

# НАСТАНОВИ З ЛІКУВАННЯ ТА ДОГЛЯДУ ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМ ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ С

ЛИПЕНЬ 2018

НАСТАНОВИ

## **Настанови з лікування та догляду хворих із хронічним вірусним гепатитом С**

Цей документ є перекладом «Настанов з лікування та догляду хворих із хронічним вірусним гепатитом С» (2018 р.), розроблених Всесвітньою організацією охорони здоров'я.

Цей переклад не є офіційним перекладом Всесвітньої організації охорони здоров'я.

Всесвітня організація охорони здоров'я не несе відповідальності за зміст і точність цього перекладу.

Оригінальне видання англійською мовою є автентичним виданням.

## ЗМІСТ

<b>ПОДЯКА</b> .....	<b>5</b>
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ</b> .....	<b>8</b>
<b>ГЛОСАРІЙ</b> .....	<b>10</b>
<b>КОРОТКИЙ ОГЛЯД</b> .....	<b>11</b>
<b>РОЗДІЛ 1. СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ ТА ЗАВДАННЯ</b> .....	<b>19</b>
1.1. Завдання.....	19
1.2. Нові розробки та обґрунтування оновлення настанов.....	19
1.3. Цільова аудиторія.....	20
1.4. Сфера застосування настанов.....	20
1.5. Пов'язані настанови.....	20
1.6. Керівні принципи.....	21
<b>РОЗДІЛ 2. ПЕРЕДУМОВИ</b> .....	<b>22</b>
2.1. Проблема елімінації ВГС.....	22
2.1.1. Природний анамнез інфекції ВГС.....	23
2.1.2. Природний анамнез коінфекції ВІЛ/ВГС.....	24
2.1.3. Шляхи передачі.....	24
2.2. Препарати прямої противірусної дії.....	25
2.2.1. Короткий огляд доступних на сьогодні пангенотипних комбінацій ПППД.....	25
2.3. Доступність препаратів прямої противірусної дії.....	26
<b>РОЗДІЛ 3. МЕТОДИ</b> .....	<b>27</b>
3.1. Процес розробки настанов ВООЗ.....	27
3.2. Формулювання рекомендацій.....	27
3.3. Розподіл обов'язків.....	27
3.4. Заяви про наявність інтересів та управління конфліктами інтересів.....	28
3.5. Розповсюдження та оновлення даних настанов.....	28
3.6. Доказова база, на якій ґрунтуються рекомендації.....	29
3.6.1. Систематичні огляди та метааналізи.....	29
3.6.2. Моделювання.....	30
3.6.3. Техніко-економічне обґрунтування.....	30
3.6.4. Аналіз економічної ефективності.....	30
3.6.5. Цінності та вподобання.....	30
<b>РОЗДІЛ 4. РЕКОМЕНДАЦІЇ</b> .....	<b>31</b>
4.1. Лікування препаратами прямої противірусної дії: коли починати лікування.....	31
4.1.1. Короткий огляд доказової бази.....	31
4.1.2. Обґрунтування рекомендацій.....	32
4.1.3. Міркування щодо впровадження.....	36
4.1.4. Прогалини у наукових дослідженнях.....	37
4.2. Лікування дорослих препаратами прямої противірусної дії: яку терапію застосовувати.....	37
4.2.1. Короткий огляд доказової бази.....	37
4.2.2. Обґрунтування рекомендацій.....	39
4.2.3. Міркування щодо впровадження.....	41
4.2.4. Прогалини у наукових дослідженнях.....	41
4.3. Лікування підлітків (12–17 років) та відстрочення лікування у дітей (<12 років).....	41
4.3.1. Передумови.....	42
4.3.2. Короткий огляд доказової бази.....	42
4.3.3. Обґрунтування рекомендацій.....	43
4.3.4. Міркування щодо впровадження.....	46
4.3.5. Прогалини у наукових дослідженнях.....	46
<b>РОЗДІЛ 5. КЛІНІЧНІ МІРКУВАННЯ</b> .....	<b>47</b>
5.1. Проведення клінічної оцінки осіб з інфекцією ВГС до початку лікування.....	47

5.1.1. Взаємодія з іншими лікарськими засобами.....	48
5.1.2. Моніторинг ознак токсичності внаслідок лікування.....	49
5.1.3. Моніторинг відповіді на лікування.....	50
5.2. Клінічні міркування щодо окремих груп пацієнтів.....	50
5.2.1. Особи з коінфекцією ВІЛ/ВГС.....	50
5.2.2. Особи з коінфекцією ВГВ/ВГС.....	51
5.2.3. Особи з цирозом печінки.....	51
5.2.4. Особи з хронічним захворюванням нирок.....	52
5.2.5. Особи з коінфекцією ТБ/ВГС.....	52
5.2.6. Повторне лікування осіб з невдачею попередньої терапії ПППД.....	52

## **РОЗДІЛ 6. СПРОЩЕНИЙ ПІДХІД ДО НАДАННЯ ПОСЛУГ З ТЕСТУВАННЯ, ДОГЛЯДУ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ІНФЕКЦІЄЮ ВГС У СИСТЕМІ ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я 54**

6.1. Національне планування елімінації ВГС.....	55
6.2. Прості стандартизовані алгоритми.....	55
6.3. Стратегії посилення переходу від тестування до догляду.....	55
6.4. Комплексне тестування, догляд і лікування.....	56
6.4.1. Забезпечення тестування на інфекцію ВГС у різних умовах.....	56
6.4.2. Інтеграція послуг з діагностики гепатиту до діагностичних платформ та лабораторій, що використовують при діагностиці інших інфекцій.....	57
6.4.3. Комплексне надання послуг із догляду, профілактики та лікування.....	57
6.5. Децентралізовані послуги.....	57
6.5.1. Розподіл обов'язків.....	58
6.5.2. Диференційований догляд і лікування ВГС.....	58
6.6. Залучення спільнот та підтримка за принципом «рівний–рівному», включаючи вирішення проблеми стигматизації та дискримінації серед загального населення.....	60
6.7. Стратегії ефективнішого управління закупівлями та постачанням лікарських засобів і діагностичних матеріалів.....	60
6.8. Системи даних для моніторингу якості та каскаду надання допомоги.....	62

## **РОЗДІЛ 7. МІРКУВАННЯ З ПОЗИЦІЙ ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я ЩОДО ОСОБЛИВИХ ГРУП НАСЕЛЕННЯ..... 63**

7.1. Люди, що вживають наркотики ін'єкційним шляхом.....	63
7.1.1. Передумови.....	63
7.1.2. Міркування щодо надання послуг.....	64
7.2. Особи у в'язницях та інших закритих закладах.....	65
7.2.1. Передумови.....	65
7.2.2. Міркування щодо надання послуг.....	65
7.3. Корінне населення.....	66
7.3.1. Передумови.....	66
7.3.2. Міркування щодо надання послуг.....	66
7.4. Чоловіки, що мають сексуальні стосунки з чоловіками.....	66
7.4.1. Передумови.....	66
7.4.2. Міркування щодо надання послуг.....	67
7.5. Секс-працівники.....	67
7.5.1. Передумови.....	67
7.5.2. Міркування щодо надання послуг.....	67

## **ЛІТЕРАТУРА..... 68**

Додаток 1. Заяви про наявність інтересів: Група з розробки настанов.....	82
Додаток 2. Заяви про наявність інтересів: Група зовнішніх експертів.....	87

## **ПОДЯКА**

До розробки даних настанов було залучено багато представників різних галузей та спеціальностей. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) висловлює подяку за витрачений час та підтримку.

### **Група з розробки настанов**

Очолювали Групу з розробки настанов Saeed Sadiq Hamid (Університет і лікарня Ага Хан, Пакистан) та Karla Thornton (Університет Нью-Мексико, США). Roger Chou (Орегонський університет здоров'я та науки, США) був методистом.

Наступні експерти працювали у Групі з розробки даних настанов: Evaldo Stanislau Affonso Araújo (лікарня das Clínicas das Clínicas Infectious Diseases Університету Сан-Паулу, Бразилія); Rakesh Aggarwal (Медичний інститут післядипломної освіти Санджая Ганді, Індія); Anton Basenko (Міжнародна мережа людей, що вживають наркотики (INPUD), Україна); Davaadorj Duger (Національний університет медичних наук, Монголія); Manal Hamdy El-Sayed (Університет Айн-Шамса, Єгипет); Charles Gore (Всесвітній альянс гепатитів, Великобританія; зараз у Патентному пулі лікарських засобів, Швейцарія); Azumi Ishizaki (Університет Каназава, Японія та Ханой, В'єтнам); Giten Khwairakram (TREAT Азія/AmFAR, Таїланд); Olufunmilayo Lesi (Університет Лагосу, Нігерія); Niklas Luhmann (Médecins du Monde, Франція); Constance Mukabatsinda (Навчальна лікарня Університету Кігалі, Руанда); Francesco Negro (Женевські університетські лікарні, Швейцарія); David R. Nelson (Університет Флориди, США); Ponsiano Osama (Університет Макерере, Уганда); Jürgen Rockstroh (Боннський університет, Німеччина); Regina Tiolina Sidjabat (Міністерство охорони здоров'я, Індонезія); Tracy Swan (незалежний консультант, США); Emma Thomson (Університет Глазго, Великобританія); Alexander Thompson (Лікарня Сент-Вінсента, Австралія); Lai Wei (Науковий центр охорони здоров'я Пекінського університету, Китай); Stefan Wiktor (Вашингтонський університет, Сіетл, США).

### **Група зовнішніх експертів-рецензентів**

Наступні експерти виступили зовнішніми спеціалістами з оцінювання проекту настанов: Francisco Averhoff (Центри контролю та профілактики захворювань, США); Graham Cooke (Імперський коледж Лондона, Великобританія); Benjamin Cowie (Центр співпраці ВООЗ із вірусного гепатиту, Королівська лікарня Мельбурна, Австралія); Sharon Hutchinson (Університет Каледоні в Глазго, Великобританія); Maria Cassia Mendes Correa (Міністерство охорони здоров'я, Бразилія); Christian Ramers (Clinton Health Access Initiative, США); Trevor Stratton (Канадська мережа корінного населення з проблеми СНІДу, Канада); Karin Timmermans (UNITAID, Швейцарія); Takaji Wakita (Національний інститут інфекційних захворювань, Японія).

### **Керівна група ВООЗ**

Marc Bulterys, Philippa Easterbrook, Nathan Ford, Judith van Holten, Yvan Hutin, Françoise Renaud (Департамент ВІЛ), Peter Beyer, Nicola Magrini (Департамент основних лікарських засобів і продуктів для здоров'я), Nick Walsh (регіональне бюро ВООЗ в американському регіоні).

## **Співробітники та консультанти ВООЗ**

У розробці даних настанов брали участь наступні співробітники та консультанти ВООЗ: Philippa Easterbrook, Tomoyuki Hayashi, Judith van Holten, Yvan Hutin (Департамент ВІЛ/Глобальна програма з гепатиту), Nathan Ford (Департамент ВІЛ), Nick Walsh (регіональне бюро ВООЗ в американському регіоні), Po-Lin Chan (регіональне бюро ВООЗ у Західній частині Тихого океану) й Antons Mozalevskis (Європейське регіональне бюро ВООЗ); Oyuntungalag Namjilsuren (комунікаційна підтримка), Lydia Kawanguzi, Laurent Poulain та Elleanie Tewelde надавали адміністративну підтримку.

### **Загальна координація та написання**

Marc Bulterys (Департамент ВІЛ/Глобальна програма з гепатитів, ВООЗ) координував загальний процес розробки настанов за підтримки Judith van Holten (консультант ВООЗ) та Yvan Hutin (Департамент ВІЛ/Глобальна програма з гепатитів, ВООЗ) під керівництвом Andrew Ball і Gottfried Hirschall (Департамент ВІЛ, ВООЗ). Tracy Swan (незалежний консультант, США) написала перший проект настанов за допомогою Philippa Easterbrook, Judith van Holten, Yvan Hutin, Niklas Luhmann, Jürgen Rockstroh, Karla Thornton та Nick Walsh. Остаточну версію відредагувала Vandana Malhotra.

### **Команди з перегляду доказових даних**

ВООЗ висловлює подяку наступним дослідникам за проведення систематичних оглядів, розробку доказових профілів і таблиць GRADE для рекомендацій.

*Систематичний огляд ефективності та безпечності лікування:* Michael Zoratti (Zoratti HEOR Consulting, Оквілл, Канада).

*Систематичний огляд позапечіткових проявів:* Patrice Casoub (відділення медицини внутрішніх органів, лікарня La Pitié-Salpêtrière, Франція), Judith van Holten (Департамент ВІЛ/Глобальна програма з гепатитів).

*Аналіз економічної ефективності:* Lauren Cipriano (Онтаріо, Канада) та Jeremy Goldhaber-Fiebert (Стенфордський університет, США).

*Моделювання впливу лікування ВГС у якості профілактики:* Peter Vickerman (Бристольський університет, Великобританія).

*Консультативна група з гепатиту С у дітей та підлітків:* Giuseppe Indolfi – керівник команди (Дитяча університетська лікарня Мейєра, Флоренція, Італія), Philippa Easterbrook, Marc Bulterys (Департамент ВІЛ/Глобальна програма з гепатитів), Po-Lin Chan (регіональне бюро ВООЗ у Західній частині Тихого океану), Mei Hwei Chang (Національний тайванський університет і дитяча лікарня, Тайбей, Тайвань), Geoffrey Dusheiko (Університетський коледж у Лондоні, Великобританія), Manal H. El-Sayed (Університет Аль-Шамса, Каїр, Єгипет), Carlo Giaquinto (Університет Падуї, Італія), Maureen Jonas (Гарвардський університет, Бостон, США), Tammy Meyers (Університет Гонконгу, Китай), Martina Penazzato (Департамент ВІЛ, ВООЗ), George Siberry (Управління Глобального координатора з питань СНІДу, Вашингтон, США), Claire Thorne (Університетський коледж у Лондоні, Великобританія), Nick Walsh (Панамериканська організація охорони здоров'я), Stephan Wirth (Університет Вітен-Хердеке, Німеччина).

### **Фінансування**

Фінансування для розробки даних настанов було надано Центрами з контролю

та профілактики захворювань США, UNITAID (Швейцарія) та Міністерством охорони здоров'я, праці та соціального забезпечення Японії.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

<b>AASLD</b>	Американська асоціація з вивчення захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Disease)
<b>APRI</b>	індекс відношення АСТ до тромбоцитів
<b>EASL</b>	Європейська асоціація з вивчення захворювань печінки (European Association for the Study of the Liver)
<b>FDA</b>	Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (Food and Drug Administration)
<b>FIB-4</b>	індекс «FIB-4» для визначення фіброзу печінки
<b>GRADE</b>	Система градації рекомендацій, експертиз, розвитку та оцінювання (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)
<b>HBsAg</b>	поверхневий антиген вірусного гепатиту В
<b>MSF</b>	незалежна міжнародна медична гуманітарна організація «Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières)
<b>NS3/NS4A</b>	неструктурний білок 3/неструктурний білок 4А (ВГС)
<b>NS5B</b>	неструктурний білок 5В (ВГС)
<b>PICO</b>	населення, втручання, порівняння, результати (Population, Intervention, Comparison, Outcomes)
<b>RBV</b>	рибавірин
<b>АЛТ</b>	аланінамінотрансфераза
<b>анти-НВс</b>	антитіла до ядерного антигену гепатиту В
<b>АРВ-препарат</b>	антиретровірусний препарат
<b>АРТ</b>	антиретровірусна терапія
<b>АСТ</b>	аспартатамінотрансфераза
<b>ВГВ</b>	вірус гепатиту В
<b>ВГС</b>	вірус гепатиту С
<b>ВІЛ</b>	вірус імунодефіциту людини
<b>ВООЗ</b>	Всесвітня організація охорони здоров'я
<b>ВШ</b>	відношення шансів
<b>ГПГ</b>	Глобальна програма з гепатитів
<b>ГЦК</b>	гепатоцелюлярна карцинома
<b>ДІ</b>	довірчий інтервал
<b>ЗПТ</b>	замісна підтримувальна терапія



<b>ІПСШ</b>	інфекції, що передаються статевим шляхом
<b>КВД</b>	країни з високим рівнем доходів
<b>КНСД</b>	країни з низьким та середнім рівнем доходів
<b>КПФД</b>	комбінований препарат з фіксованим дозуванням
<b>ЛВНІ</b>	люди, що вживають наркотики ін'єкційно
<b>МЛВ</b>	міжлікарська взаємодія (препаратів)
<b>ПЕГ-IFN</b>	пегільований інтерферон
<b>ПОШ</b>	програма обміну голук і шприців
<b>ППД</b>	препарат прямої противірусної дії
<b>РНК</b>	рибонуклеїнова кислота
<b>рШКФ</b>	розрахункова швидкість клубочкової фільтрації
<b>СВВ12</b>	стійка вірусологічна відповідь через 12 тижнів лікування
<b>СКК</b>	суха крапля крові
<b>СОТ</b>	Світова організація торгівлі
<b>ТБ</b>	туберкульоз
<b>ТНК</b>	тест на визначення нуклеїнових кислот методом ПЛР
<b>ЧСЧ</b>	чоловіки, що мають сексуальні стосунки з чоловіками
<b>ШДТ</b>	швидкий діагностичний тест

## ГЛОСАРІЙ

<b>Свіжа інфекція вірусу гепатиту С (ВГС)</b>	Свіжа інфекція ВГС, яка може мати симптоматичний або асимптоматичний перебіг
<b>Гостра інфекція ВГС</b>	Свіжа інфекція ВГС, що супроводжується гострими симптомами
<b>Антитіла до ВГС</b>	Наявність антитіл до ВГС, які є біомаркерами поточної або перенесеної у минулому інфекції
<b>Хронічна інфекція ВГС</b>	Збереження інфекції через шість місяців або більше після набуття інфекції ВГС
<b>Цироз печінки</b>	Розширене рубцювання печінки на фоні тривалого запалення печінки (F4 за системою оцінювання METAVIR)
<b>Компенсований цироз печінки</b>	Цироз печінки, що зазвичай не проявляється симптомами, пов'язаними з печінкою
<b>Декомпенсований цироз печінки</b>	Цироз печінки з розвитком симптоматичних ускладнень, включаючи асцит або кровотечу з варикозно розширених вен
<b>GRADE</b>	Система градації рекомендацій, експертиз, розвитку та оцінювання (GRADE) – це підхід, що застосовується для оцінювання якості доказової бази, а також для розробки та представлення рекомендацій
<b>Антитіла до ядерного антигену гепатиту В (анти-НВс)</b>	Антитіла до ядерного білка вірусу гепатиту В (ВГВ). Анти-НВс не є нейтралізуючими антитілами та виявляються у випадках як свіжої, так і хронічної інфекції
<b>Інфекція ВГС</b>	Активна реплікація ВГС в організмі. Біомаркером інфекції ВГС є наявність у крові рибонуклеїнової кислоти (РНК) ВГС
<b>Пангенотипний</b>	Активність та ефективність протівірусного препарату проти всіх основних генотипів ВГС
<b>Рецидив</b>	Рівень РНК ВГС не виявляється у крові на момент завершення лікування, але виявляється протягом 24 тижнів після завершення лікування
<b>Спонтанний кліренс вірусу</b>	Кліренс інфекції ВГС без лікування
<b>Стойка вірусологічна відповідь (СВВ12)</b>	Рівень РНК ВГС у крові, що не виявляється через 12 тижнів після завершення лікування. СВВ12 вважається еквівалентом одужання від інфекції ВГС
<b>Вірусологічний прорив</b>	Поява у крові РНК ВГС на фоні лікування, яка не спричинена свіжою інфекцією ВГС

## **КОРОТКИЙ ОГЛЯД**

### **Передумови**

За оцінками ВООЗ, у 2015 р. 71 млн осіб в усьому світі жили з хронічною інфекцією ВГС, а 399 тис. осіб померли від цирозу печінки або гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК), спричинених інфекцією ВГС. У травні 2016 р. Всесвітня асамблея з питань охорони здоров'я підтримала Глобальну стратегію в галузі охорони здоров'я (Global Health Sector Strategy) щодо вірусних гепатитів, яка пропонує елімінувати вірусні гепатити як загрозу для громадського здоров'я до 2030 р. (на 90% – зниження захворюваності та на 65% – зниження смертності). Елімінація вірусного гепатиту як загрози для громадського здоров'я вимагає діагностування 90% інфікованих та лікування 80% пацієнтів, в яких діагностовано ВГС.

### **Обґрунтування**

З часу оприлюднення останнього оновлення настанов у 2016 р. відбулися три основні події, які призвели до змін у термінах початку лікування та перегляду варіантів терапії. По-перше, застосування безпечних і високоефективних схем препаратів прямої противірусної дії (ПППД) в усіх пацієнтів покращує баланс користь/ризик від лікування в осіб із незначним фіброзом або без фіброзу, підтримуючи стратегію лікування всіх осіб із хронічною інфекцією ВГС без відкладання лікування до досягнення розвинутих стадій захворювання. По-друге, з 2016 р. щонайменше одним органом державного контролю лікарських засобів було схвалено декілька нових пангенотипних ПППД, що зменшує необхідність проведення генотипування для прийняття рішень щодо лікування. По-третє, подальше істотне зниження цін на ПППД дозволило швидко розширити масштаби надання послуг з лікування у низці країн із низьким та середнім рівнями доходів (КНСД).

### **Сфера застосування**

Ці настанови спрямовані на надання заснованих на доказових даних рекомендацій щодо догляду та лікування осіб із діагнозом хронічної інфекції ВГС. Було проведено оновлення розділу з догляду та лікування у публікації ВООЗ «Рекомендації щодо скринінгу, догляду та лікування осіб з інфекцією гепатиту С», виданої у квітні 2016 р., та розділу щодо скринінгу «Настанов з тестування на гепатити В і С» від 2017 р.

### **Аудиторія**

Дані настанови розроблені для державних органів влади і будуть корисними при визначенні національної політики, планів та керівних принципів щодо лікування гепатитів. Вони стануть у пригоді керівникам програм у різних країнах і спеціалістам-медикам, відповідальним за планування та впровадження програм із догляду й лікування гепатитів, особливо у КНСД.

### **Методи**

ВООЗ було розроблено дані настанови відповідно до процедур, встановлених її Комітетом із перегляду настанов. Було проведено систематичні огляди для оцінювання безпечності й ефективності схем лікування у дорослих, визначення рівнів захворюваності та смертності внаслідок виникнення позапечінкових проявів захворювання в осіб з інфекцією ВГС та перегляду публікацій щодо економічної ефективності. Крім того, було проведено моделювання. Регіональні представники міждисциплінарної Групи з розробки настанов зібралася у вересні 2017 р. для визначення рекомендацій із використанням підходу GRADE. Ними було проведено оцінювання якості доказових даних (висока, помірна, низька або дуже низька),

визначення загального балансу переваг та ризиків (на рівні особи та популяції), цінностей і переваг для пацієнта/медичного працівника, використання ресурсів, економічної ефективності та доцільності в умовах обмежених ресурсів.

### **Короткий огляд нових рекомендацій**

#### ***Коли починати лікування у дорослих та підлітків***

ВООЗ рекомендує пропонувати лікування всім особам із діагнозом інфекції ВГС віком від 12 років або старше<sup>1</sup> незалежно від стадії захворювання (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

#### ***Яку терапію слід використовувати для дорослих та підлітків***

ВООЗ рекомендує застосування пангенотипних схем ПППД для лікування осіб із хронічною інфекцією ВГС віком від 18 років та старше<sup>2</sup> (*умовна рекомендація, помірна якість доказових даних*).

При лікуванні підлітків з хронічною інфекцією ВГС віком 12–17 років або з масою тіла щонайменше 35 кг ВООЗ рекомендує:

- софосбувір/ледіпасвір протягом 12 тижнів при ВГС генотипів 1, 4, 5 та 6;
- софосбувір/рибавірин протягом 12 тижнів при ВГС генотипу 2;
- софосбувір/рибавірин протягом 24 тижнів при ВГС генотипу 3.

(*Наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

#### ***Пангенотипні режими, доступні на сьогодні для застосування у дорослих віком 18 років і старше***

У дорослих без цирозу печінки можна застосовувати наступні пангенотипні схеми:

- софосбувір/велпатасвір протягом 12 тижнів;
- софосбувір/даклатасвір протягом 12 тижнів;
- глекапревір/пібрентасвір протягом 8 тижнів<sup>3</sup>.

У дорослих із компенсованим цирозом печінки можна застосовувати наступні пангенотипні схеми:

- софосбувір/велпатасвір протягом 12 тижнів;
- глекапревір/пібрентасвір протягом 12 тижнів<sup>3</sup>;
- софосбувір/даклатасвір протягом 24 тижнів;
- софосбувір/даклатасвір протягом 12 тижнів<sup>4</sup>.

#### ***Лікування дітей віком 0–12 років***

У дітей віком молодше 12 років із хронічною інфекцією ВГС ВООЗ рекомендує:

- відкладення лікування до досягнення віку 12 років (*умовна*

<sup>1</sup> За винятком вагітних жінок.

<sup>2</sup> Група з розробки настанов визначила пангенотипні режими як такі, що призводять до рівня СВВ>85% за всіма шістьма основними генотипами ВГС.

<sup>3</sup> Особи з інфекцією ВГС генотипу 3, які раніше отримували інтерферон та/або рибавірин, повинні пройти лікування тривалістю 16 тижнів.

<sup>4</sup> Можна розглядати у країнах з визначеним розподілом за генотипами, де поширеність генотипу 3<5%.

*рекомендація, дуже низька якість доказових даних);*

- *більше не рекомендовано застосування схем на основі інтерферону (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних)<sup>5</sup>.*

## **Клінічні аспекти**

### ***Загальні клінічні міркування***

• Застосування пангенотипних режимів усуває необхідність проведення генотипування до початку лікування.

• В умовах обмежених ресурсів ВООЗ рекомендує проводити оцінювання щодо наявності фіброзу печінки із застосуванням неінвазивних тестів (наприклад, визначення індексу відношення аспартатамінотрансферази (АСТ) до тромбоцитів (APRI) або індексу «FIB-4» для визначення фіброзу печінки (FIB-4) (див. нижче «Короткий огляд поточних рекомендацій ВООЗ»). Це допоможе визначити наявність цирозу печінки перед початком лікування.

• Є декілька протипоказань до одночасного застосування пангенотипних ПППД та інших лікарських засобів.

• ПППД загалом мають добру переносимість, при їх застосуванні відзначено лише незначні побічні реакції, тому частоту планового лабораторного моніторингу токсичності можна обмежити забором зразка крові на початку та наприкінці лікування.

• Після завершення лікування із застосуванням ПППД для визначення результатів лікування використовується показник СВВ12 (див. нижче «Короткий огляд поточних рекомендацій ВООЗ»).

### ***Коінфекція ВІЛ/ВГС***

• Осіб з коінфекцією ВІЛ/ВГС, що мають вищий ризик прогресування фіброзу, внесено до списку осіб, яким надається пріоритет при лікуванні, з моменту оприлюднення Настанов ВООЗ 2014 р. Лікування інфекції ВГС передбачає врахування міжлікарської взаємодії (МЛВ) ПППД та антиретровірусних препаратів (АРВ-препаратів).

### ***Коінфекція ВГВ/ВГС***

• Особи з коінфекцією ВГВ/ВГС мають ризик реактивації ВГВ під час та після лікування ВГС. Визначення відповідних критеріїв та початок лікування ВГВ може запобігти реактивації ВГВ під час лікування ВГС.

### ***Цироз печінки***

• Особи з цирозом печінки, включаючи тих, хто досяг СВВ, можуть регулярно проходити скринінг щодо ГЦК.

### ***Хронічне захворювання нирок***

• Даних щодо безпечності й ефективності схем лікування на основі софосбувіру в осіб із нирковою недостатністю важкого ступеня бракує.

<sup>5</sup> До схвалення ПППД для дітей віком <12 років у виключних випадках можна розглядати терапію із застосуванням схеми інтерферон+рибавірин у дітей з інфекцією ВГС генотипу 2 або 3 та захворюванням печінки важкого ступеня. Сюди також можуть входити діти з підвищеним ризиком прогресування захворювання, а саме – з коінфекцією ВІЛ, таласемією та захворюванням на рак в анамнезі.

Глекапревір/пібрентасвір є ефективним при лікуванні інфекції всіх шістьох основних генотипів в осіб із хронічною хворобою нирок.

### ***Коінфекція туберкульоз (ТБ)/ВГС***

- Для осіб із коінфекцією ТБ/ВГС розглядають лікування активної форми ТБ до початку проведення лікування ВГС. В осіб з коінфекцією ТБ/ВГС, які проходять лікування ТБ, підвищений ризик виникнення гепатотоксичності.

### ***Повторне лікування після неефективної терапії із застосуванням ПППД***

- На сьогодні органами державного контролю лікарських засобів схвалено лише одну пангенотипну схему із застосуванням ПППД (софосбувір/велпатасвір/воксілапревір) для повторного лікування осіб після неефективного лікування з використанням ПППД.

- Вивчення причин недосягнення СВВ після проведення терапії із застосуванням ПППД включає аналіз прихильності до лікування та виявлення потенційної МЛВ препаратів.

### **Спрощені моделі надання послуг**

Підхід до надання послуг із восьми пунктів підтримує реалізацію клінічних рекомендацій щодо лікування всіх осіб з ВГС та впровадження пангенотипних схем з ПППД.

1. Комплексне планування елімінації інфекції ВГС на національному рівні.
2. Впровадження простих стандартизованих алгоритмів впродовж усього процесу безперервного догляду.
3. Інтеграція тестування на гепатити, лікування та догляду до інших послуг охорони здоров'я.
4. Посилення стратегії переходу від тестування до лікування, догляду та профілактики.
5. Надання децентралізованих послуг, що підтримуються системою розподілу обов'язків та повноважень.
6. Залучення громад і підтримка спільнот для боротьби зі стигмою та дискримінацією, а також охоплення вразливих або знедолених верств населення.
7. Ефективне управління закупівлями та постачанням лікарських засобів і діагностичних матеріалів.
8. Системи даних для моніторингу якості та безперервності послуг.

### **Міркування з позицій громадського здоров'я щодо особливих груп населення**

П'ять груп населення (люди, що вживають наркотики ін'єкційно (ЛВНІ); особи у в'язницях або інших закритих закладах; чоловіки, що мають сексуальні стосунки із чоловіками (ЧСЧ); секс-працівники та корінне населення) потребують особливих підходів з позицій громадського здоров'я через одну або декілька з наступних проблем: висока поширеність та захворюваність, стигматизація, дискримінація, криміналізація чи вразливість, а також труднощі у доступі до послуг з лікування та догляду.

### **Короткий огляд поточних рекомендацій ВООЗ**

## **Кого тестувати на інфекцію ВГС? (Настанови з тестування 2017 р.) (3)**

**1. Цілеспрямоване тестування найбільш вразливих груп населення.** За будь-яких умов (незалежно від того, проводиться тестування у медичному закладі чи на рівні громади) рекомендовано пропонувати серологічне тестування на антитіла до ВГС<sup>6</sup> з прив'язкою до послуг з профілактики, лікування та догляду наступним особам:

- дорослим та підліткам з популяцій, найбільш уражених інфекцією ВГС<sup>7</sup> (тобто особам, які є представниками популяції з високим рівнем серопревалентності ВГС, мають в анамнезі контакти з інфекцією ВГС та/або дотримуються поведінки з високим ризиком інфікування);
- дорослим, підліткам та дітям із клінічною підозрою на хронічний вірусний гепатит<sup>8</sup> (тобто особам з симптомами, ознаками, лабораторними маркерами вірусного гепатиту).

*(Наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних)*

**Примітка.** Періодичне повторне проведення тесту на визначення нуклеїнових кислот ВГС методом ПЛР (ТНК) слід розглядати в осіб, що мають постійний ризик інфікування або повторного інфікування.

**2. Тестування загального населення.** За умов, коли серопревалентність антитіл до ВГС у загальній популяції становить  $\geq 2\%$  або  $\geq 5\%$ <sup>9</sup>, рекомендовано забезпечити проведення серологічного аналізу на ВГС в усіх дорослих із перенаправленням їх до отримання послуг з профілактики, лікування та догляду.

Підходи до загального тестування населення повинні передбачати використання наявних можливостей тестування на рівні громад, у медичних закладах, клініках з лікування ВІЛ або ТБ, закладах, що надають послуги з лікування наркотичної залежності, та жіночих консультаціях<sup>10</sup>.

*(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)*

**3. Тестування вікових когорт.** Такий підхід можна застосовувати до певних вікових когорт, що мають більш високий ризик інфікування<sup>11</sup> порівняно із загальною популяцією, де спостерігають нижчі показники загальної поширеності захворювання.

<sup>6</sup> Це може включати комбіновані дослідження на антитіла/антигени четвертого покоління.

<sup>7</sup> Сюди входять особи з популяції з вищою серопревалентністю (наприклад, деякі мобільні/мігруючі групи населення з країн із високою/проміжною ендемічністю та певні популяції корінного населення) або особи, що мають в анамнезі контакт із вірусом чи дотримуються поведінки з високим ризиком інфікування (наприклад, ЛВНІ, особи у в'язницях та інших закритих закладах, ЧСЧ та секс-працівники, а також діти матерів із хронічною інфекцією ВГС, особливо коінфікованих ВІЛ).

<sup>8</sup> Ознаки, які можуть вказувати на основну хронічну інфекцію ВГС, включають клінічні ознаки наявного захворювання печінки, а саме – цироз печінки, ГЦК або захворювання печінки, причини якого не з'ясовані, включаючи патологічні результати функціональних проб печінки або УЗД печінки поза межами норми.

<sup>9</sup> Поріг серопревалентності  $\geq 2\%$  або  $\geq 5\%$  було визначено на підставі декількох опублікованих порогових значень середнього та високого рівнів серопревалентності. Поточне визначення порогу залежатиме від інших міркувань на рівні країни й епідеміологічного контексту.

<sup>10</sup> Планове дослідження щодо інфекції ВГС у вагітних жінок на сьогодні проводити не рекомендовано.

<sup>11</sup> Внаслідок наявності в анамнезі контактів із неперевіреними або неналежним чином перевіреними продуктами крові та/або низького рівня безпеки ін'єкцій.

*(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)*

**Як проводити тестування щодо хронічної інфекції ВГС  
та здійснювати моніторинг відповіді на лікування?  
(Настанови з тестування 2017 р.) (3)**

**1. Яке серологічне тестування використовувати?** Для визначення серологічних даних щодо перенесеної у минулому або виявлення поточної інфекції у дорослих, підлітків та дітей (віком >18 міс)<sup>12</sup> рекомендовано проводити серологічне дослідження на ВГС (антитіла чи антитіла/антиген) із використанням швидкого діагностичного тесту (ШДТ) або лабораторного імунологічного дослідження<sup>13</sup>, що відповідатиме мінімальним стандартам безпеки, якості та продуктивності<sup>14</sup> (з урахуванням як аналітичної, так і клінічної чутливості та специфічності).

В умовах обмеженого доступу до лабораторної інфраструктури і тестування та/або в групах населення, де доступ до швидкого тестування полегшить перехід до лікування та догляду, рекомендовано проводити ШДТ.

*(Наполеглива рекомендація, якість доказових даних від низької до помірної)*

**2. Стратегії проведення серологічного тестування.** У дорослих та дітей віком старше 18 міс перед проведенням додаткового ТНК рекомендовано провести одне серологічне дослідження щодо первинного виявлення серологічних ознак перенесеної у минулому або виявлення поточної інфекції для підтвердження наявності вірусної інфекції.

*(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)*

**3. Виявлення вірусної інфекції**

- Безпосередньо після отримання результату серологічного дослідження на реактивні антитіла до ВГС в якості кращої стратегії діагностики вірусної інфекції рекомендовано використовувати кількісний або якісний ТНК для виявлення РНК ВГС.

*(Наполеглива рекомендація, помірна/низька якість доказових даних)*

- Дослідження для виявлення ядерного антигену ВГС (p22), що має клінічну чутливість, співставну з ТНК, є альтернативою проведення ТНК для діагностики вірусної інфекції.

*(Умовна рекомендація, помірна якість доказових даних)<sup>15</sup>*

<sup>12</sup> У дітей віком до 18 міс наявність інфекції ВГС може бути підтверджена лише шляхом проведення вірусологічних аналізів на виявлення РНК ВГС, оскільки трансплацентарні материнські антитіла залишаються у крові дитини до 18 міс, що робить результати серологічних аналізів недостовірними.

<sup>13</sup> Лабораторні імунологічні дослідження включають імуоферментний аналіз (ІФА), хемілюмінесцентний імуоаналіз (CLIA) та електрохемілюмінесцентний аналіз (ECL).

<sup>14</sup> Дослідження повинні відповідати мінімальним критеріям прийнятності за прекваліфікацією ВООЗ або органу державного контролю лікарських засобів щодо засобів для проведення діагностики *in vitro*. Всі засоби для проведення діагностики *in vitro* повинні використовуватися відповідно до інструкцій виробників і, за можливості, у місцях тестування, зареєстрованих у національній або міжнародній системі зовнішнього оцінювання якості.

<sup>15</sup> Нижчий рівень аналітичної чутливості можна розглядати, якщо дослідження може підвищити доступ (тобто дослідження, яке можна провести у медичному закладі, або для якого підходить зразок сухої краплі крові (СКК)) та/або доступність. Виходячи з



**4. Оцінювання відповіді на лікування ВГС.** Для визначення результатів після завершення протівірусного лікування, що тривало 12 або 24 тижні (тобто СВВ12 або СВВ24), слід використовувати ТНК для якісного або кількісного виявлення РНК ВГС.

*(Умовна рекомендація, помірна/низька якість доказових даних)*

**Скринінг на вживання алкоголю та консультування для зниження середнього та високого рівня споживання алкоголю  
(Настанови з лікування ВГС 2016 р.) (2)**

В осіб з інфекцією ВГС рекомендовано проводити оцінювання споживання алкоголю, після чого особам із середнім або високим рівнем вживання алкоголю слід пропонувати поведінкові втручання для зниження рівня споживання алкоголю.

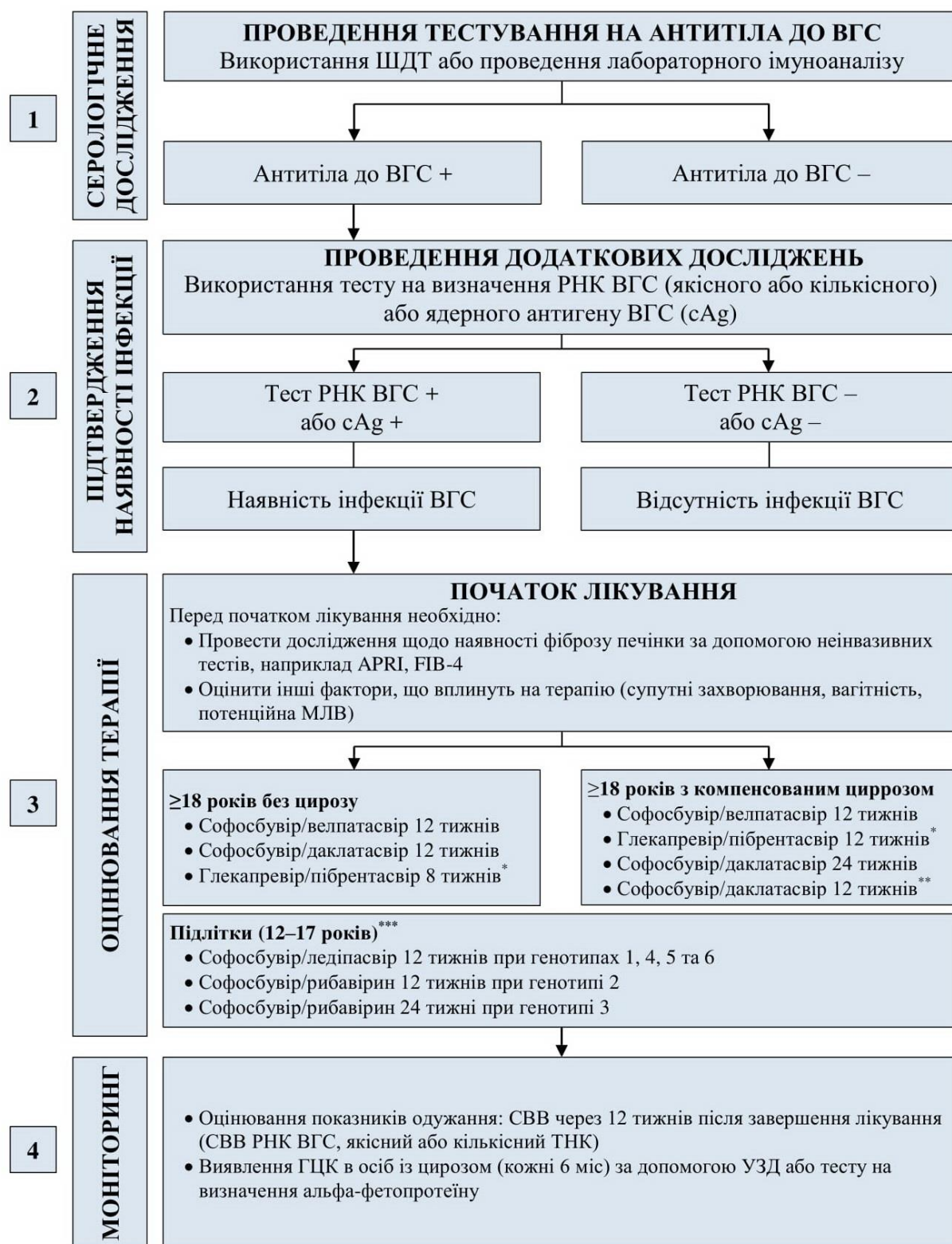
*(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)*

**Визначення ступеня фіброзу та цирозу печінки  
(Настанови з лікування ВГС 2016 р.) (2)**

В умовах обмежених ресурсів для виявлення фіброзу печінки рекомендовано використовувати APRI або FIB-4, уникаючи використання інших неінвазивних тестів, що потребують більшого обсягу ресурсів, зокрема еластографії або FibroTest.

*(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)*

## Зведений алгоритм діагностики, лікування та моніторингу хронічної інфекції ВГС у дорослих та підлітків



**Примітка.** \* Особи з інфекцією ВГС генотипу 3, які раніше отримували інтерферон та/або рибавірин, повинні пройти лікування тривалістю 16 тижнів.

\*\* Можна розглядати у країнах з відомим розподілом за генотипами та поширеністю генотипу 3 <5%.

\*\*\* При призначенні терапії у підлітків зараз все ще проводять генотипування для визначення відповідної схеми.

## РОЗДІЛ 1. СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ ТА ЗАВДАННЯ

### 1.1. Завдання

Метою даних настанов є надання оновлених доказових рекомендацій щодо лікування та догляду осіб із хронічною інфекцією ВГС, визначення термінів початку лікування та варіантів терапії для застосування у дітей, підлітків та дорослих.

### 1.2. Нові розробки та обґрунтування оновлення настанов

У 2014 р. ВООЗ було опубліковано перші «Настанови щодо скринінгу, догляду та лікування осіб з інфекцією ВГС» (1). Рекомендації щодо догляду та лікування Настанов 2014 р. було вперше оновлено у 2016 р. (2), а вдруге – даною публікацією. Паралельно у «Настановах з тестування на вірусні гепатити» 2017 р. наведено рекомендації щодо підходів до тестування, визначено осіб, які потребують тестування, та методи проведення досліджень (3).

У «Настановах щодо скринінгу, догляду та лікування осіб із інфекцією ВГС» 2016 р. було рекомендовано застосування схеми ПППД для лікування осіб із інфекцією ВГС (2). Хоча всі особи з ВГС можуть розглядатися як кандидати на отримання лікування, у Настановах 2016 р. також було висвітлено основні фактори, які слід враховувати при визначенні пріоритетів лікування: 1) виявлення осіб, що можуть отримати найбільшу користь від лікування; 2) визначення груп населення, що отримуватимуть найбільшу користь від лікування через обмеження передачі ВГС. Серед людей, що мають найвищий ризик захворюваності та смертності, можна виділити осіб із ризиком прискореного розвитку фіброзу, метаболічним синдромом та позапечінковими проявами захворювання. До осіб, в яких лікування може призвести до зменшення рівня захворюваності, належать ЛВНІ, ВІЛ-інфіковані ЧСЧ, ув'язнені, секс-працівники та медичні працівники.

З часу виходу «Настанов щодо скринінгу, догляду та лікування осіб із інфекцією ВГС» 2016 р. відбулися три основні події, які призвели до змін у термінах початку лікування та перегляду варіантів терапії:

**1. Широке застосування безпечних і високоефективних схем ПППД в усіх пацієнтів покращує баланс користь/шкоди від лікування в осіб із незначним фіброзом або без фіброзу, підтримуючи стратегію лікування всіх осіб із хронічною інфекцією ВГС без відтермінування лікування захворювання на пізніших стадіях.** До 2014 р. лікування ВГС передбачало застосування схем на основі інтерферону із загальнонизькими показниками одужання, тривалою терапією та значним рівнем токсичності. Впровадження високоефективної короткострокової пероральної схеми ПППД, що добре переноситься та призводить до отримання високих показників СВВ вже за декілька тижнів, змінило ситуацію щодо лікування осіб із хронічною інфекцією ВГС. З часу публікації Настанов 2016 р. схеми ПППД продовжують вдосконалювати.

**2. Щонайменше одним органом державного контролю лікарських засобів було схвалено декілька нових пангенотипних ПППД, що знижує необхідність проведення генотипування для прийняття рішень щодо лікування.** Пангенотипні схеми з комбінацією ПППД, схвалені Управлінням з контролю якості харчових

продуктів та лікарських засобів США (FDA) та Європейським агентством з лікарських засобів (European Medicines Agency), включають софосбувір/велпатасвір, софосбувір/велпатасвір/воксилапревір та глекапревір/пібрентасвір. Лікування за цими схемами є високоефективним для всіх шести основних генотипів ВГС, зокрема в осіб із цирозом печінки та коінфекцією ВІЛ. Крім того, Група з розробки настанов вважає схему софосбувір/даклатасвір, що зазвичай використовують у КНСД, пангенотипною схемою на основі всіх наявних даних клінічних та обсерваційних досліджень, проведених у різних країнах.

**3. Подальше істотне зниження цін на схеми ПППД дозволило швидко розширити масштаби надання послуг з лікування у низці КНСД (4).**

Сукупність цих трьох факторів змістила баланс переваг та ризиків на користь лікування всіх осіб з хронічною інфекцією ВГС із застосуванням пангенотипних схем.

### **1.3. Цільова аудиторія**

Незважаючи на те, що рекомендації, наведені у цих настановах, застосовуються до всіх країн, основною аудиторією є особи, що визначають напрямки державної політики у міністерствах охорони здоров'я КНСД. Ці рекомендації адресовані державним органам для використання в якості основи при розробці національної політики, планів та керівних принципів щодо лікування гепатитів. Країнам із вже наявними національними планами/програмами дані настанови допоможуть у визначенні напрямків оновлення національних рекомендацій щодо лікування гепатитів та прийнятті рішень при виборі препаратів для лікування ВГС. Крім того, партнери з впровадження можуть використовувати ці настанови як джерело інформації при розробці та наданні послуг лікування. Ці настанови також мають бути корисними для лікарів, які надають медичну допомогу хворим з інфекцією ВГС.

### **1.4. Сфера застосування настанов**

Рекомендації даних настанов стосуються питань лікування. Проте наведено також посилання на рекомендації щодо профілактики, тестування та догляду для наголошення на важливості безперервного надання послуг (включаючи виявлення інфікованих осіб), що є основним елементом клінічного ведення інфекції ВГС. Лікування гострої інфекції ВГС не охоплено сферою застосування цих настанов.

### **1.5. Пов'язані настанови**

Метою даних настанов є доповнення наявних рекомендацій щодо надання первинної профілактики при ВГС та інших вірусах, які переносяться з кров'ю, шляхом підвищення рівня безпеки при контакті з кров'ю та проведенні ін'єкцій, а також надання медичних послуг ЛВНІ та особам з інших вразливих груп населення, включаючи людей, що живуть з ВІЛ.

Додаткові вказівки щодо профілактики, лікування та догляду пацієнтів з ВГС можна знайти в наступних документах.

Зведені настанови з профілактики, діагностики, лікування та догляду щодо
--

ВІЛ для груп ризику (5).

Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva, WHO. 2016 update.

Настанови з профілактики, догляду та лікування хворих на гепатит В (6).

Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with hepatitis B infection. Geneva, WHO. 2015.

Рекомендації ВООЗ щодо використання шприців із функціями безпеки для внутрішньом'язових, внутрішньошкірних та підшкірних ін'єкцій у лікувальних закладах (7).

WHO guideline on the use of safety-engineered syringes for intramuscular, intradermal and subcutaneous injections in health-care settings. Geneva, WHO. 2016.

Зведені настанови із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції (8).

Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva, WHO. 2016.

Рекомендації щодо тестування на гепатити В та С (3).

Guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva, WHO. 2017.

## 1.6. Керівні принципи

Наведені нижче принципи було покладено в основу розробки даних настанов, і ними необхідно керуватися під час впровадження цих рекомендацій.

- Дані настанови сприятимуть реалізації Цілей сталого розвитку шляхом досягнення основної мети щодо подолання захворюваності на гепатити на глобальному та національному рівнях.

- Дані настанови ґрунтуються на підході громадського здоров'я щодо розширення застосування протівірусної терапії для лікування інфекції ВГС в безперервному процесі надання послуг з профілактики, лікування та догляду для пацієнтів з гепатитами.

- Впровадження рекомендацій даних настанов має супроводжуватися дотриманням та захистом прав людей, які потребують послуг з приводу гепатиту, включаючи отримання інформованої згоди, запобігання стигматизації та дискримінації при наданні послуг, а також сприяння гендерній рівності.

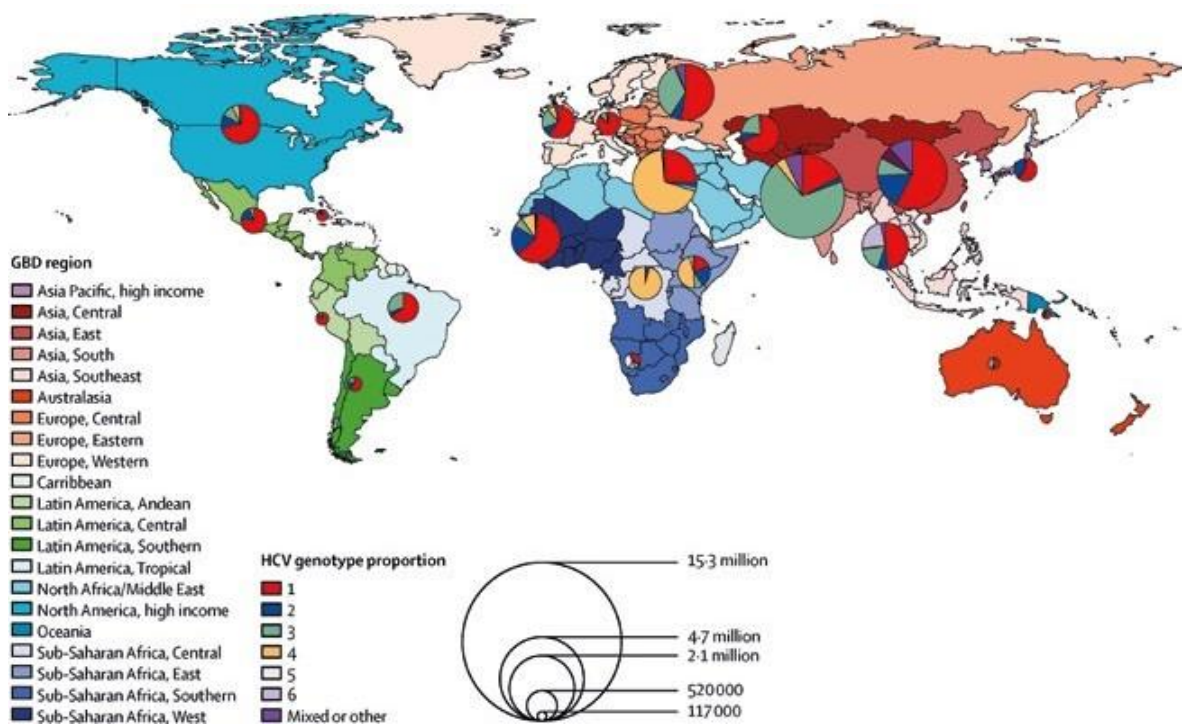
- Впровадження рекомендацій, що містяться у даних настановах, має ґрунтуватися на місцевих особливостях, включаючи врахування національної епідеміологічної ситуації щодо ВГС та поширеності інших супутніх захворювань, наявності ресурсів, можливостей системи охорони здоров'я та передбачуваної економічної ефективності.

## РОЗДІЛ 2. ПЕРЕДУМОВИ

### 2.1. Проблема елімінації ВГС

За оцінками ВООЗ, у 2015 р. 71 млн осіб в усьому світі жили з хронічною інфекцією ВГС (поширеність у світі: 1%), а 399 тис. осіб померли від цирозу печінки або ГЦК (9). Крім наслідків ВГС, пов'язаних із функцією печінки, в осіб з інфекцією ВГС формується додатковий тягар через виникнення супутніх захворювань, зокрема депресію, цукровий діабет та хронічне захворювання нирок. Певна частка цих захворювань безпосередньо пов'язані з ВГС, тому вони називаються позапечінковими проявами. Існує ймовірність подальшого розвитку цих проявів під час терапії (див. рисунок 2.2 та розділ 4). Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я було віднесено вірусні гепатити до однієї з основних проблем громадського здоров'я та прийнято дві початкові резолюції у 2010 (10) та 2014 рр. (11).

За даними ВООЗ, у 2015 р. відзначено 1,75 млн нових випадків інфікування ВГС, в основному через вживання наркотиків ін'єкційним шляхом та отримання небезпечних медичних послуг (9). Інфекцію ВГС може викликати один із шести основних генотипів (рисунок 2.1) (12). Проте у багатьох країнах розподіл за генотипами залишається невизначеним (13).



*Джерело:* 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.

Відмова від відповідальності: дану карту наведено у такому саме вигляді, як і в оригінальній публікації.

### Рисунок 2.1. Розподіл ВГС за генотипами у світі

У травні 2016 р. Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я було підтримано Глобальну стратегію в галузі охорони здоров'я щодо вірусних гепатитів (інфекцій



ВГВ та ВГС) на 2016–2021 рр., метою якої є елімінація вірусних гепатитів як загрози для громадського здоров'я до 2030 р. Елімінацію визначають як скорочення на 90% нових випадків хронічної інфекції та на 65% зниження рівня смертності порівняно з даними 2015 р. (14). Для досягнення цієї мети Глобальна стратегія в галузі охорони здоров'я рекомендує розширити обсяг наявних на сьогодні профілактичних заходів та запровадити оновлені програмні компоненти, а саме – тестування та лікування. Елімінація інфекції ВГС як загрози для громадського здоров'я вимагає діагностування 90% інфікованих осіб та початку лікування 80% пацієнтів, в яких діагностовано ВГС. Проте у 2015 р. відзначено чималу розбіжність у показниках щодо реального охоплення послугами та досягнення встановлених цілей. З 71 млн осіб, інфікованих ВГС, було діагностовано 14 млн (20%; розбіжність 70%), з них лікування було розпочато в 1,1 млн осіб (7%; розбіжність 73%) (9).

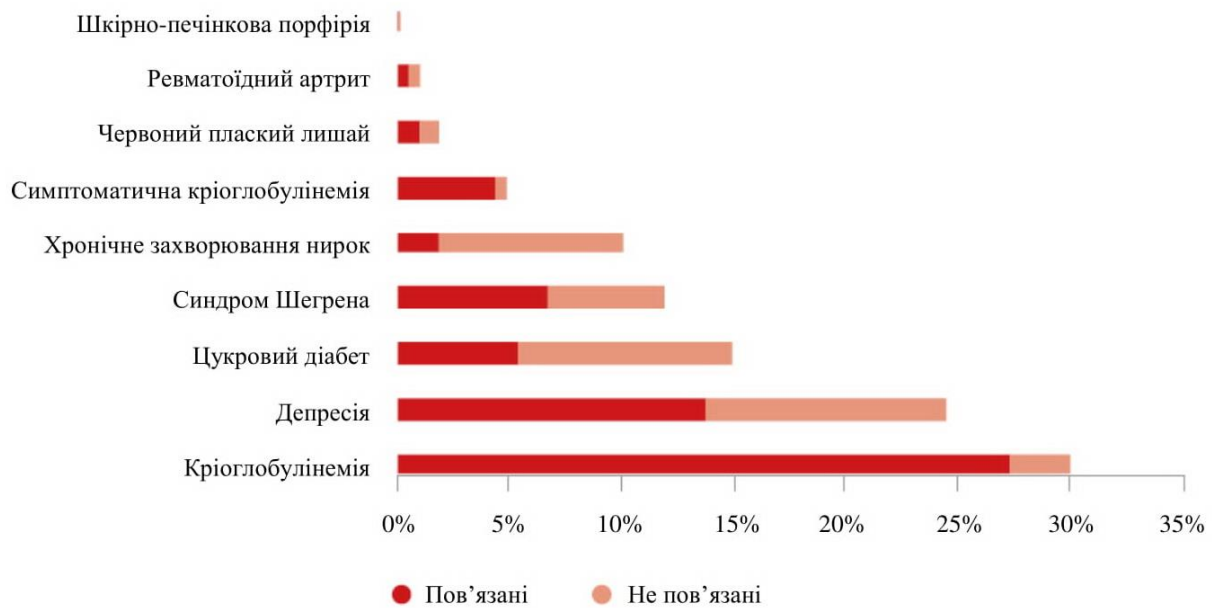
### **2.1.1. Природний анамнез інфекції ВГС**

#### **Гепатит**

Інфекція ВГС спричинює як гострий, так і хронічний гепатит. Свіжа інфекція пов'язана з ранніми симптомами майже у 20% осіб. Спонтанний кліренс відбувається протягом шести місяців після інфікування у 15–45% інфікованих осіб за відсутності лікування. У решти 55–85% розвивається хронічна інфекція, що може призвести до прогресуючого фіброзу та цирозу печінки. Ризик розвитку цирозу печінки через 20 років після інфікування ВГС становить від 15 до 30% (15–17). Спочатку цироз печінки може бути компенсованим. Декомпенсація розвивається пізніше та призводить до кровотеч із варикозних вен, асцити або енцефалопатії (18). Щороку приблизно в 1–3% осіб із цирозом печінки розвивається ГЦК (19). Ризик прогресування захворювання до цирозу печінки та ГЦК залежить від особливостей та поведінки людини. Вживання алкоголю, наявність коінфекції ВГВ або ВІЛ та імуносупресії підвищують ризик розвитку цирозу печінки або ГЦК (20).

#### **Позапечінкові прояви**

Інфекція ВГС може спричинити виникнення позапечінкових проявів захворювання (21). У ВГС-інфікованих осіб найпоширенішими супутніми захворюваннями є депресія (24%), цукровий діабет (15%) та хронічні захворювання нирок (10%). Певна частка цих захворювань безпосередньо пов'язана з ВГС, тому вони називаються позапечінковими проявами (рисунок 2.2). Існує ймовірність, що терапія може призвести до виникнення позапечінкових проявів (наприклад, червоним кольором на рисунку 2.2 показано, що лише 37% випадків цукрового діабету в інфікованих ВГС осіб можна пов'язати з інфекцією ВГС). Поширеність таких позапечінкових проявів зазвичай не залежить від ступеня фіброзу печінки (22, 23).



**Рисунок 2.2. Поширеність супутніх захворювань серед осіб з інфекцією ВГС, зокрема їх частка, що пов'язана з інфекцією ВГС (розраховано за даними Younossi et al., 2016 р., з використанням атрибутивної фракції осіб, що мали контакт із вірусом)**

### 2.1.2. Природний анамнез коінфекції ВІЛ/ВГС

Наявність коінфекції ВІЛ/ВГС негативно впливає на перебіг інфекції ВГС. В осіб з коінфекцією, особливо з розвиненим імунodefіцитом (кількість клітин  $CD4 < 200$  клітин/ $mm^3$ ), значно швидше розвивається прогресування до цирозу печінки, декомпенсованого цирозу та ГЦК порівняно з особами з моноінфекцією (24–26). У країнах з високим рівнем доходів (КВД) захворювання печінки, асоційоване з ВГС, стало провідною причиною смертності серед людей, що живуть із ВІЛ, та є причиною майже половини (47%) смертей у США (27, 28). Неясно, чи прискорює інфекція ВГС прогресування ВІЛ-інфекції, але після початку антиретровірусної терапії (АРТ) в осіб, коінфікованих ВІЛ/ВГС, відновлення рівнів показників  $CD4$  відбувається повільніше порівняно з моноінфікованими ВІЛ (29, 30). За даними деяких досліджень, у людей з коінфекцією ВІЛ/ВГС відзначено швидше прогресування ВІЛ порівняно з особами, інфікованими лише ВІЛ (31–33). Оцінити вплив інфекції ВГС на прогресування ВІЛ-інфекції може бути складно у разі негативних наслідків для здоров'я від вживання наркотиків ін'єкційним шляхом, що безпосередньо пов'язано з інфекцією ВГС (34, 35). В осіб із коінфекцією ВІЛ зазвичай ГЦК розвивається у молодшому віці зі швидшим прогресуванням захворювання (36, 37).

### 2.1.3. Шляхи передачі

#### Передача, пов'язана з медичними послугами

У країнах, де впровадження заходів з контролю інфекцій є недостатньо розвинутим, розповсюдження інфекції ВГС пов'язано з небезпечними практиками ін'єкцій і таких процедур, як діаліз, хірургічні втручання, надання стоматологічних послуг та переливання неперевіреної крові (38–41). У 2010 р. в усьому світі 5% ін'єкцій у межах надання медичної допомоги проводили нестерилізованими,



повторно використовуваними ін'єкційними засобами (42), а небезпечні ін'єкції, за оцінками, призводять до виникнення 315 тис. нових випадків інфікування ВГС щороку (43). Крім того, викликає занепокоєння надмірне застосування ін'єкційного способу введення лікарських засобів (44). У поєднанні з проведенням ін'єкцій у неналежних умовах надмірне їх застосування підвищує рівень передачі ВГС. Для зниження показників цього постійного фактору передачі ВГС необхідним є впровадження безпечнішого медичного обслуговування, запобігання повторному використанню засобів для ін'єкцій (45) та скорочення кількості непотрібних ін'єкцій у сфері медичного обслуговування.

### **Передача серед ЛВНІ**

На глобальному рівні вживання наркотиків ін'єкційним шляхом може спричинювати виникнення 23% нових випадків інфікування ВГС; 8% поточної інфекції ВГС спостерігають серед ЛВНІ (9). ЛВНІ, інфіковані ВГС, стикаються з підвищеним ризиком смертності з будь-яких причин, що є наслідком поєднання таких факторів, як вживання наркотиків ін'єкційним шляхом, низький соціально-економічний статус, неналежний доступ до медичної допомоги та навколишнє середовище (46, 47).

### **Інші способи передачі**

До інших способів передачі ВГС слід віднести передачу від матері до дитини – інфікування зазнають 4–8% дітей, народжених жінками з інфекцією ВГС, та 10,8–25,0% дітей, народжених жінками з коінфекцією ВІЛ/ВГС (48); процедури, пов'язані з татуюванням та пірсингом (49); уколи використаними голками серед медичних працівників (50, 51). Передача ВГС статевим шляхом у гетеросексуальних парах трапляється не часто, проте вона частіше зустрічається у ВІЛ-позитивних осіб, особливо у ЧСЧ (52).

## **2.2. Препарати прямої протівірусної дії**

Станом на травень 2018 р. FDA та Європейське агентство з лікарських засобів схвалили 13 ПППД з чотирьох класів (таблиця 2.1), а також декілька комбінованих ПППД з фіксованим дозуванням (КПФД) для лікування осіб з інфекцією ВГС.

**Таблиця 2.1. ПППД за класами**

<b>Інгібітори протеази NS3/NS4A</b>	<b>Інгібітори NS5A</b>	<b>Інгібітор полімерази NS5B (нуклеотидний аналог)</b>	<b>Інгібітор полімерази NS5B (ненуклеозидний аналог)</b>
Глекапревір	Даклатасвір	Софосбувір	Дасабувір
Воксілапревір	Велпатасвір		
Гразопревір	Ледіпасвір		
Парітапревір	Омбітасвір		
Сімепревір	Пібрентасвір		
	Ельбасвір		

**Примітка.** Неструктурний білок 3/неструктурний білок 4А – NS3/NS4A; неструктурний білок 5В – NS5B.

### **2.2.1. Короткий огляд доступних на сьогодні пангенотипних комбінацій ПППД**

ПППД вважають пангенотипними, якщо вони забезпечують високу

ефективність лікування для всіх шістьох основних генотипів ВГС.

### **Софосбувір/велпатасвір**

Софосбувір/велпатасвір є КПФД пангенотипного інгібітора NS5A та софосбувіру. У 2016 р. його було схвалено як FDA, так і Європейським агентством з лікарських засобів. Під час проведення клінічних досліджень було відзначено його ефективність при лікуванні інфекції ВГС генотипів 1–6, коінфекції ВІЛ/ВГС, а також при застосуванні в осіб на замісній підтримувальній терапії (ЗПТ) та в осіб із компенсованим або декомпенсованим цирозом печінки (53–57).

### **Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір**

Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір зазвичай розглядають для застосування при повторному лікуванні інфікованих ВГС осіб, в яких попередня схема ПППД виявилася неефективною (див. також розділ 5.2.6 щодо повторної терапії в осіб з неефективним попереднім лікуванням ПППД); проте у деяких КВД його також застосовують для лікування інфікованих ВГС осіб, що не проходили попереднього лікування.

### **Глекапревір/пібрентасвір**

Глекапревір/пібрентасвір – це КПФД, що містить пангенотипний інгібітор протеази NS3/NS4A та пангенотипний інгібітор NS5A, який було схвалено FDA та Європейським агентством з лікарських засобів у 2017 р. Під час проведення клінічних досліджень було відзначено ефективність застосування глекапревіру/пібрентасвіру при інфекції ВГС генотипів 1–6, компенсованому цирозі печінки, зокрема в осіб із нирковою недостатністю та захворюванням нирок кінцевої стадії (58–64). Протипоказаний особам із декомпенсованим цирозом печінки (клас С за класифікацією Чайлда–П’ю).

### **Софосбувір/даклатасвір**

Комбінацію даклатасвіру, інгібітора NS5A, та софосбувіру було схвалено Європейським агентством з лікарських засобів у 2014 р. і FDA у 2015 р. При проведенні клінічних досліджень було відзначено високу ефективність застосування комбінації даклатасвіру та софосбувіру при інфекції ВГС генотипів 1–4, в осіб із декомпенсованим захворюванням печінки, у реципієнтів пересадки печінки та пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ВГС (65–68). За останніми даними, комбінація софосбувір/даклатасвір також є ефективною при лікуванні інфекції ВГС генотипів 5 та 6 (69) (демонстраційний проект незалежної міжнародної медичної гуманітарної організації «Лікарі без кордонів» (MSF), публікація готується до друку).

### **Інші режими ПППД**

Можливою є поява у майбутньому додаткових доказових даних щодо пангенотипного характеру інших схем ПППД (наприклад, софосбувір/равідасвір) або щодо можливості застосування наявних пангенотипних схеми ПППД у більшій кількості популяцій (наприклад, у дітей та підлітків віком <18 років).

## **2.3. Доступність препаратів прямої противірусної дії**

ПППД для лікування інфекції ВГС спочатку мали дуже високу вартість, що обмежувало доступ. Можливості щодо доступності генеричних препаратів розширюються, особливо у КНСД (див. розділ 6.7, таблицю 6.2) (4).

## РОЗДІЛ 3. МЕТОДИ

### 3.1. Процес розробки настанов ВООЗ

Дані настанови ВООЗ було розроблено згідно з рекомендаціями щодо стандартних настанов, описаних у «Посібнику ВООЗ щодо розробки настанов» (70), із застосуванням системи GRADE (71). Було створено Керівний комітет ВООЗ, до складу якого увійшли особи з відповідним досвідом, що представляли різні департаменти ВООЗ. Цей Комітет контролював весь процес розробки настанов.

Було сформовано Групу з розробки настанов, до складу якої увійшли представники різних груп зацікавлених сторін, включаючи членів організацій, що представляли групи пацієнтів, адвокації, дослідників та лікарів. Членів цієї групи відбирали з урахуванням належного географічного представництва та гендерного балансу.

Було проведено систематичні огляди щодо оцінювання безпечності й ефективності схем лікування у дорослих і дітей, вивчення рівнів захворюваності та смертності внаслідок виникнення позапечіткових проявів в осіб з інфекцією ВГС, а також щодо перегляду публікацій з економічної ефективності. Крім того, було здійснено моделювання. Групою з розробки настанов було проведено оцінювання результатів із врахуванням потреб популяції пацієнтів. Члени Групи провели засідання в Женеві у вересні 2017 р.

### 3.2. Формулювання рекомендацій

Під час засідання Групи з розробки настанов було розглянуто результати системного огляду та метааналізів, представлено додаткову інформацію, а також проаналізовано профілі доказової бази та таблиці ухвалення рішень для впевненості щодо розуміння та узгодженості критеріїв оцінювання (*див.* огляди у веб-додатках 3.1, 3.2 та 8; таблиці ухвалення рішень у веб-додатках 1, 2 та 6). Для визначення достовірності доказових даних та сили рекомендацій використовували метод GRADE. Силу рекомендацій визначали як наполегливу (Група була впевнена, що бажані ефекти втручання переважатимуть небажані наслідки) або умовну (Група вважала, що бажані ефекти втручання ймовірно переважатимуть небажані наслідки). Достовірність доказових даних, що підтверджують кожну рекомендацію, оцінювали як високу, помірну, низьку або дуже низьку. Потім члени Групи з розробки настанов сформулювали рекомендації шляхом обговорення із врахуванням достовірності доказових даних, балансу переваг та ризиків, міркувань щодо цінності та переваг, використання ресурсів та доцільності проведення втручань (72). Головуючі та методист працювали над досягненням консенсусу під час цього засідання. Обговоривши всі зауваження та запитання членів Групи, головуєчий запитав членів Групи, чи погоджуються вони з рекомендаціями, щоб засвідчити консенсус. Усі члени Групи погодилися з усіма рекомендаціями. Далі було оцінено потреби для впровадження, а також визначено сфери та теми, що потребують проведення подальших досліджень.

Проект даних настанов було розглянуто Групою з розробки настанов та Групою зовнішніх рецензентів.

### 3.3. Розподіл обов'язків

*Група з розробки настанов* сформулювала запитання РІСО (населення,

втручання, порівняння, результати), проаналізувала профілі доказових даних і таблиці ухвалення рішень, склала та погодила формулювання рекомендацій, а також переглянула проекти документу настанов.

*Методист із розробки настанов* забезпечив належне застосування структури GRADE у процесі розробки настанов. Це включало формулювання запитань PICO, забезпечення всебічності та якості систематичних оглядів, а також підготовку профілів доказової бази та таблиць ухвалення рішень. Методист також надав Групі з розробки настанов рекомендації щодо формулювання та сили рекомендацій.

*Група зовнішніх рецензентів* переглянула проект документу настанов і надала свої критичні зауваження.

### **3.4. Заяви про наявність інтересів та управління конфліктами інтересів**

Відповідно до політики ВООЗ усі зовнішні учасники процесу розробки настанов, зокрема члени Групи з розробки настанов та Групи зовнішніх рецензентів, заповнювали форму заяви ВООЗ щодо наявності конфлікту інтересів (див. додатки 1 та 2). Коротку біографію кожного члена Групи з розробки настанов було розміщено в Інтернеті. З біографіями членів Групи можна ознайомитися за адресою: <http://www.who.int/hepatitis/news-events/gdg-hepatitis-c/en/>. Керівним комітетом було розглянуто заяви, подані кожним членом, та узгоджено підхід до визначення потенційних конфліктів інтересів згідно з вимогами Департаменту ВООЗ з питань дотримання процедур, управління ризиками і питань етики. На засіданні було проведено розгляд заяв щодо наявності конфліктів інтересів відповідно до стандартів ВООЗ.

Вважалося, що особи з організацій, які отримали значні кошти від приватних (в першу чергу фармацевтичних) компаній, та окремі дослідники або лікарі, які отримували гонорари від фармацевтичних компаній у розмірі понад 5 тис. дол. США, мали конфлікт інтересів, а їхня участь у роботі Групи з розробки настанов була обмеженою. Такими членами були Charles Gore, Francesco Negro, Jurgen Rockstroh й Alexander Thompson. Ці особи допомагали у розробці запитань PICO та надавали технічну експертну допомогу при проведенні огляду резюме доказової бази, але їх було виключено з участі в обговоренні, голосуванні та формулюванні рекомендацій (див. додаток 1).

Форми заяв щодо наявності інтересів від членів Групи зовнішніх рецензентів розглядали відповідно до політики ВООЗ із розробки настанов. Усі виявлені конфлікти інтересів було враховано при отриманні коментарів членів Групи зовнішніх рецензентів під час проведення зовнішнього рецензування. Зовнішні експерти не могли вносити зміни до рекомендацій (див. додаток 2).

### **3.5. Розповсюдження та оновлення даних настанов**

Секретаріат Глобальної програми з гепатиту (ГПГ) розповсюдить дані настанови через регіональні бюро ВООЗ серед представництв ВООЗ та регіональних міністерств охорони здоров'я, а також серед основних міжнародних, регіональних та національних центрів співпраці, громадських організацій та національних програм. Крім того, документ буде доступним на веб-сайті ВООЗ із посиланнями на інші веб-сайти Організації Об'єднаних Націй, а також інші пов'язані з проблемою веб-сайти.

Успіх впровадження рекомендацій, що містяться у цих настановах, залежатиме від належним чином спланованого процесу адаптації та інтеграції до відповідних регіональних і національних стратегій. Це процес, що буде визначатися наявними ресурсами, існуючими напрямками політики та практикою, а також рівнями підтримки з боку партнерів, неурядових організацій та місцевих громад.

Рівень впровадження рекомендацій цих настанов можна буде визначити за кількістю країн, які включають їх до своїх національних програм лікування, та за фактичними показниками початку лікування у країнах, що є складовою безперервного процесу надання допомоги. Щодо стратегічного впровадження настанов, ГПГ протягом 2016–2017 рр. провела дослідження для визначення профілів країн. Для забезпечення безперервного процесу надання допомоги ГПГ було сформовано систему моніторингу й оцінювання (73) та проведено первинне оцінювання у 2015 (9) та 2016 рр. (4). У 2018 р. ГПГ буде сформовано нову систему надання планової звітності для щорічного отримання оновленої інформації за цими двома рівнями показників. Нова система допоможе у визначенні показників впливу даних настанов на рівні країни.

Група з розробки настанов визнає, що сфера лікування гепатитів швидко розвивається. Наступного року очікуються нові дані щодо лікування підлітків та дітей з інфекцією ВГС, тому передбачуваною є необхідність підготовки оновлення у 2020 р.

### **3.6. Доказова база, на якій ґрунтуються рекомендації**

Для підтримки процесу формулювання рекомендацій та визначення результатів, важливих для пацієнтів, було проведено систематичні огляди, метааналізи, моделювання, проаналізовано ефективність витрат, цінностей та переваг, а також обґрунтовано їх техніко-економічну доцільність. Крім того, було проведено огляд наявних національних та міжнародних настанов.

#### **3.6.1. Систематичні огляди та метааналізи**

Для обґрунтування рекомендації щодо лікування всіх осіб із діагнозом ВГС ВООЗ замовила проведення систематичного огляду та метааналізів даних щодо захворюваності та смертності внаслідок виникнення позапечінкових проявів серед осіб з інфекцією ВГС (74).

Для оновлення рекомендацій щодо лікування із застосуванням ПППД було проведено систематичний огляд. Із виробниками ПППД, що представляли інтерес (AbbVie та Gilead), було досягнуто домовленості про надання будь-яких додаткових даних клінічних досліджень. Для доповнення бази доказових даних клінічних досліджень враховано дані обсерваційних когортних досліджень, в яких було проведено відстеження осіб, що отримували терапію ПППД. Крім того, MSF надала дані своїх програм лікування у Південній Африці та Камбоджі. Стратегії пошуку та зведення доказових даних наведено у веб-додатках 2, 3.1 та 3.2.

Таблицю прийняття рішень щодо лікування підлітків та дітей віком до 18 років, інфікованих ВГС, наведено у веб-додатку 6.

### **3.6.2. Моделювання**

Було проведено моделювання для визначення прогнозу очікуваного впливу лікування ВГС на частоту виникнення нових випадків інфікування ВГС. При цьому використовували наявні національні та регіональні моделі для оцінювання впливу заходів з профілактики шляхом лікування визначеної кількості випадків інфекції ВГС у різних регіонах (*див.* веб-додаток 4).

### **3.6.3. Техніко-економічне обґрунтування**

Було проведено техніко-економічний онлайн-огляд для оцінювання програмного й особистого досвіду впровадження рекомендації «Лікувати всіх». Результати цього онлайн-огляду були розіслані членам Групи з розробки настанов, які поширили їх через свої мережі. В опитуванні взяли участь 10 керівників програм, 145 медичних працівників та 112 осіб, що живуть з інфекцією ВГС. Питання анкети стосувалися досвіду й очікувань щодо викликів рекомендації «Лікувати всіх», а також запропонованих учасниками рішень (*див.* веб-додаток 7).

### **3.6.4. Аналіз економічної ефективності**

ВООЗ доручила провести систематичний огляд літератури з питань економічної ефективності та визначення результатів для здоров'я населення у випадку впровадження сценарію «Лікувати всіх» порівняно з політикою більш обмеженого доступу до послуг (75).

### **3.6.5. Цінності та вподобання**

Для отримання інформації щодо цінностей та вподобань було проведено опитування зацікавлених сторін та огляд літератури із визначенням, які саме характеристики схем лікування є важливими з позиції пацієнта (*див.* веб-додаток 7).

## РОЗДІЛ 4. РЕКОМЕНДАЦІЇ

### 4.1. Лікування препаратами прямої противірусної дії: коли починати лікування

#### Нова рекомендація

ВООЗ рекомендує пропонувати лікування всім особам із діагнозом інфекції ВГС віком від 12 років та старше<sup>16</sup> незалежно від стадії захворювання (наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних).

#### 4.1.1. Короткий огляд доказової бази

Лікування інфекції ВГС йде на користь усім інфікованим ВГС. ПППД доступні на ринку з 2013 р., а отже дослідження щодо порівняння клінічних результатів в осіб, інфікованих ВГС, з раннім та пізнім початком терапії відсутні. Тому Група з розробки настанов вивчала доказові дані на користь переваг лікування всіх осіб з інфекцією ВГС незалежно від стадії захворювання печінки.

**Терапія ПППД призводить до високих показників СВВ.** За даними систематичних оглядів, при лікуванні хронічної інфекції ВГС із застосуванням ПППД показники СВВ в цілому перевищують 90%, за винятком осіб з розвиненими стадіями цирозу печінки (76) та осіб з інфекцією ВГС генотипу 3.

**СВВ асоціюється зі зниженням рівня смертності від захворювання печінки та зменшенням ризику розвитку ГЦК.** За даними систематичного огляду 2017 р. та метааналізу, в інфікованих ВГС пацієнтів з СВВ після лікування відзначено зниження на 87% рівня смертності від ускладнень, пов'язаних із печінкою, зниження на 80% рівня захворюваності на ГЦК, а також зниження на 75% рівня загальної смертності з будь-яких причин (77), порівняно з інфікованими ВГС особами, в яких не було досягнуто СВВ. У більшості цих досліджень лікування проводили із застосуванням старих схем на основі інтерферону. У дослідженнях, в яких застосовували лише ПППД, також відзначено зниження рівня смертності від захворювання печінки та ГЦК (78). Загалом при застосуванні ПППД відзначено вищий рівень СВВ, ніж при застосуванні схеми на основі інтерферону.

**СВВ асоціюється зі зниженням рівня виникнення позапечінкових проявів.** Проведення систематичного огляду та метааналізу дозволило зробити висновок, що СВВ знижує показники смертності від позапечінкових проявів (сукупне відношення шансів (ВШ): 0,44; 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,3–0,7). Наявність СВВ також сприяла кращому перебігу криоглобулінемії (сукупне ВШ: 21,0; 95% ДІ: 6,7–64,1) та лімфопроліферативних захворювань (сукупне ВШ: 6,5; 95% ДІ: 2,0–20,9), а також зниженню ризику виникнення значних небажаних явищ з боку серцево-судинної системи (сукупне ВШ: 0,37; 95% ДІ: 0,2–0,6), частоти вперше виявлених випадків цукрового діабету другого типу (сукупне ВШ: 0,27; 95% ДІ: 0,2–0,4), депресії (сукупне ВШ: 0,59; 95% ДІ: 0,1–3,1), артралгії (сукупне ВШ: 0,86; 95% ДІ: 0,5–1,5) та загальної втомлюваності (сукупне ВШ: 0,52; 95% ДІ: 0,3–0,9) (74).

**Терапія підлітків є високоефективною та добре переноситься.** Хоча наявність розвинутих стадій захворювання у підлітків є рідкісним явищем, за даними

<sup>16</sup> За винятком вагітних жінок.

систематичного огляду двох досліджень, застосування схем ПППД у підлітків віком від 12 років свідчить про високий рівень досягнення СВВ та гарну переносимість лікарських засобів (див. розділ 4.3). Також після лікування ПППД відзначено покращення когнітивної функції, підвищення рівня освітніх результатів та загального благополуччя (79, 80).

**Лікування всіх інфікованих ВГС осіб поступово знижує ризик передачі.** В усьому світі результати терапії пацієнтів без будь-яких пріоритетів за рівнем ризику, віковою групою або за стадією захворювання свідчать про помірний профілактичний ефект лікування. Моделювання у 82 країнах, розширене на всі регіони, свідчить про те, що лікування осіб, інфікованих ВГС, без встановлення будь-яких пріоритетів за рівнем ризику, віковою групою або за стадією захворювання дозволить запобігти близько 0,57 випадку інфікування протягом 20 років на кожну особу, яка отримала лікування (див. веб-додаток 4). Проте цей показник певною мірою варіюється у різних країнах та регіонах ВООЗ. Двома основними факторами, що на рівні країни впливають на кількість випадків інфікування, які вдалося попередити, на одну проліковану особу є рівень зростання кількості населення та поширеність ВГС серед ЛВНІ у цій країні (внесок до епідемії споживання наркотиків ін'єкційним шляхом).

По-перше, показник кількості випадків інфікування, які вдалося попередити, на проліковану особу зростає зі зростанням чисельності населення, тому КНСД з вищими темпами зростання кількості населення при застосуванні підходу «Лікувати всіх» можуть потенційно отримати більші переваги від профілактики, ніж КВД.

По-друге, показник кількості випадків інфікування, які вдалося попередити, на проліковану особу знижується, коли вживання наркотиків ін'єкційним шляхом спричинює значну частку нових випадків інфікування, а поширеність інфекції ВГС серед ЛВНІ є високою (>60%). При цих епідемічних сценаріях показники повторного інфікування ЛВНІ, які отримали лікування, є високими, а профілактичний вплив лікування осіб, які не вживають наркотики, є обмеженим. Для отримання переваг щодо профілактики під час проведення лікування при цих сценаріях «концентрованої епідемії» терапію ВГС необхідно проводити більш високими темпами (наприклад, в Австралії необхідно проводити лікування близько 5% нових випадків інфекції щорічно), а ризик повторного інфікування необхідно скорочувати шляхом розширення всебічних ефективних заходів щодо зменшення шкоди, зокрема впровадження програм обміну голочок і шприців (ПОШ) та ЗПТ (див. веб-додаток 4).

#### **4.1.2. Обґрунтування рекомендацій**

##### **Баланс переваг та ризиків при лікуванні всіх осіб з ВГС**

###### ***Переваги***

**Лікування всіх пацієнтів може потенційно попередити підвищення рівня захворюваності, пов'язаної із печінкою.** За даними систематичного огляду із метааналізом та метарегресією, поширеність цирозу печінки через 20 років після первинного інфікування становить 16% (14–19%) в усіх дослідженнях, від 7% (4–12%) до 18% (16–21%) – залежно від типу дослідження та включених до нього осіб (15). Лікування всіх осіб із діагнозом інфекції ВГС сприяє попередженню великої кількості ускладнень. Проте за умови розширення масштабів лікування з осіб із фіброзом на лікування всіх інфікованих ВГС осіб додатковий приріст років



збереженого життя відкладається на пізніший період у майбутньому.

**Позапечінкові прояви часто зустрічаються у пацієнтів з ВГС і зазвичай їхнє виникнення не залежить від фіброзу печінки.** Особи з інфекцією ВГС можуть мати супутні захворювання, включаючи поширені позапечінкові прояви (див. рисунок 2.2, розділ 2.1.1).

**При лікуванні підлітків відзначено високі показники СВВ та добру переносимість.** Проведення раннього лікування також відкладає початок цирозу печінки та ГЦК (81–83), що потенційно зменшує подальші витрати на догляд (84, 85). Одужання після терапії ПППД може сприяти покращенню при порушеннях когнітивної функції, підвищенню рівня освітніх результатів та загального благополуччя (79, 80). Після одужання підлітки можуть жити без інфекції, яка спричинює соціальну стигматизацію.

**Лікування всіх осіб з ВГС сприятиме впровадженню підходу з позицій громадського здоров'я.** Лікування всіх осіб із діагнозом інфекції ВГС спростить процес ухвалення рішень та надання послуг з лікування. Підтвердження стадії можна спростити й обмежити застосуванням неінвазивних методів виявлення осіб з цирозом печінки. Це надасть можливість негайно розпочати лікування у більшості інфікованих ВГС осіб, що потенційно зменшить кількість втрачених з-під нагляду пацієнтів, як це буває при затримці початку лікування ВГС (86), а також ВІЛ (87). Спрощення визначення стадії захворювання та проведення лабораторних досліджень також полегшує надання послуг з лікування неспеціалізованими медичними працівниками, що є дуже важливою стратегією для забезпечення масштабного лікування (88–90). Впровадження стратегії розподілу обов'язків із залученням надавачів послуг без спеціальної медичної освіти підвищило рівень доступу до послуг з тестування на ВІЛ та АРТ (91–93).

### ***Потенційні ризики***

**Лікування більшої кількості інфікованих ВГС осіб може призвести до виникнення більшої кількості побічних реакцій.** ПППД мають чудовий профіль безпеки, особливо порівняно з терапією інтерфероном (76). За умови, що більше здорових осіб проходитимуть лікування ПППД після скасування пріоритизації за тяжкістю захворювання печінки, теоретично можливим є виникнення рідкісних побічних реакцій, які не було виявлено у дослідженнях під час виведення препаратів на ринок (94). Проте виникнення подібних реакцій є малоімовірним, враховуючи наявний клінічний досвід застосування цих лікарських засобів (76).

**Лікування пацієнтів з коінфекцією ВГВ/ВГС може призвести до реактивації ВГВ.** Особи з інфекцією ВГВ (з позитивним результатом тестування на поверхневий антиген вірусного гепатиту В (HBsAg), які проходять курс лікування інфекції ВГС, зазнають ризику реактивації інфекції ВГВ (95). HBsAg-позитивні особи можуть потребувати проведення лікування ВГВ до початку терапії ВГС (див. розділ 5.2.2). Ризик реактивації серед осіб з позитивним результатом тестування на анти-НВс, але з негативним результатом тестування на HBsAg, є дуже низьким (96). При відкладанні лікування у таких осіб через занепокоєння щодо реактивації ВГВ слід враховувати ризики прогресування захворювання та смертність через відсутність лікування інфекції ВГС.

**Підхід «Лікувати всіх» може призвести до хибного судження про**

**відсутність необхідності розширення доступу до послуг зі зменшення шкоди.** Оскільки лікування всіх людей, інфікованих ВГС, впливає на рівень захворюваності, існує ймовірність того, що деякі зацікавлені сторони можуть недооцінювати необхідність продовження забезпечення широкого охоплення заходами зі зменшення шкоди ЛВНІ. Ці заходи залишаються важливим компонентом комплексного пакету надання послуг для ЛВНІ поряд із лікуванням (*див. веб-додаток 4*).

### **Цінності та вподобання**

Було визначено чотири дослідження, в яких оцінювали цінності та вподобання пацієнтів при лікуванні ВГС (97–100). Найважливішим для пацієнта результатом була загальна ефективність лікування, за якою слідував ризик виникнення несприятливих явищ. За результатами проведеного ВООЗ онлайн-опитування 112 осіб, що живуть з інфекцією ВГС, майже всі виступали за політику «Лікувати всіх» та загальний доступ до лікування для всіх осіб з інфекцією ВГС (*див. веб-додаток 7*).

Незважаючи на очевидну підтримку політики щодо лікування всіх людей, які живуть з інфекцією ВГС, 18% респондентів висловили певну занепокоєність щодо прийнятності цього підходу для інфікованих ВГС осіб без фіброзу або з легким ступенем фіброзу. Цей висновок підкреслює необхідність ретельного інформування осіб з ВГС для розуміння ними переваг раннього початку лікування.

Медичні працівники високо оцінюють лікування осіб з інфекцією ВГС та віддають перевагу спрощеним алгоритмам ведення пацієнтів.

Керівники програм розуміють, що лікування більшої кількості осіб шляхом впровадження стратегії «Лікувати всіх» призведе до прогресу в подоланні захворювання, а спрощення етапу підтвердження стадії захворювання завдяки використанню сироваткових біомаркерів полегшить надання послуг та розподіл повноважень (88–90, 101). Керівники програм віддають перевагу стратегіям, які передбачають економічно ефективне використання наявних ресурсів. Тому їм будуть корисні аналізи ефективності витрат, які б описували зв'язок між витратами, понесеними у короткостроковому періоді, й економією у майбутньому завдяки запобіганню наслідкам інфікування ВГС та попередженню подальшої передачі (102, 103).

### **Доцільність та прийнятність**

Під час проведення онлайн-опитування 145 медичних працівників щодо здійсненності впровадження політики «Лікувати всіх» 45% респондентів повідомили, що дану стратегію вже впроваджено за місцем їхньої роботи, майже всі сприймали її як доцільну та бажану (*див. веб-додаток 7*).

Досвід роботи з ВІЛ свідчить, що розширення доступу до лікування є реалістичним. У вересні 2015 р. ВООЗ опублікувала настанови, в якій було рекомендовано впровадження підходу «Лікувати всіх» для ВІЛ-позитивних осіб (8). До кінця 2017 р. понад 70% КНСД та майже всі КВД прийняли політику «Лікувати всіх», що свідчить про високий рівень прийняття цієї рекомендації тими, хто визначає державну політику (104). Незважаючи на початкові побоювання щодо спроможності системи охорони здоров'я задовольнити вимоги підходу «Лікувати всіх», протягом цього періоду не повідомлялося про значне збільшення випадків вичерпання запасів медикаментів або інших необхідних матеріалів.

## **Рівність і права людини**

Терапевтичні настанови, які обмежують доступ людини до лікування ВГС при високих показниках одужання та нечастих побічних реакціях, є етичною проблемою (105). Багато інфікованих ВГС осіб з таких маргіналізованих або стигматизованих груп, як ЛВНІ, ЧСЧ, ув'язнені або мігранти, не мають належного доступу до медичного обслуговування. Просування у напрямку стратегії «Лікувати всіх» із рівним доступом до послуг незалежно від віку, групи ризику або стадії захворювання допоможе подолати деякі перешкоди щодо охоплення послугами цих груп населення. Занепокоєння щодо можливості застосування зобов'язуючих або примусових підходів до маргіналізованих груп, які зазнають значного впливу інфекції, обумовлює важливість надання адекватної інформації, отримання інформованої згоди, відповідної підготовки медичних працівників та формування законодавчої бази із дотриманням прав людини для полегшення доступу до послуг.

## **Забезпечення ресурсами**

**ПППД є економічно ефективними або відповідають вимогам до економії витрат.** Загалом у багатьох країнах ПППД є економічно ефективними, а їх застосування сприяє зниженню витрат для більшості підгруп (що визначені за попереднім досвідом лікування, ступенем фіброзу та генотипом ВГС). Більшість опублікованих аналізів економічної ефективності не включають передачу ВГС або ризик повторного інфікування. Ця прогалина може призвести до недооцінювання або переоцінювання переваг лікування (75).

**Розширення послуг лікування на загальну популяцію є економічно ефективним.** При застосуванні індивідуальних граничних рівнів готовності до витрат за країнами в декількох дослідженнях, проведених у КВД та Єгипті, повідомлялося, що розширення послуг лікування на загальну популяцію є економічно ефективним, хоча може потребувати значних короткострокових платежів для покриття витрат на лікування. Економічна ефективність розширення лікування для осіб віком старше 65 років із легким ступенем фіброзу залежить від вартості лікування, а за деяких умов, коли ціни залишаються відносно високими, це може бути економічно неефективним (75).

**Лікування ЛВНІ разом з наданням послуг зі зменшення шкоди є економічно ефективним.** Зазвичай лікування інфікованих ВГС ЛВНІ є економічно ефективним, але на ефективність витрат впливає потенційна можливість запобігання появі нових інфекцій та ризику повторного інфікування. Крім того, за даними деяких досліджень, посилене виявлення випадків у цій групі паралельно з розширенням послуг лікування та наданням лікування всім ЛВНІ було економічно ефективним порівняно з відкладенням лікування до настання пізнішої стадії фіброзу; це може бути економічно ефективним навіть за умови спаду епідемії. Проте, в умовах значної поширеності інфекції ВГС серед ЛВНІ, економічна ефективність щодо запобігання подальшій передачі інфекції шляхом надання послуг лікування знижується через високу ймовірність повторного інфікування у випадку недостатнього доступу до програм зі зменшення шкоди. Це обумовлює необхідність одночасного впровадження заходів із запобігання ВГС з високим рівнем охоплення та економічно ефективних програм зі зменшення шкоди для ЛВНІ (75).

**Лікування осіб, позбавлених волі, є економічно ефективним.** За даними досліджень, проведених у США, Австралії та Великобританії, лікування ув'язнених осіб, інфікованих ВГС, зазвичай є економічно ефективним (3). Тестування при надходженні до в'язниць можуть бути економічно ефективними за умови наявності прив'язки до лікування, яке можна буде отримати у в'язниці або після звільнення у комплексі послуг з безперервного догляду. Як і у спільнотах ЛВНІ, одночасні інвестиції до програм з профілактики ВГС доповнюють інвестиції до лікування ВГС та підвищують економічну ефективність лікування ВГС шляхом зменшення ймовірності повторного інфікування (75).

**Бюджет.** Хоча застосування ПППД є економічно ефективним та/або знижує витрати на лікування інфекції ВГС, короткострокове планування бюджету залежатиме від: 1) ціни на лікарські засоби; 2) обсягу популяції, яка підлягає лікуванню (на останнє також впливають заходи з тестування та надання послуг з безперервного догляду у цій популяції). З одного боку, лікування всіх осіб з ВГС підвищить бюджетні витрати, з іншого боку – впровадження стратегії «Лікувати всіх» має призвести до зниження цін, оскільки збільшиться обсяг закупівлі препаратів (див. розділ 6.7, таблицю 6.2). Для фінансування лікування всіх осіб з ВГС із впровадженням підходу універсального охоплення медичними послугами запропоновано двоступеневий підхід.

- **Підвищення ефективності та зниження витрат.** Це можна зробити шляхом вибору високоєфективних заходів, впровадження стратегій спрощеного ведення пацієнтів та зниження цін на основні товари, включаючи лікарські засоби, а також підвищення якості надання послуг, як це було продемонстровано на прикладі інших інфекційних захворювань (106). Розрахунок економічної ефективності можна використовувати для зворотного розрахунку цінового рівня, якого мають досягти ПППД, щоб бути економічно ефективними або відповідати вимогам до економії витрат у межах, визначених органом фінансування сектору охорони здоров'я (наприклад, системою медичного страхування, системою соціального забезпечення у країні, Міністерством охорони здоров'я) (див. калькулятор для ВГС за посиланням: <http://www.hepccalculator.org/>).

- **Прийняття інноваційних рішень щодо фінансування.** Це можна зробити як за рахунок зовнішнього, так і внутрішнього фінансування, а також за рахунок інноваційного та справедливого розподілу бюджету (107).

#### **4.1.3. Міркування щодо впровадження**

Перехід від підходу визначення клінічних пріоритетів до стратегії «Лікувати всіх» вимагає планування на основі восьми принципів належного надання медичних послуг (див. моделі надання послуг у розділі 6) (88–90).

При впровадженні рекомендації щодо лікування всіх осіб із діагнозом ВГС планування бюджету слід розглядати у контексті розширення обсягу тестування із врахуванням більшої кількості виявлених осіб, що мають отримати лікування.

Якщо підвищення бюджетних витрат внаслідок негайного впровадження

рекомендації «Лікувати всіх» є неможливим у короткостроковій перспективі, при впровадженні національних програм можна розглянути можливість виділення ресурсів переважно для осіб з підвищеним ризиком розвитку печінкових і позапечінкових захворювань та смертності.

Надання послуг з лікування ЛВНІ необхідно інтегрувати до послуг зі зменшення шкоди для попередження повторного інфікування, особливо в умовах поширеності інфекції ВГС серед ЛВНІ понад 60%.

В осіб з інфекцією ВГВ (HBsAg-позитивних), можливо, буде необхідно провести курс лікування ВГВ, перш ніж починати лікування ВГС.

#### 4.1.4. Прогалини у наукових дослідженнях

Напрямки проведення подальших досліджень:

- Довгострокові клінічні дослідження осіб із ранньою стадією ВГС, які отримували ПППД.
- Постмаркетингове спостереження щодо небажаних явищ і резистентності до лікарських засобів при розширенні охоплення послугами протівірусної терапії.
- Дослідження економічної ефективності та впливу на бюджет за різних умов.
- Моніторинг впливу розширеного охоплення послугами з лікування із застосуванням ПППД на частоту виявлення нових випадків інфікування ВГС, особливо у популяціях ЛВНІ та ЧСЧ.

#### 4.2. Лікування дорослих препаратами прямої протівірусної дії: яку терапію застосовувати

##### Нова рекомендація

ВООЗ рекомендує використання схем пангенотипних ПППД для лікування хронічної інфекції ВГС в осіб віком від 18 років<sup>17</sup> (умовна рекомендація, помірна якість доказових даних).

##### 4.2.1. Короткий огляд доказової бази

**Таблиця 4.1. Наявні на сьогодні пангенотипні ПППД для лікування інфекції ВГС в осіб без цирозу печінки**

Особи з інфекцією ВГС без цирозу печінки		
глекапревір/ пібрентасвір	софосбувір/ даклатасвір	софосбувір/ велпатасвір
8 тижнів*	12 тижнів	12 тижнів

**Примітка.** \*В осіб з інфекцією ВГС генотипу 3, які раніше отримували інтерферон та/або рибавірин, тривалість лікування становить 16 тижнів.

#### Доказові дані щодо ефективності застосування пангенотипних ПППД при лікуванні інфекції ВГС

При проведенні систематичного огляду, замовленого ВООЗ, було виявлено 142 клінічні дослідження, в яких оцінювали безпечність та ефективність різних схем

<sup>17</sup> Пангенотипність визначають за рівнем СВВ>85% для всіх шести основних генотипів ВГС.

ПППД, схвалених FDA та Європейським агентством з лікарських засобів. Вони включали застосування таких схем ПППД: софосбувір/велпатасвір, глекапревір/пібрентасвір, софосбувір/даклатасвір, даклатасвір/асунапревір, ельбасвір/гразопревір, ледіпасвір/софосбувір, парітапревір/ритонавір/омбітасвір/дасабувір, софосбувір/велпатасвір/воксилапревір, софосбувір/даклатасвір/рибавірин, софосбувір/рибавірин. Повний перелік доказових даних за кожною зі схем можна знайти у веб-додатку 3.1, 3.2 та 8, а короткий огляд наведено нижче.

### **Пангенотипні ПППД для інфікованих ВГС дорослих без цирозу печінки**

#### *Софосбувір/велпатасвір*

У пацієнтів без попереднього застосування комбінованої терапії або із застосуванням схеми софосбувір/велпатасвір загальний рівень СВВ перевищив 96% (92–100%) за всіма шістьма основними генотипами ВГС, за винятком генотипу 3 (рівень СВВ: 89%, 85–93%) (див. таблицю 4 у веб-додатку 8).

#### *Глекапревір/пібрентасвір*

У пацієнтів без попереднього застосування комбінованої терапії або із застосуванням схеми глекапревір/пібрентасвір загальний рівень СВВ перевищив 94% (89–100%) за всіма шістьма основними генотипами ВГС. При лікуванні відносно рідкісного генотипу 5 у двох осіб було досягнуто СВВ (див. таблицю 2 у веб-додатку 8).

#### *Софосбувір/даклатасвір*

У пацієнтів без попереднього застосування комбінованої терапії або із застосуванням схеми софосбувір/даклатасвір при лікуванні ВГС генотипів 1, 2, 3 та 4 загальний рівень СВВ перевищив 92%. У даних обсерваційного дослідження (публікація готується до друку, демонстраційний проект MSF) наведено інформацію щодо менш поширених генотипів 5 та 6. Загалом вісім осіб із ВГС генотипу 5 та 123 особи з ВГС генотипу 6 отримували софосбувір/даклатасвір протягом 12 тижнів. Рівні СВВ становили 88 та 94% для генотипів 5 та 6 відповідно (див. таблицю 3 у веб-додатку 8).

### **Пангенотипні ПППД для інфікованих ВГС дорослих з компенсованим цирозом печінки**

**Таблиця 4.2** Наявні на сьогодні пангенотипні ПППД для лікування інфекції ВГС в осіб з компенсованим цирозом печінки

<b>Особі з інфекцією ВГС з компенсованим цирозом печінки</b>			
глекапревір/ пібрентасвір	софосбувір/ даклатасвір	софосбувір/ даклатасвір	софосбувір/ велпатасвір
12 тижнів*	24 тижні	12 тижнів (можна розглянути у країнах з відомим розподілом генотипу 3 та поширеністю <5%)**	12 тижнів

**Примітка.** \*В осіб з інфекцією ВГС генотипу 3, які раніше отримували інтерферон та/або рибавірин, тривалість лікування становить 16 тижнів.

\*\*У популяції осіб із цирозом печінки, де 5% осіб інфіковані ВГС генотипу 3, СВВ становитиме 80%

у 5% осіб, інфікованих ВГС генотипу 3, та 93% – у 95% осіб, інфікованих ВГС інших генотипів, що дає загальний рівень СВВ:  $(0,05 \times 0,80) + (0,93 \times 0,95) = 92\%$ .

#### *Софосбувір/велпатасвір*

У пацієнтів з цирозом печінки без попереднього застосування комбінованої терапії або із застосуванням схеми софосбувір/велпатасвір протягом 12 тижнів сукупні показники СВВ за генотипами 1, 2 та 4 становили 90, 86 та 88% відповідно. Сукупний показник СВВ при інфекції ВГС генотипу 3 становив 97% в осіб, які не отримували попереднє лікування, та 90% в осіб, що раніше проходили лікування. За даними додаткового дослідження (опублікованими після закінчення періоду відбору даних до систематичного огляду) (108), рівень СВВ становив 100% як для генотипу 5 (n=13), так і для генотипу 6 (n=20), після 12 тижнів лікування (див. таблиці 40–42 у веб-додатку 3.1).

#### *Глекапревір/пібрентасвір*

У пацієнтів з компенсованим цирозом печінки без попереднього застосування комбінованої терапії або із застосуванням схеми глекапревір/пібрентасвір протягом 12 тижнів при лікуванні ВГС генотипів 1, 2, 3, 4 та 6 рівень СВВ перевищив 94%. У двох осіб з ВГС генотипу 5 було відзначено СВВ (див. таблицю 35 у веб-додатку 3.1).

#### *Софосбувір/даклатасвір*

У пацієнтів з компенсованим цирозом печінки без попереднього застосування комбінованої терапії або із застосуванням схеми софосбувір/даклатасвір протягом 12 тижнів сукупні показники СВВ при ВГС генотипів 1 та 2 перевищували 93%. Рівень СВВ при інфікуванні ВГС генотипу 3 був низьким та коливався у межах 79–82%, проте після 24 тижнів лікування показники СВВ підвищилися до 90%. У даних обсерваційного дослідження (публікація готується до друку, демонстраційний проект MSF) наведено інформацію щодо генотипів 5 та 6, а у практичних даних з Єгипту – щодо генотипу 4 (101). В одній особи з цирозом печінки та інфекцією ВГС генотипу 5, яка проходила курс лікування за схемою софосбувір/даклатасвір протягом 12 тижнів, відзначено СВВ. Серед 185 осіб із цирозом печінки та інфекцією ВГС генотипу 6, які отримували лікування за схемою софосбувір/даклатасвір протягом 12 тижнів, 92% досягли СВВ. В осіб із цирозом печінки та інфекцією ВГС генотипу 4 показник СВВ перевищував 98% після 12 тижнів лікування (101) (див. таблиці 29–31 у веб-додатку 3.1).

#### **Безпечність пангенотипних ПППД**

При застосуванні схем, наведених вище, припинення лікування через виникнення побічних реакцій відбувалося дуже рідко як в осіб без цирозу, так і в осіб із цирозом печінки (<1%). Подібні результати відзначено як в осіб, що не отримували попереднього лікування, так і в осіб, що проходили лікування раніше (див. таблиці 58–60 у веб-додатку 3.1).

#### **4.2.2. Обґрунтування рекомендацій**

Група з розробки настанов висунула загальну умовну рекомендацію щодо застосування пангенотипних режимів ПППД для лікування інфекції ВГС. Група визнала, що потенційні клінічні переваги застосування пангенотипних схем є подібним до таких при застосуванні непангенотипних схем, проте застосування

пангенотипних ПППД дає можливість спростити процес догляду, усунувши необхідність проведення вартісного дослідження з генотипування, спростивши таким чином закупівлю та ланцюги постачання. Застосування цих схем значною мірою сприяє розширенню лікування в усьому світі. Ці фактори зміщують баланс переваг та ризиків на користь застосування пангенотипних схем, що й призвело до умовної рекомендації.

Група з розробки настанов визнає, що існують країни, де пангенотипні препарати ще недоступні. Крім того, існують країни, де епідемія ВГС майже повністю спричинена одним генотипом, а при впровадженні національних програм з гепатиту успішно використовують непангенотипну схему ПППД, наприклад, софосбувір/ледіпасвір. У цих випадках, а також при лікуванні підлітків, є можливим застосування непангенотипних ПППД, проте у національних програмах з гепатиту відбувається поступовий перехід до застосування пангенотипних схем. Отже, застосування непангенотипних ПППД, наведених у веб-додатку 5, є можливим протягом перехідної фази.

### **Баланс переваг та ризиків**

Застосування пангенотипних схем усуває необхідність проведення генотипування. Це спрощує закупівлю лікарських засобів та ланцюги поставок, що може знизити загальні витрати та показники втрати з-під нагляду на етапах після діагностування. Існує потенційний ризик виникнення рідкісних довготривалих побічних реакцій при застосуванні нещодавно схвалених лікарських засобів, які, можливо, не було виявлено під час проведення постмаркетингового спостереження, та надання зайвого лікування особам, що проходять курс лікування за схемою софосбувір/даклатасвір протягом 24 тижнів, за умови недоступності генотипування.

### **Прийнятність послуг, цінності та вподобання**

У чотирьох виявлених дослідженнях вивчали, яким схемам лікування віддають перевагу особи з інфекцією ВГС. Для осіб з інфекцією ВГС ймовірність виліковування та відсутність небажаних явищ є найважливішими пріоритетами, пов'язаними зі схемами лікування, хоча важливою є і коротша тривалість (наприклад, 8 тижнів) курсу лікування (97–100). Таким чином, застосування пангенотипних схем буде прийнятним.

### **Забезпечення ресурсами**

Ресурси, необхідні для проведення лікування ВГС, загалом можна розділити на витрати системи охорони здоров'я (наприклад, витрати на лабораторії та персонал) та вартість лікарських засобів. Лікування пацієнтів із застосуванням пангенотипних ПППД сприяє зменшенню витрат системи охорони здоров'я, оскільки усуває необхідність проведення вартісного генотипування, що вимагає наявності спеціалізованих лабораторій та персоналу, заощаджуючи у КНСД до 200 дол. США при проведенні кожного тестування. Проте Група з розробки настанов визнає, що доступ до пангенотипних схем ПППД залишається обмеженим у багатьох КНСД (див. таблицю 6.2 у розділі 6). Ціни на софосбувір/велпатасвір та глекапревір/пібрентасвір все ще вищі, ніж на попередні схеми ПППД, але очікуваним є істотне зниження цін через підвищення обсягу застосування та оптимізація стратегії доступу до послуг з лікування для інфікованих ВГС осіб, які живуть у КНСД.

### **Реалістичність**



Доповідь ВООЗ щодо підвищення рівня доступу до лікування ВГС свідчить про реалістичність розширення доступу до лікування ВГС із застосуванням пангенотипних ПППД (4).

#### **Рівність**

Спрощення процесів догляду за допомогою застосування пангенотипних схем може покращити рівність надання послуг та підвищити рівень доступу до лікування для популяцій, які зараз його не мають.

#### **4.2.3. Міркування щодо впровадження**

Країнам слід спланувати перехід до застосування пангенотипних схем ПППД. Швидкість такого переходу може залежати від поширеності інфекції ВГС, розподілу генотипів ВГС та від того, наскільки ефективними є доступні схеми ПППД для лікування ВГС цих генотипів (див. основні кроки на шляху впровадження у розділі 6.7).

#### **4.2.4. Прогалини у наукових дослідженнях**

- Потрібно більше даних щодо ефективності та безпечності застосування пангенотипних схем у конкретних підгруп населення, зокрема в осіб з нирковою недостатністю важкого ступеня, осіб віком до 18 років та вагітних жінок.

- Визначення прогностичних факторів відбору пацієнтів, яких можна лікувати протягом коротшого терміну.

- Виявлення даних щодо економічної ефективності пангенотипних ПППД у КНСД.

- Клінічне значення резистентності до NS5A.

- Виявлення даних щодо неефективності лікування при рідкісних генотипах ВГС.

### **4.3. Лікування підлітків (12–17 років) та відстрочення лікування у дітей (<12 років)**

#### ***Яку терапію слід застосовувати***

#### **Нова рекомендація**

Для підлітків віком 12–17 років або з масою тіла щонайменше 35 кг при хронічній інфекції ВГС<sup>a</sup> ВООЗ рекомендує:

- софосбувір/ледіпасвір протягом 12 тижнів<sup>b</sup> при ВГС генотипів 1, 4, 5 та 6 (*наполеглива рекомендація/дуже низька якість доказових даних*);
- софосбувір/рибавірин протягом 12 тижнів при ВГС генотипу 2 (*наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних*);
- софосбувір/рибавірин протягом 24 тижнів при ВГС генотипу 3 (*наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

У дітей віком молодше 12 років з хронічною інфекцією ВГС<sup>a</sup> ВООЗ рекомендує:

- відкладення лікування до досягнення віку 12 років<sup>b</sup> (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*);
- більше не рекомендовано застосування схем на основі інтерферону<sup>a</sup>

*(наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних).*

**Примітка.** <sup>a</sup>В осіб без цирозу печінки або лише з компенсованим цирозом печінки.

<sup>b</sup>Терапія протягом 24 тижнів в осіб з компенсованим цирозом печінки, що раніше проходили лікування ВГС.

<sup>b</sup>До схвалення ПППД для дітей віком <12 років у виключних випадках можна розглядати лікування за схемою інтерферон+рибавірин у дітей із інфекцією ВГС генотипу 2 або 3 та захворюванням печінки важкого ступеня. Сюди також можуть входити діти з підвищеним ризиком прогресування захворювання, а саме – з коінфекцією ВІЛ, таласемією та захворюванням на рак у дитинстві.

#### **4.3.1. Передумови**

Досі глобальне реагування на епідемію ВГС було зосереджене на дорослій популяції інфікованих ВГС. Порівняно з дорослими, дані доказової бази щодо менеджменту та стратегії лікування підлітків та дітей мають певні прогалини.

До регуляторного схвалення ПППД для дітей стандартом лікування для підлітків та дітей з інфекцією ВГС було призначення подвійної терапії із застосуванням пегільованого інтерферону (ПЕГ-IFN) та рибавірину протягом 24 тижнів при ВГС генотипів 2 і 3 та 48 тижнів при ВГС генотипів 1 і 4 (109–117). При застосуванні цієї комбінації у дітей з ВГС генотипів 1 і 4 відзначено СВВ близько 52%, а у пацієнтів з ВГС генотипів 2 і 3 – 89% (109, 110, 112, 114), але лікування супроводжувалося виникненням значних побічних реакцій.

У 2017 р. FDA та Європейським агентством з лікарських засобів було схвалено дві схеми ПППД (софосбувір/ледіпасвір та софосбувір/рибавірин) для застосування у підлітків ( $\geq 12$  років) (118, 119). Тривають випробування з оцінювання застосування пангенотипних схем ПППД як у підлітків ( $\geq 12$  років), так і у дітей (віком 6–11 років). Станом на червень 2018 р. для дітей віком молодше 12 років єдиним затвердженим варіантом лікування залишається призначення схеми з інтерфероном та рибавірином, оскільки ПППД для застосування у дітей молодшого віку ще не схвалено, проте Групою з розробки настанов визначено окремі рекомендації для підлітків і дітей. На момент виходу даних настанов жоден з рекомендованих пангенотипних ПППД (софосбувір/даклатасвір або софосбувір/велпатасвір) ще не було схвалено для використання як у підлітків, так і у дітей, але це передбачається у 2019 р., що розширить можливості покращення доступу до лікування (120, 121).

#### **4.3.2. Короткий огляд доказової бази**

До доказової бази на підтримку рекомендацій щодо лікування підлітків віком 12 років і старше увійшли два дослідження, дані яких використовували для офіційного погодження схем лікування (118, 119), а також велика доказова база досліджень щодо застосування ПППД у дорослих.

##### **Підлітки (12–17 років)**

Офіційне погодження FDA та Європейським агентством з лікарських засобів, відповідно, у квітні та червні 2017 р. щодо застосування КПФД софосбувір/ледіпасвір у підлітків віком 12–17 років або з масою тіла  $\geq 35$  кг з інфекцією ВГС генотипу 1 та КПФД софосбувір/рибавірин з інфекцією ВГС генотипів 2 або 3 ґрунтувалося на

великій кількості даних щодо застосування цих препаратів у дорослих, які свідчили про високі показники одужання та низькі показники токсичності, а також на двох дослідженнях щодо фармакокінетики, ефективності та безпечності для підлітків (118, 119). В одному дослідженні 100 підлітків з інфекцією ВГС генотипу 1, які раніше не проходили або проходили лікування, отримували софосбувір/ледіпасвір по одній таблетці один раз на добу протягом 12 тижнів (118). Було відзначено досягнення СВВ у 98% із хорошою переносимістю лікарського засобу. У другому дослідженні оцінювали застосування софосбувіру і рибавірину, розрахованому відповідно до маси тіла, протягом 12 тижнів у 52 підлітків з інфекцією ВГС генотипу 2 або 3 (119). Показник СВВ становив 100% (13/13) для генотипу 2 та 97% (38/39) для генотипу 3. Не було повідомлень щодо виникнення жодної серйозної побічної реакції, яка б призвела до припинення лікування або значних відхилень у результатах лабораторних досліджень. У цьому дослідженні також повідомляли про пов'язане зі станом здоров'я покращення якості життя після досягнення СВВ (122), особливо це стосувалося соціальної сфери та успішності в школі.

#### **Діти (6–12 років)**

На сьогодні єдиним затвердженим варіантом лікування для дітей молодше 12 років є ін'єкції ПЕГ-IFN  $\alpha$ -2a або  $\alpha$ -2b із таблетками рибавірину два рази на добу протягом 24–48 тижнів залежно від генотипу ВГС (109–117). При лікуванні інфекції ВГС генотипу 1 із застосуванням ПЕГ-IFN/рибавірину показник СВВ був нижчим порівняно з таким при використанні ПППД: СВВ становила лише 52% у хворих з ВГС генотипу 1 та 4, але 89% – в осіб з ВГС генотипів 2 та 3 (109–111, 114). Застосування ПЕГ-IFN та рибавірину пов'язано зі значними побічними реакціями та такими потенційно необоротними побічними явищами після терапії, як захворювання щитоподібної залози, цукровий діабет I типу, офтальмологічні ускладнення та порушення росту (112, 114, 123–127). Жоден із ПППД ще не схвалено для застосування у дітей віком до 12 років. Зараз тривають два дослідження із застосування половини дози софосбувіру/ледіпасвіру у 90 дітей віком від 6 до 12 років, які проходили або не проходили попереднє лікування, з ВГС генотипів 1, 3 та 4, а також із застосуванням схеми софосбувір+рибавірин у дітей віком від 6 до 12 років (120).

#### **4.3.3. Обґрунтування рекомендацій**

##### **Баланс переваг та ризиків**

Група з розробки настанов визнала, що загальна мета лікування у підлітковому та дитячому віці полягає у запобіганні ураженню печінки, пов'язаному з ВГС, і виникненню позапечінкових проявів, а також потенційній можливості забезпечення існування покоління без ВГС за допомогою проведення раннього лікування.

**Лікування підлітків віком  $\geq 12$  років або з масою тіла щонайменше 35 кг (без цирозу або лише з компенсованим цирозом печінки) із застосуванням софосбувіру/ледіпасвіру та софосбувіру/рибавірину**

Групою з розробки настанов рекомендовано пропонувати всім підліткам з інфекцією ВГС лікування із застосуванням наявних схем, схвалених FDA та Європейським агентством з лікарських засобів: софосбувір/ледіпасвір та софосбувір/рибавірин. Дані щодо використання ПППД у підлітків з інфекцією ВГС

обмежені. Ця рекомендація ґрунтувалася як на непрямих даних досліджень терапії у дорослих (див. розділ 4.2; веб-додатки 3.1 та 3.2), так і на опублікованих даних двох досліджень серед підлітків (118, 119) з використання конкретних рекомендованих схем (софосбувір/ледіпасвір та софосбувір/рибавірин), що проводили для офіційного схвалення Європейським агентством з лікарських засобів та FDA, в яких відзначено високу ефективність та безпечність, а також фармакокінетичну еквівалентність. За даними систематичного огляду та метааналізу, в яких порівнювали застосування ПППД та ПЕГ-IFN у підлітків (128), також відзначено вищу ефективність і переносимість коротких курсів ПППД порівняно з терапією інтерфероном у підлітків та дітей. Тому ця рекомендація є наполегливою, незважаючи на низьку якість доказових даних щодо підлітків.

Групою з розробки настанов було визнано, що рекомендовані схеми мають певні обмеження.

1. Ці схеми лікування не є пангенотипними, тому у будь-якому разі знадобиться проведення генотипування. Пангенотипні режими ПППД є більш оптимальними за наявності різних генотипів ВГС. ПППД, застосування яких досліджують у підлітків, включають схеми софосбувір/велпатасвір, софосбувір/даклатасвір та глекапревір/пібрентасвір.

2. Дані щодо лікування осіб із цирозом печінки залишаються обмеженими, але рекомендації включають й осіб з компенсованим цирозом печінки. В осіб, які проходили попереднє лікування та мають компенсований цироз печінки, рекомендовано проведення терапії тривалістю 24 тижні.

3. Застосування схеми на основі рибавірину потребує проведення гематологічного моніторингу. Рибавірин також є тератогенним, тому його застосування протипоказано під час вагітності. Це важливо, оскільки серед підлітків частіше трапляються випадки незапланованої вагітності. Під час терапії та протягом 6 міс після завершення лікування, а також у партнерок чоловіків з інфекцією ВГС, які проходять терапію із застосуванням рибавірину, надзвичайно важливим є запобігання вагітності.

4. Застосування софосбувіру з рибавірином не є оптимальною схемою лікування для осіб з інфекцією ВГС генотипу 3, особливо з цирозом печінки. Група з розробки настанов зазначила, що Європейське агентство з лікарських засобів припускає можливість застосування схеми софосбувір/ледіпасвір у деяких осіб з інфекцією ВГС генотипу 3, й тому потенційне використання схеми софосбувір/ледіпасвір+рибавірин поза затвердженими показаннями є можливим варіантом для застосування у підлітків з інфекцією ВГС генотипу 3.

### **Відстрочення лікування у дітей віком до 12 років**

У дітей віком до 12 років Групою з розробки настанов рекомендовано відкласти лікування до досягнення ними віку 12 років або поки не буде схвалено режим ПППД для дітей віком молодше 12 років. Схеми на основі інтерферону більше не рекомендовано до застосування ані у підлітків, ані у дітей (за винятком випадків, коли альтернативи немає). Група з розробки настанов визнала, що переваги відстрочення лікування значно переважають невеликий ризик прогресування фіброзу печінки у дитинстві, а непередбачуване швидке прогресування захворювання печінки до пізніх стадій відзначено лише в невеликій кількості дітей (83, 129).

Основними причинами надання умовного статусу рекомендації щодо

відстрочення лікування ВГС у дітей віком до 12 років були:

1. Низька частота виникнення захворювань печінки, пов'язаних із ВГС, у дитинстві. Лише незначна кількість дітей мають тяжкі патології та отримують переваги від раннього лікування.

2. Єдиною доступною та схваленою схемою для цієї вікової групи є ПЕГ-IFN/рибавірин. Ця схема має загалом низьку ефективність, передбачає тривалий період лікування (6–12 міс), незручний шлях введення препаратів (ін'єкції), значні побічні реакції та високі витрати.

3. Нові високоефективні короткострокові схеми пероральних пангенотипних ПППД, ймовірно, стануть доступними для дітей віком <12 років у 2019 р.

### **Призначення інтерферону більше не рекомендовано**

Основними підставами поточної наполегливої рекомендації щодо припинення застосування інтерферону у дітей віком молодше 12 років, незважаючи на дуже низьку якість доказових даних, були:

1. *Проблеми зі схемами, до складу яких входить інтерферон та рибавірин, у дітей.* Серед них довга тривалість терапії, обмежена ефективність та обтяжливі побічні реакції, включаючи часте виникнення грипоподібних симптомів та гематологічних ускладнень (анемія, лейкопенія та нейтропенія), а також декілька таких потенційно незворотних побічних реакцій, як захворювання щитоподібної залози, діабет I типу, офтальмологічні ускладнення та порушення росту (112, 114, 123–127).

2. *Поява найближчим часом альтернативних варіантів ПППД.* Попередні дані випробувань свідчать про набагато більшу ефективність та безпечність застосування ПППД у дітей віком молодше 12 років порівняно із використанням інтерферону при спостереженні серед дорослих і підлітків.

3. *Низька доступність інтерферону.* Інтерферон стає все менш доступним, особливо у КНСД. Він вимагає дотримання «холодового ланцюга», що робить проблематичними масштабні поставки.

### **Прийнятність послуг, цінності та вподобання**

Коротке (наприклад, 12-тижневе) застосування пероральної схеми ПППД, що призводить до одужання, прийнятне для підлітків та дітей, а також їхніх батьків або вихователів (80), через ймовірність одужання та мінімальні побічні реакції, порівняно із застосуванням ін'єкцій інтерферону. Одужання дозволить підліткам та дітям жити без інфекції, яка спричинює соціальну стигматизацію.

### **Забезпечення ресурсами**

Лікування підлітків (і в майбутньому – дітей віком <12 років) може допомогти уникнути більших витрат, пов'язаних з лікуванням дорослих із розвинутими стадіями захворювання печінки та пов'язаними з ними ускладненнями. Відкладення лікування до досягнення дітьми 12-річного віку з подальшою можливістю отримання ними лікування із застосуванням ПППД (або до схвалення ПППД для дітей молодшого віку) може потенційно знизити витрати, оскільки інтерферон є дорожчим.

### **Рівність**

Схвалення ПППД для використання у підлітків – це значна можливість розширення доступу до лікування та одужання для вразливої групи, яка отримує переваги від раннього початку лікування.

#### **4.3.4. Міркування щодо впровадження**

Основною перешкодою на шляху впровадження цих рекомендацій є те, що лише невелика кількість КНСД включили підлітків та дітей до національних настанов із тестування та лікування, тому більшість з них залишаються неохопленими. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, усі країни повинні включати тестування підлітків та дітей, а також лікування підлітків, до своїх національних настанов, спираючись на настанови ВООЗ щодо тестування (3). Це включає цілеспрямоване тестування підлітків з популяцій, які найбільше страждають від інфекції ВГС (наприклад, ЛВНІ, ЧСЧ, ВІЛ-інфіковані особи, діти матерів із хронічною інфекцією ВГС, особливо з коінфекцією ВІЛ), та пацієнтів із клінічною підозрою на вірусний гепатит. Вік щодо надання згоди на тестування відрізняється по країнах, і це може стати перешкодою для доступу підлітків до послуг. Залучення підлітків до тестування та лікування повинно ґрунтуватися на принципах надання дружніх до підлітків послуг.

#### **4.3.5. Прогалини у наукових дослідженнях**

- Оцінка коротких курсів лікування із застосуванням пангенотипних схем у підлітків та дітей, а також варіантів повторної терапії для дітей із попередньою невдачею лікування ПППД.
- Моніторинг поширеності та тягаря інфекції серед підлітків і дітей для визначення потреб у лікуванні.
- Проведення когортних досліджень з вивчення клінічних наслідків хронічного ВГС, набутого внаслідок вертикальної трансмісії та інфікування у дитячому віці, для адаптації показань щодо початку лікування дітей молодшого віку.
- Проведення розширених досліджень для вивчення впливу терапії ПППД на процес зростання, когнітивну функцію, навчання та якість життя дітей.

## РОЗДІЛ 5. КЛІНІЧНІ МІРКУВАННЯ

Нижче наведено три поточні офіційні рекомендації ВООЗ щодо визначення рівня споживання алкоголю, наявності фіброзу та оцінювання відповіді на лікування.

### **Поточна рекомендація з Настанов щодо лікування ВГС 2016 р. (2)**

В осіб з інфекцією ВГС рекомендовано проводити оцінювання щодо рівня споживання алкоголю, після чого особам із середнім або високим рівнем вживання алкоголю пропонувати поведінкове втручання для зниження рівня споживання алкоголю (*наполеглива рекомендація, помірنا якість доказових даних*).

### **Поточна рекомендація з Настанов щодо лікування ВГС 2016 р. (2)**

В умовах обмежених ресурсів для оцінки наявності фіброзу печінки рекомендовано використовувати APRI або FIB-4, уникаючи використання інших неінвазивних тестів, що потребують більшого обсягу ресурсів, зокрема еластографії або FibroTest (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

**Примітка.** Цю рекомендацію було сформульовано на основі припущення, що проведення біопсії печінки є недоступним. Проте FibroScan® надає точніші результати, ніж APRI та FIB-4, і може бути кращим варіантом за умов наявності цього обладнання та доступної вартості дослідження, що не є перешкодою для тестування.

### **Поточна рекомендація з Настанов щодо тестування на гепатити В і С 2017 р. (3)**

Для визначення результатів лікування після його завершення, що тривало 12 або 24 тижні (тобто СВВ12 або СВВ24), слід використовувати ТНК для якісного або кількісного виявлення РНК ВГС (*умовна рекомендація, помірна/низька якість доказових даних*).

Усі інші міркування, наведені у цьому розділі, ґрунтуються на досвіді найкращих практик.

#### **5.1. Проведення клінічної оцінки осіб з інфекцією ВГС до початку лікування**

Оцінка ризику виникнення небажаних явищ перед початком лікування ґрунтується на клінічній інформації, визначенні супутніх лікарських засобів, що приймає пацієнт, та розумінні схеми лікування, яка застосовуватиметься. Жінкам дітородного віку можна пропонувати тест на вагітність із інформуванням про відсутність доступних даних щодо безпечності та ефективності ПППД під час вагітності. Крім того, у 2016 р. ВООЗ було рекомендовано перед початком лікування проводити оцінювання щодо рівня споживання алкоголю та визначення ступеня фіброзу з використанням таких неінвазивних тестів, як APRI або FIB-4 (*див. формулу на рисунку 5.1*), для виявлення цирозу печінки (2). Онлайн-калькулятор доступний за адресою: <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators>. У таблицях 5.1 та 5.2

наведено порогові значення для виявлення вираженого фіброзу та цирозу печінки, а також чутливість та специфічність оцінок за шкалою APRI і тестом FIB-4 при використанні цих порогових значень. Ці дані дозволять лікарям визначати належну тривалість лікування із застосуванням пангенотипних схем за їхнім вибором, враховуючи відсутність або наявність цирозу печінки. Тривалість лікування за рекомендованими пангенотипними схемами софосбувір/даклатасвір та глекапревір/пібрентасвір залежить від наявності чи відсутності цирозу печінки.

$$\text{APRI} = \left[ \frac{\text{ACT (МО/л)}}{\text{ACT\_ВМН (МО/л)}} \times 100 \right] / \text{кількість тромбоцитів (10}^9\text{/л)}$$

$$\text{FIB-4} = \text{вік (роки)} \times \text{ACT (МО/л)} / \text{кількість тромбоцитів (10}^9\text{/л)} \times [\text{АЛТ (МО/л)}]^{1/2}$$

**Примітка.** Аланінамінотрансфераза – АЛТ; міжнародна одиниця – МО; верхня межа норми – ВМН.

### Рисунок 5.1. Формули APRI та FIB-4

**Таблиця 5.1. Низькі та високі порогові значення для виявлення вираженого фіброзу та цирозу печінки**

	APRI (низьке порогове значення)	APRI (високе порогове значення)	FIB-4 (низьке порогове значення)	FIB-4 (високе порогове значення)
Виражений фіброз (METAVIR $\geq$ F2)	0,5	1,5	1,45	3,25
Цироз печінки (METAVIR F4)	1,0	2,0	–	–

**Таблиця 5.2. Чутливість та специфічність APRI і FIB-4 для виявлення вираженого фіброзу та цирозу печінки**

		APRI (низьке порогове значення)	APRI (високе порогове значення)	FIB-4 (низьке порогове значення)	FIB-4 (високе порогове значення)
Виражений фіброз (METAVIR $\geq$ F2)	Чутливість (95% ДІ)	82 (77–86)	39 (32–47)	89 (79–95)	59 (43–73)
	Специфічність (95% ДІ)	57 (49–65)	92 (89–94)	42 (25–61)	74 (56–87)
Цироз печінки (METAVIR F4)	Чутливість (95% ДІ)	77 (73–81)	48 (41–56)	–	–
	Специфічність (95% ДІ)	78 (74–81)	94 (91–95)	–	–

#### 5.1.1. Взаємодія з іншими лікарськими засобами

МЛВ для схем ПППД відрізняється як за кількістю побічних реакцій, так і за клінічною значущістю, залежно від призначених лікарських засобів. Лікарські засоби, які призначають найчастіше і які можуть призвести до МЛВ: інгібітори протонної помпи, статини, антидепресанти та АРВ-препарати для пацієнтів із ВІЛ (на сьогодні їх призначення рекомендовано всім ВІЛ-інфікованим особам незалежно від кількості






клітин CD4) (130). Одночасне призначення рекомендованих пангенотипних схем лікування та ефавіренцу протипоказано (у випадку застосування схеми софосбувір/велпатасвір та глекапревір/пібрентасвір) або потребує коригування дози (у випадку застосування схеми софосбувір/даклатасвір). У таблиці 5.3 наведено дані щодо МЛВ між рекомендованими ВООЗ АРВ-препаратами для лікування пацієнтів із ВІЛ та лікарськими засобами для лікування ВГС. Коли існує ймовірність виникнення МЛВ, перед початком лікування ВГС можна розглянути варіанти заміни АРВ-препарату. Перед призначенням лікування лікарі можуть отримати додаткову інформацію щодо МЛВ при лікуванні гепатитів на веб-сторінці Ліверпульського університету (<http://www.hep-druginteractions.org/>), оскільки детальні дані щодо взаємодії часто оновлюють. На цьому веб-сайті наведено інформацію щодо МЛВ з рецептурними та безрецептурними препаратами.

**Таблиця 5.3. МЛВ АРВ-препаратів та ПППД**

ПППД	ABC	ATZ/r	DRV/r	DTG	EFV	LPV/r	NVP	RAL	TDF	TAF	ZDV	XTC
Даклатасвір		Коригування дози			Коригування дози							
Глекапревір/пібрентасвір												
Софосбувір												
Софосбувір/ледіпасвір		Моніторинг ниркової функції щодо ознак токсичності при застосуванні з TDF	Моніторинг ниркової функції щодо ознак токсичності при застосуванні з TDF		Моніторинг ниркової функції щодо ознак токсичності при застосуванні з TDF	Моніторинг ниркової функції щодо ознак токсичності при застосуванні з TDF			Моніторинг ниркової функції щодо ознак токсичності при застосуванні з EFV або посиленням інгібітором протеази			
Софосбувір/велпатасвір		Моніторинг ниркової функції щодо ознак токсичності при застосуванні з TDF	Моніторинг ниркової функції щодо ознак токсичності при застосуванні з TDF			Моніторинг ниркової функції щодо ознак токсичності при застосуванні з TDF			Моніторинг ниркової функції щодо ознак токсичності			

**Примітка.** Абакавір – ABC; атазанавір/ритонавір – ATZ/r; дарунавір/ритонавір – DRV/r; долутегравір – DTG; ефавіренц – EFV; лопінавір/ритонавір – LPV/r; невірапін – NVP; ралтегравір – RAL; зидовудин – ZDV; тенофовіру диспроксил фумарат – TDF; емтрицитабін/ламівудин – XTC; тенофовіру алафенамід – TAF.

-  Не можна застосовувати разом
-  Можливе виникнення ознак токсичності/взаємодії/коригування дози, як зазначено
-  Відсутність взаємодії; можливе одночасне застосування

### 5.1.2. Моніторинг ознак токсичності внаслідок лікування

Загалом ПППД добре переносяться людьми з інфекцією ВГС, відзначено лише незначні побічні реакції. Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки (AASLD) та Європейською асоціацією з вивчення захворювань печінки (EASL) рекомендовано такий графік моніторингу: початкове оцінювання, оцінювання на 4-му тижні лікування та через 12 тижнів після завершення лікування (131, 132). Група з розробки настанов запропонувала спростити цей графік, оскільки найпоширеніші

побічні реакції при застосуванні ПППД є незначними та включають втомлюваність, головний біль, безсоння та нудоту. Група з розробки настанов запропонувала обмежити частоту планового лабораторного моніторингу проведенням початкового оцінювання та оцінюванням по завершенні лікування (див. зведений графік моніторингу лікування осіб з інфекцією ВГС на основі висновків експертів у таблиці 5.4).

Проведення додаткового лабораторного моніторингу є необхідним в осіб, які отримували рибавірин. Рибавірин приймають з їжею, його застосування призводить до виникнення передбачуваної дозозалежної гемолітичної анемії. Він протипоказаний особам з анемією або пацієнтам з такими захворюваннями крові, як таласемія. Нарешті, коінфекція ВІЛ, коінфекція ВГВ (див. розділи 5.2.1 та 5.2.2), цироз печінки або порушення функції нирок, потенційна МЛВ та загальний поганий стан здоров'я також можуть спричинити необхідність проведення частішого моніторингу, ніж запропоновано у таблиці 5.4.

### 5.1.3. Моніторинг відповіді на лікування

У 2017 р. ВООЗ було рекомендовано проводити оцінювання СВВ через 12 тижнів після завершення лікування ПППД із застосуванням ТНК РНК ВГС (3).

**Таблиця 5.4. Структура моніторингу до та під час лікування ПППД**

Час	Тільки ПППД	ПППД+рибавірин <sup>а</sup>
	Повний аналіз крові, моніторинг функції нирок, печінки	Повний аналіз крові, моніторинг функції нирок, печінки
Початкове оцінювання	X <sup>б</sup>	X
4-й тиждень		X
Через 12 тижнів після завершення лікування	X	X

**Примітка.** <sup>а</sup>Рекомендовано для лікування підлітків з інфекцією ВГС генотипів 2 та 3.

<sup>б</sup>Якщо НЬ>10 г/дл, повторно перевіряти на 4-му тижні не потрібно.

## 5.2. Клінічні міркування щодо окремих груп пацієнтів

### 5.2.1. Особи з коінфекцією ВІЛ/ВГС

В осіб з коінфекцією ВІЛ/ВГС зазвичай відзначають швидше прогресування захворювання, ніж у пацієнтів з моноінфекцією (133, 134). Навіть за умови успішного контролю ВІЛ-інфекції завдяки АРТ (тобто досягнення невизначального рівня вірусного навантаження ВІЛ), ризик виникнення декомпенсації печінки в осіб з коінфекцією є вищим, ніж в осіб тільки з інфекцією ВГС (135, 136). Тому, починаючи з 2014 р., у настановах ВООЗ всіх осіб з коінфекцією ВІЛ/ВГС визначено як пріоритетних отримувачів лікування ВГС (1).

Результати лікування ВГС із застосуванням ПППД є співставними в осіб із коінфекцією ВІЛ/ВГС та з моноінфекцією ВГС (137). Оскільки застосування ПППД є безпечним та ефективним у людей з коінфекцією ВІЛ/ВГС, більше немає потреби розглядати їх як особливу популяцію чи популяцію з ускладненнями лікування. Проте можливим є виникнення МЛВ між пангенотипними схемами лікування ВГС та схемами АРТ. Таким чином, слід наголосити на важливості перевірки МЛВ між препаратами для лікування ВІЛ та ВГС (див. також розділ 5.1.1 та таблицю 5.3).

### 5.2.2. Особи з коінфекцією ВГВ/ВГС

Глобальної поширеності коінфекції ВГВ/ВГС не відзначено, але у деяких дослідженнях повідомляли, що 3–18% людей з позитивним результатом тестування на HBsAg також інфіковані ВГС (138). Коінфекція ВГВ/ВГС частіше зустрічається серед ЛВНІ та осіб, які живуть в районах з ендемічним поширенням обох вірусів (138). Коінфекція ВГВ та ВГС підвищує ризик розвитку ГЦК, хоча причини цього недостатньо вивчено (139, 140).

У 2016 р. FDA видало попередження щодо ризику реактивації ВГВ під час лікування ПППД (визначеного за підвищенням показників ДНК ВГВ >1000 МО/мл або виявленням HBsAg в людини, яка раніше була негативною) на підставі повідомлень про 29 випадків (95). Незважаючи на те, що реактивація ВГВ проявляється нечасто, можна розглядати тестування пацієнтів на ВГВ перед початком лікування ВГС (131, 141). В осіб із коінфекцією ВГВ/ВГС слід проводити оцінювання щодо відповідності критеріям для лікування ВГВ та, за необхідності, розпочинати лікування ВГВ перед початком терапії ВГС (131, 141). Для осіб із розвиненою стадією захворювання можна розглядати проведення регулярного моніторингу щодо реактивації ВГВ під час лікування ВГС. Ризик реактивації в осіб, позитивних на анти-HBc, але HBsAg-негативних, є дуже низьким (142–144).

### 5.2.3. Особи з цирозом печінки

Ризик розвитку цирозу печінки підвищується в осіб, що зловживають алкоголем (145), та у пацієнтів з коінфекцією ВГВ та/або ВІЛ (133, 135, 136, 139), особливо у тих, хто не отримує АРТ (146). Для визначення наявності фіброзу або цирозу печінки ВООЗ рекомендує використання неінвазивних тестів, а саме – оцінювання за шкалою APRI або тесту FIB-4 (див. розділ 5.1) (2).

#### **Ведення випадків компенсованого цирозу печінки**

Оцінювання і спостереження за прогресуванням захворювання та ознаками ГЦК є невід’ємною частиною догляду за особами з цирозом печінки, пов’язаним із ВГС. В осіб з цирозом печінки (включаючи пацієнтів, які досягли СВВ) варіантом скринінгу щодо ГЦК може бути проведення ультразвукового дослідження та/або визначення рівня альфа-фетопротейну (131, 141) кожні 6 міс та проведення ендоскопії кожні 1–2 роки, щоб виключити наявність варикозного розширення вен стравоходу (147).

#### **Ведення випадків декомпенсованого цирозу печінки**

Діагностика декомпенсованого цирозу печінки ґрунтується як на лабораторній діагностиці, так і на клінічному оцінюванні. У певної частки осіб із декомпенсованим цирозом печінки відзначають погіршення стану під час терапії, проте на сьогодні відсутні прогностичні фактори для виявлення цих осіб. Таким чином, лікування осіб із декомпенсованим цирозом печінки оптимально проводити у клініках, що мають експертний досвід роботи з ускладненнями та можливість проведення трансплантації печінки.

Застосування даклатасвіру, велпатасвіру та софосбувіру в осіб із декомпенсованим цирозом печінки зазвичай є безпечним та ефективним. Натомість схеми, до складу яких входить інгібітор протеази ВГС (наприклад, глекабрівір/пібрентасвір), не схвалено для застосування в осіб із декомпенсованим цирозом печінки.

#### 5.2.4. Особи з хронічним захворюванням нирок

В осіб із хронічним захворюванням нирок та інфекцією ВГС усіх шістьох основних генотипів відзначено ефективність та безпечність застосування схеми глекапревір/пібрентасвір (63). Проте, станом на 2018 р., доступність цієї схеми у КНСД є обмеженою, тому в якості тимчасового заходу, за умови відповідного генотипу, можна розглядати комбінації, раніше рекомендовані у настановах ВООЗ щодо лікування ВГС 2016 р. (2) та наведені у веб-додатку 5, як безпечні для осіб з 4 та 5 ступенями хронічного захворювання нирок.

В осіб із хронічною нирковою недостатністю 4 та 5 ступенів, тобто нирковою недостатністю важкого ступеня (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ)  $<30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), призначення схем лікування на основі софосбувіру не супроводжується даними щодо безпечності й ефективності на підтримку їх застосування.

#### 5.2.5. Особи з коінфекцією ТБ/ВГС

Особи з підвищеним ризиком інфікування ВГС також можуть зазнавати підвищеного ризику інфікування ТБ. Таким чином, клінічне оцінювання осіб для лікування ВГС може включати скринінг щодо активної форми ТБ. Для виключення активної форми ТБ існує алгоритм скринінгу на основі чотирьох симптомів (148). Якщо в людини відсутній жоден з наступних симптомів – кашель, лихоманка, втрата маси тіла або нічна пітливість, ТБ можна обґрунтовано виключити; в іншому випадку така особа повинна пройти додаткові дослідження щодо наявності ТБ або інших захворювань.

Більшість ПППД метаболізуються у печінці, що призводить до підвищення або зниження рівня ПППД при спільному застосуванні з такими антибіотиками групи рифаміцинів, як рифабутин, рифампін (рифампіцин) та рифапентин (149–151), тому слід уникати одночасного лікування інфекції ВГС та ТБ. Активна форма ТБ супроводжується ризиком вторинної передачі, що може бути небезпечним для життя в коротшій перспективі, ніж ВГС. Таким чином, лікування ТБ зазвичай проводять перед призначенням терапії ВГС. В осіб з інфекцією ВГС, які отримують лікування ТБ, ризик виникнення антимікобактеріальної гепатотоксичності вищий, ніж у пацієнтів із моноінфекцією ТБ, хоча ризик розвитку вираженої гепатотоксичності є низьким (152). Моніторинг функціональних проб печінки виявляє гепатотоксичність на ранній стадії.

Одночасне лікування інфекції ВГС та мультирезистентного ТБ особливо ускладнене через виникнення множинної МЛВ між ПППД та протитуберкульозними препаратами другого ряду. На сьогодні наявними є лише обмежені дані щодо ведення пацієнтів, коінфікованих ВГС, ВІЛ і ТБ. Для зменшення кумулятивних побічних реакцій, кількості препаратів, які приймає пацієнт, та ризику виникнення МЛВ може знадобитися направлення до вузького спеціаліста.

#### 5.2.6. Повторне лікування осіб з невдачею попередньої терапії ПППД

При застосуванні ПППД показники СВВ загалом перевищують 90% при всіх генотипах ВГС (76). Якщо б навіть весь 71 млн людей з інфекцією ВГС отримав доступ до лікування із застосуванням ПППД, прогнозованим було б недосягнення СВВ та необхідність проведення ефективної повторної терапії у 2–5 млн з них.

Особи, які не досягли СВВ після терапії ПППД, мають обмежені варіанти повторного лікування. Застосування належної високоефективної схеми початкового лікування допомагає уникнути дилеми з обмеженими варіантами терапії. Визначення рівня прихильності та потенційної МЛВ може допомогти у випадках, коли терапія ПППД виявляється для пацієнта неефективною.

На сьогодні існує один пангенотипний режим, схвалений для повторного лікування осіб, які раніше отримували будь-яку комбінацію ПППД – це КПФД з софосбувіру, велпатасвіру та інгібітору протеази воксилапревіру (153, 154). У двох клінічних дослідженнях було проведено лікування понад 300 осіб, 46% з яких мали цироз печінки, із застосуванням схеми софосбувір/велпатасвір/воксилапревір протягом 12 тижнів. Було відзначено ефективність трикомпонентної схеми ПППД в осіб, які раніше не досягли СВВ при лікуванні за схемами, що містять ПППД. Показники СВВ коливалися від 93 до 99%, при цьому найнижчий показник було відзначено в осіб з інфекцією ВГС генотипу 3 та цирозом печінки (155). Схему софосбувір/велпатасвір/воксилапревір не можна застосовувати в осіб із цирозом печінки класу В або С за класифікацією Чайлда–П'ю або нирковою недостатністю. Комбінацію глекапревір/пібрентасвір було схвалено для повторної терапії у пацієнтів, в яких застосування схем, що містять софосбувір, виявилось неефективним, та в осіб, в яких лікування інгібітором протеази або інгібітором NS5A (але не обома) було неефективним. В умовах недоступності цих схем, за даними експертної наради, продовження початкової терапії ПППД до 16 або 24 тижнів з одночасним посиленням прихильності до лікування може бути альтернативою повторного лікування.

## **РОЗДІЛ 6. СПРОЩЕНИЙ ПІДХІД ДО НАДАННЯ ПОСЛУГ З ТЕСТУВАННЯ, ДОГЛЯДУ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ІНФЕКЦІЄЮ ВГС У СИСТЕМІ ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я**

### **Передумови**

За даними ВООЗ 2016 р., лише 13% осіб з діагнозом інфекції ВГС розпочали лікування (4). Цей розділ містить короткий огляд восьми основних підходів з досвіду найкращих практик щодо надання послуг безперервного догляду для підтримки впровадження стратегії «Лікувати всіх» із застосуванням пангенотипних схем. Це допоможе країнам у покращенні доступу до ефективних послуг з лікування гепатитів.

### **Досвід найкращих практик щодо надання медичних послуг**

- 1. Комплексне національне планування елімінації інфекції ВГС із врахуванням епідеміологічного контексту, наявної інфраструктури системи охорони здоров'я, поточного охоплення послугами з тестування, лікування та профілактики, а також наявних фінансових або кадрових ресурсів.**
- 2. Прості та стандартизовані алгоритми безперервного догляду від тестування до постановки на облік та лікування.**
- 3. Посилення стратегії переходу від тестування до догляду, лікування та профілактики.**
- 4. Інтеграція послуг з тестування, догляду та лікування гепатитів до інших послуг (наприклад, послуг щодо ВІЛ) для підвищення ефективності та доступності послуг з лікування гепатиту.**
- 5. Децентралізовані послуги з тестування та лікування у закладах первинної медичної допомоги або у закладах з надання послуг зі зменшення шкоди для розширення охоплення послугами щодо гепатитів. Цьому сприяють два підходи:**
  - розподіл обов'язків, що підтримується проведенням навчання та наставництвом медичних працівників і працівників у громаді;**
  - стратегія надання послуг диференційованого догляду для визначення потреб щодо рівня допомоги з належним перенаправленням до спеціалістів для осіб із комплексними проблемами.**
- 6. Залучення громад та підтримка за принципом «рівний–рівному» для сприяння доступу до послуг та постановки на облік для надання безперервного догляду, що включає боротьбу зі стигмою та дискримінацією.**
- 7. Стратегії ефективнішого управління закупівлями та постачанням доступних лікарських засобів і діагностичних матеріалів належної якості.**
- 8. Системи даних для проведення моніторингу якості індивідуального догляду та загального охоплення на основних етапах безперервного догляду або каскаду послуг з допомоги на рівні населення.**

## 6.1. Національне планування елімінації ВГС

У 2015 р. ВООЗ було опубліковано посібник для керівників національних програм з розробки та посилення національного планування щодо вірусних гепатитів (156). Цей посібник розроблено для планування роботи систем охорони здоров'я із підтриманням процесу ухвалення рішень на доказовій основі. В ньому наведено шаблон планування національної програми боротьби з гепатитами, який охоплює надання послуг з профілактики, тестування та лікування за принципами загального охоплення послугами охорони здоров'я, та інші методи планування. При плануванні національної стратегії зацікавлені сторони також повинні використовувати цей план для узгодження цільових показників втручань щодо охоплення послугами для елімінації інфекції.

## 6.2. Прості стандартизовані алгоритми

У цих настановах наведено спрощений алгоритм тестування, лікування та моніторингу за чотирма основними кроками, який можна адаптувати для використання на національному рівні (див. зведений алгоритм у Короткому огляді).

## 6.3. Стратегії посилення переходу від тестування до догляду

Існують численні фактори, які можуть перешкоджати успішному впровадженню тестування та постановки на облік, отриманню послуг з лікування та профілактики. До них відносяться фактори на рівні пацієнта (наприклад, проблеми психічного здоров'я, зловживання психоактивними речовинами, дезінформація, депресія, неналежна соціальна або сімейна підтримка, страх розкриття особистої інформації та нестабільність житлових умов) та структурні чи економічні фактори (наприклад, стигма та дискримінація, висока вартість догляду, далеке розташування пунктів надання допомоги, транспортні витрати та великі черги у медичному закладі) (157). Оптимізація ефективності послуг з лікування та профілактики потребуватиме втручань для розширення обсягів тестування та покращення переходу до проведення підтверджуючих досліджень щодо вірусного навантаження із подальшим отриманням послуг лікування.

У Настановах ВООЗ щодо тестування на гепатити В та С 2017 р. наведено рекомендацію щодо затвердження та впровадження стратегії підвищення рівня охоплення послугами з тестування та постановки на облік всіма службами з надання послуг тестування на гепатити на базі медичних закладів та у громадах (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*) (3). Зокрема, слід розглянути наступні доказові втручання, що сприятимуть підвищенню рівня охоплення послугами з тестування, постановки на облік та початку лікування (*умовна рекомендація*):

- підтримку підготовлених представників спільнот та непрофесійних працівників охорони здоров'я на рівні громад (*помірна якість доказових даних*);
- нагадування лікарям щодо проведення невідкладного тестування на ВГС за ініціативою надавача послуг на базі закладів, які ведуть електронний облік або мають аналогічні системи нагадувань (*дуже низька якість доказових даних*);

- надання послуг з тестування на гепатити у складі інтегрованих послуг в межах одного закладу, особливо в контексті психічного здоров'я/вживання психоактивних речовин (*дуже низька якість доказових даних*);
- взяття СКК для ТНК та, за деяких обставин, серологічного дослідження (*низька/помірна якість доказових даних*).

Інші заходи, які можна розглянути для сприяння переходу від тестування до догляду, включають (8):

- **одноразовий ШДТ на місці** з отриманням результатів того самого дня;
- **контрольний лабораторний вірусологічний ТНК** зразків із позитивною серологією;
- **надання допомоги з транспортування**, якщо лікувальний заклад знаходиться далеко від місця проведення тестування.

Конкретні стратегії можуть покращити перехід від тестування на гепатити та профілактики до послуг із лікування та догляду. Втручання, які впливають на декілька етапів безперервного надання послуг, зазвичай виявляються економічно ефективнішими.

#### **6.4. Комплексне тестування, догляд і лікування**

Метою програмної співпраці є створення інтегрованих систем надання допомоги, які можуть сприяти доступу до послуг з тестування на гепатит, лікування й інших медичних послуг. Існує три форми потенційної інтеграції послуг:

1) забезпечення тестування на інфекцію ВГС у різних умовах (наприклад, за при наданні послуг щодо ВІЛ/АРТ, ТБ, інфекцій, що передаються статевим шляхом (ПСС) або у жіночих консультаціях);

2) інтеграція послуг з діагностики гепатиту до діагностичних платформ та лабораторій, що використовують при діагностиці інших інфекцій;

3) комплексне надання послуг із догляду, профілактики та лікування (наприклад, ведення пацієнтів із ВГС у місцях надання послуг зі зменшення шкоди або ВІЛ).

##### **6.4.1. Забезпечення тестування на інфекцію ВГС у різних умовах**

ВООЗ вже рекомендовано інтегрувати послуги з тестування на ВІЛ до низки інших клінічних послуг, зокрема послуг щодо ТБ, ВІЛ/АРТ, охорони здоров'я матері та дитини, сексуального та репродуктивного здоров'я (медичні заклади з лікування ПСС), програм щодо проблем психічного здоров'я та зменшення шкоди, послуг для мігрантів та біженців, а також медичних послуг у місцях позбавлення волі (158). Інтеграція тестування на ВГС та ВІЛ буде особливо важливою для груп населення з високими поведінковими ризиками щодо обох інфекцій, наприклад, ЛВНІ, ЧСЧ та осіб у місцях позбавлення волі, де відзначено високий рівень поширеності як ВІЛ, так і ВГС-інфекції (159).

Основна мета інтеграції полягає в тому, щоб зробити тестування на ВГВ, ВГС та ВІЛ зручнішим для людей, які звертаються до медичних закладів, розширивши таким чином обсяги охоплення та користування послугами з тестування на вірусні гепатити. Для інфікованої ВГС особи інтеграція тестування на гепатит до інших медичних послуг може сприяти одночасному задоволенню інших медичних потреб,



що дозволяє заощадити час та гроші. В межах системи охорони здоров'я інтеграція може зменшити дублювання послуг та покращити координацію (наприклад, управління запасами діагностичних тестів).

#### **6.4.2. Інтеграція послуг з діагностики гепатиту до діагностичних платформ та лабораторій, що використовують при діагностиці інших інфекцій**

##### **Комбіновані комплексні серологічні дослідження на виявлення низки захворювань**

Застосування комбінованих комплексних аналізів крові або пероральних досліджень на виявлення низки захворювань дозволяє проводити комплексне тестування на ВІЛ, ВГВ та ВГС. Забір єдиного зразка покращує ефективність програм тестування, особливо у популяціях із високою поширеністю коінфекції ВІЛ/ВГС або ВГВ/ВГС. Хоча повну валідацію ще не проведено, попередні результати проведення таких комбінованих аналізів видаються перспективними (160).

##### **Спільне використання багатофункціональних платформ для діагностики ВІЛ або ТБ для визначення вірусного навантаження ВГС**

Впровадження багатофункціональних аналітичних пристроїв (також відомих як багатопрофільні платформи для тестування) розширює можливості співпраці й інтеграції, а також може підвищити доступ та забезпечити значну ефективність системи з одночасною економією ресурсів. У країнах, в яких наявні багатофункціональні платформи для визначення вірусного навантаження ВІЛ чи ТБ, або у країнах, які планують їх впровадження, можна розглянути можливість співпраці та інтеграції послуг з визначення вірусного навантаження ВГС (161). Це включає як використання високопродуктивного лабораторного обладнання для визначення вірусного навантаження ВІЛ, так і засоби для проведення діагностики у місці надання допомоги, наприклад GeneXpert для ВІЛ і ТБ.

#### **6.4.3. Комплексне надання послуг із догляду, профілактики та лікування**

Підвищення рівня доступу та швидке розширення обсягу послуг з лікування та догляду при ВГС потребує суттєвих змін у способах надання цих послуг. За можливості, послуги щодо ВГС (тестування та лікування ППІД) можна інтегрувати до системи громадського здоров'я. В багатьох випадках така інтеграція проходить на рівні медичних закладів первинної ланки. Наявні послуги щодо ВІЛ та зменшення шкоди (програми ЗПТ та/або ПОШ) або медичні служби у місцях позбавлення волі використовують для розширення доступу до послуг, особливо для ЛВНІ. ВООЗ було видано рекомендації щодо забезпечення ефективних програм ЗПТ (5). Безперервність профілактики та догляду є необхідною умовою для проведення постійних заходів зі зменшення шкоди та уникнення повторного інфікування, особливо серед ЛВНІ і ЧСЧ. Інтеграція послуг означає не лише надання супутніх послуг в одному закладі, а й зв'язок систем звітності для обміну інформацією між надавачами послуг та постачальниками.

#### **6.5. Децентралізовані послуги**

Децентралізація послуг стосується надання послуг у периферійних закладах охорони здоров'я, на рівні громад та у пунктах надання допомоги поза межами лікарень з наближенням послуг з догляду до місць проживання пацієнтів. Це може

знизити транспортні витрати та час очікування в чергах у центральних лікарнях, прискорюючи перехід до лікування та спостереження. У КНСД з високим рівнем поширеності ВІЛ-інфекції впровадження децентралізованого підходу до надання послуг з лікування ВІЛ було основним фактором успішного глобального розширення, підвищення рівня користування як послугами з тестування, так і лікування, а також зменшення кількості випадків втрати з-під нагляду (162, 163). Натомість тестування та лікування вірусного гепатиту до недавнього часу здебільшого проводили у межах спеціалізованої моделі централізованого догляду на базі лікарень (164, 165). Децентралізація послуг з тестування потребуватиме наявності якісних ШДТ або можливості забору та дослідження зразків СКК, налагодження мереж перенаправлення зразків, розширення можливостей зв'язку для повернення результатів та покращення електронної системи повідомлення результатів. Децентралізованому наданню допомоги та лікування сприятиме впровадження спрощеного алгоритму (див. зведений алгоритм у Короткому огляді), пангенотипних схем лікування, програми з підготовки кадрів та нагляду за персоналом. На сьогодні існує декілька прикладів успішного впровадження моделей децентралізованих послуг з тестування та лікування у країнах із високим рівнем поширеності вірусних гепатитів, зокрема у Монголії та Єгипті. Проте впровадження децентралізованих послуг не завжди є можливим або прийнятним для всіх клієнтів, його відносні переваги слід оцінювати відповідно до місцевого контексту. Основні вимоги до надання ефективних послуг децентралізованої допомоги наведено нижче.

### **6.5.1. Розподіл обов'язків**

Більшість країн з високим рівнем поширеності інфекції ВГС стикаються з нестачею кваліфікованих медичних працівників та лікарів-спеціалістів з лікування гепатитів. Розподіл обов'язків – це прагматичне рішення в умовах нестачі медичних працівників для впровадження децентралізованих послуг з надання допомоги. Враховуючи комплексні дані доказової бази, ВООЗ наполегливо рекомендує впровадження цього підходу у сфері ВІЛ-догляду, а також при розширенні доступу до тестування та лікування ВІЛ в усьому світі (91, 166). Ефективне делегування повноважень до працівників без спеціальної освіти або медсестер потребує проведення належного навчання на рівні децентралізованого пункту надання допомоги із забезпеченням додаткової підтримки та перенаправлення складніших випадків до медичних закладів третинної ланки або спеціалізованих закладів.

### **6.5.2. Диференційований догляд і лікування ВГС**

На сьогодні послуги з догляду і лікування ВГС на цьому ранньому етапі розширення здебільшого надають у медичних закладах, не впроваджуючи диференційований підхід із врахуванням індивідуальних потреб пацієнтів. Диференційований догляд визначають як клієнторієнтований підхід, що спрощує та адаптує надання послуг по всьому каскаду для задоволення потреб пацієнтів із складнішими проблемами, які потребують надання оперативної або спеціалізованої медичної допомоги, а також для зниження рівня навантаження у відділеннях лікування гепатитів в структурі центральних лікарень. На підставі отриманих доказових даних при впровадженні рекомендованої ВООЗ диференційованої

структури догляду у програмах щодо ВІЛ, застосування подібного підходу рекомендовано для підтримки децентралізованого ведення інфекції ВГС.

Загалом можна виділити три групи ВІЛ-інфікованих осіб з особливими потребами. У таблиці 6.1 наведено ці три групи із зазначенням їхніх передбачуваних потреб щодо догляду, найприйнятніших умов надання допомоги та кваліфікації надавача послуг. Більшість осіб із ВГС мають ранню стадію захворювання печінки; вони можуть отримувати лікування на рівні медичного закладу або потенційно навіть на рівні громади. Лише невелика частка потребуватиме надання інтенсивнішої клінічної або психосоціальної підтримки, проте це значною мірою залежатиме від епідемічного профілю країни, а також показників діагностики та відповіді на лікування.

**1. Особи, які клінічно здорові.** До цієї категорії належить більшість діагностованих осіб, в яких немає ознак цирозу печінки, серйозних супутніх захворювань, проблем психічного здоров'я або активного споживання наркотиків; вони здатні зрозуміти важливість прихильності та аспекти профілактики.

**2. Особи, які потребують інтенсивнішої клінічної підтримки.** До цієї категорії належать особи, які звертаються по допомогу з розвинутим захворюванням печінки або серйозними супутніми захворюваннями. Вони мають досвід попереднього ефективного лікування, але потребують інтенсивнішого клініко-терапевтичного пакету або проведення швидкої діагностики для лікування небезпечних для життя клінічних проявів і початку терапії із забезпеченням ретельнішого моніторингу.

**3. Особи, які потребують інтенсивнішої психосоціальної підтримки/підтримки щодо психічного здоров'я або міжкультурної/ мовної підтримки.** До цієї категорії можуть належати особи із психічними захворюваннями, ЛВНІ, люди, що зловживають алкоголем, та підлітки, які потребують додаткової підтримки та консультування. Мігранти та корінне населення також можуть потребувати інтенсивнішої підтримки внаслідок міжкультурних особливостей або мовних перешкод.

**Таблиця 6.1. Потенційні диференційовані потреби у догляді та підходи до лікування вірусних гепатитів**

<b>Хто? Категорія ВГС-інфікованих осіб</b>	<b>Що? Потреби у догляді</b>	<b>Де? Місце надання допомоги</b>	<b>Ким? Особа, що надає допомогу</b>
Клінічно здорові особи	<b>Стандартний пакет послуг:</b> консультування, забезпечення прихильності, початок лікування та моніторинг	На базі медичних закладів, включаючи заклади первинної медичної допомоги або установи на рівні громад, а також мобільні/аутріч-команди	Лікар або медсестра
Особи з розвинутим захворюванням печінки або серйозними	<b>Необхідність інтенсивнішої клінічної підтримки та спостереження:</b> лікування	На базі медичного закладу – лікарня	Лікар

супутніми захворюваннями, ГЦК, неефективністю попереднього лікування	ускладнень, пов'язаних із печінкою (наприклад, кровотеча з варикозних вен, асцит, енцефалопатія, ГЦК)		
Особи з проблемами психічного здоров'я, ЛВНІ, люди, що зловживають алкоголем, підлітки, мігранти	<b>Необхідність надання інтенсивнішої психосоціальної підтримки/підтримки щодо психічного здоров'я, міжкультурної та мовної підтримки</b>	На базі медичного закладу або на рівні громади, у закладах зі зменшення шкоди	Лікар і консультант/ підтримка у спільноті

### **6.6. Залучення спільнот та підтримка за принципом «рівний–рівному», включаючи вирішення проблеми стигматизації та дискримінації серед загального населення**

Втручання за ініціативи спільнот виявлялися ефективними у розширенні доступу до послуг з догляду та лікування, а також при наданні підтримки щодо прихильності до лікування як гепатиту, так й інших інфекційних захворювань, особливо для таких маргіналізованих груп населення, як ЛВНІ (3, 167). На додаток до надання послуг люди у спільноті можуть бути прикладом для наслідування та пропонувати підтримку без засудження, що може сприяти зниженню стигми та покращенню прийнятності послуг.

### **6.7. Стратегії ефективнішого управління закупівлями та постачанням лікарських засобів і діагностичних матеріалів**

З часу першої реєстрації у 2013 р. доступ до ПППД для лікування ВГС покращився (таблиця 6.2). У 2017 р. 62% інфікованих ВГС осіб проживали у країнах, де можна було придбати генеричні препарати. Країни, які скористалися цією можливістю та зареєстрували декілька лікарських засобів від різних виробників, змогли досягти значного зниження цін (4). Проте спочатку прогрес у доступі до ПППД в основному було забезпечено для комбінацій софосбувір/ледіпасвір та софосбувір/даклатасвір (таблиця 6.2). З цих комбінацій схема софосбувір/даклатасвір є пангенотипною. Що стосується двох інших пангенотипних схем, інноваційна компанія повідомила про програму доступу до софосбувіру/велпатасвіру. Інформація щодо схеми глекабревір/пібрентасвір відсутня.

Основні кроки для підвищення рівня доступності ПППД та діагностичних матеріалів на рівні країни включають такі (4):

**1. Відбір продуктів:** розробка національних настанов щодо тестування та лікування із визначенням рекомендованих до застосування препаратів та діагностичні матеріалів. Перелік прекваліфікованих ВООЗ препаратів наведено за адресами: [http://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/PQ\\_list/en/](http://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/PQ_list/en/); [http://www.who.int/medicines/news/2017/1st\\_generic-hepCprequalified\\_active\\_ingredient/en/](http://www.who.int/medicines/news/2017/1st_generic-hepCprequalified_active_ingredient/en/).

**2. Визначення доступності генеричних препаратів у країні:** якщо ПППД не захищені патентом або якщо країну включено до відповідної ліцензійної угоди, можливою є закупівля генеричних препаратів у різних постачальників. В іншому випадку країна повинна провести переговори із компанією-виробником щодо ціни або, якщо це не надасть задовільних результатів, скористатися гнучкими

положеннями, що містяться в Угоді Світової організації торгівлі (СОТ) про права інтелектуальної власності у сфері торгівлі (4).

**3. Реєстрацію та включення до національного переліку основних лікарських засобів:** ПППД мають бути зареєстровані національним органом державного контролю лікарських засобів та внесені до національного переліку основних лікарських засобів. За наявності доступу до генеричних препаратів реєстрація продукції якомога більшої кількості виробників підвищить рівень конкуренції та призведе до зниження цін.

**4. Кількісне оцінювання та прогнозування попиту на продукти:** для визначення обсягу продукції, необхідної для задоволення потреб у межах програм ВГС, менеджери повинні оцінити чисельність інфікованої популяції, що потребує лікування, та очікуваний рівень розширення обсягу послуг з тестування і лікування.

**5. Закупівлю продукції:** механізми закупівель можуть включати: 1) тендер на конкурсній основі у разі реєстрації декількох виробників генеричних препаратів; 2) переговори щодо ціни/обсягу з виробником, якщо немає можливості закуповувати генеричні препарати. Механізм об'єднаних закупівель (наприклад, Стратегічний фонд Панамериканської організації охорони здоров'я) є ще одним варіантом економії за рахунок підвищення масштабів закупівлі товарів, включаючи діагностичні матеріали.

Також доступними є інструменти ВООЗ для оцінювання економічної ефективності лікування ВГС в окремих країнах (<http://tool.hepccalculator.org/>) та закупівлі діагностичних матеріалів ([http://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/publications/procurement/en/](http://www.who.int/diagnostics_laboratory/publications/procurement/en/)).

**Таблиця 6.2. Характеристики наявних пангенотипних і непангенотипних ПППД**

	Пангенотипні схеми			Софосбувір/ ледіпасвір
	Софосбувір/ велпатасвір	Софосбувір/ даклатасвір	Глекапревір/ пібрентасвір	
Ефективність при інфекції ВГС генотипів 1–6	Пангенотипний	Пангенотипний	Пангенотипний	Залежно від генотипу
Переносимість	Висока	Висока	Висока	Висока
Статус реєстрації у КНСД	Дуже низький	Низький	Дуже низький	Низький
Плани доступу у КНСД	У розробці	Більшість країн включено до добровільних ліцензійних угод	Інформація відсутня	Більшість країн включено до добровільних ліцензійних угод
Прийнятність для медичних працівників	Найвища	Найвища	Найвища	Висока
Витрати для системи охорони здоров'я (генотипування, лабораторії, персонал)	Низькі	Низькі	Низькі	Високі

## **6.8. Системи даних для моніторингу якості та каскаду надання допомоги**

ВООЗ було розроблено систему моніторингу та оцінки, яка надає можливість державам-членам звітувати про стан елімінації гепатитів (73). Безперервне надання послуг ґрунтується на трьох показниках, що включають частку діагностованих інфікованих осіб (основний показник С6b), показник початку лікування (основний показник С7b) та частку осіб, що отримують послуги лікування (С8b). На початковій фазі оцінки можна використовувати тріангуляцію даних з різних джерел для початкової оцінки трьох основних показників безперервного надання послуг. Для подальшої оцінки показників безперервного надання послуг необхідно створити базу даних інфікованих ВГС осіб на основі даних поточного обліку. За необхідності ці бази даних можна об'єднувати з базами даних моніторингу лікування ВІЛ та/або ТБ.

## РОЗДІЛ 7. МІРКУВАННЯ З ПОЗИЦІЙ ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я ЩОДО ОСОБЛИВИХ ГРУП НАСЕЛЕННЯ

Нижче наведено дві поточні офіційні рекомендації ВООЗ щодо цілеспрямованого тестування на ВГВ і ВГС та зменшення шкоди для ЛВНІ.

### **Поточна рекомендація з Настанов щодо тестування на гепатити В і С 2017 р. (3)**

За будь-яких умов (незалежно від того, проводиться тестування у медичному закладі чи на рівні громади) рекомендовано пропонувати серологічне тестування на антитіла до ВГС (анти-ВГС)<sup>18</sup> або HBsAg з прив'язкою до послуг з профілактики, догляду та лікування наступним особам:

- дорослим та підліткам з популяцій, найбільш уражених інфекцією ВГС<sup>19</sup> (тобто особам, які є представниками популяції з високим рівнем серопревалентності ВГС, мають в анамнезі контакти з інфекцією ВГС та/або дотримуються поведінки з високим ризиком інфікування);
- дорослим, підліткам та дітям з клінічною підозрою на хронічний вірусний гепатит<sup>20</sup> (тобто особам із симптомами, ознаками, лабораторними маркерами).

*(Наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних)*

**Примітка.** Періодичне повторне проведення ТНК слід розглядати в осіб, що мають постійний ризик інфікування або повторного інфікування.

### **Поточна рекомендація з оновлених Настанов з профілактики, діагностики, лікування та догляду щодо ВІЛ для груп ризику 2016 р. (5)**

Всім особам з груп ризику, які мають залежність від опіоїдів, необхідно пропонувати ЗПТ із забезпеченням належного доступу до цих послуг.

Усі інші міркування, наведені у цьому розділі, ґрунтуються на досвіді найкращих практик.

## **7.1. Люди, що вживають наркотики ін'єкційним шляхом**

### **7.1.1. Передумови**

У 2017 р. численність ЛВНІ віком 15–64 роки становила 15,6 млн (168). ЛВНІ зазнають ризику інфікування, зокрема ВГС (169), виникнення проблем, пов'язаних з психічним здоров'ям, психосоціальних проблем, мають ризик зіткнення з правоохоронними органами (170) та настання передчасної смерті (171).

У 52% ЛВНІ (95% ДІ: 42–62) виявлено серологічні ознаки перенесеної у минулому або поточної інфекції ВГС (анти-ВГС-позитивні), а 9% (95% ДІ: 5–13)

<sup>18</sup> Це може включати комбіновані дослідження на антитіла/антигени четвертого покоління.

<sup>19</sup> Сюди входять особи з популяції з вищою серопревалентністю (наприклад, деякі мобільні/мігруючі групи населення з країн із високою/проміжною ендемічністю та певні популяції корінного населення) або особи, що мають в анамнезі контакт із вірусом чи дотримуються поведінки з високим ризиком інфікування (наприклад, ЛВНІ, особи у в'язницях та інших закритих закладах, ЧСЧ та секс-працівники, а також діти матерів із хронічною інфекцією ВГС, особливо коінфікованих ВІЛ).

<sup>20</sup> Ознаки, які можуть вказувати на основну хронічну інфекцію ВГС, включають клінічні ознаки наявного захворювання печінки, а саме – цироз печінки, ГЦК або захворювання печінки, причини якого не з'ясовані, включаючи патологічні результати функціональних проб печінки або УЗД печінки поза межами норми.

мають інфекцію ВГВ (HBsAg-позитивні) (168). Проте більшість інфікованих ЛВНІ не знають про свій діагноз, і мало хто з них починає терапію (72) через криміналізацію, дискримінацію, відсутність постійного місця проживання та стигматизацію у медичних закладах (173). Близько 58% ЛВНІ були в ув'язненні (168). ЛВНІ також зазнають підвищеного ризику інфікування ВГС та виникнення повторної інфекції (47, 172). Вони потребують профілактичних послуг для зниження ризику інфікування та виникнення повторної інфекції після лікування (174).

### **7.1.2. Міркування щодо надання послуг**

**Послуги з профілактики та зменшення шкоди внаслідок споживання наркотиків ін'єкційним шляхом**

- **Програми зі зменшення шкоди для ЛВНІ з високим рівнем охоплення для запобігання передачі та повторного інфікування ВГС.** На сьогодні ВООЗ рекомендовано впровадження ПОШ та ЗПТ (5) як ефективних заходів з профілактики ВІЛ, але лише за умови належного рівня охоплення ці заходи також запобігають передачі ВГС (175, 176).

- **Просвітницькі заходи серед ЛВНІ.** Втручання зі зменшення шкоди надають інформацію щодо профілактики та забезпечують доступ до стерильного обладнання. Внаслідок отримання ЗПТ знижується частота ін'єкцій (177), проводиться лікування основної залежності із впровадженням заходів, що допомагають запобігти передозуванню.

- **Доступ до шприців із малою «мертвою зоною».** У ПОШ використовують шприци з малою «мертвою зоною» (178).

#### **Тестування**

Проведення регулярного цільового тестування всіх ЛВНІ на інфекції ВГС, ВГВ та ВІЛ було рекомендовано у Настановах ВООЗ щодо тестування 2017 р. (3). Надання послуг з тестування та лікування у закладах з лікування наркозалежності або в'язницях є економічно ефективним у КВД (132, 179). Впровадження спеціальних заходів покращує рівень охоплення (180). Проведення регулярного тестування на ВГС є актуальним для неінфікованих ЛВНІ, осіб, що пройшли лікування, та тих, у кого кліренс вірусу відбувся спонтанно. Раніше інфікованих осіб слід перевіряти безпосередньо на РНК ВГС, оскільки вони залишаються анти-ВГС-позитивними після першого інфікування (181).

#### **Взяття на облік та супутні втручання**

Після діагностики ЛВНІ можна направляти до отримання відповідних послуг. Впровадження спеціальних втручань може покращити показники взяття на облік (180) для надання пакету медичних послуг, до якого входить лікування (182), та допомогти у вирішенні інших медичних та/або психосоціальних проблем. Втручання за принципом «рівний–рівному» та забезпечення комплексного послідовного догляду пацієнтів з ВГС можуть підвищити рівень прийнятності, користування та прихильності до послуг. Це може знизити рівень споживання наркотиків ін'єкційним шляхом та підвищити безпечність ін'єкційних практик (183). Додаткову інформацію наведено у пакеті ВООЗ ASSIST у Настановах щодо коротких поведінкових втручань при зловживанні психоактивними речовинами (184).

#### **Лікування**



Відзначено високі показники СВВ серед ЛВНІ, які отримували ПППД при лікуванні інфекції ВГС, проте обсяг даних був обмеженим (185–190). Між рецептурними та нерецептурними препаратами може виникати МЛВ.

## **7.2. Особи у в'язницях та інших закритих закладах**

### **7.2.1. Передумови**

Загалом у світі приблизно 10 млн людей перебувають в ув'язненні (191). Наявність інфекції ВГС частіше відзначають в осіб, які перебувають у місцях позбавлення волі або раніше перебували у виправних закладах. За даними метааналізу, поширеність інфекції ВГС становить 26% серед загальної кількості ув'язнених та 64% – серед ув'язнених, що раніше вживали наркотики ін'єкційним шляхом (192). Показник рівня захворюваності становить 1×4 на 100 людино-років та підвищується до 16×4 на 100 людино-років серед осіб, що вживали наркотики ін'єкційним шляхом (192). Загалом 58% ЛВНІ перебували у закладах позбавлення волі, а 56–90% ЛВНІ будуть ув'язнені в певний момент свого життя (168). Криміналізація вживання наркотиків може пояснювати частоту інфікування ВГС у в'язницях та інших закритих закладах. Кожен п'ятий ув'язнений утримується за звинуваченнями, пов'язаними з наркотиками (170). Передача інфекції триває у закритих закладах через вживання наркотиків ін'єкційним шляхом, татуювання (193) та, можливо, передачу статевим шляхом серед чоловіків. Проте послуги ЗПТ доступні у в'язницях лише 52 країн, і лише 8 країн впровадили принаймні одну ПОШ у закритих закладах (194).

### **7.2.2. Міркування щодо надання послуг**

Впровадження у в'язницях заходів з профілактики, тестування, догляду та лікування надає можливості запропонувати ці послуги маргіналізованим групам населення, які за інших умов стикалися б труднощами у доступі до допомоги.

- **Розширення охоплення ПОШ та послугами ЗПТ.** У 2016 р. Спеціальна сесія Генеральної асамблеї Організації Об'єднаних Націй (СС ГА ООН) із наркотиків закликала до надання недискримінаційного доступу до «медикаментозної терапії», зокрема у в'язницях та інших місцях позбавлення волі, та запропонувала до розгляду національними органами влади питання щодо забезпечення доступності ПОШ у місцях позбавлення волі (195).

- **Забезпечення лікування ПППД у в'язницях.** Коротка тривалість лікування ПППД уможливорює доставку препаратів до закритих закладів, зокрема шляхом розподілу повноважень із медсестрами (196).

- **Негативні наслідки тестування у в'язницях.** Наявними є повідомлення про випадки обов'язкового або примусового тестування, сегрегації ув'язнених та відмови від лікування.

- **Продовження надання послуг з профілактики, тестування та лікування, доступних у громадах, під час перебування в ув'язненні та навпаки.** Особи, які колись були позбавлені волі, зокрема, ЛВНІ, ймовірно, повернуться до в'язниці. Медичні послуги у в'язницях відрізняються від таких у громаді. Надання медичної допомоги може бути перервано через ув'язнення або повернення до громади (197,

198). Люди, які отримують ЗПТ на рівні громади, а також лікування ВІЛ та ВГС, страждають через таке переривання у лікуванні (199, 200).

### **7.3. Корінне населення**

#### **7.3.1. Передумови**

Вірусні гепатити непропорційно часто вражають корінне населення більшості регіонів світу (9, 201). 370 млн представників корінного населення в усьому світі стикаються з переміщенням, позбавленням власності, втратою засобів до існування, систематичним расизмом, а також насильством та відсутністю визнання, що загрожує непорушному зв'язку корінного населення з їхніми землями. Бідність, а також великі диспропорції у сфері охорони здоров'я, є поширеним явищем серед корінного населення. Доступ до медичних послуг часто ще більше ускладнюється віддаленістю їхніх громад або через наявність мовних та культурних бар'єрів. У деяких країнах, зокрема у Канаді та Австралії, відзначено високі показники ув'язнення і вживання наркотиків ін'єкційним шляхом серед корінного населення, що підвищує ризик набуття ВГС (202, 203).

#### **7.3.2. Міркування щодо надання послуг**

Декларація Організації Об'єднаних Націй про права корінного населення наголошує на декількох основних аспектах щодо здоров'я корінного населення. Корінне населення має право брати активну участь у розробці та визначенні програм охорони здоров'я, які матимуть на них вплив, і впровадженні, наскільки це можливо, таких програм через власні установи. Корінне населення також має право на доступ до будь-яких соціальних і медичних послуг без жодної дискримінації (204). Конкретні міркування щодо надання послуг з профілактики, діагностики та лікування ВГС включають:

- працевлаштування та навчання представників корінного населення наданню послуг з профілактики, діагностики та лікування ВГС;
- задоволення конкретних мовних або культурних потреб, наприклад, надання послуг з урахуванням гендерних особливостей;
- залучення місцевих представників корінного населення до затвердження та схвалення ініціатив;
- консультування з членами громад для вирішення проблем або надання інформації;
- залучення громад для підвищення доступності лікування.

### **7.4. Чоловіки, що мають сексуальні стосунки з чоловіками**

#### **7.4.1. Передумови**

ВГС не часто передається під час незахищеного статевого акту між моногамними гетеросексуальними партнерами (205–208). Проте сексуальні практики, що призводять до травмування слизової оболонки, груповий секс, хімсекс (практика споживання певних неін'єкційних та ін'єкційних наркотичних засобів до та під час сексу), а також наявність ВІЛ-інфекції, підвищують ризик передачі ВГС статевим шляхом серед ЧСЧ (52, 209–211). Серед ВІЛ-інфікованих ЧСЧ, які не вживають наркотики ін'єкційним шляхом, відзначено високу частоту інфікування ВГС (212). Ризик передачі зростає при незахищеному рецептивному анальному сексі, виразкових

ураженнях при ПСШ та зниженні кількості клітин CD4 (213). При впровадженні заходів з доконтактної профілактики ВІЛ-інфекції серед сексуально активних ЧСЧ з негативним ВІЛ-статусом також відзначено підвищення рівня захворюваності на ВГС (214).

#### 7.4.2. Міркування щодо надання послуг

- У Настановах ВООЗ із тестування 2017 р. рекомендовано проведення регулярного тестування на ВГС у ЧСЧ (3). Можливим є отримання інформації щодо способів передачі ВГС під час сексу між чоловіками.

- Лікування ПППД ЧСЧ, інфікованих ВГС. Надання специфічного (етіотропного) лікування ВГС/ВІЛ-позитивним ЧСЧ може запобігти подальшій передачі ВГС. Необхідно звернути увагу на МЛВ з ПППД в осіб, які отримують АРТ (див. розділ 5.1.1).

### 7.5. Секс-працівники

#### 7.5.1. Передумови

У секс-працівників обох статей частіше відзначають наявність інфекції ВГС, ніж у загального населення, з різних причин, а саме – внаслідок вищих показників вживання психоактивних речовин та ін'єкційних наркотиків, вищого рівня поширеності ВІЛ-інфекції та більшої кількості контактів з інфекцією ВГС (9).

#### 7.5.2. Міркування щодо надання послуг

Залученню секс-працівників до догляду можуть сприяти різні потреби у медичній допомозі та соціальному забезпеченні.

- Стратегії сприяння залученню до догляду. Це може включати аутріч, послуги тестування на місцях, втручання за принципом «рівний–рівному» та постановку на облік для надання інших медичних і соціальних послуг.

- Постанова на облік і направлення до відповідних служб за наявності вживання психоактивних речовин, включаючи алкоголь та ін'єкційні наркотики. Це передбачає надання доступу до втручань зі зменшення шкоди, таких як ЗПТ та ПОШ, за необхідності.

## ЖИТЕПАТҮПА

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](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1), accessed 18 July 2018).
2. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016. Geneva, World Health Organization. 2016 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf?ua=1), accessed 13 April 2018).
3. Guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva, World Health Organization. 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254621/1/9789241549981-eng.pdf?ua=1>, accessed 17 July 2018).
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. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations, 2016 update. Geneva, World Health Organization, 2016 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246200/9789241511124-eng.pdf;jsessionid=9784CFFCA4E91A1E9D9FF148ED81467A?sequence=1>, accessed 29 May 2018).
6. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva, World Health Organization. 2015 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf?ua=1&ua=1), accessed 20 June 2018).
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. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach, second edition 2016. Geneva, World Health Organization. 2016 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1), accessed 12 April 2018).
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. Resolution WHA63.18. Viral hepatitis. In: Sixty-third World Health Assembly. Geneva, World Health Organization. 2010 ([http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA63-REC1/WHA63\\_REC1-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63-REC1/WHA63_REC1-en.pdf), accessed 20 June 2018).
11. Resolution WHA67.6. Hepatitis. In: Sixty-seventh World Health Assembly. Geneva, World Health Organization. 2014 ([http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA67/A67\\_R6-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R6-en.pdf), accessed 20 June 2018).
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): 161–176.
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): 700–701.
14. Draft global health sector strategy on viral hepatitis, 2016–2021 – the first of its kind. Geneva, World Health Organization. 2016 ([http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/Draft\\_global\\_health\\_sector\\_strategy\\_viral\\_hepatitis\\_13nov.pdf?ua=1](http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/Draft_global_health_sector_strategy_viral_hepatitis_13nov.pdf?ua=1), accessed 16 March 2018).

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): 418–431.
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): 825–832.
17. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med*, 1995, 332(22): 1463–1466.
18. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis*, 2008, 28(1): 110–122.
19. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2012, 142(6): 1264–1273.
20. Sarin SK, Kumar M. Natural history of HCV infection. *Hepatol Int*, 2012, 6(4): 684–695.
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–S119.
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): 521–531.
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): 562–569.
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): 283–287.
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): 400–409.
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): 1632–1641.
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): 240–247.
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): 713–720.
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): 715–724.
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): 241–249.

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): 1171–1179.
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): 121–127.
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): 348–354.
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): 527–537.
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): 179–183.
38. Candotti D, Sarkodie F, Allain JP. Residual risk of transfusion in Ghana. *Br J Haematol*, 2001, 113(1): 37–39.
39. Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. *J Hepatol*, 2006, 45(4): 607–616.
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): 224–232.
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): 5837–5852.
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): 235–243.
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): 765–773.

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–E940.
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): 273–281.
51. Westermann C, Peters C, Lisiak B, Lamberti M, Nienhaus A. The prevalence of hepatitis C among healthcare workers: a systematic review and metaanalysis. *Occup Environ Med*, 2015, 72(12): 880–888.
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): 983–991.
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): 2618–2628.
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): 2599–2607.
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): 2608–2617.
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): 1479–1481.
57. Wyles D, Brau N, Kottlil 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, openlabel, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(10): 1062–1068.
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): 263–271.
60. Rockstroh KL, Lacombe K, Viani R, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer AL et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients coinfecting 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): 417–426.
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): 651–659.
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): 1448–1455.
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): 389–397.

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): 119–126.
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): 225–236.
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/kimchamroeun.sann.realworld.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](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): 924–926.
72. WHO Handbook for guideline development, second edition. Geneva, World Health Organization. 2014 ([http://www.who.int/kms/handbook\\_2nd\\_ed.pdf](http://www.who.int/kms/handbook_2nd_ed.pdf), accessed 20 June 2016).
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](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, 67(11): 2025–2034 (doi: 10.1136/gutjnl-2018-316234).
75. Cipriano LE, Goldhaber-Fiebert JD. Population health and cost-effectiveness implications of a «treat all» recommendation for HCV: a review of the modelbased evidence. *MDM Policy Pract*, 2018, 3(1): 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): 637–648.
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): 476–483.
79. Younossi ZM, Stepanova M, Schwarz KB, Wirth S, Rosenthal P, GonzalezPeralta R et al. Quality of life in adolescents with hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin. *J Viral Hepat*, 2018, 25(4): 354–362 (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): 112–116.
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): 660–663.
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): 203–205.
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): 1900–1907.
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): 1651–1660.
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): 531–546.
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): 311–318.
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): 130–133.
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): 870–873.
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): 1413–1420.
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–S468.
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 (NY)*, 2017, 13(9): 536–540.

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): 187–197.
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): 252–257.
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): 1005–1018.
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): 265–278.
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): 619–627.
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, 68(4): 691–698 (doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.034).
102. Aggarwal R, Chen Q, Goel A, Seguy N, Pendse R, Ayer T et al. Costeffectiveness 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): 270–272.
106. Seidman G, Atun R. Does task shifting yield cost savings and improve efficiency for health systems? A systematic review of evidence from lowincome and middle-income countries. *Hum Resour Health*, 2017, 15(1): 29.
107. Atun R, Silva S, Knaul FM. Innovative financing instruments for global health 2002–2015: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*, 2017, 5(7): e720–e726.
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): 443–450.
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): 838–855.
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): 961–967.
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): 1013–1018.
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): 501–507.

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): 142–148.
114. Sokal EM, Bourgois 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): 827–831.
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): 111–114.
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): 1256–1260.
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): 1300–1303.
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): 371–378.
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): 1102–1110.
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, GonzalezPeralta 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): 304–310.
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): 183–186.
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): 419–420.
127. Walzer N, Flamm SL. Pegylated IFN- $\alpha$  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): 505–515.
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): 1416–1423.
  130. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva, WHO. 2016.
  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): 658–666.
  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): 1065–1072.
  135. Lo Re V, 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): 1027–1031.
  136. Klein MB, Althoff KN, Jing Y, Lau B, Kitahata M, Lo Re V 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): 1160–1167.
  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): 847–857.
  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): 260–269.
  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): 347–354.
  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): 1054–1060.
  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): 187–197.
  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): 1202–1204.
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 virusinfected, and uninfected patients. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(10): 1449–1458.
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): 2163–2170.
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): 1578–1587.
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): 111–118.
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): 2134–2146.
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): 2059–2067.
158. Consolidated guidelines on HIV testing services. Geneva, World Health Organization. 2015 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/179870/1/9789241508926\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/179870/1/9789241508926_eng.pdf?ua=1&ua=1), accessed 18 July 2018).
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): 1088–1093.
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. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva, World Health Organization. 2014 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128048/1/9789241507431\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128048/1/9789241507431_eng.pdf?ua=1&ua=1), accessed 18 July 2018).
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 metaanalysis. *Bull World Health Organ*, 2013, 91(2): 102–123.
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): 200–210.
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): 1454–1462.
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): 545–563.
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): 1137–1144.
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. Guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva, WHO. 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254621/9789241549981-eng.pdf?sequence=1>, accessed 18 July 2018).
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: 16–19.
184. The WHO ASSIST package. Geneva, WHO. 2010 ([http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/media\\_assist/en/](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): 850–857.
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): 625–634.
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): 364–369.
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: reallife 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): 1089–1102.
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): 1215–1224.
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): 409–415.
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](https://www.hri.global/files/2016/11/14/GSHR2016_14nov.pdf), accessed 18 July 2018).
195. UNGASS 2016. Outcome Document of the 2016 United Nations General Assembly Special Session on the World Drug Problem. New York, Vienna, United States Office on Drugs and Crime. 2016

(<https://www.unodc.org/documents/postungass2016/outcome/V1603301-E.pdf>, accessed 18 July 2018).

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): 1078–1084.
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): 473–478.
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): 472–477.
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): 336–340.
204. United Nations Declaration on the Rights of Indigenous Peoples. United Nations General Assembly. New York, United Nations. 2007 (<https://www.un.org/development/desa/indigenouspeoples/declaration-on-the-rights-ofindigenous-peoples.html>, accessed 18 July 2018).
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): 855–859.
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): 160–162.
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): 1475–1478.
208. Riestra S, Fernandez E, Rodriguez M, Rodrigo L. Hepatitis C virus infection in heterosexual partners of HCV carriers. *J Hepatol*, 1995, 22(4): 509–510.
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): 115–117.
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): 326–327.
211. Terrault NA. Sex and hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(4): 825–826.
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): 2335–2345.



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 preexposure prophylaxis (PrEP) are at risk of HCV infection: evidence from the Amsterdam PrEP study. *AIDS*, 2017, 31(11): 1603–1610.

### Додаток 1. Заяви про наявність інтересів: Група з розробки настанов

ПІБ, організація	Країна та регіон ВООЗ	Працевлаштування/ консультування	Підтримка досліджень/ негрошова підтримка	Інвестиційні інтереси	Інтелектуальна власність	Конфлікти та план контролю
Saeed Sadiq Hamid (Голова), Університет Ага Хан, Карачі	Пакистан Східний Середземноморський регіон	0	0	0	0	Повна участь
Karla Thornton (Співголова), Університет Нью-Мексико	Американський регіон	0	0	0	0	Повна участь
Rakesh Aggarwal Sanjay Gandhi (аспірант), Інститут медичних наук, Лакхнау	Індія Регіон Південно- Східної Азії	0	0	0	0	Повна участь
Evaldo Stanislau Affonso Araujo, Університет Сан- Паулу, лікарня інфекційних захворювань das Clinicas	Бразилія Американський регіон	Реєстрація на конференціях і надання підтримки у подорожах з боку Abbvie та MSD – 4000 дол. США	0	0	0	Фінансова незначна. Повна участь
Антон Басенко, Альянс громадського здоров'я, Київ	Україна Європейський регіон	0	0	0	0	Повна участь

Roger Chou (методист), Орегонський університет охорони здоров'я та науки, Портленд	США Американський регіон	0	0	0	0	Повна участь
Davaadorj Duger, Національний університет медичних наук, Улан-Батор	Монголія Західно- Тихоокеанський регіон	0	0	0	0	Повна участь
Manal El-Sayed Університет Айн Шамса	Єгипет Середземноморський регіон	Надання підтримки у подорожах з боку Abbvie, MSD, Roche та Gilead	0	0	0	Фінансова незначна. Повна участь
Charles Gore, Всесвітній альянс з гепатитів	Великобританія Європейський регіон	Працює в трасті з проблеми гепатиту С, президент Всесвітнього альянсу з гепатитів, який отримує гранти та іншу підтримку від BMS, Boehringer Ingelheim, Janssen, Roche, Roche diagnostics, Merck, GSK, Gilead, AbbVie, Abbott	Усе фінансування організації надходить від цих фірм >1 млн дол. США	0	0	Фінансова значна. Обмежена участь. Виключений з обговорення, голосування та формулювання рекомендацій щодо лікування

Azumi Ishizaki, Університет Каназава, Ханой	В'єтнам Західно- Тихоокеанський регіон	0	0	0	0	Повна участь
Olufunmilayo Lesi, Університет Лагосу	Нігерія Африканський регіон	0	0	0	0	Повна участь
Niklas Luhman, Радник зі зменшення шкоди, гепатиту С та ВІЛ/СНІД, Medecins du Monde	Франція Європейський регіон	0	0	0	0	Повна участь
Constance Mukabatsinda, Навчальна університетська лікарня Кігалі	Руанда Африканський регіон	0	0	0	0	Повна участь
Francesco Negro, Університетська лікарня Женеви	Швейцарія Європейський регіон	Науково- консультаційна рада для Janssen-Cilag, Gilead, MSD, BMS та AbbVie на CHF 8525. Надання підтримки у подорожах з боку Gilead	Грант Gilead на 199 тис. швейцарських франків	0	0	Фінансова значна. Обмежена участь. Виключено з обговорення, голосування та формулювання рекомендацій щодо лікування
David Nelson, Університет Флориди	США Американський регіон	0	0	0	0	Повна участь

Ponsiano Osama, Університет Макерере, Кампала	Уганда Африканський регіон	0	0	0	0	Повна участь
Jurgen Rockstroh, Боннський університет	Німеччина Європейський регіон	Науково-консультаційна рада для Janssen-Cilag, Gilead, MSD, BMS та AbbVie. Надання підтримки у подорожах на зустрічі з боку Gilead – 12 000 дол. США	Дослідницький грант на імунологію при гострому ВГС від HEAT на суму 43 тис. дол. США. Дослідницький грант на когорту з гострим ВГС від NEAT-ID – 60 000 дол. США	0	0	Фінансова значна. Обмежена участь. Виключено з обговорення, голосування та формулювання рекомендацій щодо лікування
Regina Tiolina Sidjabat, Міністерство охорони здоров'я Республіки Індонезія	Індонезія Регіон Південно-Східної Азії	0	0	0	0	Повна участь
Khwairakram Giten Singh, TreatAsia	Таїланд Регіон Південно-Східної Азії	0	0	0	0	Повна участь

Tracy Swan, Проект з гепатитів/ВІЛ, група з впровадження лікування	США Американський регіон	0	0	0	0	Повна участь
Alexander Thompson, Лікарня Сент- Вінсента, Мельбурн	Австралія Західно- Тихоокеанський регіон	Науково- консультаційний комітет Gilead, Merck, BMS та AbbVie – 16 000 дол. США	Дослідницький грант Gilead на суму 4,5 млн дол. США, грант на дослідження від Abbvie на суму 580 000 дол. США			Фінансова значна. Обмежена участь. Виключено з обговорення, голосування та формулювання рекомендацій щодо лікування
Emma Thomson, Університет Глазго	Великобританія Європейський регіон	0	0	0	0	Повна участь
Lai Wei, Пекінський університетський науковий центр з проблем охорони здоров'я	Китай Західно- Тихоокеанський регіон	0	0	0	0	Повна участь
Stefan Wiktor, Університет Вашингтона, Сіетл	США Американський регіон	0	0	0	0	Повна участь

## Додаток 2. Заяви про наявність інтересів: Група зовнішніх експертів

ПБ, організація	Країна та регіон ВООЗ	Працевлаштування/ консультування	Підтримка досліджень/ негрошова підтримка	Інвестиційні інтереси	Інтелектуальна власність	Конфлікти та план контролю
Francisco Averhoff, Центри з контролю та профілактики захворювань	США Американський регіон	0	0	0	0	Відсутні
Graham Cooke, Імперський коледж Лондона	Великобританія Європейський регіон	0	0	0	0	Відсутні
Benjamin Cowie, Центр ВООЗ зі співробітництва з питань вірусних гепатитів, інфекційних захворювань, Королівська лікарня Мельбурна	Австралія Західно-Тихоокеанський регіон	0	0	0	0	Відсутні
Sharon Hutchinson, Університет Глазго, Каледонія	Великобританія Європейський регіон	0	0	0	0	Відсутні
Maria Cassia Mendes Correia, Міністерство охорони здоров'я	Бразилія, Американський регіон	0	0	0	0	Відсутні

Christian Ramers Clinton, Ініціатива з доступу до медичних послуг	США Американський регіон	Науково-консультаційна рада та надання консультаційних послуг для Gilead, Merck, BMS, Janssen і AbbVie – 85 000 дол. США	Грант на тестування ВГС – 164 000 дол. США	0	0	Фінансова значна. Коментарі інтерпретувалися в контексті конфлікту інтересів. Суттєвих змін на основі цього огляду внесено не було
Trevor Stratton, Мережа корінного населення Канади з питань боротьби зі СНІДом	Канада Американський регіон	Найнятий Мережею корінного населення Канади з питань боротьби зі СНІДом за 70 000 кан. дол./рік				Фінансова значна. Коментарі інтерпретувалися в контексті конфлікту інтересів. На основі цього огляду не було внесено суттєвих змін.
Karin Timmermans, Unitaid	Швейцарія Європейський регіон	0	0	0	0	Відсутні
Takaji Wakita, Національний інститут інфекційних захворювань	Японія Західно-Тихоокеанський регіон	0	0	0	0	Відсутні