2018 г.).
6. Руководство по хроническому гепатиту В: профилактика, помощь и лечение. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2016 (<http://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/hepatitis/publications/2016/guidelines-for-the-prevention,-care-and-treatment-of-persons-with-chronic-hepatitis-b-infection-2015>, по состоянию на 1 ноября 2018 г.).
7. WHO guideline on the use of safety-engineered syringes for intramuscular, intradermal and subcutaneous injections in health care settings. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250144/1/9789241549820-eng.pdf>, accessed 19 January 2018).

8. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Рекомендации с позиций общественного здравоохранения. Второе издание. Копенгаген; Европейское региональное бюро ВОЗ; 2016 (<http://www.euro.who.int/ru/publications/abstracts/consolidated-guidelines-on-the-use-of-antiretroviral-drugs-for-treating-and-preventing-hiv-infection.-recommendations-for-a-public-health-approach-second-edition-2016>, по состоянию на 1 ноября 2018 г.).
9. Global hepatitis report, 2017. Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>, accessed 29 January 2018).
10. Резолюция WHA63.18. Вирусный гепатит. Шестьдесят третья сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2010 (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63-REC1/A63_REC1-ru.pdf, по состоянию на 1 ноября 2018 г.).
11. Резолюция WHA67.6. Вирусный гепатит. Шестьдесят седьмая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2014 (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67-REC1/A67_2014_REC1-ru.pdf, по состоянию на 1 ноября 2018 г.).
12. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(3):161–76.
13. Niebel M, Singer JB, Nickbakhsh S, Gifford RJ, Thomson EC. Hepatitis C and the absence of genomic data in low-income countries: a barrier on the road to elimination? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(10):700–1.
14. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту, 2016–2021 гг. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2016 (<http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/ru/>, по состоянию на 1 ноября 2018 г.).
15. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008;48(2):418–31.
16. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet.* 1997;349(9055):825–32.
17. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med.* 1995;332(22):1463–6.

18. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008;28(1):110–22.
19. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012;142(6):1264–1273.e1.
20. Sarin SK, Kumar M. Natural history of HCV infection. *Hepatol Int.* 2012;6(4):684–95.
21. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis.* 2016;3(1):3–14.
22. Younossi ZM, Birerdinc A, Henry L. Hepatitis C infection: a multifaceted systemic disease with clinical, patient reported and economic consequences. *J Hepatol.* 2016;65(1 Suppl):S109–S19.
23. Rutter K, Stattermayer AF, Beinhardt S, Scherzer TM, Steindl-Munda P, Trauner M, et al. Successful anti-viral treatment improves survival of patients with advanced liver disease due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(6):521–31.
24. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2001;33(4):562–9.
25. Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, Colombet G, Thibault V, Liou A, et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus- and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology.* 2001;34(2):283–7.
26. Reiberger T, Ferlitsch A, Sieghart W, Kreil A, Breitenecker F, Rieger A, et al. HIV-HCV co-infected patients with low CD4+ cell nadirs are at risk for faster fibrosis progression and portal hypertension. *J Viral Hepat.* 2010;17(6):400–9.
27. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med.* 2006;166(15):1632–41.
28. Monga HK, Rodriguez-Barradas MC, Breaux K, Khattak K, Troisi CL, Velez M, et al. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 2001;33(2):240–7.
29. Miller MF, Haley C, Koziel MJ, Rowley CF. Impact of hepatitis C virus on immune restoration in HIV-infected patients who start highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2005;41(5):713–20.

30. Tsiara CG, Nikolopoulos GK, Dimou NL, Bagos PG, Saroglou G, Velonakis E, et al. Effect of hepatitis C virus on immunological and virological responses in HIV-infected patients initiating highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2013;20(10):715–24.
31. Lincoln D, Petoumenos K, Dore GJ; Australian HIV Observational Database. HIV/HBV and HIV/HCV coinfection, and outcomes following highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2003;4(3):241–9.
32. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2005;192(6):992–1002.
33. Sullivan PS, Hanson DL, Teshale EH, Wotring LL, Brooks JT. Effect of hepatitis C infection on progression of HIV disease and early response to initial antiretroviral therapy. *AIDS.* 2006;20(8):1171–9.
34. Cescon A, Chan K, Raboud JM, Burchell AN, Forrest JI, Klein MB, et al. Significant differences in clinical outcomes between HIV-hepatitis C virus coinfecting individuals with and without injection drug use history. *AIDS.* 2014;28(1):121–7.
35. May MT, Justice AC, Birnie K, Ingle SM, Smit C, Smith C, et al. Injection drug use and hepatitis C as risk factors for mortality in HIV-infected individuals: the antiretroviral therapy cohort collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;69(3):348–54.
36. Brau N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor LE, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a US-Canadian multicenter study. *J Hepatol.* 2007;47(4):527–37.
37. Garcia-Samaniego J, Rodriguez M, Berenguer J, Rodriguez-Rosado R, Carbo J, Asensi V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(1):179–83.
38. Candotti D, Sarkodie F, Allain JP. Residual risk of transfusion in Ghana. *Br J Haematol.* 2001;113(1):37–9.
39. Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. *J Hepatol.* 2006;45(4):607–16.
40. Dhiman RK, Satsangi S, Grover GS, Puri P. Tackling the hepatitis C disease burden in Punjab, India. *J Clin Exp Hepatol.* 2016;6(3):224–32.
41. Mohsen A, Bernier A, LeFouler L, Delarocque-Astagneau E, El-Daly M, El-Kafrawy S, et al. Hepatitis C virus acquisition among Egyptians: analysis of a 10-year surveillance of acute hepatitis C. *Trop Med Int Health.* 2015;20(1):89–97.

42. Pepin J, Abou Chakra CN, Pepin E, Nault V. Evolution of the global use of unsafe medical injections, 2000–2010. *PLoS one*. 2013;8(12):e80948.
43. Pepin J, Abou Chakra CN, Pepin E, Nault V, Valiquette L. Evolution of the global burden of viral infections from unsafe medical injections, 2000–2010. *PLoS One*. 2014;9(6):e99677.
44. Simonsen L, Kane A, Lloyd J, Zaffran M, Kane M. Unsafe injections in the developing world and transmission of bloodborne pathogens: a review. *Bull World Health Organ*. 1999;77(10):789–800.
45. Janjua NZ, Butt ZA, Mahmood B, Altaf A. Towards safe injection practices for prevention of hepatitis C transmission in South Asia: challenges and progress. *World J Gastroenterol*. 2016;22(25):5837–52.
46. Cepeda JA, Thomas DL, Astemborski J, Sulkowski MS, Kirk GD, Mehta SH. Increased mortality among persons with chronic hepatitis C with moderate or severe liver disease: a cohort study. *Clin Infect Dis*. 2017;65(2):235–43.
47. Jongbloed K, Pearce ME, Pooyak S, Zamar D, Thomas V, Demerais L, et al.; Cedar Project Partnership. The Cedar Project: mortality among young Indigenous people who use drugs in British Columbia. *CMAJ*. 2017;189(44):E1352–E1359. doi: 10.1503/cmaj.160778.
48. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;59(6):765–73.
49. Jafari S, Copes R, Baharlou S, Etminan M, Buxton J. Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2010;14(11):E928–E40.
50. Coppola N, De Pascalis S, Onorato L, Calo F, Sagnelli C, Sagnelli E. Hepatitis B virus and hepatitis C virus infection in healthcare workers. *World J Hepatol*. 2016;8(5):273–81.
51. Westermann C, Peters C, Lisiak B, Lamberti M, Nienhaus A. The prevalence of hepatitis C among healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2015;72(12):880–8.
52. Danta M, Brown D, Bhagani S, Pybus OG, Sabin CA, Nelson M, et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS*. 2007;21(8):983–91.

53. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2618–28.
54. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2599–607.
55. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2608–17.
56. Grebely J, Dore GJ, Zeuzem S, Aspinall RJ, Fox R, Han L, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving opioid substitution therapy: analysis of phase 3 ASTRAL trials. *Clin Infect Dis*. 2016;63(11):1479–81.
57. Wyles D, Brau N, Kottitil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for the treatment of hepatitis C virus in patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1: an open-label, phase 3 study. *Clin Infect Dis*. 2017;65(1):6–12.
58. Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(10):1062–8.
59. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1–6 without cirrhosis. *J Hepatol*. 1990;11(2):263–71.
60. Rockstroh KL, Lacombe K, Viani R, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer AL, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients co-infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus-1: The EXPEDITION-2 Study. 9th International AIDS Society Conference on HIV Science; Paris: IAS; 2017.
61. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2, 4, 5, or 6 infection without cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(3):417–26.
62. Gane E, Poordad F, Wang S, Asatryan A, Kwo PY, Lalezari J, et al. High efficacy of ABT-493 and ABT-530 treatment in patients with HCV genotype 1 or 3 infection and compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016;151(4):651–9.

63. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Brau N, Brown A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med*. 2017;377(15):1448–55.
64. Poordad F, Felizarta F, Asatryan A, Sulkowski MS, Reindollar RW, Landis CS, et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. *Hepatology*. 2017;66(2):389–97.
65. Antonini TM, Coilly A, Rossignol E, Fougerou-Leurent C, Dumortier J, Leroy V, et al.; ANRS C023 CUPILT study group. Sofosbuvir-based regimens in HIV/HCV coinfecting patients after liver transplantation: results from the ANRS C023 CUPILT study. *Transplantation*. 2018;102(1):119–26.
66. Lionetti R, Calvaruso V, Piccolo P, Mancusi RL, Mazzarelli C, Faggioli S, et al. Sofosbuvir plus daclatasvir with or without ribavirin is safe and effective for post-transplant hepatitis C recurrence and severe fibrosis and cirrhosis: a prospective study. *Clin Transplant*. 2018;32(2).
67. Rockstroh JK, Ingiliz P, Petersen J, Peck-Radosavljevic M, Welzel TM, Van der Valk M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, in real-world patients with HIV-HCV coinfection and advanced liver disease. *Antivir Ther*. 2017;22(3):225–36.
68. Lacombe K, Fontaine H, Dhiver C, Metivier S, Rosenthal E, Antonini T, et al. Real-world efficacy of daclatasvir and sofosbuvir, with and without ribavirin, in HIV/HCV coinfecting patients with advanced liver disease in a French early access cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;75(1):97–107.
69. Sann K, et al. Real-world effectiveness and safety of daclatasvir/sofosbuvir with or without ribavirin among genotype 5 and 6 hepatitis C virus patients. American Association for the Study of Liver Diseases The Liver Meeting; Washington, DC. *Hepatology*; 2017 [Abstract LB-16] (<http://liverlearning.aasld.org/aasld/2017/thelivermeeting/201650/kimchamroen.sann.real-world.effectiveness.and.safety.of.daclatasvir.html>, accessed 18 July 2018).
70. WHO Handbook for Guideline Development. Geneva: WHO; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441_eng.pdf, accessed 17 July 2018).
71. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al.; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924–6.

72. WHO Handbook for guideline development, second edition. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22083en/s22083en.pdf>, accessed 1 November 2018).
73. Monitoring and evaluation for viral hepatitis B and C: recommended indicators and framework, Technical report. Geneva: World Health Organization; 2016 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204790/1/9789241510288_eng.pdf, accessed 13 April 2018).
74. Cacoub P, Desbois AC, Comarmond C, Saadoun D. Impact of sustained virological response on the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Gut*. 2018 Apr 27. pii: gutjnl-2018-316234. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316234. [Epub ahead of print].
75. Cipriano LE, Goldhaber-Fiebert JD. Population health and cost-effectiveness implications of a 'treat all' recommendation for HCV: a review of the model-based evidence. *MDM Policy & Practice*. 2018:1–27.
76. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2017;166(9):637–48.
77. Bang CS, Song IH. Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):46.
78. Kobayashi M, Suzuki F, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, et al. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. *J Med Virol*. 2017;89(3):476–83.
79. Younossi ZM, Stepanova M, Schwarz KB, Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta R, et al. Quality of life in adolescents with hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin. *J Viral Hepat*. 2018;25(4):354–62. doi: 10.1111/jvh.12830.
80. Younossi ZM, Stepanova M, Balistreri W, Schwarz K, Murray KF, Rosenthal P, et al. Health-related quality of life in adolescent patients with hepatitis C genotype 1 treated with sofosbuvir and ledipasvir. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(1):112–6.
81. Guido M, Bortolotti F, Leandro G, Jara P, Hierro L, Larrauri J, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time? *Am J Gastroenterol*. 2003;98(3):660–3.
82. Thorne C, Indolfi G, Turkova A, Giaquinto C, Nastouli E. Treating hepatitis C virus in children: time for a new paradigm. *J Virus Erad*. 2015;1(3): 203–5.

83. Bortolotti F, Verucchi G, Camma C, Cabibbo G, Zancan L, Indolfi G, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology*. 2008;134(7):1900–7.
84. Gordon SC, Pockros PJ, Terrault NA, Hoop RS, Buikema A, Nerenz D, et al. Impact of disease severity on healthcare costs in patients with chronic hepatitis C (CHC) virus infection. *Hepatology*. 2012;56(5):1651–60.
85. McAdam-Marx C, McGarry LJ, Hane CA, Biskupiak J, Deniz B, Brixner DI. All-cause and incremental per patient per year cost associated with chronic hepatitis C virus and associated liver complications in the United States: a managed care perspective. *J Manag Care Pharm*. 2011;17(7):531–46.
86. Cachay ER, Hill L, Wyles D, Colwell B, Ballard C, Torriani F, et al. The hepatitis C cascade of care among HIV infected patients: a call to address ongoing barriers to care. *PLoS One*. 2014;9(7):e102883.
87. Rosen S, Fox MP. Retention in HIV care between testing and treatment in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med*. 2011;8(7):e1001056.
88. Kattakuzhy S, Gross C, Emmanuel B, Teferi G, Jenkins V, Silk R, et al. Expansion of treatment for hepatitis C virus infection by task shifting to community-based nonspecialist providers: a nonrandomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2017;167(5):311–8.
89. Yoo ER, Perumpail RB, Cholankeril G, Jayasekera CR, Ahmed A. Expanding treatment access for chronic hepatitis C with task-shifting in the era of direct-acting antivirals. *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5(2):130–3.
90. Yoo ER, Perumpail RB, Cholankeril G, Jayasekera CR, Ahmed A. The role of e-health in optimizing task-shifting in the delivery of antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Telemed J E Health*. 2017;23(10):870–3.
91. Bemelmans M, van den Akker T, Ford N, Philips M, Zachariah R, Harries A, et al. Providing universal access to antiretroviral therapy in Thyolo, Malawi through task shifting and decentralization of HIV/AIDS care. *Trop Med Int Health*. 2010;15(12):1413–20.
92. Ford N, Ball A, Baggaley R, Vitoria M, Low-Beer D, Penazzato M, et al. The WHO public health approach to HIV treatment and care: looking back and looking ahead. *Lancet Infect Dis*. 2017;18(3):e76–e86.
93. Bedelu M, Ford N, Hilderbrand K, Reuter H. Implementing antiretroviral therapy in rural communities: the Lusikisiki model of decentralized HIV/AIDS care. *J Infect Dis*. 2007;196(Suppl 3):S464–8.

94. The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products. Geneva: World Health Organization; 2002 (<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf>, accessed 21 March 2018).
95. Pockros PJ. Black box warning for possible HBV reactivation during DAA therapy for chronic HCV infection. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017;13(9):536–40.
96. Serper M, Forde KA, Kaplan DE. Rare clinically significant hepatic events and hepatitis B reactivation occur more frequently following rather than during direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C: data from a national US cohort. *J Viral Hepat*. 2018;25(2):187–97.
97. Fraenkel L, Lim J, Garcia-Tsao G, Reyna V, Monto A. Examining hepatitis C virus treatment preference heterogeneity using segmentation analysis: treat now or defer? *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(3):252–7.
98. Matza L, Sapra S, Dillon J, Kalsekar A, Davies E, Devine M, et al. Health state utilities associated with attributes of treatments for hepatitis C. *Eur J Health Econ*. 2015;16(9):1005–18.
99. Kauf TL, Mohamed AF, Hauber AB, Fetzer D, Ahmad A. Patients' willingness to accept the risks and benefits of new treatments for chronic hepatitis C virus infection. *Patient*. 2012;5(4):265–78.
100. Brett Hauber A, Mohamed AF, Beam C, Medjedovic J, Mauskopf J. Patient preferences and assessment of likely adherence to hepatitis C virus treatment. *J Viral Hepat*. 2011;18(9):619–27.
101. Elsharkawy A, El-Raziky M, El-Akel W, El-Saeed K, Eletreby R, Hassany M, et al. Planning and prioritizing direct-acting antivirals treatment for HCV patients in countries with limited resources: lessons from the Egyptian experience. *J Hepatol*. 2017. pii: S0168-8278(17)32478-9. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.034.
102. Aggarwal R, Chen Q, Goel A, Seguy N, Pendse R, Ayer T, et al. Cost-effectiveness of hepatitis C treatment using generic direct-acting antivirals available in India. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176503.
103. Elsisy GH, Aburawash A, Waked E. Cost-effectiveness analysis of new HCV treatments in Egyptian cirrhotic and non-cirrhotic patients: a societal perspective. *Value Health Reg Issues*. 2017;13:7–15.
104. Treat All: policy adoption and implementation status in countries. Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259532/1/WHO-HIV-2017.58-eng.pdf>, accessed 5 February 2018).

105. Hellard M, Pedrana A, Scott N. Targeted direct-acting antiviral treatment for chronic hepatitis C: a financial reality or an obstacle to elimination? *J Hepatol.* 2017;66(2):270–2.
106. Seidman G, Atun R. Does task shifting yield cost savings and improve efficiency for health systems? A systematic review of evidence from low-income and middle-income countries. *Hum Resour Health.* 2017;15(1):29.
107. Atun R, Silva S, Knaul FM. Innovative financing instruments for global health 2002–15: a systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2017;5(7):e720–e6.
108. Asselah T, Bourgeois S, Pianko S, Zeuzem S, Sulkowski M, Foster GR, et al. Sofosbuvir/velpatasvir in patients with hepatitis C virus genotypes 1–6 and compensated cirrhosis or advanced fibrosis. *Liver Int.* 2018;38(3):443–50.
109. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, et al. NASPGHAN practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(6):838–55.
110. Druyts E, Thorlund K, Wu P, Kanters S, Yaya S, Cooper CL, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2013;56(7):961–7.
111. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauff A, Kullmer U, Gerner P, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2005;41(5):1013–8.
112. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, Bortolotti F, Zancan L, Jara P, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol.* 2010;52(4):501–7.
113. Jara P, Hierro L, de la Vega A, Diaz C, Camarena C, Frauca E, et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(2):142–8.
114. Sokal EM, Bourgeois A, Stephenne X, Silveira T, Porta G, Gardovska D, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol.* 2010;52(6):827–31.

115. Baker RD, Dee D, Baker SS. Response to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in children with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(1):111–4.
116. Tajiri H, Inui A, Kiyohara Y, Suzuki M, Kagimoto S, Etani Y, et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese pediatric and young adult patients: a survey of the Japan Society of Pediatric Hepatology. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(11):1256–60.
117. Indolfi G, Nebbia G, Cananzi M, Maccabruni A, Zaramella M, D'Antiga L, et al. Kinetic of virologic response to pegylated interferon and ribavirin in children with chronic hepatitis C predicts the effect of treatment. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(12):1300–3.
118. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin CH, Kersey K, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12–17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology*. 2017;66(2):371–8.
119. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Balistreri WF, Chuan-Hao L, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12 to 17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology*. 2017;66(4):1102–10.
120. Garrison K, Mathias A, Kersey K, Kanwar B, Ni L, Jain A, et al. Pharmacokinetics of once-daily sofosbuvir and ledipasvir/sofosbuvir in CV-infected pediatrics aged 6 to <12 years old. American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, 2016. [P. abstract 878] (<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.28798>, accessed 18 July 2018).
121. Murray KF, Balistreri W, Bansal S, Whitworth S, Evans H, Gonzalez-Peralta RP, et al. Ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin for 12 or 24 weeks is safe and effective in children 6–11 years old with chronic hepatitis C infection. *J Hepatol*. 2017;66(1, Suppl):S57–S58.
122. Younossi ZM, Stepanova M, Wirth S, Schwartz KB, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta R, et al. Health-related quality of life in children with hepatitis C viral (HCV) infection treated with sofosbuvir and ribavirin. *J Hepatol*. 2017;66(1):S714–S715.
123. Haber B, Alonso E, Pedreira A, Rodriguez-Baez N, Ciocca M, Lacaille F, et al. Long-term follow-up of children treated with peginterferon and ribavirin for hepatitis C virus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):89–94.

124. Molleston JP, Mellman W, Narkewicz MR, Balistreri WF, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, et al. Autoantibodies and autoimmune disease during treatment of children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(3):304–10.
125. Narkewicz MR, Rosenthal P, Schwarz KB, Drack A, Margolis T, Repka MX. Ophthalmologic complications in children with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(2):183–6.
126. Zheng Y, Wang Z, Xie Z, Dai R, Zhou Z. Fulminant type 1 diabetes caused by peginterferon alpha-2a therapy in hepatitis C. *J Diabetes.* 2018;10(5):419–20.
127. Walzer N1, Flamm SL. Pegylated IFN- and ribavirin: emerging data in the treatment of special populations. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2009; 2:67–76.
128. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Jahnel J, Debray D, Hadzic N, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children: a position paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):505–15.
129. Badizadegan K, Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP, Perez-Atayde AR. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatology (Baltimore, Md).* 1998;28(5):1416–23.
130. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Женева: ВОЗ; 2016 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/ru/>, по состоянию на 1 ноября 2018 г.).
131. AASLD/IDSA. HCV Guidance: Recommendations for testing, managing and treating hepatitis C. AASLD/IDSA; December 2017 (<https://www.hcvguidelines.org>, accessed 18 July 2018).
132. Martin NK, Hickman M, Miners A, Hutchinson SJ, Taylor A, Vickerman P. Cost-effectiveness of HCV case-finding for people who inject drugs via dried blood spot testing in specialist addiction services and prisons. *BMJ Open.* 2013;3(8):e003153.
133. Kirk GD, Mehta SH, Astemborski J, Galai N, Washington J, Higgins Y, et al. HIV, age, and the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;158(9):658–66.
134. Zhang F, Zhu H, Wu Y, Dou Z, Zhang Y, Kleinman N, et al. HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus co-infection in patients in the China National Free Antiretroviral Treatment Program, 2010–12: a retrospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(11):1065–72.

135. Lo Re V, 3rd, Wang L, Devine S, Baser O, Olufade T. Hepatic decompensation in patients with HIV/hepatitis B virus (HBV)/hepatitis C virus (HCV) triple infection versus HIV/HCV coinfection and the effect of anti-HBV nucleos(t)ide therapy. *Clin Infect Dis*. 2014;59(7):1027–31.
136. Klein MB, Althoff KN, Jing Y, Lau B, Kitahata M, Lo Re V, 3rd, et al. Risk of end-stage liver disease in HIV-viral hepatitis coinfecting persons in North America from the early to modern antiretroviral therapy eras. *Clin Infect Dis*. 2016;63(9):1160–7.
137. Sikavi C, Chen PH, Lee AD, Saab EG, Choi G, Saab S. Hepatitis C and human immunodeficiency virus co-infection in the era of direct-acting antiviral agents: no longer a difficult to treat population. *Hepatology*. 2018;67(3):847–57.
138. Jamma S, Hussain G, Lau DT. Current concepts of HBV/HCV coinfection: coexistence, but not necessarily in harmony. *Curr Hepat Rep*. 2010;9(4):260–9.
139. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 1998;75(3):347–54.
140. Pol S, Haour G, Fontaine H, Dorival C, Petrov-Sanchez V, Bourliere M, et al. The negative impact of HBV/HCV coinfection on cirrhosis and its consequences. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(11–12):1054–60.
141. EASL Recommendations on the Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver (EASL); 2016 (<http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf>, accessed 18 July 2018).
142. Serper M, Forde KA, Kaplan DE. Rare clinically significant hepatic events and hepatitis B reactivation occur more frequently following rather than during direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C: data from a national US cohort. *J Viral Hepat*. 2018;25(2):187–97.
143. Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA, Backus LI. Evaluation of hepatitis B reactivation among 62,920 veterans treated with oral hepatitis C antivirals. *Hepatology*. 2017;66(1):27–36.
144. Sulkowski MS, Chuang WL, Kao JH, Yang JC, Gao B, Brainard DM, et al. No evidence of reactivation of hepatitis B virus among patients treated with ledipasvir-sofosbuvir for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2016;63(9):1202–4.
145. Lim JK, Tate JP, Fultz SL, Goulet JL, Conigliaro J, Bryant KJ, et al. Relationship between alcohol use categories and noninvasive markers of advanced hepatic fibrosis in HIV-infected, chronic hepatitis C virus-infected, and uninfected patients. *Clin Infect Dis*. 2014;58(10):1449–58.

146. Marine-Barjoan E, Saint-Paul MC, Pradier C, Chaillou S, Anty R, Michiels JF, et al. Impact of antiretroviral treatment on progression of hepatic fibrosis in HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS*. 2004;18(16):2163–70.
147. Jacobson IM, Lim JK, Fried MW. American Gastroenterological Association Institute Clinical Practice Update-Expert Review: Care of patients who have achieved a sustained virologic response after antiviral therapy for chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1578–87.
148. Claassens MM, van Schalkwyk C, Floyd S, Ayles H, Beyers N. Symptom screening rules to identify active pulmonary tuberculosis: findings from the Zambian South African Tuberculosis and HIV/AIDS Reduction [ZAMSTAR] trial prevalence surveys. *PLoS One*. 2017;12(3):e0172881.
149. EMA. Harvoni summary of product characteristics. London: EMA; 2017.
150. EMA. Maviret summary of product characteristics. London: EMA; 2017.
151. FDA. Sovaldi prescribing information. Silver Spring (MD), USA: FDA; 2017.
152. Chang TE, Huang YS, Chang CH, Perng CL, Huang YH, Hou MC. The susceptibility of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis. *J Chin Med Assoc*. 2018;81(2):111–18.
153. FDA. Vosevi prescribing information. Silver Spring (MD), USA: FDA; 2017.
154. EMA. Vosevi summary of product characteristics. London: EMA; 2017.
155. Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2134–46.
156. Manual for the development and assessment of national viral hepatitis plans: a provisional document. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://www.who.int/hepatitis/publications/manual-hep-plan/en/>, accessed 7 September 2018).
157. Govindasamy D, Ford N, Kranzer K. Risk factors, barriers and facilitators for linkage to antiretroviral therapy care: a systematic review. *AIDS*. 2012;26(16):2059–67.
158. Сводное руководство по услугам тестирования на ВИЧ. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2016 (<http://www.euro.who.int/ru/publications/abstracts/consolidated-guidelines-on-hiv-testing-services-2015>, по состоянию на 1 ноября 2018 г.).

159. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):797–808.
160. Peeling RW, Boeras DI, Marinucci F, Easterbrook P. The future of viral hepatitis testing: innovations in testing technologies and approaches. *BMC Infect Dis.* 2017;17(Suppl 1):699.
161. Considerations for adoption and use of multidisease testing devices in integrated laboratory networks. Geneva: WHO; 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255693/1/WHO-HTM-TB-2017.06-eng.pdf>, accessed 18 July 2018).
162. Kredo T, Ford N, Adeniyi FB, Garner P. Decentralising HIV treatment in lower- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD009987.
163. Suthar AB, Rutherford GW, Horvath T, Doherty MC, Negussie EK. Improving antiretroviral therapy scale-up and effectiveness through service integration and decentralization. *AIDS.* 2014;28 (Suppl 2):S175–S185.
164. Ishizaki A, Bouscaillou J, Luhmann N, Liu S, Chua R, Walsh N, et al. Survey of programmatic experiences and challenges in delivery of hepatitis B and C testing in low- and middle-income countries. *BMC Infect Dis.* 2017;17(Suppl 1):696.
165. Ford N, Wiktor S, Kaplan K, Andrieux-Meyer I, Hill A, Radhakrishnan P, et al. Ten priorities for expanding access to HCV treatment for people who inject drugs in low- and middle-income countries. *Int J Drug Policy.* 2015;26(11):1088–93.
166. Iwu EN, Holzemer WL. Task shifting of HIV management from doctors to nurses in Africa: clinical outcomes and evidence on nurse self-efficacy and job satisfaction. *AIDS Care.* 2014;26(1):42–52.
167. Сводное руководство по ВИЧ-инфекции в ключевых группах населения: профилактика, диагностика, лечение и уход. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/ru/>, по состоянию на 1 ноября 2018 г.).
168. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Grebely J, Vickerman P, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Health.* 2017;5(12):e1192–e1207. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30375-3.
169. Larney S, Peacock A, Mathers BM, Hickman M, Degenhardt L. A systematic review of injecting-related injury and disease among people who inject drugs. *Drug Alcohol Depend.* 2017;171:39–49.

170. World Drug Report, 2016. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime; 2016.
171. Mathers BM, Degenhardt L, Bucello C, Lemon J, Wiessing L, Hickman M. Mortality among people who inject drugs: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2013;91(2):102–23.
172. Grebely J, Dore GJ. Can hepatitis C virus infection be eradicated in people who inject drugs? *Antiviral Res.* 2014;104:62–72.
173. Grebely J, Dore GJ, Morin S, Rockstroh JK, Klein MB. Elimination of HCV as a public health concern among people who inject drugs by 2030 – what will it take to get there? *J Int AIDS Soc.* 2017;20(1):22146.
174. Islam N, Krajden M, Shoveller J, Gustafson P, Gilbert M, Buxton JA, et al. Incidence, risk factors, and prevention of hepatitis C reinfection: a population-based cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(3):200–10.
175. Van Den Berg C, Smit C, Van Brussel G, Coutinho R, Prins M. Full participation in harm reduction programmes is associated with decreased risk for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: evidence from the Amsterdam Cohort Studies among drug users. *Addiction.* 2007;102(9):1454–62.
176. Platt L, Minozzi S, Reed J, Vickerman P, Hagan H, French C, et al. Needle and syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing HCV transmission among people who inject drugs: findings from a Cochrane Review and meta-analysis. *Addiction.* 2018;113(3):545–63.
177. Karki P, Shrestha R, Huedo-Medina TB, Copenhaver M. The impact of methadone maintenance treatment on HIV risk behaviors among high-risk injection drug users: a systematic review. *Evid Based Med Public Health.* 2016;2. pii: e1229.
178. Walsh N, Verster A, Rodolph M, Akl EA. WHO guidance on the prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. *Int J Drug Policy.* 2014;25(3):363–71. doi: 10.1016/j.drugpo.2014.01.009.
179. Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. *J Hepatol.* 2011;54(6):1137–44.
180. Bajis S, Dore GJ, Hajarizadeh B, Cunningham EB, Maher L, Grebely J. Interventions to enhance testing, linkage to care and treatment uptake for hepatitis C virus infection among people who inject drugs: a systematic review. *Int J Drug Policy.* 2017;47:34–46.

181. Руководство ВОЗ по тестированию на гепатиты В и С. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018 (<http://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/ru/>, по состоянию на 1 ноября 2018 г.).
182. Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. Geneva: WHO; 2012 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hepatitis/en/>, accessed 18 July 2018).
183. Kikvidze T, Luhmann N, Avril E, Butsashvili M, Labartkava K, Etienne A, et al. Harm reduction-based and peer-supported hepatitis C treatment for people who inject drugs in Georgia. *Int J Drug Policy*. 2017;52:16–9.
184. The WHO ASSIST package. Geneva WHO; 2010 (http://www.who.int/substance_abuse/publications/media_assist/en/, accessed 18 July 2018).
185. Boglione L, Mornese Pinna S, De Nicolo A, Cusato J, Cariti G, Di Perri G, et al. Treatment with direct-acting antiviral agents of hepatitis C virus infection in injecting drug users: a prospective study. *J Viral Hepat*. 2017;24(10):850–7.
186. Deterding K, Buggisch P, Klinker H, Simon K-G, Böker KHW, Schott E, et al. Safety and efficacy of IFN-Free antiviral therapies in advanced HCV-associated liver cirrhosis: results from the german hepatitis C-Registry (DHC-R). *J Hepatol*. 2016;64(2):S787.
187. Dore GJ, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, Shibolet O, et al. Elbasvir-grazoprevir to treat hepatitis C virus infection in persons receiving opioid agonist therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(9):625–34.
188. Lalezari J, Sullivan JG, Varunok P, Galen E, Kowdley KV, Rustgi V, et al. Ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir plus ribavirin in HCV genotype 1-infected patients on methadone or buprenorphine. *J Hepatol*. 2015;63(2):364–9.
189. Grebely J DO, Conway B, Cunningham E, Bruggmann P, Hajarizadeh B, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir in people with chronic hepatitis C virus infection and recent injecting drug use: the SIMPLIFY study. *J Hepatol*. 2017;66(1):S513.
190. Scherz N BN, Bruggmann P. Direct-acting antivirals for hepatitis C in patient in opioid substitution treatment and heroin assisted treatment: real-life data. *J Hepatol*. 2017;66(1 Suppl):S726.
191. Dolan K, Wirtz AL, Moazen B, Ndeffo-Mbah M, Galvani A, Kinner SA, et al. Global burden of HIV, viral hepatitis, and tuberculosis in prisoners and detainees. *Lancet*. 2016;388(10049):1089–102.
192. Larney S, Kopinski H, Beckwith CG, Zaller ND, Jarlais DD, Hagan H, et al. Incidence and prevalence of hepatitis C in prisons and other closed settings: results of a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2013;58(4):1215–24.

193. Hellard ME, Hocking JS, Crofts N. The prevalence and the risk behaviours associated with the transmission of hepatitis C virus in Australian correctional facilities. *Epidemiol Infect.* 2004;132(3):409–15.
194. Harm Reduction International. The global state of harm reduction 2016. London: Harm Reduction International; 2016 (https://www.hri.global/files/2016/11/14/GSHR2016_14nov.pdf, accessed 18 July 2018).
195. ССГА-2016. Итоговый документ Специальной сессии Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций, посвященной мировой проблеме наркотиков. Нью-Йорк: Организация Объединенных Наций; 2016 (<https://undocs.org/ru/A/RES/S-30/1>, по состоянию на 1 ноября 2018 г.).
196. Lloyd AR, Clegg J, Lange J, Stevenson A, Post JJ, Lloyd D, et al. Safety and effectiveness of a nurse-led outreach program for assessment and treatment of chronic hepatitis C in the custodial setting. *Clin Infect Dis.* 2013;56(8):1078–84.
197. Haley DF, Golin CE, Farel CE, Wohl DA, Scheyett AM, Garrett JJ, et al. Multilevel challenges to engagement in HIV care after prison release: a theory-informed qualitative study comparing prisoners' perspectives before and after community reentry. *BMC Public Health.* 2014;14:1253.
198. Hawks L, Norton BL, Cunningham CO, Fox AD. The hepatitis C virus treatment cascade at an urban postincarceration transitions clinic. *J Viral Hepat.* 2016;23(6):473–8.
199. Farahmand P, Modesto-Lowe V, Chaplin MM. Prescribing opioid replacement therapy in U.S. correctional settings. *J Am Acad Psychiatry Law.* 2017;45(4):472–7.
200. Hochstatter KR, Stockman LJ, Holzmacher R, Greer J, Seal DW, Taylor QA, et al. The continuum of hepatitis C care for criminal justice involved adults in the DAA era: a retrospective cohort study demonstrating limited treatment uptake and inconsistent linkage to community-based care. *Health Justice.* 2017;5(1):10.
201. Razavi-Shearer D. Estimating the HBV and HCV burden of disease for Indigenous Peoples and Nations. World Indigenous Peoples' Conference on Viral Hepatitis, Anchorage, Alaska, 8–9 August, 2017.
202. Graham S, Harrod ME, Iversen J, Simone Hocking J. Prevalence of hepatitis C among Australian Aboriginal and Torres Strait Islander people: a systematic review and meta-analysis. *Hepat Mon.* 2016;16(7):e38640.
203. Uhanova J, Tate RB, Tataryn DJ, Minuk GY. The epidemiology of hepatitis C in a Canadian Indigenous population. *Can J Gastroenterol.* 2013;27(6):336–40.

204. Декларация Организации Объединенных Наций о правах коренных народов. Генеральная Ассамблея ООН. Нью-Йорк: Организация Объединенных Наций; 2007 (http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/indigenous_rights.shtml, по состоянию на 1 ноября 2018 г.).
205. Vandelli C, Renzo F, Romano L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(5):855–9.
206. Marincovich B, Castilla J, del Romero J, Garcia S, Hernando V, Raposo M, et al. Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples. *Sex Transm Infect*. 2003;79(2):160–2.
207. Hisada M, O'Brien TR, Rosenberg PS, Goedert JJ. Virus load and risk of heterosexual transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus by men with hemophilia. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Infect Dis*. 2000;181(4):1475–8.
208. Riestra S, Fernandez E, Rodriguez M, Rodrigo L. Hepatitis C virus infection in heterosexual partners of HCV carriers. *J Hepatol*. 1995;22(4):509–10.
209. Gambotti L, Batisse D, Colin-de-Verdiere N, Delaroque-Astagneau E, Desenclos JC, Dominguez S, et al. Acute hepatitis C infection in HIV positive men who have sex with men in Paris, France, 2001–2004. *Euro Surveill*. 2005;10(5):115–7.
210. Browne R, Asboe D, Gilleece Y, Atkins M, Mandalia S, Gazzard B, et al. Increased numbers of acute hepatitis C infections in HIV positive homosexual men; is sexual transmission feeding the increase? *Sex Transm Infect*. 2004;80(4):326–7.
211. Terrault NA. Sex and hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(4):825–6.
212. Hagan H, Jordan AE, Neurer J, Cleland CM. Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men. *AIDS*. 2015;29(17):2335–45.
213. Vanhommerig JW, Lambers FA, Schinkel J, Geskus RB, Arends JE, van de Laar TJ, et al. Risk factors for sexual transmission of hepatitis C virus among human immunodeficiency virus-infected men who have sex with men: a case-control study. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(3):ofv115.
214. Hoornenborg E, Achterbergh RCA, Schim Van Der Loeff MF, Davidovich U, Hogewoning A, Vries HJC, et al. Men who have sex with men starting pre-exposure prophylaxis (PrEP) are at risk of HCV infection: evidence from the Amsterdam PrEP study. *AIDS*. 2017;31(11):1603–10.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. ДЕКЛАРАЦИИ ИНТЕРЕСОВ: ГРУППА ПО РАЗРАБОТКЕ РУКОВОДСТВА	81
Приложение 2. ДЕКЛАРАЦИИ ИНТЕРЕСОВ: ГРУППА ВНЕШНЕГО РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ	84

Приложение 1. ДЕКЛАРАЦИИ ИНТЕРЕСОВ: ГРУППА ПО РАЗРАБОТКЕ РУКОВОДСТВА

ФИО, место работы	Страна и регион ВОЗ	Работа по найму/консультирование	Научно-исследовательская поддержка/поддержка на безвозмездной основе	Инвестиционные интересы	Права интеллектуальной собственности	Конфликты и план управления
Saeed Sadiq Hamid (председатель) Университет Ага Хана, Карачи	Пакистан Регион Восточного Средиземноморья	0	0	0	0	Полноправное участие
Karla Thornton (сопредседатель) Университет шт. Нью-Мексико	Регион стран Америки	0	0	0	0	Полноправное участие
Rakesh Aggarwal Институт последипломного образования по медицинским наукам им. Санджая Ганди, Лакхнау	Индия Регион Юго-Восточной Азии	0	0	0	0	Полноправное участие
Evaldo Stanislaw Affonso Araujo Клиника инфекционных болезней Университета Сан-Паулу	Бразилия Регион стран Америки	Получен грант в сумме 4000 долл. США от компаний Abbvie и MSD для оплаты регистрационного взноса и проезда на конференцию	0	0	0	Несущественный финансовый интерес. Полноправное участие
Антон Басенко Альянс общественного здравоохранения, Киев	Украина Европейский регион	0	0	0	0	Полноправное участие
Roger Chou (ответственный за методику) Университет здравоохранения и науки шт. Орегон, Портленд	США Регион стран Америки	0	0	0	0	Полноправное участие
Davaadorj Duger Национальный университет медицинских наук, Улан-Батор	Монголия Регион Западной части Тихого океана	0	0	0	0	Полноправное участие

Manal El-Sayed Университет Аин Шамс	Египет Регион Восточного Средиземноморья	Оплата поездок фирмами Abbvie, MSD, Roche и Gilead	0	0	0	Несущественный финансовый интерес. Полноправное участие
Charles Gore Всемирный альянс по борьбе с гепатитом	Соединенное Королевство Европейский регион	Работает в штате Фонда по гепатиту С, президент Всемирного альянса по борьбе с гепатитом, который получает гранты и другую поддержку от компаний BMS, Boehringer Ingelheim, Janssen, Roche, Roche diagnostics, Merck, GSK, Gilead, AbbVie, Abbott	Все финансирование организации осуществляется этими фирмами, свыше 1 млн долл. США	0	0	Значительный финансовый интерес. Участие ограничено. Исключен из процесса обсуждений, голосования и формулирования лечебных рекомендаций
Azumi Ishizaki Университет Каназава, Ханой	Вьетнам Регион Западной части Тихого океана	0	0	0	0	Полноправное участие
Olufunmilayo Lesi Университет Лагоса	Нигерия Африканский регион	0	0	0	0	Полноправное участие
Niklas Luhman Советник по вопросам снижения вреда, гепатита С и ВИЧ/СПИДа, Врачи мира	Франция Европейский регион	0	0	0	0	Полноправное участие
Constance Mukabatsinda Клиническая больница Университета Кигали	Руанда Африканский регион	0	0	0	0	Полноправное участие
Francesco Negro Клиника Женевского университета	Швейцария Европейский регион	Гонорары в сумме 8525 швейцарских франков за консультационные услуги и участие в консультативном совете, полученные от компаний Janssen-Cilag, Gilead, MSD, BMS и AbbVie. Оплата транспортных расходов для участия в конференции, от компании Gilead	Грант от компании Gilead в размере 199 000 швейцарских франков	0	0	Значительный финансовый интерес. Участие ограничено. Исключен из процесса обсуждений, голосования и формулирования лечебных рекомендаций
David Nelson Университет Флориды	США Регион стран Америки	0	0	0	0	Полноправное участие

Ponsiano Osama Университет Макерере, Кампала	Уганда Африканский регион	0	0	0	0	Полноправное участие
Jurgen Rockstroh Боннский университет	Германия Европейский регион	Консультационные услуги и участие в консультативном совете для компаний Janssen-Cilag, Gilead, MSD, BMS и AbbVie. Оплата транспортных расходов для участия в конференции, грант от компании Gilead в сумме 12 000 долл. США	Грант на проведение научных исследований иммунологических аспектов острой ВГС-инфекции от компании NEAT, 43 000 долл. США; грант на проведение когортного исследования пациентов с острой ВГС-инфекцией от NEAT-ID, 60 000 долл. США	0	0	Значительный финансовый интерес. Участие ограничено. Исключен из процесса обсуждений, голосования и формулирования лечебных рекомендаций
Regina Tiolina Sidjabat Министерство здравоохранения Республики Индонезия	Индонезия Регион Юго- Восточной Азии	0	0	0	0	Полноправное участие
Khwairakram Giten Singh TreatAsia	Таиланд Регион Юго- Восточной Азии	0	0	0	0	Полноправное участие
Tracy Swan Проект по гепатиту/ВИЧ, Treatment Action Group	США Регион стран Америки	0	0	0	0	Полноправное участие
Alexander Thompson Госпиталь Св. Винсента, Мельбурн	Австралия Регион Западной части Тихого океана	Гонорары в сумме 16 000 долл. США за консультационные услуги и участие в консультативном совете, полученные от компаний Gilead, Merck, BMS и AbbVie	Грант на проведение научных исследований в размере 4,5 млн долл. США от компании Gilead; Грант на проведение научных исследований в размере 580 000 долл. США от компании Abbvie			Значительный финансовый интерес. Участие ограничено. Исключен из процесса обсуждений, голосования и формулирования лечебных рекомендаций
Emma Thomson Университет Глазго	Соединенное Королевство Европейский регион	0	0	0	0	Полноправное участие
Lai Wei Центр наук о здоровье Пекинского университета	Китай Регион Западной части Тихого океана	0	0	0	0	Полноправное участие
Stefan Wiktor Университет шт. Вашингтон, Сиэтл	США Регион стран Америки	0	0	0	0	Полноправное участие

Приложение 2. ДЕКЛАРАЦИИ ИНТЕРЕСОВ: ГРУППА ВНЕШНЕГО РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ

ФИО, место работы	Страна и регион ВОЗ	Работа по найму/ консультирование	Научно-исследовательская поддержка/ поддержка на безвозмездной основе	Инвестиционные интересы	Права интеллектуальной собственности	Конфликты / план управления
Francisco Averhoff Центры по контролю и профилактике заболеваний	США Регион стран Америки	0	0	0	0	Конфликты отсутствуют
Graham Cooke Империял Колледж, Лондон	Соединенное Королевство Европейский регион	0	0	0	0	Конфликты отсутствуют
Benjamin Cowie Сотрудничающий центр ВОЗ по вирусному гепатиту, Королевский госпиталь Мельбурна	Австралия Регион Западной части Тихого океана	0	0	0	0	Конфликты отсутствуют
Sharon Hutchinson Каледонский университет Глазго	Соединенное Королевство Европейский регион	0	0	0	0	Конфликты отсутствуют
Maria Cassia Mendes Correa Министерство здравоохранения	Бразилия Регион стран Америки	0	0	0	0	Конфликты отсутствуют
Christian Ramers Steven Wignall (Инициатива Клинтона по обеспечению доступа к услугам здравоохранения)	США Регион стран Америки	Гонорары в сумме 85 000 долл. США за консультационные услуги и участие в консультативном совете, полученные от компаний Gilead, Merck, BMS, Janssen и AbbVie	Грант от программы Focus HCV для разработок по проблеме тестирования, в размере 164 000 долл. США	0	0	Значительный финансовый интерес. Комментарии интерпретированы с учетом конфликта интересов. Данная рецензия не привела к существенным изменениям

Trevor Stratton Канадская сеть по борьбе со СПИДом среди коренных народов	Канада Регион стран Америки	Работает по найму в Канадской сети по борьбе со СПИДом среди коренных народов, годовой оклад – 70 000 канадских долл.	0	0	0	0	Значительный финансовый интерес Комментарии интерпретированы с учетом конфликта интересов. Данная рецензия не привела к существенным изменениям
Karin Timmermans ЮНИТЭЙД	Швейцария Европейский регион	0	0	0	0	0	Конфликты отсутствуют
Takaji Wakita Институт инфекционных болезней	Япония Регион Западной части Тихого океана	0	0	0	0	0	Конфликты отсутствуют

**Всемирная организация здравоохранения
Европейское региональное бюро**

UN City, Marmorvej 51, DK-2100 Copenhagen Ø,
Denmark

Тел.: +45 45 33 70 00 Факс: +45 45 33 70 01

Эл. адрес: euwhocontact@who.int

Веб-сайт: www.euro.who.int

