Современные международные рекомендации по ведению пациентов с хроническим вирусным гепатитом С

Ю.Л. Тонких, ORCID: 0000-0001-7518-1895, e-mail: tjulia@bk.ru

А.В. Васютин, ORCID: 0000-0002-6481-3196, e-mail: alexander@kraslan.ru

В.В. Цуканов[✉], ORCID: 0000-0002-9980-2294, e-mail: gastro@imprn.ru

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

Резюме

Проанализированы новые рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени и Американского общества инфекционных болезней по ведению пациентов с гепатитом С.

Для выполнения скрининга вирусного гепатита С рекомендуется проводить определение антител к вирусу и РНК вируса гепатита С у лиц с повышенным риском заражения. К группе пациентов с повышенным риском инфицирования относят лиц, употребляющих инъекционные наркотики; больных на длительном гемодиализе; работников здравоохранения после контакта с кровью или слизистыми оболочками больного вирусным гепатитом С; лиц, которым переливали кровь или компоненты крови до 1987 г. У большинства пациентов для диагностики фиброза печени можно использовать неинвазивные тесты, к которым относят результаты физического осмотра, определение сывороточных маркеров фиброза, включая индекс FIB-4, ультразвуковое исследование или компьютерную томографию печени и эластографию печени.

Внедрение схем препаратов прямого противовирусного действия существенно облегчило терапию хронического гепатита С и позволило значительно повысить частоту ответа на противовирусное лечение. Разработка комбинированных патогенетических схем с относительно короткой продолжительностью лечения стало важным этапом ведения пациентов с хроническим гепатитом С. Новые американские рекомендации предлагают применять у больных с хроническим гепатитом С без фиброза или с компенсированным циррозом печени пангенотипные схемы: глекапревир (300 мг)/пибрентасвир (120 мг) 3 табл/сут в течение 8 нед. или комбинацию софосбувира (400 мг)/велпатасвира (100 мг) 1 табл/сут в течение 12 нед. с ожидаемым ответом на терапию у 95–100% пациентов. Авторы обзора отмечают ряд рациональных аспектов новых американских рекомендаций, но считают, что лечить пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в России должны опытные и квалифицированные специалисты.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, фиброз печени, препараты прямого противовирусного действия, диагностика, лечение

Для цитирования: Тонких Ю.Л., Васютин А.В., Цуканов В.В. Современные международные рекомендации по ведению пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. *Медицинский совет*. 2020;(15):72–77. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-72-77.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current international guidelines for the management of patients with chronic viral hepatitis C

Julia L. Tonkikh, ORCID: 0000-0001-7518-1895, e-mail: tjulia@bk.ru

Alexander V. Vasyutin, ORCID: 0000-0002-6481-3196, e-mail: alexander@kraslan.ru

Vladislav V. Tsukanov[✉], ORCID: 0000-0002-9980-2294, e-mail: gastro@imprn.ru

Scientific Research Institute of medical problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

The new American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America recommendations for the management of hepatitis C patients are analyzed.

To screen for viral hepatitis C, it is recommended that antibodies to the hepatitis C virus and RNA be detected in individuals with increased risk of infection. Patients with an increased risk of infection include people who inject narcotic drugs; patients with prolonged hemodialysis; health workers after contact with the blood or mucous membranes of a patient with viral hepatitis C; persons who received blood transfusions or blood components before 1987.

In most patients, non-invasive tests can be used to diagnose liver fibrosis, which include physical examination, determination of serum fibrosis markers, including the FIB-4 index, ultrasound or computed tomography of the liver and liver elastography.

The introduction of direct antiviral drug regimens significantly facilitated the treatment of viral hepatitis C and significantly increased the frequency of response to antiviral treatment. The development of combined pathogenetic regimens with a relatively short duration of treatment has become an important step in the management of patients with viral hepatitis C. New American recommendations suggest the use of pangenotypic regimens in patients with viral hepatitis C without fibrosis or with compensated liver cirrhosis: glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) 3 pills per day within 8 weeks or the combination of sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg) 1 pill per day for 12 weeks with the expected response to therapy in 95–100% of patients. Review authors note a number of rational aspects of the new American recommendations, but consider that experienced and qualified specialists should treat patients with chronic viral hepatitis C in Russia.

Keywords: viral hepatitis C, liver fibrosis, direct antiviral drugs, diagnosis, treatment

For citation: Tonkikh J.L., Vasyutin A.V., Tsukanov V.V. Current international guidelines for the management of patients with chronic viral hepatitis C. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(15):72–77. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-72-77.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема хронического вирусного гепатита С (ХГС) продолжает оставаться весьма актуальной для современной медицины [1]. Эта инфекция, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), определяется у 1% населения планеты, что составляет около 71 млн человек. Болезнь поражает большое число лиц молодого и трудоспособного возраста [2], сопровождается длительным стертым течением с возможным развитием фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [3, 4]. Все это неизбежно ведет к росту инвалидизации, смертности населения [5] и к увеличению государственных экономических потерь [6]. В этой связи научные медицинские сообщества уделяют огромное внимание исследованиям в этой области. ВОЗ предложила глобальную стратегию сектора здравоохранения по ликвидации гепатита С к 2030 г. [7].

В последние годы был достигнут уникальный, поистине революционный скачок в эффективности лечения ХГС. Внедрение схем препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) позволило получить ответ на лечение у 95–100% пациентов даже с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С [8]. В этой связи у некоторых гепатологов возникла идея о том, что лечением пациентов с ХГС без фиброза могут заниматься врачи первичного звена и даже фармацевты. Реализацией такого подхода стали новые рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) и Американского общества инфекционных болезней (IDSA), опубликованные в 2020 г. в журнале *Hepatology* [9]. Несмотря на то что внедрение этого подхода в РФ кажется нам преждевременным, многие аспекты американских рекомендаций являются рациональными и заслуживают изучения. С учетом того, что рекомендации AASLD и IDSA не содержат упоминания о лечении декомпенсированного цирроза печени, мы сочли возможным дополнить описание методов лечения рекомендациями Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) 2018 г. [10].

ДИАГНОСТИКА

В связи с увеличением заболеваемости ХГС в США в 4 раза с 2010 по 2014 г. рекомендации AASLD и IDSA по скринингу вируса гепатита С (ВГС) были обновлены [9].

Рекомендация 2. Для лиц моложе 18 лет с вероятностью повышенного риска заражения ВГС должно проводиться однократное тестирование на ВГС.

К повышенному риску инфицирования ВГС относят следующих пациентов:

1. Лица, употребляющие инъекционные наркотики.
2. Пациенты, находящиеся на длительном гемодиализе; работники здравоохранения, скорой медицинской помощи и службы общественной безопасности после контакта с кровью или слизистыми оболочками, иглами, инфицированными ВГС; дети, рожденные от женщин, инфицированных ВГС; лица, которые когда-либо были в заключении; лица, которым ранее переливали кровь

или компоненты крови, произведенные до 1987 г., или проводили трансплантацию органов до июля 1992 г.

Рекомендация 5. Тестирование на наличие антител к ВГС с определением РНК ВГС методом полимеразной цепной реакции рекомендуется для первоначального скрининга ХГС.

Положительный тест на антитела к ВГС может указывать как на текущую инфекцию ВГС (острую или хроническую), так и разрешившуюся инфекцию [11]. Тест для выявления виремии ВГС необходим для подтверждения активной инфекции ВГС. Используют одобренный FDA (Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США) количественный или качественный анализ ВГС-РНК с уровнем обнаружения ≤ 25 МЕ/мл.

Рекомендация 9. Количественное тестирование РНК ВГС рекомендуется до начала противовирусной терапии для документирования исходного уровня виремии.

Рекомендация 10. Тестирование на генотип ВГС может быть рассмотрено для тех, у кого оно может изменить рекомендации по лечению.

С появлением пангенотипных схем ПППД обязательное генотипирование ВГС больше не требуется до начала лечения. Оно рекомендуется перед лечением для людей с предшествующим неудачным лечением ХГС, потому что выбор режима ПППД и продолжительность терапии могут отличаться при разных генотипах. Генотипирование перед лечением не требуется для пациентов, не получавших лечение, у больных без цирроза, если для лечения используется пангенотипная схема.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ЛИЦАМИ С АКТИВНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ВГС

Рекомендация 12. Воздержание от алкоголя следует рекомендовать всем лицам с ХГС.

Рекомендация 13. Всем пациентам с ХГС следует предоставить информацию о том, как предотвратить передачу вируса гепатита С другим людям.

Информирование больных с инфекцией ВГС о том, как избежать передачи вируса другим людям, служит важной первичной профилактической мерой в борьбе с эпидемией гепатита С. Основными способами передачи ВГС называют контакт с инфицированной кровью и гомосексуальные половые контакты у мужчин с ВИЧ-инфекцией [12].

Рекомендация 14. Оценка фиброза с использованием неинвазивных маркеров (или биопсии печени) рекомендуется для всех лиц с инфекцией ВГС, чтобы облегчить принятие соответствующего решения относительно стратегии лечения ХГС.

Оценку наличия или отсутствия цирроза обычно проводят с помощью неинвазивных тестов.

Методы неинвазивной диагностики:

- Физикальный осмотр.
- Анализы крови (АЛТ, АСТ, альбумин, билирубин, коагулограмма и развернутый анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов).

- Сывороточные маркеры фиброза.
- Транзиентная эластография.
- Ультразвуковое исследование (УЗИ) или компьютерная томография печени.
- Тест FIB-4, который предназначен для определения фиброза печени у пациентов, инфицированных ВИЧ или ВГС; учитывает возраст пациента и результаты анализов крови (тромбоциты, АСТ, АЛТ). Формула расчета:

$$\text{FIB-4} = \text{возраст (лет)} \times \text{АСТ} / (\text{тромбоциты (10}^9\text{/л)} \times \sqrt{\text{АЛТ}}).$$

В Интернете можно найти автоматический калькулятор для вычисления FIB-4.

Интерпретация результата вычисления FIB-4: если рассчитанное значение меньше 1,45, то с достоверностью порядка 90% можно утверждать об отсутствии значимого фиброза печени. Если значение больше 3,25, то с большой вероятностью можно утверждать о наличии фиброза стадии 4–6 по шкале Ishak [13].

Свидетельством наличия цирроза является показатель FIB-4 > 3,25 или любой из следующих результатов ранее выполненного теста: эластография, указывающая на цирроз (например, FibroScan [Echosens, Франция] при показателях эластичности > 12,5 кПа); неинвазивные серологические тесты, которые превышают запатентованные пороговые значения (например, FibroSure [BioPredictive, Франция]; расширенный тест на фиброз печени [Siemens Healthcare, Германия] и т. д.); клинические признаки цирроза печени (например, нодулярность печени и/или спленомегалия при УЗИ или магнитно-резонансной томографии, количество тромбоцитов < 150 000/мм³ в крови) и/или результаты биопсии печени, по результатам гистологического исследования которой диагностируется цирроз печени.

ЛЕЧЕНИЕ ВЗРОСЛЫХ ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Хроническая инфекция ВГС является важной причиной смерти в Соединенных Штатах и основной причиной заболеваемости и смертности от вирусных гепатитов во всем мире. Наличие безопасной, эффективной, хорошо переносимой терапии существенно облегчает задачу повышения возможностей лечения ХГС. В целом схемыПППД успешно излечивают инфекцию ВГС у более чем 95% получавших их лиц [14]. Разработка комбинированных пангенотипных схем, требующих относительно короткой продолжительности лечения, значительно упростила применение противовирусной терапии ХГС.

Несмотря на эти замечательные терапевтические успехи, в 2015 г. только 7,4% людей с диагнозом «ХГС» начали противовирусное лечение [15]. Таким образом, лишь незначительная часть нуждающихся пациентов с инфекцией ВГС получает адекватную терапию.

Рекомендация 18. Противовирусное лечение рекомендуется для всех взрослых с острой или хронической инфекцией ВГС.

Упрощенный алгоритм лечения гепатита С для лечения наивных взрослых пациентов без цирроза (AASLD и IDSA)

Упрощенный алгоритм лечения ВГС для взрослых без цирроза применяется к лицам в возрасте ≥ 18 лет, которые ранее не получали лечения ХГС и не имеют признаков цирроза, определяемых неинвазивными параметрами.

Несколько хорошо спланированных и надежных клинических испытаний продемонстрировали безопасность [16] и высокую лечебную эффективность схемы глекапревир/пибрентасвир и комбинации софосбувир/велпатасвир среди наивных лиц без цирроза, независимо от генотипа ВГС [17–21]. Эти данные были подтверждены в реальных когортных исследованиях как для схемы глекапревир/пибрентасвир, так и для комбинации софосбувир/велпатасвир [22–24]. На основании этих данных 8 нед. назначения схемы глекапревир/пибрентасвир (3 табл/сут) или 12 нед. комбинации софосбувир/велпатасвир (1 табл/сут) рекомендуются для лечения взрослых лиц с ХГС по упрощенному алгоритму.

Для оценки ответа на лечение рекомендуется тестирование на РНК ВГС и определение печеночных аминотрансфераз через 12 или более недель после завершения леченияПППД. Неопределяемая РНК ВГС представляет собой устойчивый вирусологический ответ (УВО) и указывает на вирусологическое излечение.

Упрощенный алгоритм лечения ВГС для лечения наивных взрослых с компенсированным циррозом печени (AASLD и IDSA)

Упрощенный алгоритм лечения ХГС для взрослых с компенсированным циррозом применяется к лицам в возрасте ≥ 18 лет, которые ранее не получали лечения и имеют признаки компенсированного цирроза (т. е. класс по Чайлд – Пью А), но не декомпенсированный цирроз печени (класс В или С по Чайлд – Пью).

Рекомендуемая оценка до лечения также включает клиническое определение асцита и печеночной энцефалопатии, проведение УЗИ печени в течение предшествующих 6 мес. для выявления ГЦК и субклинического асцита; любые из этих клинических или визуальных результатов являются противопоказаниями для использования упрощенного алгоритма лечения.

Примечательно, что согласно рекомендациям AASLD и IDSA предварительное тестирование генотипа рекомендуется, если планируется терапия схемой софосбувир/велпатасвир. Однако европейские рекомендации по упрощенному подходу к терапии ХГС в качестве необходимых тестов до начала терапии указывают только на подтверждение репликации ВГС и оценку наличия/тяжести цирроза [10] без необходимости генотипирования при выборе того или иного режима.

Рекомендуемые режимы лечения при генотипах 1–6: глекапревир (300 мг)/пибрентасвир (120 мг) 3 табл/сут в течение 8 нед. При генотипах 1, 2, 4, 5 или 6: возможно назначение комбинации софосбувир (400 мг)/велпатасвир (100 мг) 1 табл/сут на срок 12 нед. Пациентам с генотипом 3 требуется базовый тест на заместительную рези-

стентность к NS5A (RAS). Тех, у кого нет Y93H, можно лечить с помощью назначения в течение 12 нед. комбинации софосбувир/велпатасвир. Несколько отличаются в этом случае европейские рекомендации EASL 2018 г. Согласно EASL при упрощенном подходе к терапии ХГС ранее получавшие и не получавшие терапию пациенты (без определения генотипа) без цирроза и с компенсированным циррозом печени могут получать фиксированную комбинацию софосбувир/велпатасвир в течение 12 нед. и фиксированную комбинацию глекапревир/пибренатасвир в течение 8 нед. при отсутствии цирроза либо 12 нед. при наличии цирроза. Особое внимание рекомендации EASL уделяют необходимости учитывать потенциальные лекарственные взаимодействия и при необходимости корректировать терапию [10]. При использовании схем противовирусной терапии, содержащих ингибиторы протеазы (ИП), значительно чаще встречаются потенциально серьезные ЛВ, чем при применении схем, содержащих софосбувир [25].

В международном исследовании POLARIS-3, в которое включались пациенты с генотипом 3 и компенсированным циррозом, было показано, что при наличии исходных мутаций резистентности в регионе NS5A и NS3 эффективность режима софосбувир/велпатасвир в течение 12 нед. составила 100%, УВО был достигнут в т.ч. и у всех четверых пациентов с исходной мутацией Y93H в регионе NS5A [26]. Накоплены данные по применению софосбувира/велпатасвира в реальной клинической практике. В публикации A. Mangia et al. по анализу эффективности режима софосбувир/велпатасвир среди 5 552 пациентов эффективность с генотипом 3 у пациентов с компенсированным циррозом составила 96,9% [27].

Во время лечения рекомендуется проводить анализы крови для мониторинга повреждений печени. Нужно информировать пациентов, принимающих диабетические препараты, о возможном развитии симптоматической гипогликемии. Таким пациентам целесообразно проводить мониторинг гипогликемии. Необходимо также информировать пациентов, принимающих варфарин, о возможности изменения их антикоагулянтного статуса. Данным лицам необходимо осуществлять мониторинг коагулограммы для субтерапевтической антикоагуляции при необходимости.

Оценка количественной РНК ВГС и печеночных проб рекомендуется через 12 нед. или позже после завершения терапии, чтобы подтвердить, что РНК ВГС не обнаруживается, произошла нормализация трансаминаз и достигнут УВО.

Последующее наблюдение после достижения УВО включает в себя УЗИ для исключения ГЦК каждые 6 мес.; эндоскопическое наблюдение за верхними отделами желудочно-кишечного тракта (для диагностики варикозно-расширенных вен пищевода). Пациентам следует воздерживаться от алкоголя, чтобы избежать прогрессирования заболевания печени.

Пациенты, которые не достигли УВО, должны быть обследованы опытным специалистом для определения тактики лечения. Данным лицам проводится УЗИ наблю-

дение в отношении ГЦК каждые 6 мес. и оценка прогрессирования заболевания каждые 6–12 мес. с определением печеночных функций, развернутого анализа крови, коагулограммы. Пациенты должны воздерживаться от алкоголя, чтобы избежать прогрессирования заболевания печени.

Лечение пациентов с декомпенсированным циррозом печени (EASL-2018) [10]

Общие противопоказания к лечению при декомпенсированном циррозе печени:

У пациентов с декомпенсированным циррозом печени класса В или С по Чайлд – Пью или у пациентов с предыдущими эпизодами декомпенсации цирроза противопоказано использование схем лечения, включающих ингибиторы протеазы NS3-4A, такие как ритонавир, паритапревир, grazoprevir, глекапревир или воксилапревир. Это сопряжено с более высокой концентрацией ингибиторов протеазы у таких больных и связанного с этим риском токсичного действия и усугублением декомпенсации [28]. В августе 2019 г. FDA сообщило о 63 случаях ухудшения функции печени, включая печеночную недостаточность, и 8 смертельных исходах у пациентов с ХГС, получавших режимы на основе ингибиторов протеаз. Важно отметить, что в более чем половине случаев неправильно была классифицирована стадия поражения печени, и пациенты были расценены как не имеющие цирроз или имеющие компенсированный цирроз, хотя фиксировались признаки продвинутого заболевания печени и факторы риска декомпенсации (низкие тромбоциты, портальная гипертензия, алкогольная зависимость, другие заболевания печени)¹.

Общие принципы лечения при декомпенсированном циррозе печени: безинтерфероновые схемы на основе ПППД являются наиболее подходящими вариантами для пациентов с декомпенсированным (класс В или С по Чайлд – Пью) циррозом печени с показаниями или без показаний к трансплантации печени и у пациентов после трансплантации печени из-за их вирусологической эффективности, простоты использования, безопасности и переносимости.

Порядок и сроки терапии в этой группе больных зависят от наличия или отсутствия показаний к трансплантации печени. Для оценки тяжести хронического заболевания печени у больных старше 12 лет используется шкала MELD (Model for End-Stage Liver Disease – модель конечной стадии заболевания печени).

Пациентов следует лечить комбинацией софосбувир/ледипасвир (генотипы 1, 4, 5 и 6) или софосбувир/велпатасвир (все генотипы) в сочетании с ежедневным приемом рибавирина (1000 или 1200 мг при массе тела < 75 или ≥ 75 кг соответственно) в течение 12 нед. При этом рибавирин можно начинать в дозе 600 мг в день, а затем корректировать его дозу в зависимости от переносимо-

¹ FDA warns about rare occurrence of serious liver injury with use of hepatitis C medicines Mavyret, Zepatier, and Vosevi in some patients with advanced liver disease. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrence-serious-liver-injury-use-hepatitis-c-medicines-mavyret-zepatier-and-vosevi>.

сти. При наличии противопоказаний или плохой переносимости рибавирина вышеуказанные схемы софосбувир/ледипасвир и софосбувир/велпатасвир (в зависимости от генотипов) в фиксированной дозировке назначаются без рибавирина в течение 24 нед.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С нашей точки зрения, подход Американской ассоциации по изучению заболеваний печени и Американского общества инфекционных болезней, согласно которому пациентов с хроническим вирусным гепатитом С могут лечить врачи первичного звена, является преждевременным. Есть несколько причин, по которым такой взгляд трудно реализуем в России. Во-первых, заболевания печени занимают ведущие позиции в структуре причин гастроэнтерологической смертности в нашей стране. В этой связи снижать уровень требований к ведению больных с патологией печени сейчас в России нет объективных оснований. Во-вторых, в реальной клинической практике у значительной части пациентов с заболеваниями печени в нашей стране встречаются несколько этиологических факторов. В-третьих, определение стадии фиброза печени и диагностика цирроза

печени нередко связаны с существенными ошибками даже у врачей с клиническим опытом. В этом отношении очень важно правильно оценить тяжесть состояния пациента, наличие цирроза и возможных признаков декомпенсации для правильного выбора режима терапии. Мы полагаем, что это обуславливает рациональность того, что заниматься лечением больных с хроническим вирусным гепатитом С должны опытные и квалифицированные специалисты.

Следует еще раз подчеркнуть, что в последние годы достигнут рывок в лечении хронического вирусного гепатита С, который действительно стал поистине революционным. Принципиально важным достижением консенсуса AASLD/IDSA и EASL являются рекомендации применять для лечения больных хроническим вирусным гепатитом С без фиброза печени и с компенсированным циррозом печени пангенотипные схемы, которые позволяют добиться ответа на терапию у 95–100% пациентов. Несмотря на некоторые критические замечания, это обуславливает важность и ценность современных международных рекомендаций по ведению этой патологии.

Поступила / Received 25.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2020

Принята в печать / Accepted 11.09.2020

Список литературы / References

- Razavi H. Global Epidemiology of Viral Hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020;49(2):179–189. doi: 10.1016/j.gtc.2020.01.001.
- Schmelzer J., Dugan E., Blach S., Coleman S., Cai Z., DePaola M. et al. Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(4):374–392. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30385-1.
- Kanda T., Goto T., Hirotsu Y., Moriyama M., Omata M. Molecular Mechanisms Driving Progression of Liver Cirrhosis towards Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B and C Infections: A Review. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1358. doi: 10.3390/ijms20061358.
- Lee K.K., Stelzle D., Bing R., Anwar M., Strachan F., Bashir S. et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people with hepatitis C virus infection: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(10):794–804. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30227-4.
- Butt A.A., Yan P., Shaikh O.S., Lo Re V. 3rd, Abou-Samra A.B., Sherman K.E. Treatment of HCV reduces viral hepatitis-associated liver-related mortality in patients: An ERCHIVES study. *J Hepatol.* 2020;73(2):277–284. doi: 10.1016/j.jhep.2020.02.022.
- Roberts K., Macleod J., Metcalfe C., Hollingworth W., Williams J., Muir P. et al. Cost effectiveness of an intervention to increase uptake of hepatitis C virus testing and treatment (HepCATT): cluster randomised controlled trial in primary care. *BMJ.* 2020;368:m322. doi: 10.1136/bmj.m322.
- World Health Organization. *Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021: Towards Ending Viral Hepatitis.* Geneva: WHO Document and Production Services; 2016. 53 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246177>.
- Asselah T., Marcellin P., Schinazi R.F. Treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral agents: 100% cure? *Liver Int.* 2018;38(Suppl. 1):7–13. doi: 10.1111/liv.13673.
- Ghany M.G., Morgan T.R. AASLD-IDSA Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology.* 2020;71(2):686–721. doi: 10.1002/hep.31060.
- Pawlotsky J.-M., Negro F., Aghemo A., Berenguer M., Dalgard O., Dusheiko G. et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;69(2):461–511. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.
- Pawlotsky J.M. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36(5 Suppl. 1):65–73. doi: 10.1053/jhep.2002.36815.
- Jin F., Matthews G.V., Grulich A.E. Sexual transmission of hepatitis C virus among gay and bisexual men: a systematic review. *Sex Health.* 2017;14(1):28–41. doi: 10.1071/SH16141.
- Sterling R.K., Lissen E., Clumeck N., Sola R., Correa M.C., Montaner J. et al. APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43(6):1317–1325. doi: 10.1002/hep.21178.
- Falade-Nwulia O., Suarez-Cuervo C., Nelson D.R., Fried M.W., Segal J.B., Sulkowski M.S. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2017;166(9):637–648. doi: 10.7326/M16-2575.
- World Health Organization. *Global Hepatitis Report 2017.* Geneva: World Health Organization; 2017. 83 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255016>.
- McGlynn E.A., Adams J.L., Kramer J., Sahota A.K., Silverberg M.J., Shengman E., Nelson D.R. Assessing the Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Hepatitis C. *JAMA Netw Open.* 2019;2(6):e194765. doi: 10.1001/jamanet-workopen.2019.4765.
- Asselah T., Lee S.S., Yao B.B., Nguyen T., Wong F., Mahomed A. et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 5 or 6 infection (ENDURANCE-5,6): an open-label, multi-centre, phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(1):45–51. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30341-8.
- Flamm S., Mutimer D., Asatryan A., Wang S., Rockstroh J., Horsmans Y. et al. Glecaprevir/Pibrentasvir in patients with chronic HCV genotype 3 infection: An integrated phase 2/3 analysis. *J Viral Hepat.* 2019;26(3):337–349. doi: 10.1111/jvh.13038.
- Foster G.R., Dore G.J., Wang S., Grebely J., Sherman K.E., Baumgarten A. et al. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic HCV and recent drug use: An integrated analysis of 7 phase III studies. *Drug Alcohol Depend.* 2019;194:487–494. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.11.007.
- Isakov V., Chulanov V., Abdurakhmanov D., Burnevich E., Nurmukhametova E., Kozhevnikova G. et al. Sofosbuvir/velpatasvir for the treatment of HCV: excellent results from a phase-3, open-label study in Russia and Sweden. *Infect Dis (Lond).* 2019;51(2):131–139. doi: 10.1080/23744235.2018.1535186.
- Wei L., Lim S.G., Xie Q., Vän K.N., Piratvisuth T., Huang Y. et al. Sofosbuvir-velpatasvir for treatment of chronic hepatitis C virus infection in Asia: a single-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(2):127–134. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30343-1.

22. Berg T., Naumann U., Stoeckl A., Sick C., John C., Teuber G. et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C infection: data from the German Hepatitis C-Registry. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(8):1052–1059. doi: 10.1111/apt.15222.
23. D'Ambrosio R., Pasulo L., Puoti M., Vinci M., Schiavini M., Lazzaroni S. et al. NAVIGATORE-Lombardia Study Group. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in 723 patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2019;70(3):379–387. doi: 10.1016/j.jhep.2018.11.011.
24. Wu D.B., Jiang W., Wang Y.H., Chen B., Wang M.L., Tao Y.C. et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-based direct-acting antiviral regimens for hepatitis C virus genotype 6 in Southwest China: Real-world experience of a retrospective study. *J Viral Hepat.* 2019;26(3):316–322. doi: 10.1111/jvh.13035.
25. Louie K.S., St Laurent S., Forssen U.M., Mundy L.M., Pimenta J.M. The high comorbidity burden of the hepatitis C virus infected population in the United States. *BMC Infect Dis.* 2012;12:86. doi: 10.1186/1471-2334-12-86.
26. Jacobson I.M., Lawitz E., Gane E.J., Willems B.E., Ruane P.J., Nahass R.G. et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology.* 2017;153(1):113–122. doi: 10.1053/j.gastro.2017.03.047.
27. Mangia A., Milligan S., Khalili M., Fagioli S., Shafraan S.D., Carrat F. et al. Global real-world evidence of sofosbuvir/velpatasvir as simple, effective HCV treatment: Analysis of 5552 patients from 12 cohorts. *Liver Int.* 2020. doi: 10.1111/liv.14537.
28. Wedemeyer H., Craxi A., Zuckerman E., Dieterich D., Flisiak R., Roberts S.K. et al. Real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: A meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2017;24(11):936–943. doi: 10.1111/jvh.12722.

Информация об авторах:

Тонких Юлия Леонгардовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; Researcher ID: S-5608-2016; e-mail: tjulia@bk.ru

Васютин Александр Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; Researcher ID: E-6657-2015; e-mail: alexander@kraslan.ru

Цуканов Владислав Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы взрослых и детей, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; Researcher ID: E-6638-201; e-mail: gastro@impn.ru

Information about the authors:

Julia L. Tonkikh, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Clinical Department of Adult and Child Digestive System Pathology, Federal State Budget Scientific Institution "Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Researcher ID: S-5608-2016; e-mail: tjulia@bk.ru

Aleksandr V. Vasyutin, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of Adult and Child Digestive System Pathology, Federal State Budget Scientific Institution "Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Researcher ID: E-6657-2015; e-mail: alexander@kraslan.ru

Vladislav V. Tsukanov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of Adult and Child Digestive System Pathology, Federal State Budget Scientific Institution "Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Researcher ID: E-6638-201; e-mail: gastro@impn.ru