



Всемирная организация  
здравоохранения

# РУКОВОДСТВО ПО ТЕСТИРОВАНИЮ НА ГЕПАТИТЫ В И С

ФЕВРАЛЬ 2017 г.

РУКОВОДСТВО





Всемирная организация  
здравоохранения

# **РУКОВОДСТВО ПО ТЕСТИРОВАНИЮ НА ГЕПАТИТЫ В И С**

ФЕВРАЛЬ 2017 г.

**РУКОВОДСТВО**

Руководство по тестированию на гепатиты В и С [Guidelines on hepatitis B and C testing]

ISBN 978 92 4 454998 8

© Всемирная организация здравоохранения, 2018

Некоторые права защищены. Данная работа распространяется на условиях лицензии Creative Commons «С указанием авторства – На некоммерческих условиях – Распространение на тех же условиях» 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/>).

По условиям данной лицензии разрешается копирование, распространение и адаптация работы в некоммерческих целях при условии надлежащего цитирования в указанном ниже порядке. В случае какого-либо использования этой работы не должно подразумеваться, что ВОЗ одобряет какую-либо организацию, товар или услугу. Использование эмблемы ВОЗ не разрешается. В случае внесения в документ адаптивных изменений модифицированный документ необходимо лицензировать с применением такой же или эквивалентной лицензии Creative Commons. Переводы настоящего материала на другие языки должны сопровождаться следующим предупреждением и библиографической ссылкой: «Данный перевод не был выполнен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), и ВОЗ не несет ответственность за его содержание или точность. Аутентичным и подлинным изданием является оригинальное издание на английском языке».

Урегулирование споров, возникающих в связи с лицензией, должно осуществляться в соответствии с правилами по урегулированию споров Всемирной организации интеллектуальной собственности.

**Пример оформления библиографической ссылки для цитирования.** Руководство ВОЗ по тестированию на гепатиты В и С [Guidelines on hepatitis B and C testing]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

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

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

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

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

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

ВОЗ были приняты все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо четко выраженной или подразумеваемой гарантии. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. ВОЗ ни в коем случае не несет ответственности за ущерб, связанный с использованием этих материалов.

Дизайн: [blossoming.it](http://blossoming.it)  
Верстка: ТАИС

# СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВЫРАЖЕНИЕ БЛАГОДАРНОСТИ</b>	<b>viii</b>
<b>СОКРАЩЕНИЯ</b>	<b>xiii</b>
<b>СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ</b>	<b>xvi</b>
<b>РЕЗЮМЕ</b>	<b>xxiii</b>
<b>СВОДНЫЕ АЛГОРИТМЫ</b>	<b>xxix</b>
<b>РЕЗЮМЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ</b>	<b>xxxii</b>
<b>ЧАСТЬ 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ</b>	<b>1</b>
<b>1. ВВЕДЕНИЕ</b>	<b>2</b>
1.1. Современные проблемы в области тестирования на вирусные гепатиты	2
1.2. Цели тестирования на вирусные гепатиты	3
1.3. В чем необходимость руководства по тестированию?	4
1.4. Цели и задачи руководства	5
1.5. Сфера тематического охвата руководства	6
1.6. Целевая аудитория	6
1.7. Близкие по тематике материалы и руководства ВОЗ	7
<b>2. РУКОВОДЯЩИЕ ПРИНЦИПЫ</b>	<b>9</b>
2.1. Соблюдение прав человека и принципов социальной справедливости в доступе к тестированию на гепатиты	9
2.2. Подход с позиций общественного здравоохранения на всех этапах оказания помощи	9
2.3. Пять принципов ВОЗ	10
2.4. Точность тестирования	10
<b>3. МЕТОДОЛОГИЯ И ПРОЦЕСС РАЗРАБОТКИ РУКОВОДСТВА</b>	<b>12</b>
3.1. Процесс разработки руководства ВОЗ	12
3.2. Систематические обзоры и работа по сбору дополнительных исходных сведений	12
3.3. Ранжированная оценка качества доказательств и силы рекомендаций	14
3.4. Формулирование рекомендаций	17
3.5. Декларация интересов и управление конфликтами интересов	18
3.6. Обновление, распространение и мониторинг внедрения руководства	19
<b>4. ИСХОДНЫЕ СВЕДЕНИЯ – ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ</b>	<b>20</b>
<b>4.1. Инфекция, вызванная вирусом гепатита В</b>	<b>25</b>
4.1.1. Эпидемиология инфекции, вызванной вирусом гепатита В	25
4.1.2. Передача инфекции, вызванной вирусом гепатита В	26
4.1.3. Естественное течение ВГВ-инфекции	26
4.1.4. Динамика и интерпретация серологических маркеров ВГВ-инфекции	27
4.1.5. Профилактика инфекции, вызванной вирусом гепатита В, посредством вакцинации	30
4.1.6. Лечение инфекции, вызванной вирусом гепатита В	31

4.2.	<b>Инфекция, вызванная вирусом гепатита С</b>	31
4.2.1.	Эпидемиология инфекции, вызванной вирусом гепатита С	31
4.2.2.	Передача инфекции, вызванной вирусом гепатита С	32
4.2.3.	Естественное течение инфекции, вызванной вирусом гепатита С	33
4.2.4.	Динамика серологических маркеров ВГС-инфекции	35
4.2.5.	Профилактика инфекции, вызванной вирусом гепатита С	36
4.2.6.	Лечение инфекции, вызванной вирусом гепатита С	36
<b>5. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ — ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ТЕСТИРОВАНИИ НА ИНФЕКЦИЮ, ВЫЗВАННУЮ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТА В И С</b>		<b>37</b>
5.1.	Виды тест-систем для диагностики вирусных гепатитов	37
5.2.	Серологические тест-системы	37
5.3.	Методики тестирования для выявления нуклеиновых кислот (NAT)	39
5.4.	Выбор тест-систем для серологического анализа	40
5.5.	Выбор стратегии одно- или двухэтапного серологического тестирования	40
<b>ЧАСТЬ 2. РЕКОМЕНДАЦИИ</b>		<b>45</b>
<b>6. КОМУ ПОКАЗАНО ТЕСТИРОВАНИЕ НА ВГВ- И ВГС-ИНФЕКЦИЮ – подходы к тестированию и организация услуг</b>		<b>46</b>
6.1.	Рекомендации	46
6.2.	Общие сведения	48
<b>6А. ПОДХОДЫ К ТЕСТИРОВАНИЮ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В</b>		<b>50</b>
6.3.	Резюме фактических данных	50
6.4.	Обоснование рекомендаций	52
<b>6В. ПОДХОДЫ К ТЕСТИРОВАНИЮ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С</b>		<b>57</b>
6.5.	Резюме фактических данных	57
6.6.	Обоснование рекомендаций	59
<b>6С. ОРГАНИЗАЦИЯ УСЛУГ ТЕСТИРОВАНИЯ НА ГЕПАТИТЫ В И С</b>		<b>63</b>
6.7.	Обоснование рекомендаций по тестированию на базе местного сообщества	63
6.8.	Обоснование рекомендаций по тестированию на базе медицинских учреждений	65
6.9.	Вопросы практического осуществления подходов к тестированию на ВГС и ВГВ	66
6.10.	Задачи научных исследований по подходам к тестированию на ВГС и ВГВ	67
<b>7. КАК ПРОВОДИТЬ ТЕСТИРОВАНИЕ НА ХРОНИЧЕСКУЮ ИНФЕКЦИЮ, ВЫЗВАННУЮ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В, – выбор тест-систем для серологического анализа и стратегии тестирования</b>		<b>68</b>
7.1.	Рекомендации	68
7.2.	Общие сведения	69
7.3.	Резюме фактических данных	70
7.4.	Обоснование рекомендаций по выбору тест-систем	74
7.5.	Обоснование рекомендаций по выбору стратегии тестирования	77

<b>8. ТЕСТИРОВАНИЕ НА ТЕКУЩУЮ ИЛИ ПЕРЕНЕСЕННУЮ В ПРОШЛОМ ВГС-ИНФЕКЦИЮ (КОНТАКТ С ВГС) – выбор тест-систем для серологического анализа и стратегии тестирования</b>	<b>80</b>
8.1. Рекомендации	80
8.2. Общие сведения	81
8.3. Резюме фактических данных	82
8.4. Обоснование рекомендаций по выбору тест-систем для серологической диагностики	86
8.5. Обоснование рекомендации по выбору одноэтапной стратегии тестирования с выполнением однократного серологического теста	88
8.6. Вопросы практической реализации серологического тестирования на HBsAg и антитела к ВГС	90
8.7. Задачи научных исследований по проблемам серологического тестирования на HBsAg и антитела к ВГС	92
<b>9. ВЫЯВЛЕНИЕ ВИРЕМИЧЕСКОЙ СТАДИИ ВГВ-ИНФЕКЦИИ – отбор лиц, подлежащих лечению</b>	<b>93</b>
9.1. Рекомендация	93
9.2. Общие сведения	95
9.3. Обоснование рекомендаций (из руководства ВОЗ по ВГВ 2015 г.)	96
9.4. Вопросы практической реализации	98
<b>10. МОНИТОРИНГ ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ ВГВ-ИНФЕКЦИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ</b>	<b>99</b>
10.1. Рекомендации	99
10.2. Общие сведения	100
10.3. Обоснование рекомендаций (из руководства ВОЗ по ВГВ 2015 г.)	100
10.4. Вопросы практической реализации	102
<b>11. ВЫЯВЛЕНИЕ ВИРЕМИЧЕСКОЙ СТАДИИ ВГС-ИНФЕКЦИИ – отбор лиц, подлежащих лечению</b>	<b>103</b>
11.1. Рекомендации	103
11.2. Общие сведения	103
11.3. Резюме фактических данных	104
11.4. Обоснование рекомендаций	107
11.5. Вопросы практической реализации	109
11.6. Задачи научных исследований	110
<b>12. ОЦЕНКА ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ ВГС-ИНФЕКЦИИ – тест на излеченность</b>	<b>111</b>
12.1. Рекомендация	111
12.2. Общие сведения	111
12.3. Резюме фактических данных	112
12.4. Обоснование рекомендации	112
12.5. Вопросы практической реализации	114
12.6. Задачи научных исследований	114
<b>13. ПРИМЕНЕНИЕ ОБРАЗЦОВ СУХОЙ КАПЛИ КРОВИ ДЛЯ СЕРОЛОГИЧЕСКОГО И ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ</b>	<b>116</b>
13.1. Рекомендации	116
13.2. Общие сведения	116
13.3. Резюме фактических данных	117
13.4. Обоснование рекомендаций	120

13.5.	Вопросы практической реализации	125
13.6.	Задачи научных исследований	127
<b>14. ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УСЛУГ ТЕСТИРОВАНИЯ И ПРИВЯЗКИ К СЛУЖБАМ ПРОФИЛАКТИКИ И ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ</b>		<b>129</b>
14.1.	Рекомендации	129
14.2.	Общие сведения	129
14.3.	Резюме фактических данных	131
14.4.	Обоснование рекомендаций	134
14.5.	Вопросы практической реализации	136
14.6.	Задачи научных исследований	137
<b>ЧАСТЬ 3. ПРАКТИЧЕСКОЕ ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ</b>		<b>138</b>
<b>15. ВНЕДРЕНИЕ УСЛУГ ЛАБОРАТОРНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ НА ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ</b>		<b>139</b>
15.1.	Ключевые факторы, влияющие на предоставление услуг тестирования на национальном уровне	139
15.2.	Национальная рамочная основа для тестирования на вирусные гепатиты	139
15.3.	Наращивание потенциала для служб тестирования	143
15.4.	Отбор продуктов	145
15.5.	Обеспечение качества услуг тестирования	149
15.6.	Обеспечение безопасности услуг тестирования	151
15.7.	Другие вопросы практического применения тестирования	152
<b>16. ДОТЕСТОВОЕ И ПОСЛЕТЕСТОВОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ</b>		<b>155</b>
16.1.	Повышение осведомленности об услугах тестирования	156
16.2.	Создание благоприятной среды	156
16.3.	Пять принципов ВОЗ	156
16.4.	Предоставление дотестовой информации	158
16.5.	Послетестовое консультирование и другие услуги	159
<b>17. ПОДХОДЫ К ПРЕДОСТАВЛЕНИЮ УСЛУГ ТЕСТИРОВАНИЯ НА ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ – примеры с мест</b>		<b>162</b>
17.1.	Тестирование на базе медицинских учреждений	163
17.2.	Тестирование на базе местных сообществ	168
17.3.	Принципы надлежащей практики для предоставления эффективных услуг тестирования на вирусные гепатиты	175
17.4.	Инновации в диагностике, способствующие облегчению доступа к услугам тестирования	180
<b>18. СПЕЦИФИКА ТЕСТИРОВАНИЯ ОСОБЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ</b>		<b>182</b>
18.1	Принципы тестирования всех групп населения	182
18.2	Принципы тестирования ключевых групп населения и групп высокого риска	183
18.3.	Лица, живущие с ВИЧ	186
18.4.	Пациенты с туберкулезом	187
18.5.	Мигранты и мобильные группы населения	187
18.6.	Медицинские работники	188
18.7.	Супружеские пары, половые партнеры, члены семьи или домохозяйства инфицированных лиц	190

18.8.	Беременные женщины	191
18.9.	Дети	192
18.10.	Подростки	196

## **19. СТРАТЕГИЧЕСКОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ УСЛУГ И ПОДХОДОВ**

### **К ТЕСТИРОВАНИЮ НА ГЕПАТИТЫ**

Этап 1.	Проанализируйте эпидемиологическую ситуацию на национальном и субнациональном уровне	201
Этап 2.	Установите целевые ориентиры охвата услугами тестирования (и лечения)	203
Этап 3.	Проанализируйте эффективность имеющихся услуг тестирования на гепатиты и определите пробелы	203
Этап 4.	Оцените стоимость и экономическую эффективность различных подходов к тестированию на гепатиты	205
Этап 5.	Проводите мониторинг, оценку и корректировку деятельности программ тестирования на гепатиты	207

<b>БИБЛИОГРАФИЯ</b>	<b>209</b>
---------------------	------------

### **Веб-приложения**

Все приложения будут размещены на веб-сайте ВОЗ, посвященном гепатиту.

Приложение 1.	Глобальная стратегия сектора здравоохранения по гепатиту – глобальные задачи
Приложение 2.	Руководство по хроническому гепатиту В: профилактика, помощь и лечение. Резюме рекомендаций
Приложение 3.	Руководство по скринингу, оказанию помощи и лечению при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С. Резюме рекомендаций
Приложение 4.	Вопросы PICO и таблицы принятия решений
Приложение 5.	Систематические обзоры и резюме фактических данных
Приложение 6.	Прогностическое моделирование
Приложение 7.	Резюме декларированных интересов
Приложение 8.	Группы составителей систематических обзоров, Руководящая группа, Группа по разработке руководства, Группа внешних рецензентов

# ВЫРАЖЕНИЕ БЛАГОДАРНОСТИ

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

## Группа по разработке руководства

Председатель Группы по разработке руководства – Margaret Hellard (Институт им. Бернета, Мельбурн, Австралия). Методология разработки руководства – Roger Chou (Университет здравоохранения и науки шт. Орегон, Портленд, США).

В состав Группы по разработке руководства вошли следующие эксперты:

Jacinto Amandua (Министерство здравоохранения Уганды); Isabelle Andrieux-Meyer («Врачи без границ», Женева, Швейцария); Manal Hamdy El-Sayed (Египетский национальный комитет по гепатиту, Каир, Египет); Charles Gore (Всемирный альянс по гепатиту, Лондон, Соединенное Королевство); Niklas Luhmann («Врачи мира», Париж, Франция); Michael Ninburg (Просветительный проект по гепатиту, Сиэтл, США); Richard Njouom (Пастеровский центр, Камерун); John Parry (Служба общественного здравоохранения Англии, Лондон, Соединенное Королевство); Trevor Peter (Инициатива Клинтона по обеспечению доступа к услугам здравоохранения, Нью-Йорк, США); Teri Roberts (Фонд для инновационных диагностических препаратов, Женева, Швейцария); Giten Khwaigakram Singh (TREAT Asia/amFAR, Бангкок, Таиланд); Lara Tavoschi (Европейский центр профилактики и контроля заболеваний, Стокгольм, Швеция); Richard Tedder (Служба общественного здравоохранения Англии, Лондон, Соединенное Королевство (не смог принять участие)).

Регионы ВОЗ: Fabian Ndenzako (Региональное бюро ВОЗ для стран Африки), Nicole Simone Seguy (Страновой офис ВОЗ в Индии), Nick Walsh (Региональное бюро ВОЗ для стран Западной части Тихого океана).

## Составители систематических обзоров

Выражается признательность следующим научным работникам, составившим систематические обзоры, профили фактических данных и таблицы GRADE: Ali Amini (Лондонская школа гигиены и тропической

медицины, Лондон, Соединенное Королевство); Debra Voegas (Лондонская школа гигиены и тропической медицины, Лондон, Соединенное Королевство); Wen Chen (Лондонская школа гигиены и тропической медицины, Лондон, Соединенное Королевство); Jennifer Cohn («Врачи без границ», Женева, Швейцария – руководитель группы); Claudia Denkingер (Фонд для инновационных диагностических препаратов, Женева, Швейцария – руководитель группы); Jane Falconer (Лондонская школа гигиены и тропической медицины, Лондон, Соединенное Королевство); Thomas Fitzpatrick (Университет шт. Вашингтон, Медицинский факультет, Сиэтл, США – руководитель группы); Timothy Hallet (Империял Колледж Лондон, Соединенное Королевство – руководитель группы); Helen Kelly (Лондонская школа гигиены и тропической медицины, Лондон, Соединенное Королевство); Mellanye Laskey (Университет шт. Юта, Солт-Лейк-Сити, США); Berit Lange (Университетская клиника, Фрайбург, Германия); Ying-Ru Lo (Региональное бюро ВОЗ для стран Западной части Тихого океана); Shevanthi Nayagam (Империял Колледж Лондон, Соединенное Королевство); Rosanna Peeling (Лондонская школа гигиены и тропической медицины, Лондон, Соединенное Королевство – руководитель группы); Teri Roberts (Фонд для инновационных диагностических препаратов, Женева, Швейцария); Julia Scott (Региональное бюро ВОЗ для стран Западной части Тихого океана); Weiming Tang (Лондонская школа гигиены и тропической медицины, Лондон, Соединенное Королевство); Edouard Tuillon (Клиническая больница Монпелье, Франция); Joseph Tucker (UNC Project-China, Университет Северной Каролины, США – руководитель группы); Philippe Van de Perre (Университет Монпелье, Франция); Olivia Varsaneux (Лондонская школа гигиены и тропической медицины, Лондон, Соединенное Королевство); Nick Walsh (Региональное бюро ВОЗ для стран Западной части Тихого океана); Ji Young Kim (Региональное бюро ВОЗ для стран Западной части Тихого океана); Kali Zhou (Калифорнийский университет, медицинский факультет, Сан-Франциско, США – руководитель группы).

## Подтверждающие фактические данные предоставили:

**Прогностическое моделирование.** Benjamin Linas (Школа медицины Бостонского университета, Бостон, США – руководитель группы); Jake Morgan (Школа медицины Бостонского университета, Бостон, США); John Parry (Служба общественного здравоохранения Англии, Лондон, Соединенное Королевство).

**Опрос по ценностям и предпочтениям.** Elena Ivanova, Teri Roberts и Alessandra Trianni (Фонд для инновационных диагностических препаратов, Женева, Швейцария).

**Опрос по практической осуществимости.** Julie Bouscaillou и Niklas Luhmann (Врачи мира, Париж, Франция); Philippa Easterbrook и Azumi Ishizaki (Штаб-квартира ВОЗ).

**Примеры из практики.** John Best (Калифорнийский университет, Сан-Франциско, США); Kathrine Myers (Научно-исследовательский центр по СПИДу им. Аарона Даймонда, США); Joseph Tucker (Университет Северной Каролины и Международный диагностический центр, Китай).

## Группа внешнего коллегиального рецензирования

В качестве независимых внешних рецензентов проектов руководства выступили следующие эксперты:

Tanya Applegate (Институт Керби, Австралия); Susan Best (Национальная серологическая референс-лаборатория, Австралия); Yip Boum (Эпицентр, «Врачи без границ», Франция); Alaa Gad Hashish (Университет Айн-Шамс, Египет); Joumana Hermez (ВОЗ, Египет); Sami Graham (Медицинский центр Бет-Израэль, США); Stephen Locarnini (Институт Доэрти, Австралия); Jean-Bosco Ndinokubwayo (Региональное бюро ВОЗ для стран Африки); Ponsiano Ocam (Университет Макерере, Уганда); Jilian Sacks (Инициатива Клинтон по обеспечению доступа к услугам здравоохранения, США); Jules Mugabo Semahore (ВОЗ, Руанда); Mark Sonderup (Университет Кейптауна, Южная Африка); Gilles Wandeler (Бернский университет, Швейцария).

**Конкурс инноваций в области тестирования на гепатит.** Руководящая группа: Joseph Tucker (Университет Северной Каролины и Международный диагностический центр, Китай), Kathrine Myers (Научно-исследовательский центр по СПИДу им. Аарона Даймонда, США), John Best (Калифорнийский университет, Сан-Франциско, США), Philippa Easterbrook (Глобальная программа по гепатиту, штаб-квартира ВОЗ, Швейцария).

*Жюри конкурса:* Isabelle Andrieux-Meyer («Врачи без границ», Швейцария); Betty Apica (Колледж наук о здоровье, Университет Макаерере, Уганда); Tasnim Azim (Международный центр научных исследований по проблемам диарейных болезней, Бангладеш); Carmen Figueroa (ВОЗ, Швейцария); Charles Gore (Фонд по гепатиту С и Всемирный альянс по гепатиту, Соединенное Королевство); Azumi Ishizaki (ВОЗ, Швейцария); Kenneth Kabagambe (Национальная организация для людей, живущих с гепатитом В, Уганда); Карун Карпан (Группа действий в области лечения, США); Medhi Karkouri (Ассоциация по борьбе со СПИДом, Марокко); Giten Khwairakram Singh (TREAT Asia/amfAR, Таиланд); Othman Mellouk (ITPC Global); Veronica Miller (Форум по сотрудничеству в исследованиях ВИЧ, США); Antons Mozalevskis (Европейское региональное бюро ВОЗ, Копенгаген,

Дания); Michael Ninburg (Просветительный проект по гепатиту, Сиэтл, США); Ponsiano Osama (Колледж наук о здоровье, Университет Макарере, Уганда); Rosanna Peeling (Лондонская школа гигиены и тропической медицины и Международный центр по диагностическим препаратам); Razia Pendse (Региональное бюро ВОЗ для стран Юго-Восточной Азии, Индия); Gabriele Riedner (Региональное бюро ВОЗ для стран Восточного Средиземноморья, Египет); Patricia Velez (Гватемальская ассоциация по проблемам печени); Nick Walsh (Региональное бюро для стран Западной части Тихого океана).

## Руководящий комитет

В состав Руководящего комитета по разработке руководства вошли следующие сотрудники ВОЗ:

Rachel Baggaley (ключевые группы по ВИЧ и инновационная профилактика); Cheryl Johnson (ключевые группы по ВИЧ и инновационная профилактика); Anita Sands (важнейшие лекарственные средства и продукция медицинского назначения), Willy Urassa (важнейшие лекарственные средства и продукция медицинского назначения); Shaffiq Essajee (лечение и оказание помощи, ВИЧ/СПИД); Marco Vitoria (лечение и оказание помощи, ВИЧ/СПИД); Nicolas Campion Clark (психическое здоровье и злоупотребление психоактивными веществами); Junping Yu (безопасность крови и гемотрансфузий, предоставление услуг и безопасность).

Составление текста руководства осуществлялось под руководством Philippa Easterbrook (штаб-квартира ВОЗ), Surjo De и Sam Lattimore (Служба общественного здравоохранения Англии, Клиника университетского колледжа Лондона, Соединенное Королевство); Elizabeth Peach (Мельбурн, Австралия); Anita Sands (штаб-квартира ВОЗ), Jilian Sacks (Инициатива Клинтона по обеспечению доступа к услугам здравоохранения). Предварительные версии руководства были рассмотрены и дополнены членами групп по составлению систематических обзоров, Группы по разработке руководства, независимыми рецензентами и сотрудниками Секретариата ВОЗ.

Приносится благодарность следующим сотрудникам Секретариата и региональных бюро ВОЗ, оказавшим неоценимую поддержку Руководящему комитету и Группе по разработке руководства:

Azumi Ishizaki, Judith van Holten, Sarah Hess, Marc Bulterys, Stefan Wiktor, Andrew Ball, Gottfried Hirnschall, Yvan Hutin, Hande Harmanci, Taner Jonathan Bertuna, Bandana Malhotra, Oyuntungalag Namjilsuren, Han Qin, Nick Walsh, Fabian Ndenzako, Nicole Simone Seguy.

## **Общая координация**

Philippa Easterbrook (Глобальная программа по гепатиту). Дополнительную поддержку и руководящие рекомендации предоставили Marc Bulterys, Stefan Wiktor, Andrew Ball и Gottfried Hirschall.

## **Финансирование**

Настоящее руководство было разработано при финансовой поддержке со стороны Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC).

# СОКРАЩЕНИЯ

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АРВ	антиретровирусный (препарат)
АРТ	антиретровирусная терапия
АСТ	аспартатаминотрансфераза
БДТ	быстрый диагностический тест
ВВП	валовой внутренний продукт
ВГВ	вирус гепатита В
ВГД	вирус гепатита Д
ВГН	верхняя граница нормы
ВГС	вирус гепатита С
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГГТП	гаммаглутамилтранспептидаза
ГЖ	годы жизни
ГССЗ	Глобальная стратегия сектора здравоохранения
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ДИ	доверительный интервал
ДКТ	добровольное консультирование и тестирование
ИГГВ	иммуноглобулин против гепатита В
ИППП	инфекции, передаваемые половым путем
ИФА	иммуноферментный анализ
ИФН	интерферон
ИХЛА	иммунохемилюминесцентный анализ
ИЭХЛ	иммуноэлектрохемилюминесцентный анализ
КГ	Кокрофта-Голта (формула)
КК	контроль качества
КлКр	клиренс креатинина
ЛУИН	лица, употребляющие инъекционные наркотики
МКД	межквартильный диапазон
МСМ	мужчины, практикующие секс с мужчинами
НИОТ	нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
НИТ	неинвазивный тест
НПО	неправительственная организация

ОАК	общий анализ крови
ОЗТ	опиоидная заместительная терапия
ОК	обеспечение качества
ОР	относительный риск
ОШ	отношение шансов
пег-ИНФ	пегилированный интерферон
ПИМР	передача инфекции от матери ребенку
ПК	преквалификация (ВОЗ)
ПО	предел обнаружения
ППИМР	профилактика передачи инфекции от матери ребенку
ПППД	противовирусные препараты прямого действия
ПЦОР	прогностическая ценность отрицательного результата теста
ПЦПР	прогностическая ценность положительного результата теста
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РКИ	рандомизированное контролируемое исследование
РНК	рибонуклеиновая кислота
рСКФ	расчетная скорость клубочковой фильтрации
САЮС	страны Африки к югу от Сахары
СВД	страны с высоким уровнем дохода
СВОК	система внешней оценки качества
СКК	сухая капля крови (метод взятия образца)
СНСД	страны с низким и средним уровнем доходов
СОП	стандартная операционная процедура
ТБ	туберкулез
ТИФА (ELISA)	твёрдофазный иммуноферментный анализ
ТКИМР	тестирование и консультирование по инициативе медицинских работников
УВО	устойчивый вирусологический ответ
УДП	учреждения дородовой помощи
УК	улучшение качества
УНП ООН	Управление Организации Объединенных Наций по наркотикам и преступности
ХГВ	хронический гепатит В
ЦГГГ	Целевая группа по глобальной гармонизации
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЮНИСЕФ	Детский фонд Организации Объединенных Наций
ЮНЭЙДС	Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу

APRI	индекс отношения уровня аспаратаминотрансферазы к числу тромбоцитов
CDC	Центры контроля и профилактики заболеваний (США)
DALY	число утраченных лет здоровой жизни: суммарные потери потенциальных лет жизни из-за преждевременной смертности и неполного здоровья (Disability Adjusted Life Years)
FDA	Управление США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration)
FIB-4	тест для оценки степени фиброза печени
GRADE	Система оценки обоснованности научных рекомендаций (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)
HBcAg	сердцевинный (ядерный) антиген вируса гепатита В
HBeAg	e-антиген вируса гепатита В
HBsAg	поверхностный антиген вируса гепатита В
HCVcAg	сердцевинный антиген вируса гепатита С
ICER	инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность», или коэффициент приращения эффективности затрат
IVD	устройство для диагностики in vitro
NAT	тест для выявления нуклеиновых кислот
PICO	население/вмешательство/сравнение/результат (population/intervention/comparison/outcome) (исследовательские вопросы в доказательной медицине)
QALY	сохраненные годы жизни с поправкой на качество (Quality Adjusted Life Years)
RBV	рибавирин
TDF	тенофовир
WHO GHP	Глобальная программа ВОЗ по борьбе с гепатитом

# СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

## Маркеры ВГВ-инфекции

е-антиген вируса гепатита В (HBeAg) *(HB e antigen)*

Вирусный белок, обнаруживаемый в фазе высокой репликативной активности вируса гепатита В. HBeAg обычно является маркером активной репликации вируса «дикого типа», но не играет существенной роли в процессе репликации.

анти-HBc IgM

Подкласс анти-HBc. Выявляются при остром гепатите В, но с помощью чувствительных методов могут быть обнаружены при хронической ВГВ-инфекции.

антитела к е-антигену вируса гепатита В (анти-HBe) *(HBV e antibody)*

Антитела к HBeAg. Обнаруживаются при низком уровне репликации ВГВ, а также при HBeAg-негативном варианте заболевания (то есть при инфицировании штаммом ВГВ с нарушенным синтезом HBeAg).

антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В (анти-HBs) *(HB surface antibody)*

Антитела к HBsAg. Появляются в ответ на вакцинацию против гепатита В и в процессе выздоровления от гепатита В. Наличие этих антител свидетельствует о перенесенной в прошлом инфекции и развитии иммунитета.

антитела к сердцевинному антигену вируса гепатита В (анти-HBc) *(HB core antibody)*

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

ДНК ВГВ *(HBV DNA)*

Геномы ВГВ, которые можно обнаружить и подсчитать в сыворотке крови с помощью тестирования на нуклеиновые кислоты (NAT).

поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) *(HB surface antigen)*

Белок внешней оболочки ВГВ, который образуется в избытке при репликации вируса и обнаруживается в крови при острой и хронической ВГВ-инфекции.

сердцевинный антиген вируса гепатита В (HBcAg) *(HB core antigen)*

Сердцевинный белок ВГВ. Сердцевинный белок покрыт HBsAg и поэтому не обнаруживается в свободном состоянии в сыворотке крови.

## Маркеры ВГС-инфекции

антитела к ВГС (анти-ВГС)  
(*Anti-HCV antibody*)

Антитела к ВГС, которые можно обнаружить в крови обычно в течение двух-трех месяцев после развития ВГС-инфекции или контакта с источником инфекции. Термины «антитела к ВГС» и «анти-ВГС антитела» равнозначны, но в настоящем руководстве в дальнейшем используется термин «антитела к ВГС».

РНК ВГС (*HCV RNA*)

Геномы ВГС, которые можно обнаружить и подсчитать в сыворотке крови с помощью тестирования на нуклеиновые кислоты (NAT).

сердцевинный антиген  
вируса гепатита С  
(HCVcAg) (*HCV core  
antigen*)

Нуклеокапсидный белок ВГС (p22), который выделяется в плазму крови во время сборки вируса и обнаруживается с самого начала и на всем протяжении инфекционного процесса.

## Естественное течение вирусного гепатита

виремическая стадия  
инфекции (*Viraemic  
infection*)

Инфекция, вызванная вирусом гепатита В или С, при которой вирус находится в крови (измеряется путем обнаружения ДНК ВГВ или РНК ВГС). Виремия подразумевает наличие активной, продолжающейся или текущей инфекции.

гепатоцеллюлярная  
карцинома (ГЦК)  
(*Hepatocellular  
carcinoma (HCC)*)

Первичный рак печени, поражающий гепатоциты. Одно из возможных осложнений хронического гепатита В или С.

декомпенсированный  
цирроз печени  
(*Decompensated  
cirrhosis*)

Клинические признаки декомпенсированного цирроза печени включают развитие портальной гипертензии (асцит, кровотечения из варикозно расширенных вен и печеночная энцефалопатия), появление коагулопатии или печеночной недостаточности (желтуха). К другим клиническим проявлениям развернутой стадии поражения/цирроза печени относятся гепатомегалия, спленомегалия, кожный зуд, общая слабость, артралгия, эритема ладоней, отеки.

латентная (скрытая) ВГВ-  
инфекция (*Occult HBV  
infection*)

Вариант ВГВ-инфекции, когда HBsAg не обнаруживается, однако выявляется ДНК ВГВ, хотя уровень виремии очень низкий (всегда менее 200 МЕ/мл). В крови большинства лиц с латентной ВГВ-инфекцией также обнаруживаются анти-HBc.

хроническая ВГВ-  
инфекция (*Chronic HBV  
infection*)

Устойчивое обнаружение HBsAg в течение по крайней мере шести месяцев. Критерием подтверждения диагноза хронического гепатита В в клинической практике часто служит обнаружение HBsAg в двух образцах, взятых с интервалом в шесть месяцев.

хроническая  
ВГС-инфекция (*Chronic  
HCV infection*)

Наличие в крови РНК ВГС или HCVcAg в сочетании с положительным результатом серологического исследования на антитела к ВГС.

цирроз печени (*Cirrhosis*)

Развернутая стадия поражения печени, характеризующаяся обширным фиброзом печени, появлением узелковых уплотнений ткани, изменениями архитектоники и нарушением печеночного кровообращения.

## Критерии ответа на лечение

вирусологический  
прорыв ВГС (*HCV viral  
breakthrough*)

Повторное обнаружение РНК ВГС в процессе противовирусной терапии после периода, когда РНК ВГС не определялась.

неудача противовирусной  
терапии ВГВ-инфекции  
(*HBV treatment failure*)

Может быть первичной или вторичной. Первичная неудача определяется как невозможность достичь снижения уровня ДНК ВГВ на  $\geq 1 \times \log_{10}$  МЕ/мл в течение 3 месяцев после начала применения противовирусных препаратов. О вторичной неудаче терапии можно говорить при подъеме уровня ДНК ВГВ на  $\geq 1 \times \log_{10}$  МЕ/мл, считая от уровня максимального снижения, у лиц с первоначально зарегистрированным эффектом противовирусной терапии (снижение уровня ДНК ВГВ в сыворотке крови на  $\geq 1 \times \log_{10}$  МЕ/мл).

отсутствие ответа на  
лечение ВГС-инфекции  
(*HCV non-response*)

Определяемый уровень РНК ВГС в крови на всем протяжении противовирусной терапии.

рецидив ВГС-инфекции  
(*HCV relapse*)

Неопределяемый уровень РНК ВГС в крови во время и (или) на момент завершения лечения, однако повторное выявление РНК ВГС после прекращения терапии.

устойчивый  
вирусологический ответ  
на терапию ВГС-инфекции  
(УВО) (*HCV sustained  
virological response (SVR)*)

Неопределяемый уровень РНК ВГС в крови через определенные временные промежутки после завершения лечения, обычно через 12 недель (УВО12) или 24 недели (УВО24).

## Тестирование на гепатит В и гепатит С

быстрые диагностические  
тесты (БДТ) (*Rapid  
diagnostic tests (RDT)*)

Иммунологические тесты для обнаружения антител или антигенов, которые дают результат менее чем за 30 минут. Для проведения большинства БДТ достаточно получить образец цельной капиллярной крови из пальца (прокол скарификатором).

иммуноферментный  
анализ (ИФА) (*Enzyme  
immunoassay (EIA)*)

Лабораторный серологический иммуноанализ для определения антител, антигенов или их комбинации.

мультиплексное тестирование (*Multiplex or multidisease testing*)

использование в диагностическом устройстве (или картридже с реагентами) одного и того же биологического образца для выявления ряда инфекций (например, ВИЧ, сифилиса, гепатита С, гепатита В).

серологические тест-системы (*Serological assays*)

Набор серологических тестов, которые позволяют определять наличие антигенов или антител в биологических образцах, как правило в сыворотке или плазме крови, но также в цельной капиллярной или венозной крови и в ротовой жидкости. К ним относятся быстрые диагностические тесты (БДТ) и лабораторные иммунологические тесты, такие как иммуоферментный анализ (ИФА), иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛА) и иммуноэлектрохемилюминесцентный анализ (ИЭХЛ).

тест для выявления нуклеиновых кислот (NAT) (*Nucleic acid testing*)

Молекулярная технология (например, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) или изотермической амплификации нуклеиновых кислот (NASBA)), с помощью которой можно выявить очень низкие концентрации нуклеиновых кислот вируса (РНК или ДНК) как количественным, так и качественным способом.

### Критерии эффективности теста

аналитическая чувствительность/предел обнаружения (ПО) (*Analytical sensitivity/Limit of detection (LoD)*)

Наименьшая концентрация определяемого вещества в пробе, которая стабильно обнаруживается в 95% образцов при исследовании в обычных лабораторных условиях.

клиническая (диагностическая) чувствительность теста (*Clinical/diagnostic sensitivity of a test*)

Способность теста достоверно выявлять лиц с инфекцией или заболеванием (доля истинно положительных результатов по отношению к сумме истинно положительных и ложноотрицательных результатов).

клиническая (диагностическая) специфичность теста (*Clinical/diagnostic specificity of a test*)

Способность теста достоверно выявлять лиц без инфекции или заболевания (доля истинно отрицательных результатов по отношению к сумме истинно отрицательных и ложноположительных результатов). Чувствительность и специфичность теста обычно представляют в виде точечной оценки с доверительным интервалом.

прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) (*Negative predictive value (NPV)*)

Вероятность того, что отрицательные результаты теста у данных лиц действительно свидетельствуют об отсутствии у них инфекции/заболевания. Прогностическая ценность теста зависит от распространенности заболевания в обследуемой популяции.

прогностическая  
ценность положительного  
результата (ПЦПР) *(Positive  
predictive value (PPV))*

Вероятность того, что положительные результаты теста у данных лиц действительно свидетельствуют о наличии у них инфекции/заболевания.

### Терминология тестирования

алгоритм тестирования  
*(Testing algorithm)*

Сочетание и последовательность проведения конкретных диагностических тестов в рамках осуществления стратегии тестирования на гепатиты В и С.

подходы к тестированию  
*(Testing approaches)*

В контексте настоящего руководства при описании подходов к тестированию определяется, кому показано тестирование (каким группам населения) и где его следует проводить (в каких условиях). Различные подходы к тестированию включают тестирование на уровне общего населения, целевое тестирование групп высокого риска, обследование определенных возрастных когорт или в рамках оказания дородовой помощи. При этом тестирование проводится как в медицинских учреждениях, так и на уровне местного сообщества.

стратегия тестирования  
*(Testing strategy)*

Общее описание порядка тестирования в целях решения той или иной конкретной диагностической задачи или реализации определенного подхода с учетом предполагаемой распространенности заболевания среди обследуемого населения. Стратегия одноэтапного серологического тестирования предполагает проведение однократного серологического анализа. Стратегия двухэтапного серологического тестирования заключается в последовательном проведении двух различных серологических анализов.

### Терминология, используемая при описании подходов к тестированию

ключевые группы  
населения *(Key  
populations)*

Определенные группы людей, которые в силу присущих им особых рискованных форм поведения подвергаются повышенному риску ВИЧ-инфицирования независимо от типа эпидемии или местных условий. Вышесказанное также справедливо в отношении ВГВ- и/или ВГС-инфекции. Кроме того, часто имеются правовые и социальные аспекты, связанные с формами поведения, которые усиливают незащищенность этих групп от инфекций, вызываемых ВИЧ, ВГВ и ВГС. В настоящем руководстве в качестве ключевых групп с повышенным риском инфицирования рассматриваются следующие группы: мужчины, практикующие секс с мужчинами (МСМ); лица, употребляющие инъекционные наркотики (ЛУИН); люди, находящиеся в местах лишения свободы и других закрытых учреждениях; секс-работники; трансгендеры.

тестирование в рамках оказания дородовой помощи (*Antenatal clinic testing*)

Этот подход подразумевает рутинное тестирование беременных, особенно в условиях промежуточной или высокой серологической распространенности маркеров инфекции, с целью выявления женщин, которым необходимо провести как противовирусную терапию для укрепления состояния их здоровья, так и дополнительные вмешательства для снижения риска передачи инфекции от матери ребенку (ПИМР).

тестирование возрастных когорт ("*Birth cohort testing*")

При данном подходе тестирование проводится в легко определяемых возрастных или демографических группах (возрастных когортах), для которых характерна высокая распространенность ВГС-инфекции в связи с распространенным риском инфицирования в прошлом, причины которого с тех пор были выявлены и устранены.

тестирование на базе медицинских учреждений (*Facility-based testing*)

Включает тестирование на базе учреждений первичной медико-санитарной помощи, в стационарных и амбулаторных учреждениях, в том числе на базе специализированных учреждений, таких как службы оказания помощи при ВИЧ, ТБ и ИППП, в районных и областных больницах и их лабораториях, а также в частных медицинских учреждениях.

тестирование на базе местных сообществ (*Community-based testing*)

Включает использование подходов по активному охвату населения (аутрич) с целью тестирования общей популяции и ключевых групп (с помощью выездных или мобильных бригад); тестирование в домашних условиях (или тестирование в форме подворных обходов – от «двери к двери»); тестирование на рабочем месте и в местах отправления религиозных обрядов, в парках, барах и других общественных местах; в школах и других учебных заведениях; кроме того, тестирование может быть проведено в ходе специальных кампаний.

тестирование на уровне общего населения (*General population testing*)

Этот подход подразумевает проведение рутинного тестирования всего населения без выделения лиц с высоким поведенческим риском или определенными признаками повышенного риска инфицирования. Это означает, что представители всех групп населения должны иметь потенциальный доступ к тестированию.

уязвимые группы населения (*Vulnerable populations*)

Группы людей, особенно уязвимые к контакту с ВГС- или ВГВ-инфекцией в определенных ситуациях или условиях. В настоящем руководстве в качестве уязвимых групп рассматриваются следующие субпопуляции: мобильное население, мигранты, коренные народы.

## Терминология, используемая при описании организации услуг

децентрализация  
*(Decentralization)*

Децентрализация – процесс передачи существенных полномочий и ресурсов на более низкие уровни системы здравоохранения (областные, районные, муниципальные, на уровни учреждений первичной медико-санитарной помощи и местного сообщества).

интеграция *(Integration)*

Интеграция – совместное размещение служб и предоставление услуг и ресурсов, относящихся к разным заболеваниям. В контексте борьбы с вирусными гепатитами В и С интеграция охватывает предоставление услуг тестирования, профилактики, лечения и оказания помощи параллельно с другими услугами здравоохранения, такими как помощь при ВИЧ, ТБ, ИППП, услуги дородовой помощи, контрацептивные и другие услуги в области планирования семьи.

перераспределение  
обязанностей *(Task-  
shifting/sharing)*

Рациональное перераспределение обязанностей между медицинскими работниками с более высокой профессиональной подготовкой и другими сотрудниками, такими как обученные работники без специального образования.

привязка к службам  
оказания помощи  
*(Linkage to care)*

Привязка – это совокупность мероприятий по оказанию поддержки лицам, проходящим тестирование на ВГС и (или) ВГВ, в привязке к службам профилактики, лечения и помощи в соответствии с показаниями для их инфекционного статуса, установленного в отношении гепатита В или С.

работник без специаль-  
ного [медицинского]  
образования *(Lay provider)*

Любой работник здравоохранения, выполняющий функции, связанные с оказанием медицинских услуг, и обученный определенным навыкам, но не имеющий официального диплома о профессиональном, среднем специальном или высшем образовании.

# РЕЗЮМЕ

## Общие сведения

Инфекция, вызываемая вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС) – это основная причина острых и хронических заболеваний печени (включая цирроз и гепатоцеллюлярную карциному), которые в масштабах всего мира ежегодно обуславливают примерно 1,4 млн случаев смерти. По имеющимся оценкам, хронической ВГВ-инфекцией поражены 248 млн человек и 110 млн положительны на антитела к ВГС, из которых у 80 млн инфекция находится на активной, вирусемической стадии. Бремя хронической ВГВ- и ВГС-инфекции по-прежнему диспропорционально велико в странах с низким и средним уровнем доходов (СНСД), особенно в Азии и Африке. Помимо этого, даже там, где ВГС и ВГВ мало распространены, высокие уровни этих инфекций отмечаются в определенных группах населения, в частности среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики (ЛУИН), мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ), ВИЧ-инфицированных лиц и в некоторых сообществах коренного населения.

Разработка высокоэффективных хорошо переносимых пероральных противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) с высокими уровнями излечения после 8–12 недель курса привели к революционным сдвигам в лечении хронической ВГС-инфекции, однако высокая стоимость этих новых препаратов остается существенным барьером для доступа к ним во многих странах. Для оказания помощи пациентам с хронической ВГВ-инфекцией разработаны и внедрены в практику эффективные методы долгосрочного противовирусного лечения тенофовиром и энтекавиром. Вместе с тем, несмотря на высокое глобальное бремя болезни, обусловленное хронической ВГВ- и ВГС-инфекцией, и на достигнутые успехи и имеющиеся возможности для лечения, большинство людей, инфицированных вирусами ВГВ и/или ВГС, остаются в неведении о своем состоянии; поэтому у них часто развиваются развернутые формы болезни и они могут передавать инфекцию другим. Имеется ряд веских причин, обуславливающих наблюдаемый низкий уровень тестирования на гепатит. В их число входят такие факторы, как дефицит учреждений или служб для тестирования на гепатит, дефицит эффективных стратегий и национальных руководств по тестированию, сложность диагностических алгоритмов, а также низкий лабораторный потенциал и неразвитость систем обеспечения качества.

Тестирование и установление диагноза гепатитов В и С определяют показания к услугам профилактики и лечения и являются ключевым компонентом эффективного реагирования на эпидемию этих инфекций. Раннее выявление лиц с хронической ВГВ- или ВГС-инфекцией позволяет им получить необходимую помощь и лечение, предотвратить или затормозить

прогрессирующее поражение печени. Тестирование также открывает возможности для привязки пациентов к вмешательствам, направленным на сокращение передачи инфекции путем проведения консультирования в отношении рискованных форм поведения, предоставления безопасных приспособлений (таких как стерильные иглы и шприцы), а также проведения вакцинации против гепатита В.

## Краткие сведения о настоящем руководстве

Это первое руководство ВОЗ по вопросам тестирования на хроническую ВГВ- и ВГС-инфекцию, которое служит дополнением к опубликованным справочным пособиям ВОЗ по профилактике, оказанию помощи и лечению пациентов с хронической инфекцией, обусловленной ВГС и ВГВ<sup>1, 2</sup>. В руководстве изложен подход с позиций общественного здравоохранения к укреплению и расширению текущей практики тестирования на ВГВ- и ВГС-инфекцию, и оно предназначено для использования применительно к различным возрастным группам и категориям населения. Основная аудитория для данного руководства ВОЗ – руководители страновых программ и медицинские работники, особенно в СНСД, отвечающие за планирование и предоставление услуг тестирования, профилактики, помощи и лечения в связи с гепатитом.

Руководство состоит из трех частей (рис. 1).

**Общие сведения – Часть 1.** Вводные главы по эпидемиологии, естественному течению и диагностическим тестам *in vitro* применительно к инфекции, вызываемой вирусами гепатитов В и С.

**Рекомендации – Часть 2.** Главы, содержащие резюме рекомендаций с доказательствами и обоснованием, охватывающие следующие аспекты:

- кому показано тестирование на хронические гепатиты В и С (подходы к тестированию);
- как проводить серологическое тестирование на хронические гепатиты В и С (стратегии тестирования);
- как подтверждать наличие вирусемической стадии ВГВ- и ВГС-инфекции для принятия решений в отношении лечения;
- как оценивать ответ на противовирусное лечение при хронической инфекции, вызванной вирусами гепатитов В и С;
- использование метода сухой капли крови (СКК) для серологического и вирусологического тестирования на инфекцию, вызванную вирусами гепатитов В и С;
- вмешательства, направленные на повышение уровней использования услуг тестирования и привязки к службам оказания помощи.

<sup>1</sup> Руководство по скринингу, оказанию помощи и лечению при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С. Обновленная версия, апрель 2016 г. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2016.

<sup>2</sup> Руководство по хроническому гепатиту В: профилактика, помощь и лечение. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2015.

**Практическое осуществление – Часть 3.** Методические указания в поддержку внедрения этих рекомендаций на страновом уровне, которые включают в себя рамочную основу для принятия решений и планирования в двух ключевых областях: как организовать лабораторные службы для тестирования на гепатит (системы отбора и оценки тестов и системы контроля качества) и как обеспечить оптимальную стратегическую комбинацию подходов к тестированию. Также даны рекомендации по следующим вопросам: различные модели предоставления услуг тестирования; до- и послетестовое консультирование; специальные подходы к тестированию для определенных групп населения (например, для ЛУИН, для лиц, находящихся в местах лишения свободы, для беременных, детей и подростков).

## Резюме рекомендаций

В таблице 1 кратко изложены рекомендации по следующим аспектам: кому показано тестирование (подходы к тестированию); как проводить тестирование (стратегии тестирования); вмешательства, направленные на популяризацию использования услуг тестирования и на привязку к услугам помощи. На рисунках 2 и 3 показаны сводные алгоритмы диагностики, мониторинга и ведения пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусами гепатитов В и С.

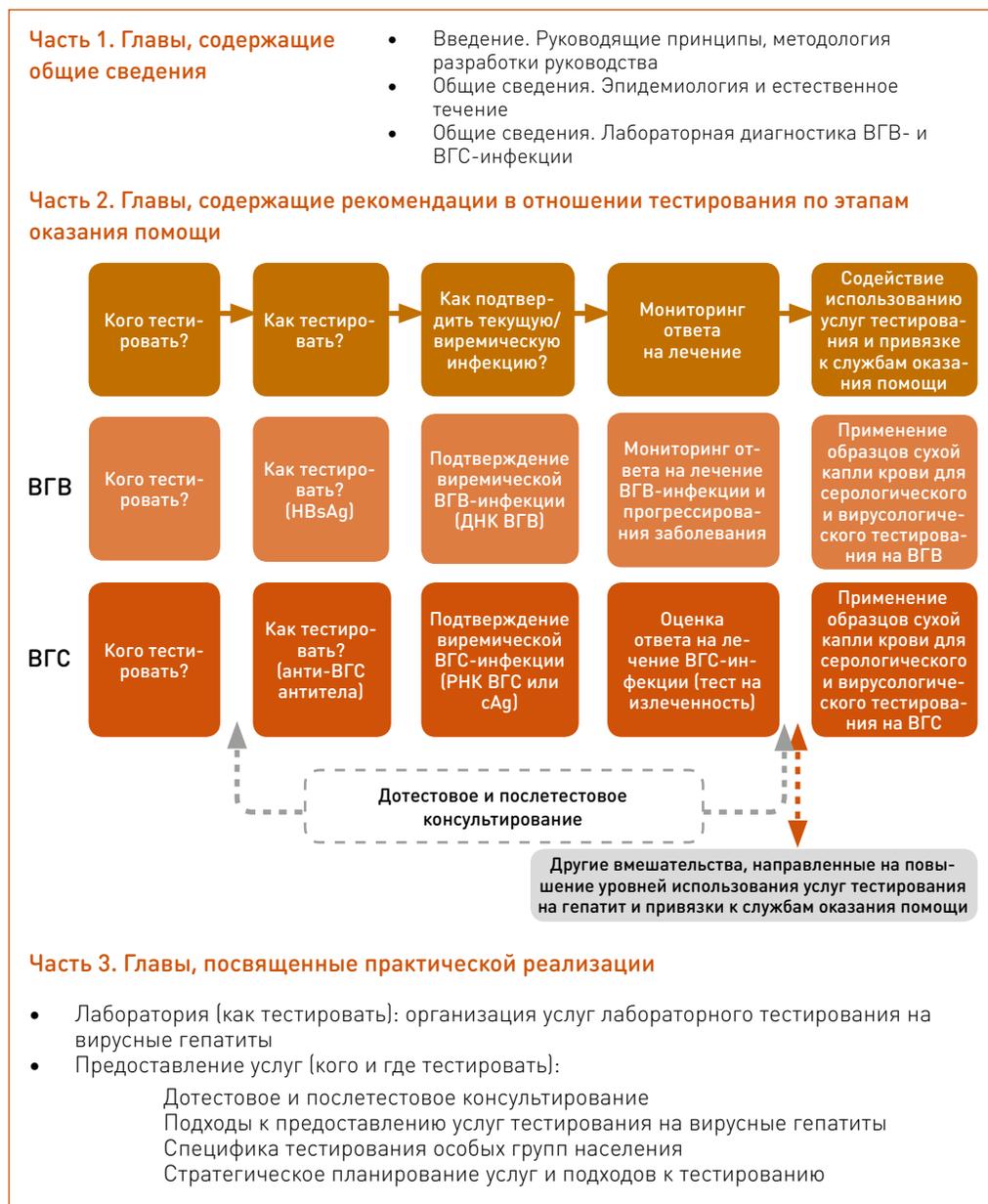
### Кому показано тестирование на ВГВ- и ВГС-инфекцию – подходы к тестированию

В руководстве содержится рекомендация предлагать целенаправленное тестирование представителям групп населения, в наибольшей степени подверженным риску ВГВ- или ВГС-инфекции (то есть тем, кто входит в группу населения с более высокой серологической распространенностью или чей образ жизни в настоящем или в прошлом связан с высоким риском инфицирования ВГВ или ВГС). В условиях, где серологическая распространенность поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) или антител к ВГС (анти-ВГС) составляет соответственно  $\geq 2\%$  или  $\geq 5\%$  (согласно опубликованным пороговым значениям уровней промежуточной и высокой распространенности), рекомендуется в плановом порядке предлагать тестирование всем взрослым жителям (такой подход обозначается как тестирование на уровне общего населения) либо тестировать когорты лиц определенного года рождения (возрастные когорты) с более высокой серологической распространенностью анти-ВГС. Однако пороговые значения, используемые в той или иной стране, зависят от других местных факторов и эпидемиологической ситуации. В целом при обоих подходах к тестированию следует использовать существующие возможности и программы тестирования на базе учреждений (таких как учреждения дороговой помощи, службы оказания помощи в связи с ВИЧ или ТБ) или на базе местных сообществ.

## Как проводить тестирование на ВГВ- и ВГС-инфекцию – серологические тест-системы и стратегии тестирования

Руководство рекомендует использовать для выявления HBsAg и анти-ВГС одинарный серологический тест *in vitro* с гарантированным качеством: либо лабораторный иммуноанализ (иммуоферментный или иммунохемилюминесцентный анализ), либо быстрый диагностический тест (БДТ).

**РИСУНОК 1.** Организация руководства по этапам оказания помощи



Используемые БДТ должны отвечать минимальным стандартам эффективности и применяться по месту оказания помощи в целях повышения доступности и последующей привязки к услугам помощи и лечения. В последнее время также появились рекомендации до начала терапии ПППД проводить тестирование на ВГВ-инфекцию и назначать противовирусные препараты пациентам с коинфекцией ВГВ/ВГС, поскольку имеется потенциальный риск реактивации ВГВ и прогрессирования заболевания печени во время или после выведения из организма ВГС.

#### Подтверждение вирусемической стадии инфекции и мониторинг ответа на лечение

После получения положительного результата серологического теста на антитела к ВГС рекомендуется проводить количественный или качественный тест NAT в целях выявления вирусемической стадии инфекции. В качестве альтернативы можно применять тест на сердцевинный антиген ВГС, если его клиническая чувствительность сравнима с аналогичными характеристиками NAT. После получения положительного результата серологического теста на HBsAg рекомендуется использовать NAT для выявления ДНК ВГВ. На основе полученных результатов и при отсутствии признаков цирроза печени принимают решение о показаниях к лечению, а также осуществляют мониторинг ответа на лечение с использованием рекомендаций, содержащихся в руководстве ВОЗ 2015 г. по ведению случаев ВГВ-инфекции.

#### Применение метода сухой капли крови и других методов для повышения уровня использования услуг тестирования и привязки к оказанию помощи

Использование образца цельной капиллярной крови (СКК) для применения серологических и NAT-методик при тестировании ВГВ- и ВГС-инфекции можно рассматривать как меру улучшения доступа к тестированию в определенных условиях, где либо нет соответствующих учреждений или квалифицированного персонала для взятия проб крови из вены, для лиц с низкой возможностью для венопункции, при отсутствии БДТ гарантированного качества или где нет условий для их использования. В программах следует предусматривать применение таких тестов, которые прошли валидацию производителями для применения с образцами СКК. Другие рекомендуемые вмешательства для повышения уровня использования услуг тестирования на гепатит и привязки к помощи включают организацию поддержки со стороны членов сообщества или медико-санитарных работников без специального образования на местах, напоминания для клиницистов в медицинских учреждениях и проведение тестирования как часть комплексных услуг в рамках программ по лечению наркозависимости или снижению вреда на уровне сообщества.

Разработка руководства была осуществлена в соответствии с процедурами, установленными Комитетом ВОЗ по обзору руководящих принципов. Клинические рекомендации были сформулированы силами

репрезентативной на региональном уровне многопрофильной Группы по разработке руководства в ходе совещания, состоявшегося в сентябре 2015 г. Для формулирования и оценки силы рекомендаций (сильные или условные) была применена система GRADE (Система оценки обоснованности научных рекомендаций), адаптированная для диагностических тестов. Система включает оценку качества доказательств (высокий, средний, низкий или очень низкий уровень), анализ общего баланса пользы и вреда (на индивидуальном и популяционном уровне), учет ценностей и предпочтений пациентов и медицинских работников, оценку затратоэффективности, а также учет эффективности в различных условиях при ограниченных ресурсах, в том числе при дефиците доступа к лабораторной инфраструктуре и специализированным тест-системам. Доказательная база для формулирования рекомендаций в отношении подходов к тестированию (то есть кого тестировать и как организовывать услуги) была весьма ограниченной, и отсутствовали данные по исходам, значимым для пациентов, для оценки эффективности диагностических тестов и стратегий тестирования. В процессе разработки руководства были также выявлены пробелы в знаниях, на заполнение которых должны быть направлены последующие научные исследования. Преобладающая часть представленных доказательств основана на опубликованных исследованиях среди взрослых из стран Азии, Северной Америки и Западной Европы; отмечен дефицит данных из стран Африки к югу от Сахары и в отношении детей.

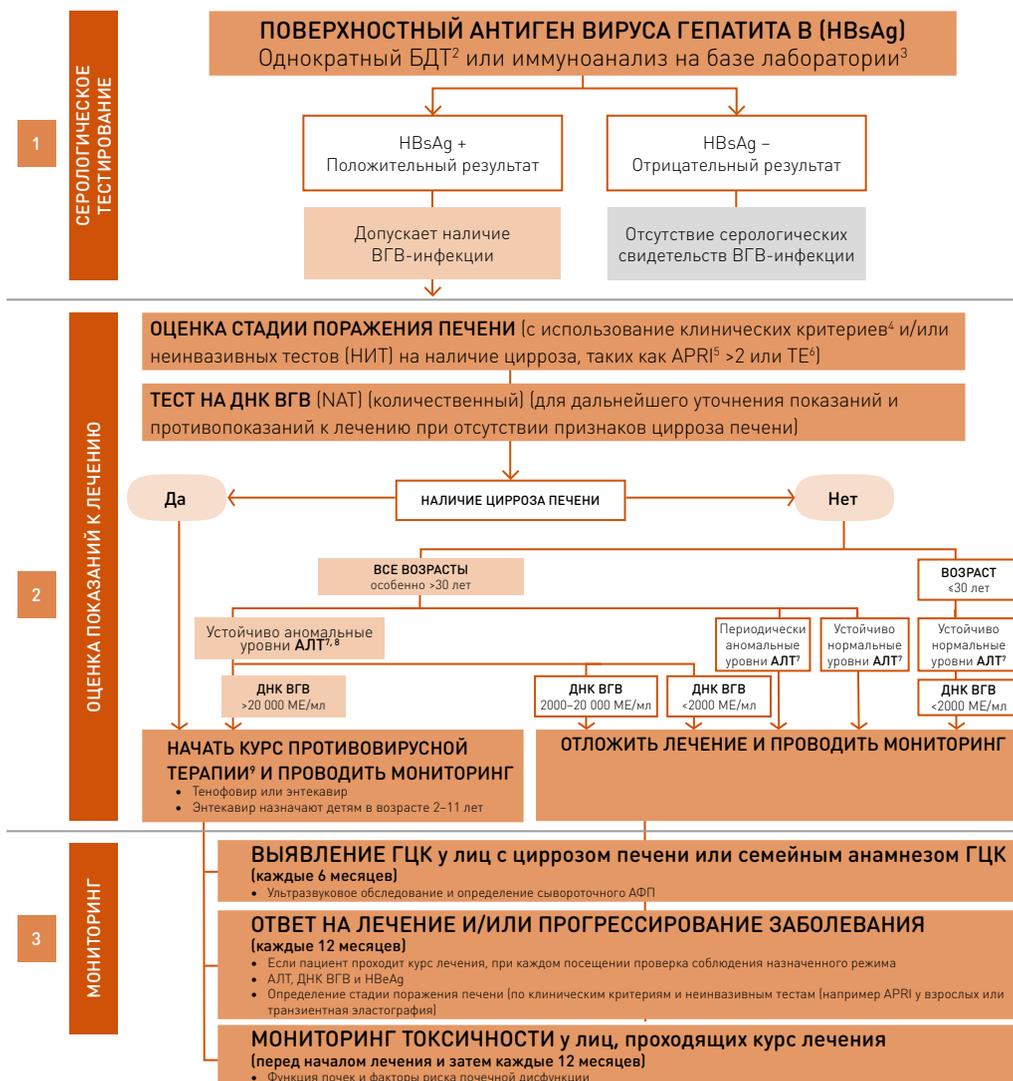
Внедрение настоящих рекомендаций сопряжено с практическими трудностями для руководителей, отвечающих за проведение политики, и практических работников в СНСД, в частности в странах Африки к югу от Сахары, где имеется в настоящее время ограниченный доступ к диагностическим тестам, противовирусным препаратам и надлежащей лабораторной инфраструктуре. Настоящее руководство также может служить обоснованием для принятия решений и планирования программ лабораторного тестирования на гепатит в странах в целях обеспечения качества и точности тестирования, а также выбора подходов к предоставлению услуг тестирования, включая возможности для их интеграции в работу уже действующих служб.

Настоящее руководство и рекомендации открывают широкие возможности для оптимизации выявления и лечения лиц с хроническими гепатитами В и С, а также для достижения целевых показателей Глобальной стратегии сектора здравоохранения (ГССЗ) по вирусному гепатиту<sup>3</sup>, в том числе относящихся к тестированию (выявлять к 2020 г. 30%, а к 2030 г. – 90% лиц, живущих с ВГВ- и ВГС-инфекцией). Это, в свою очередь, позволит улучшить клинические исходы, спасти множество жизней, сократить уровни передачи гепатита и предотвратить новые случаи инфекции.

<sup>3</sup> Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту, 2016–2021 гг. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2016.

## СВОДНЫЕ АЛГОРИТМЫ

**РИСУНОК 2.** Сводный алгоритм для диагностики, лечения и мониторинга<sup>1</sup> хронической ВГВ-инфекции



**Сокращения:** БДТ – быстрый диагностический тест; АЛТ – аланинаминотрансфераза; APRI – индекс отношения уровня аспартатаминотрансферазы к числу тромбоцитов; TE – транзитная эластография; ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома, АФП – альфа-фетопроtein.

<sup>1</sup> Руководство по хроническому гепатиту В: профилактика, помощь и лечение. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2015.

<sup>2</sup> В условиях или среди групп населения с низкой серологической распространенностью HBsAg, <0,4%, можно проводить подтверждение положительного результата теста на HBsAg на той же тест-системе с включением этапа нейтрализации либо использовать другой БДТ для выявления HBsAg.

<sup>3</sup> Лабораторные иммунологические тесты включают иммуноферментный анализ (ИФА), иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛА) и иммуноэлектрохемилюминесцентный иммуноанализ (ИЭХЛ).

<sup>4</sup> Декомпенсированный цирроз печени определяется развитием портальной гипертензии (асцит, варикозные кровотечения и печеночная энцефалопатия), коагулопатией или печеночной недостаточностью (желтуха). К другим клиническим проявлениям развернутой стадии поражения/цирроза печени относятся гепатомегалия, спленомегалия, кожный зуд, общая слабость, артралгия, эритема ладоней и отеки.

<sup>5</sup> Индекс отношения уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) к числу тромбоцитов (APRI) – это простой показатель для оценки фиброза печени, основанный на следующей формуле:

APRI = (АСТ/АСТ ВГН) × 100 / число тромбоцитов (109/л). В качестве верхней границы нормы (ВГН) для АСТ чаще всего рекомендуют использовать 40 МЕ/л. На сайте <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri> имеется онлайн-калькулятор для расчета APRI.

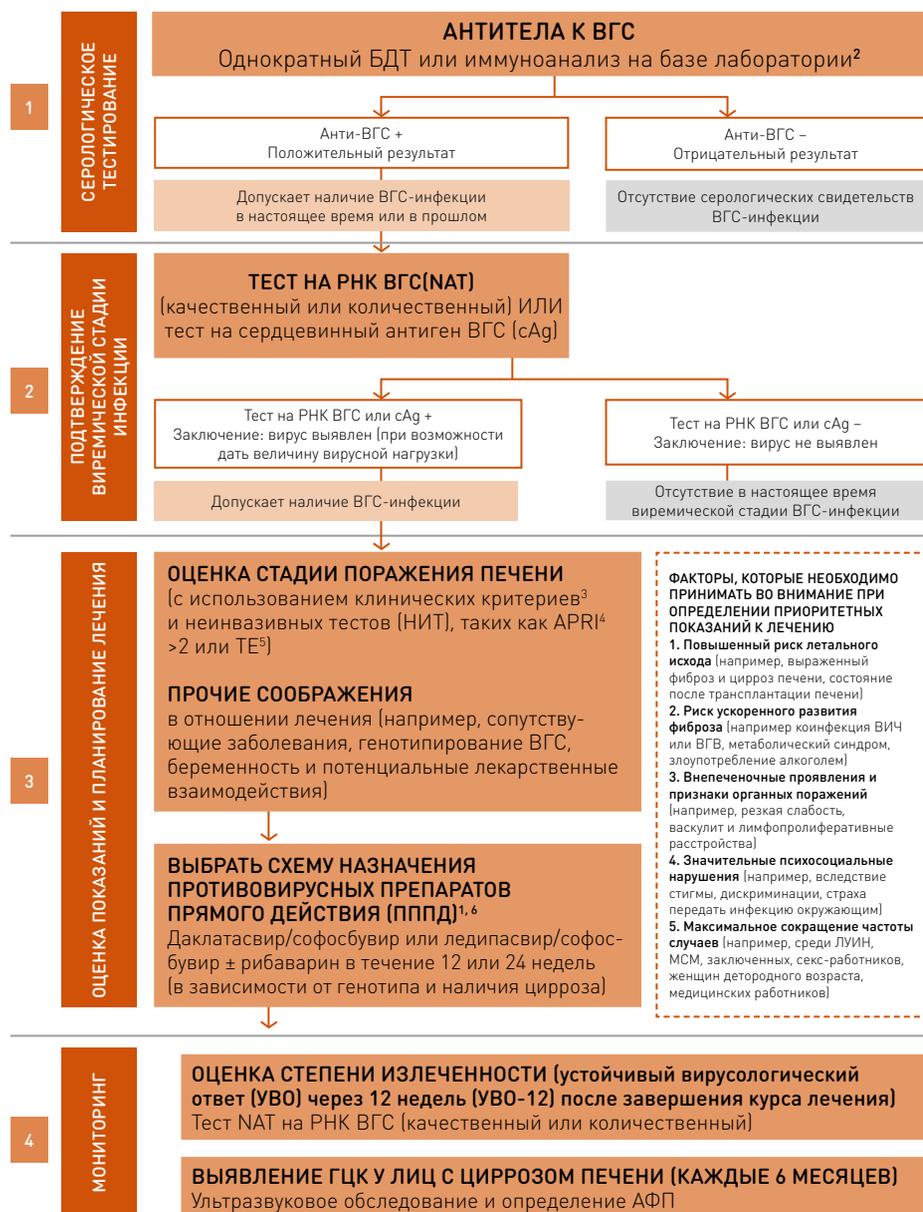
<sup>6</sup> Транзитная эластография (Фиброскан) – методика определения жесткости печеночной ткани (в качестве косвенного показателя фиброза)

<sup>7</sup> У лиц с хроническим гепатитом В уровни АЛТ колеблются, что требует наблюдения во времени для определения тенденции. Верхняя граница нормы для АЛТ определена на уровне ниже 30 ед/л для мужчин и ниже 19 ед/л для женщин, но лабораториям на местах следует использовать свои диапазоны нормальных значений. Уровень АЛТ считается устойчиво нормальным или патологическим, если полученные значения ниже или выше верхней границы нормы при трех последовательных измерениях, сделанных с произвольным интервалом в течение 6–12 месяцев, либо с заранее определенным интервалом в течение 12 месяцев.

<sup>8</sup> При отсутствии условий для тестирования на ДНК ВГВ показанием к лечению может служить устойчиво высокий уровень АЛТ при исключении других частых причин устойчивого повышения данного показателя, таких как нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия и жировая дистрофия печени.

<sup>9</sup> Приступить к противовирусной терапии с назначением только тенофовира можно лишь после исключения коинфекции ВИЧ.

**РИСУНОК 3.** Сводный алгоритм для диагностики, лечения и мониторинга<sup>1</sup> хронической ВГС-инфекции



**Сокращения:** БДТ – быстрый диагностический тест; APRI – индекс отношения уровня аспартатаминотрансферазы к числу тромбоцитов; TE – транзитная эластография; ЛУИН – ЛИЦА, употребляющие инъекционные наркотики; МСМ – мужчины, практикующие секс с мужчинами; ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома, АФП – альфа-фетопrotein.

<sup>1</sup> Руководство по скринингу, оказанию помощи и лечению при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С. Обновленная версия, апрель 2016 г. Колонгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2016.

<sup>2</sup> Лабораторные иммунологические тесты включают иммуноферментный анализ (ИФА), иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛА) и иммуноэлектрохемилюминесцентный анализ (ИЭХЛ).

<sup>3</sup> Декомпенсированный цирроз печени определяется развитием портальной гипертензии (асцит, варикозные кровотечения и печеночная энцефалопатия), коагулопатией или печеночной недостаточностью (желтуха). К другим клиническим проявлениям развернутой стадии поражения/цирроза печени относятся гепатомегалия, спленомегалия, кожный зуд, общая слабость, артралгия, эритема ладоней и отеки.

<sup>4</sup> Индекс отношения уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) к числу тромбоцитов (APRI) – это простой показатель для оценки фиброза печени, основанный на следующей формуле:  $APRI = \frac{[АСТ/АСТ\ ВГН] \times 100}{\text{число тромбоцитов (109/л)}}$  В качестве верхней границы нормы (ВГН) для АСТ чаще всего рекомендуют использовать 40 МЕ/л. На сайте <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri> имеется онлайн-калькулятор для расчета APRI.

<sup>5</sup> Транзитная эластография (Фиброскан) – методика определения жесткости печеночной ткани (в качестве косвенного показателя фиброза).

<sup>6</sup> Предупреждение: имеется потенциальный, хотя и неопределенный риск реактивации ВГВ во время или после выведения из организма вируса ВГС. До начала терапии с применением ПППД следует провести тестирование на ВГВ-инфекцию (HBsAg, HBeAg и ДНК ВГВ) для определения показаний к лечению ВГВ. Продолжайте тщательный мониторинг после завершения курса ПППД, включая мониторинг на ГЦК.

## ТАБЛИЦА 1. РЕЗЮМЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ТЕСТИРОВАНИЮ НА ХРОНИЧЕСКУЮ ИНФЕКЦИЮ, ВЫЗВАННУЮ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ В И С

КОМУ ПОКАЗАНО ТЕСТИРОВАНИЕ НА ХРОНИЧЕСКУЮ ВГВ-ИНФЕКЦИЮ	
Подход к тестированию и группы населения	Рекомендации*
<b>Тестирование на уровне общего населения</b>	<p>1. В условиях, где серологическая распространенность HBsAg среди общего населения составляет <math>\geq 2\%</math> или <math>\geq 5\%^1</math>, рекомендуется всем взрослым в плановом порядке предлагать серологическое тестирование на HBsAg с привязкой к услугам профилактики, помощи и лечения.</p> <p>Подходы к тестированию на уровне общего населения предусматривают использование существующих возможностей и программ тестирования на базе местных сообществ или медицинских учреждений (таких как учреждения дородовой помощи, службы оказания помощи в связи с ВИЧ или ТБ).</p> <p><i>Условная рекомендация, низкое качество доказательств</i></p>
<b>Рутинное тестирование беременных женщин</b>	<p>2. В условиях, где серологическая распространенность HBsAg среди общего населения составляет <math>\geq 2\%</math> или <math>\geq 5\%^1</math>, рекомендуется в учреждениях дородовой помощи предлагать в плановом порядке всем беременным женщинам серологическое тестирование на HBsAg<sup>2</sup> с привязкой к услугам профилактики, помощи и лечения. Также в учреждениях дородовой помощи следует предлагать услуги тестирования на ВГВ парам и партнерам.</p> <p><i>Сильная рекомендация, низкое качество доказательств</i></p>
<b>Целевое тестирование среди наиболее пораженных групп населения</b>	<p>3. В любых условиях (и вне зависимости от места тестирования – в учреждениях или на базе сообщества) рекомендуется предлагать серологическое тестирование на HBsAg с привязкой к услугам помощи и лечения следующим лицам:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Взрослые и подростки из групп населения, в наибольшей степени пораженных ВГВ-инфекцией<sup>3</sup></b> (то есть входящих в состав групп населения с высоким уровнем распространенности ВГВ или чей образ жизни в настоящем или в прошлом связан с высоким риском инфицирования ВГВ);</li> <li>• <b>Взрослые, подростки и дети с клиническим подозрением на хронический вирусный гепатит<sup>4</sup></b> [наличие симптоматики и лабораторных маркеров];</li> <li>• <b>Половые партнеры, дети и другие члены семьи и лица, совместно проживающие с людьми, инфицированными ВГВ<sup>5</sup></b>;</li> <li>• <b>Медицинские работники:</b> во всех условиях рекомендуется предлагать серологическое тестирование на HBsAg и вакцинацию против гепатита В всем ранее не вакцинированным медицинским работникам (адаптировано из опубликованного руководства по вакцинации против гепатита В<sup>6</sup>).</li> </ul> <p><i>Сильная рекомендация, низкое качество доказательств</i></p>
<b>Доноры крови</b> Адаптировано из опубликованного руководства ВОЗ 2010 г. <sup>7</sup>	<p>4. Во всех условиях скрининг доноров крови должен носить обязательный характер, с привязкой к услугам оказания помощи, консультирования и лечения для тех, у кого получен положительный результат теста.</p>

**Сокращения:** HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В; ЛУИН – лица, употребляющие инъекционные наркотики; МСМ – мужчины, практикующие секс с мужчинами.

\* В соответствии с системой GRADE [Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation] рекомендации классифицируют как «сильные» или «условные» (на основе оценки качества доказательств, баланса пользы и вреда, приемлемости, ресурсоемкости и программной осуществимости), а качество доказательств оценивают как «высокое», «среднее», «низкое» или «очень низкое».

<sup>1</sup> Пороговое значение серологической распространенности  $\geq 2\%$  или  $\geq 5\%$  основано на ряде опубликованных пороговых значений для промежуточной и высокой серологической распространенности. Используемые пороговые значения зависят от других страновых факторов и эпидемиологической ситуации.

<sup>2</sup> Многие страны приняли решение о применении рутинного тестирования всех беременных женщин вне зависимости от серологической распространенности среди общего населения и особенно там, где этот показатель  $\geq 2\%$ . Полный график вакцинации, включая первую дозу при рождении, следует применять для всех младенцев в соответствии с установочным документом ВОЗ по вакцинам против гепатита В, 2009 г.<sup>5</sup>

<sup>3</sup> Включает лиц, входящих в группы населения с высокой серологической распространенностью (например, некоторые группы мобильного населения и мигрантов из высоко- или среднеэндемичных стран, а также некоторые группы коренного населения) либо имеющие в анамнезе контакт с источником инфекции или поведенческие факторы высокого риска заражения ВГВ (например, ЛУИН, лица, находящиеся в местах лишения свободы и других закрытых учреждениях; МСМ и работники секс-бизнеса; ВИЧ-инфицированные, а также партнеры, члены семей и дети ВГВ-инфицированных лиц).

<sup>4</sup> Признаки хронической ВГВ-инфекции могут включать клинические симптомы поражения печени, такого как цирроз или гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), или где имеется необъяснимое расстройство функций печени, включая аномальные показатели функциональных тестов или ультразвукового исследования печени.

<sup>5</sup> Во всех условиях рекомендуется предлагать серологическое тестирование на HBsAg на уровне местного сообщества или в медицинском учреждении для всех детей, у родителей или братьев/сестер которых диагностирована ВГВ-инфекция либо имеется клиническое подозрение на гепатит. При получении отрицательных результатов теста ранее не вакцинированным детям рекомендуется делать прививку против гепатита В.

<sup>6</sup> WHO position paper. Hepatitis B vaccines. Weekly Epidemiological Record. 2009;4(84):405–20.

<sup>7</sup> Скрининг донорской крови на гемотрансмиссивные инфекции. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2010.

## КОМУ ПОКАЗАНО ТЕСТИРОВАНИЕ НА ХРОНИЧЕСКУЮ ВГС-ИНФЕКЦИЮ

Подход к тестированию и группы населения	Рекомендации*
<b>Целевое тестирование среди наиболее пораженных групп населения</b>	<p>1. В любых условиях (и вне зависимости от места тестирования – в учреждениях или на базе сообщества) рекомендуется предлагать серологическое тестирование на антитела к ВГС (анти-ВГС)<sup>1</sup> с привязкой к услугам профилактики, помощи и лечения следующим лицам:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>взрослые и подростки из групп населения, в наибольшей степени пораженных ВГС-инфекцией<sup>2</sup></b> (то есть входящие в состав групп населения с высоким уровнем распространенности ВГС или в анамнезе которых имеется контакт с ВГС-инфекцией / поведенческие факторы риска инфицирования ВГС);</li> <li>• <b>взрослые, подростки и дети с клиническим подозрением на хронический вирусный гепатит<sup>3</sup></b> (наличие симптоматики и лабораторных маркеров).</li> </ul> <p><i>Сильная рекомендация, низкое качество доказательств</i></p> <p><i>Примечание: лицам с сохраняющимся риском первичного или повторного заражения показано периодическое тестирование NAT на ВГС.</i></p>
<b>Тестирование на уровне общего населения</b>	<p>2. В условиях, где серологическая распространенность антител к ВГС среди общего населения составляет <math>\geq 2\%</math> или <math>\geq 5\%</math><sup>4</sup>, рекомендуется всем взрослым предлагать серологическое тестирование на ВГС с привязкой к услугам профилактики, помощи и лечения.</p> <p>Подходы к тестированию на уровне общего населения предусматривают использование существующих возможностей и программ тестирования на базе местных сообществ или учреждений (таких как службы оказания помощи в связи с ВИЧ, ТБ или наркозависимостью и учреждения дороговой помощи<sup>5</sup>).</p> <p><i>Условная рекомендация, низкое качество доказательств</i></p>
<b>Тестирование возрастных когорт</b>	<p>3. Этот подход применим к конкретным возрастным когортам лиц, подверженных повышенному риску инфицирования<sup>6</sup> и заболеваемости, среди населения, для которого характерна в целом более низкая распространенность инфекции.</p> <p><i>Условная рекомендация, низкое качество доказательств</i></p>

**Сокращения:** NAT – тест на нуклеиновую кислоту; анти-ВГС – антитела к ВГС; ЛУИН – лица, употребляющие инъекционные наркотики; МСМ – мужчины, практикующие секс с мужчинами.

\* В соответствии с системой GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) рекомендации классифицируют как «сильные» или «условные» (на основе оценки качества доказательств, баланса пользы и вреда, приемлемости, ресурсоемкости и программной осуществимости), а качество доказательств оценивают как «высокое», «среднее», «низкое» или «очень низкое».

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

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

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

<sup>4</sup> Пороговое значение серологической распространенности  $\geq 2\%$  или  $\geq 5\%$  основано на ряде опубликованных пороговых значений для промежуточной и высокой серологической распространенности. Используемые пороговые значения зависят от других страновых факторов и эпидемиологической ситуации.

<sup>5</sup> Рутинное тестирование беременных женщин на ВГС-инфекцию в настоящее время не рекомендуется.

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

## КАК ПРОВЕСТИ ТЕСТИРОВАНИЕ НА ХРОНИЧЕСКУЮ ВГВ-ИНФЕКЦИЮ И МОНИТОРИНГ ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ

Тема	Рекомендации*
<p><b>Какие серологические тест-системы использовать</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Для постановки диагноза хронической ВГВ-инфекции у взрослых, подростков и детей (в возрасте старше 12 месяцев<sup>1</sup>) рекомендуется использовать серологический тест (БДТ или лабораторный иммуноанализ<sup>2</sup>), отвечающий минимальным стандартам качества, безопасности и эффективности<sup>3</sup> (применительно к аналитической и клинической чувствительности и специфичности) и предназначенный для выявления поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg).               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Если уже имеются возможности и хороший доступ к услугам лабораторного тестирования, предпочтительным форматом является применение лабораторных иммунологических тест-систем.</li> <li>- В условиях ограниченного доступа к услугам лабораторного тестирования и/или для таких групп населения, где доступ к быстрому тестированию будет способствовать оперативному направлению нуждающихся в службы помощи и лечения, рекомендуется применять БДТ.</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Сильная рекомендация, низкое/среднее качество доказательств</i></p>
<p><b>Стратегии серологического тестирования</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• В условиях или среди групп населения, где серологическая распространенность HBsAg <math>\geq 0,4\%</math><sup>4</sup>, до более детального исследования на ДНК ВГВ и определения стадии поражения печени рекомендуется применять однократный серологический тест на HBsAg.</li> <li>• В условиях или среди групп населения с низкой серологической распространенностью HBsAg, <math>&lt; 0,4\%</math><sup>4</sup>, можно проводить подтверждение положительного результата теста на HBsAg на той же тест-системе с включением этапа нейтрализации либо использовать другой БДТ для выявления HBsAg<sup>5</sup>.</li> </ul> <p><i>Условная рекомендация, низкое качество доказательств</i></p>
<p><b>Выявление ДНК ВГВ – оценка показаний к лечению</b> Адаптировано из опубликованного руководства ВОЗ по ВГВ 2015 г.<sup>6</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Непосредственно после получения положительного результата серологического теста на HBsAg в качестве предпочтительной стратегии ведения пациента и для определения возможных показаний к назначению лечения рекомендуется проводить количественный или качественный тест на нуклеиновые кислоты (NAT) для выявления ДНК ВГВ.</li> </ul> <p><i>Сильная рекомендация, среднее/низкое качество доказательств</i></p>

**Сокращения:** АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АРП1 – индекс отношения уровня аспартатаминотрансферазы к числу тромбоцитов; HBeAg – антиген «е» ВГВ; HBsAg – поверхностный антиген ВГВ; NAT – тест на нуклеиновую кислоту; БДТ – быстрый диагностический тест.

<sup>1</sup> Полный график вакцинации, включая первую дозу при рождении, следует применять для всех младенцев в соответствии с установочным документом ВОЗ по вакцинам против гепатита В (2009 г.). Тестирование младенцев с подозрением на инфекцию в течение первых шести месяцев жизни проблематично, поскольку HBsAg и ДНК вируса гепатита В у них выявляется недостаточно устойчиво. В целях скрининга при подозрении на наличие инфекции вирусом гепатита В младенцев следует тестировать в возрасте от 6 до 12 месяцев. Во всех возрастных группах подтверждением острой ВГВ-инфекции может служить наличие HBsAg или антител к анти-НВс класса IgM. При устойчивом обнаружении HBsAg в течение 6 месяцев и более ставится диагноз «хронический гепатит».

<sup>2</sup> Лабораторные иммунологические тесты включают иммуноферментный анализ (ИФА), иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛА) и иммуноэлектрохемилюминесцентный анализ (ИЭХЛ).

<sup>3</sup> Тест-системы должны отвечать минимальным критериям приемлемости в соответствии с преквалификацией ВОЗ применительно к средствам для диагностики *in vitro* (IVD) или в соответствии с результатами строгой нормативной оценки IVD. Все IVD следует использовать с соблюдением инструкции изготовителя и, при возможности, в учреждениях, участвующих в схемах национальной или международной внешней оценки качества.

<sup>4</sup> На основе результатов моделирования прогностической ценности положительного результата теста в соответствии с различными порогами серологической распространенности в группах тестируемого населения и с диагностической эффективностью тест-системы.

<sup>5</sup> Другим часто используемым подходом к подтверждению хронического характера ВГВ-инфекции является повторное исследование на HBsAg через 6 месяцев.

<sup>6</sup> Более подробно – см. Руководство по хроническому гепатиту В: профилактика, помощь и лечение. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2015 [Глава 5. Кого из лиц с хроническим гепатитом В лечить, а кого не лечить].

**Мониторинг ответа на лечение ВГВ-инфекции и прогрессирования заболевания**

Действующие рекомендации (из Руководства ВОЗ по ВГВ 2015 г.<sup>6</sup>)

- **Рекомендуется по меньшей мере ежегодно осуществлять мониторинг следующих показателей:**

- уровни АЛТ (и АСТ для теста APRI), HBsAg<sup>7</sup>, HBeAg<sup>8</sup>, а также при наличии соответствующих возможностей ДНК ВГВ;
- неинвазивные тесты (баллы APRI или транзитная эластография) для выявления цирроза печени у тех пациентов, у кого он не был ранее диагностирован;
- у пациентов, проходящих курс лечения, следует проверять соблюдение предписанного режима при каждом посещении врача.

*Сильная рекомендация, среднее качество доказательств*

**Более частая проверка состояния пациента рекомендуется в следующих ситуациях:**

- **для лиц, проходящих курс лечения, или после его прерывания:** более частая проверка состояния (не реже чем каждые 3 месяца в течение первого года) показана следующим категориям пациентов: лица с более развернутыми стадиями заболевания (компенсированный или декомпенсированный цирроз печени<sup>9</sup>); в течение первого года лечения для оценки ответа на лечение и степени соблюдения предписанного режима; в тех случаях, когда имеется риск несоблюдения предписанного режима лечения; у пациентов с коинфекцией ВИЧ и после прерывания лечения.

*Условная рекомендация, крайне низкое качество доказательств*

- **Для лиц, состояние которых еще не отвечает критериям назначения противовирусной терапии:** то есть при периодическом отклонении от нормы уровней АЛТ или при уровнях ДНК ВГВ, колеблющихся от 2000 МЕ/мл до 20 000 МЕ/мл (при наличии условий для тестирования на ДНК ВГВ), а также для лиц с коинфекцией ВИЧ<sup>7</sup>.

*Условная рекомендация, низкое качество доказательств*

<sup>7</sup> Пациентов, проходящих курс лечения, необходимо наблюдать на предмет исчезновения HBsAg (хотя это случается редко) и на предмет восстановления (реверсии) положительной реакции на HBsAg после прекращения лечения.

<sup>8</sup> Мониторинг HBeAg/анти-HBe показан главным образом лицам с изначально положительной реакцией на HBeAg. Однако у пациентов с уже достигнутой сероконверсией по HBeAg, у которых реакция на HBeAg отрицательная, а на анти-HBe положительная, может произойти серологическая реверсия.

<sup>9</sup> Декомпенсированный цирроз печени определяется развитием портальной гипертензии (асцит, варикозные кровотечения и печеночная энцефалопатия), коагулопатией или печеночной недостаточностью (желтуха). К другим клиническим проявлениям развернутой стадии поражения/цирроза печени относятся гепатомегалия, спленомегалия, кожный зуд, общая слабость, артралгия, эритема ладоней и отеки.

## КАК ПРОВОДИТЬ ТЕСТИРОВАНИЕ НА ХРОНИЧЕСКУЮ ВГС-ИНФЕКЦИЮ И МОНИТОРИНГ ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ

Тема	Рекомендации*
<b>Какие серологические тест-системы использовать</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Для серологического подтверждения наличия в анамнезе или в настоящее время инфекции у взрослых, подростков и детей (в возрасте старше 18 месяцев<sup>1</sup>) рекомендуется использовать серологический тест на ВГС (антитела или антитела/антиген) с использованием БДТ или лабораторного иммуноанализа<sup>2</sup>, отвечающий минимальным стандартам качества, безопасности и эффективности<sup>3</sup> (<i>применительно к аналитической и клинической чувствительности и специфичности</i>).               <ul style="list-style-type: none"> <li>- В условиях ограниченного доступа к лабораторной инфраструктуре и услугам лабораторного тестирования и (или) для таких групп населения, где доступ к быстрому тестированию будет способствовать оперативному направлению нуждающихся в службы помощи и лечения, рекомендуется применять БДТ.</li> </ul> <p><i>Сильная рекомендация, низкое/среднее качество доказательств</i></p> </li> </ul>
<b>Стратегии серологического тестирования</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• В группах взрослых и детей старше 18 месяцев<sup>1</sup> до проведения дополнительного исследования на нуклеиновые кислоты (NAT) для выявления виремии рекомендуется применять однократный серологический тест на определение наличия инфекции в прошлом или в настоящем.</li> </ul> <p><i>Условная рекомендация, низкое качество доказательств</i></p>
<b>Выявление вирусемической стадии инфекции</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Непосредственно после получения положительного результата серологического теста на антитела к ВГС рекомендуется проводить тест NAT – количественный или качественный тест на вирусную РНК – в целях выявления вирусемической стадии инфекции.</li> </ul> <p><i>Сильная рекомендация, среднее/низкое качество доказательств</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• В качестве альтернативы к NAT для выявления вирусемической стадии инфекции можно использовать тест на определение ядерного антигена ВГС (p22), имеющий сравнимую с NAT клиническую чувствительность<sup>4</sup>.</li> </ul> <p><i>Условная рекомендация, среднее качество доказательств</i></p>
<b>Оценка ответа на лечение ВГС-инфекции</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• В качестве теста на излеченность через 12 или 24 недели после завершения противовирусного лечения (то есть наличие устойчивого вирусологического ответа – УВО12 или УВО24) следует проводить качественное или количественное тестирование на РНК ВГС.</li> </ul> <p><i>Условная рекомендация, среднее/низкое качество доказательств</i></p>

**Сокращения:** СКК – метод сухой капли крови; NAT – тест на нуклеиновые кислоты; БДТ – быстрый диагностический тест.

\* В соответствии с системой GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) рекомендации классифицируют как «сильные» или «условные» (на основе оценки качества доказательств, баланса пользы и вреда, приемлемости, ресурсоемкости и программной осуществимости), а качество доказательств оценивают как «высокое», «среднее», «низкое» или «очень низкое».

<sup>1</sup> У детей до 18 месяцев ВГС-инфекцию можно выявить только путем вирусологического тестирования на РНК ВГС, поскольку до этого возраста трансплацентарные материнские антитела продолжают циркулировать в крови ребенка, что искажает результаты серологических тестов.

<sup>2</sup> Лабораторные иммунологические тесты включают иммуноферментный анализ (ИФА), иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛА) и иммуноэлектрохемилюминесцентный анализ (ИЭХЛ).

<sup>3</sup> Тест-системы должны отвечать минимальным критериям приемлемости в соответствии с преквалификацией ВОЗ применительно к IVD или в соответствии с результатами строгой нормативной оценки IVD. Все IVD следует использовать с соблюдением инструкции изготовителя и, при возможности, в учреждениях, участвующих в схемах национальной или международной внешней оценки качества.

<sup>4</sup> Если применение тест-системы позволяет улучшить доступ к услугам тестирования (то есть тест можно использовать по месту оказания помощи или для исследования сухой капли крови) и (или) снизить стоимость тестирования для пользователей, допустим более низкий уровень аналитической чувствительности. Допустимо применение тест-системы с порогом обнаружения не выше 3000 МЕ/мл, которая позволит выявлять 95% пациентов с вирусемической стадией инфекции из числа обследованных.

## ВМЕШАТЕЛЬСТВА, НАПРАВЛЕННЫЕ НА ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УСЛУГ ТЕСТИРОВАНИЯ НА ГЕПАТИТ И ПРИВЯЗКИ К СЛУЖБАМ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА СУХОЙ КАПЛИ КРОВИ (СКК) ДЛЯ СЕРОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ТЕСТА НА НУКЛЕИНОВУЮ КИСЛОТУ

Тема	Рекомендации*
Серологическое тестирование	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Применение образцов СКК для серологического тестирования на HBsAg и антитела к ВГС<sup>1</sup> допустимо в следующих условиях:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- отсутствует инфраструктура или персонал с необходимыми навыками для взятия крови из вены; <b>или</b></li> <li>- отсутствуют БДТ или их использование практически неосуществимо; <b>или</b></li> <li>- обследуются лица с плохими возможностями для венопункции (например, проходящие программу лечения от наркомании, лица, находящиеся в местах лишения свободы).</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Условная рекомендация, среднее (ВГВ) / низкое (ВГС) качество доказательств</i></p>
Выявление вирусемии (тест на нуклеиновую кислоту)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Применение образцов СКК для тестирования на ДНК ВГВ и РНК ВГС в целях выявления вирусемии<sup>1</sup> допустимо в следующих условиях:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- затруднен доступ к лабораториям либо иным учреждениям, где может проводиться NAT, или затруднена своевременная доставка образцов в лабораторию; <b>или</b></li> <li>- обследуются лица с плохими возможностями для венопункции (например, проходящие программу лечения от наркомании, лица, находящиеся в местах лишения свободы).</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Условная рекомендация, низкое (ВГВ) / среднее (ВГС) качество доказательств</i></p>

### ВМЕШАТЕЛЬСТВА, НАПРАВЛЕННЫЕ НА ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УСЛУГ ТЕСТИРОВАНИЯ И ПРИВЯЗКИ К СЛУЖБАМ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ

Тема	Рекомендации*
Использование услуг тестирования и привязка к службам оказания помощи	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Всем службам тестирования на гепатит на базе учреждений и сообщества следует внедрять стратегии, направленные на повышение уровня использования услуг тестирования и привязки к оказанию помощи.               <p><i>Сильная рекомендация, среднее качество доказательств</i></p> </li> <li>• В целях повышения уровня использования услуг тестирования на гепатит и привязки к службам оказания помощи и начала курса лечения показано осуществление следующих научно обоснованных вмешательств (<i>условные рекомендации</i>)               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Поддержка со стороны групп взаимопомощи и медико-санитарных работников без специального образования на уровне местных сообществ</b> (<i>среднее качество доказательств</i>).</li> <li>- <b>Напоминания врачам</b> о необходимости назначения тестов на ВГВ и ВГС в учреждениях, использующих электронные медицинские карты или аналогичные системы напоминаний (<i>очень низкое качество доказательств</i>).</li> <li>- <b>Проведение тестирования на гепатит в контексте интегрированного предоставления услуг</b> совместно с психиатрическими/наркологическими видами помощи (<i>очень низкое качество доказательств</i>).</li> </ul> </li> </ul>

\* В соответствии с системой GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) рекомендации классифицируют как «сильные» или «условные» (на основе оценки качества доказательств, баланса пользы и вреда, приемлемости, ресурсоемкости и программной осуществимости), а качество доказательств оценивают как «высокое», «среднее», «низкое» или «очень низкое».

<sup>1</sup> Обеспечение максимального полезного эффекта от использования образцов СКК требует наличия развитой системы направления образцов на исследование и получения результатов тестов. В настоящее время имеется лишь незначительное число тест-систем, где в инструкциях изготовителей указана валидированная возможность использования образцов СКК. Таким образом, в настоящее время использование образцов СКК можно рассматривать как «неофициальное».

# ЧАСТЬ 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

- Вступительные главы с изложением задач, сферы охвата и методологии разработки руководства
- Общие сведения по эпидемиологии, естественному течению и серологическим и другим маркерам инфекции, вызываемой вирусами гепатитов В и С.
- Общие сведения о диагностических методиках, используемых при тестировании на инфекцию, вызываемую вирусами гепатитов В и С

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Современные проблемы в области тестирования на вирусные гепатиты

На глобальном уровне инфекции, вызываемые вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС), – это основные причины хронических заболеваний печени (включая цирроз и гепатоцеллюлярную карциному), которые ежегодно вызывают примерно 1,4 млн случаев смерти (1). По имеющимся оценкам, хронической ВГВ-инфекцией поражены 248 млн человек (2), 110 млн – положительны на антитела к ВГС и у 80 млн инфекция ВГС находится на вирусемической стадии (3). В глобальном масштабе соответствующую часть общей смертности от рака печени можно отнести за счет ВГС (34 500) и ВГВ (30 000), с меньшей долей, приходящейся на алкоголь (1). Бремя ВГВ и ВГС по-прежнему диспропорционально велико в странах с низким и средним уровнем доходов (СНСД). Примерно 60% населения мира проживает на территориях, высоко эндемичных по ВГВ-инфекции, в частности в Азии и Африке. Помимо этого, даже там, где гепатиты мало распространены, высокие уровни ВГС- и ВГВ-инфекции отмечаются в определенных группах населения, в частности среди мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ), среди людей, употребляющих инъекционные наркотики (ЛУИН), ВИЧ-инфицированных лиц, в некоторых сообществах коренного населения и среди мигрантов. Разработка высокоэффективных, хорошо переносимых методик лечения с применением пероральных противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) с высокими уровнями излечения привели к революционным сдвигам в лечении хронической ВГС-инфекции (4), однако высокая стоимость этих новых препаратов остается существенным барьером для доступа к ним во многих странах (5). Для лечения пациентов с хронической ВГВ-инфекцией имеются эффективные методы ингибирующего лечения с использованием тенофовира или энтекавира (6).

Несмотря на высокое глобальное бремя болезни, обусловленное хроническими гепатитами В и С, и на достигнутые успехи и имеющиеся возможности для лечения, большинство людей, инфицированных вирусами ВГВ и/или ВГС, остаются в неведении о своем заболевании, и поэтому у них часто развиваются развернутые формы болезни. Степень этого скрытого бремени плохо документирована, и данные в основном базируются на ограниченных сведениях из стран с более высоким уровнем дохода (7-10).

В странах с низким уровнем дохода, по оценкам, менее 5% инфицированных лиц знают о своем диагнозе. Эта ситуация контрастирует с недавним значительным прогрессом в охвате тестированием на ВИЧ, благодаря которому в настоящее время свыше половины всех людей в мире, живущих с ВИЧ, осведомлены о своем статусе (11). Раннее выявление лиц с хронической ВГВ- или ВГС-инфекцией позволяет им получить необходимую помощь и лечение, для того чтобы предотвратить или затормозить прогрессирование поражений печени. Кроме того, вакцинация против гепатита В не имеющих иммунитета членов семьи и домохозяйства и половых партнеров позволяет предупредить инфекцию.

Имеется ряд веских причин, обуславливающих наблюдаемый в настоящее время низкий уровень тестирования на гепатиты в СНСД. В их число входят такие факторы, как дефицит учреждений или служб для тестирования на гепатит, отсутствие эффективных национальных стратегий и стандартов тестирования в связи со слабостью или отсутствием программ эпиднадзора за гепатитами, высокая стоимость и сложность диагностических тест-систем и алгоритмов, низкий лабораторный потенциал и неразвитая инфраструктура, применение низкокачественных тест-наборов и реагентов. Кроме того, в СНСД лечение ВГВ и ВГС даже при наличии диагноза остается финансово недоступным для тех, кто более всего нуждается в помощи.

## 1.2. Цели тестирования на вирусные гепатиты

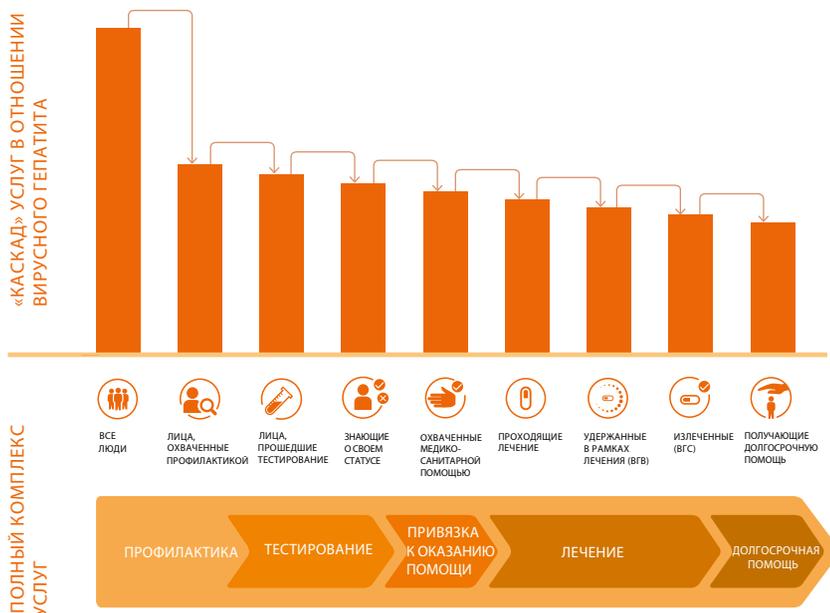
Тестирование и установление диагноза ВГВ- и ВГС-инфекции определяют показания к услугам профилактики, лечения и помощи (рис. 1.1) и являются ключевым компонентом эффективного реагирования на эпидемию гепатитов.

Основополагающие цели тестирования следующие:

1. Выявлять инфицированных лиц, их партнеров и членов семей, обеспечивать их привязку к надлежащим службам помощи и лечения и сократить смертность, связанную с гепатитом, путем использования излечивающей противовирусной терапии прямого действия при хроническом гепатите С и пожизненной противовирусной терапии при хроническом гепатите В;
2. Обеспечивать привязку к профилактическим вмешательствам для сокращения уровня передачи инфекции. Это включает вакцинацию против гепатита В и меры профилактики – индивидуальной или коллективной на уровне учреждения – для сокращения риска дальнейшей передачи;
3. Проводить оценку ответа на противовирусную терапию.

Тестирование также проводится и по другим показаниям, детальное описание которых выходит за рамки настоящего руководства. К ним относятся: эпиднадзор за острым гепатитом (для выявления вспышек, мониторинга тенденций заболеваемости и выявления факторов риска новых случайных инфекций), а также эпиднадзор за хроническим гепатитом (для оценки распространенности хронической инфекции и мониторинга тенденций в группах дозорного эпиднадзора) (12); скрининг донорской крови на гепатиты В и С для исключения риска передачи инфекции от доноров реципиентам.

**РИСУНОК 1.1.** Последовательность мероприятий по профилактике, диагностике, оказанию помощи и лечению вирусных гепатитов



Источник: Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту, 2016–2021 гг. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2016 (16).

### 1.3. В чем необходимость руководства по тестированию?

В резолюциях Всемирной ассамблеи здравоохранения WHA63.18 (2010 г.) (13) и WHA67.6 (2014 г.) (14) вирусный гепатит был признан в качестве глобальной проблемы общественного здравоохранения. В них было предложено ВОЗ разработать и внедрить всестороннюю стратегию по борьбе с вирусным гепатитом, а также предоставить государствам-членам четкие руководства по вопросам диагностики и контроля ВГВ- и ВГС-инфекции. Однако недавно изданные руководства ВОЗ по лечению ХГС (5) и ХГВ (6)

не содержат детальных рекомендаций о том, кто нуждается в тестировании и как его проводить в целях постановки диагноза.

**Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016–2021 гг. [16]** – это первая глобальная стратегия по данной проблеме здравоохранения, которая охватывает первые шесть лет реализации Повестки дня в области устойчивого развития. В стратегии поставлен ряд глобальных задач (см. веб-приложение 1), в том числе по диагностике хронических гепатитов В и С, и описан набор приоритетных национальных действий, направленных на их решение. Стратегия призвана внести вклад в достижение целей, поставленных в Повестке дня в области устойчивого развития на период до 2030 г., и, в частности, цели 3, относящейся к здоровью (задача 3.3): «К 2030 г. положить конец эпидемиям СПИДа, туберкулеза, малярии и тропических болезней, которым не уделяется должного внимания, и обеспечить борьбу с гепатитом, заболеваниями, передаваемыми через воду, и другими инфекционными заболеваниями».

## 1.4. Цели и задачи руководства

Основное предназначение настоящего руководства – впервые предоставить научно обоснованные рекомендации ВОЗ по тестированию на инфекцию, вызванную вирусами гепатита В и гепатита С среди взрослых, подростков и детей, в частности живущих в СНСД, где бремя болезни наивысшее и где по мере неуклонного снижения стоимости лечения повышается уровень его доступности для пациентов. Данное руководство призвано обеспечить основу для разработки национальных руководств по тестированию на гепатиты, особенно в условиях ограниченных ресурсов, а также с учетом таких факторов, как местные эпидемиологические характеристики гепатитов В и С, система оказания лечебно-профилактической помощи в стране, имеющиеся ресурсы и другие детерминанты, с конечной целью сокращения глобального бремени ВГВ- и ВГС-инфекции.

Частные задачи руководства:

- предоставить рекомендации о показаниях к скринингу на инфекцию, вызванную вирусами гепатита В и гепатита С, а также о том, какие стратегии и алгоритмы тестирования следует применять;
- предоставить резюме фактических данных, результаты оценки обоснованности научных рекомендаций (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), сравнительный анализ пользы и негативных эффектов, оценку практической осуществимости, стоимость и приемлемость предложенных рекомендаций;

- дать методическое руководство по практическому внедрению рекомендаций на страновом уровне, включая систематический подход к отбору и оценке тест-систем, механизмов оценки качества для всех аспектов тестирования, а также систем обеспечения оптимальной комбинации методик тестирования;
- установить имеющиеся пробелы в научных данных.

## 1.5. Сфера тематического охвата руководства

В сферу охвата данного руководства включены такие темы, как диагностика хронических гепатитов В и С, консультирование пациентов и обеспечение их привязки к необходимым службам оказания помощи. Руководство в первую очередь предназначено для работы в условиях с ограниченными ресурсами, где программы тестирования на гепатиты еще не полностью разработаны или где имеется дефицит систем качества. Руководство включает следующие компоненты:

- подходы к тестированию – кому показано тестирование на хронические гепатиты В и С;
- стратегии тестирования – как тестировать на хронические гепатиты В и С;
- вмешательства, направленные на повышение уровней использования услуг тестирования на гепатиты и привязки к службам оказания помощи;
- вопросы внедрения, относящиеся к отбору и приобретению соответствующих диагностических материалов, валидации тест-наборов и обеспечению качества (ОК).

Некоторые важные темы не включены в сферу охвата настоящего руководства: они либо более полно описаны в других документах или руководствах ВОЗ, либо будут включены в последующие обновленные издания. Эти темы, в частности, следующие: диагноз и ведение случаев острого гепатита В *(6)* и С *(5)*; эпиднадзор за острым и хроническим гепатитами В и С *(12)*; лечение и мониторинг побочных эффектов лекарственных препаратов при хронических гепатитах В и С *(5, 6, 15)*; диагноз и ведение случаев гепатита А *(17)*, гепатита Е *(18)* и инфекции, вызванной дельта-вирусом гепатита *(19)*; применение теста на РНК ВГС или сердцевинный антиген в качестве единичного теста на ВГС-инфекцию; рекомендации и стратегии скрининга донорской крови *(20)*.

## 1.6. Целевая аудитория

Настоящее руководство адресовано прежде всего руководителям национальных программ по гепатиту и другим руководящим сотрудникам министерств здравоохранения, особенно в СНСД, которые отвечают за

разработку национальных планов, стратегий и руководств по вопросам тестирования и оказания лечебной помощи при гепатитах. Руководство также будет полезным для руководителей по лабораторному делу в министерствах здравоохранения, в референс-лабораториях и ведущих больничных лабораториях, отвечающих за валидацию тест-систем, разработку национальных алгоритмов тестирования, закупку тест-систем и контроль качества (КК) на национальном уровне. Наконец, руководство можно использовать в качестве справочного пособия для медицинских работников, которые назначают и проводят тестирование, а также оказывают помощь пациентам с гепатитами В и С, в том числе в программах, осуществляемых на уровне местных сообществ.

## 1.7. Близкие по тематике материалы и руководства ВОЗ

Настоящее руководство по тестированию на хроническую инфекцию, вызванную вирусами гепатитов В и С, служит дополнением к ряду ранее изданных руководств ВОЗ, в частности следующих:

- **Руководство по хроническому гепатиту В: профилактика, помощь и лечение** (<http://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/hepatitis/publications/2016/guidelines-for-the-prevention,-care-and-treatment-of-persons-with-chronic-hepatitis-b-infection-2015>) (6) и **Руководство по скринингу, оказанию помощи и лечению при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С** (<http://www.euro.who.int/ru/publications/abstracts/guidelines-for-the-screening,-care-and-treatment-of-persons-with-chronic-hepatitis-c-infection-updated-version,-april-2016>) (5). Эти руководства содержат рекомендации по всем этапам оказания помощи, включая постановку диагноза, первоначальную оценку стадии поражения печени, начало лечения и мониторинг состояния пациентов. Краткий перечень рекомендаций представлен в веб-приложениях 2 и 3.
- **Сводное руководство по услугам тестирования на ВИЧ** (<http://www.euro.who.int/ru/publications/abstracts/consolidated-guidelines-on-hiv-testing-services-2015>) (11) и **приложение к нему, посвященное методике самотестирования на ВИЧ** (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/251655/1/9789241549868-eng.pdf?ua=1>) (21).
- **Technical considerations and case definitions to improve surveillance for viral hepatitis** [Технические соображения и определения случая для совершенствования эпиднадзора за вирусным гепатитом] ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204501/1/9789241549547\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204501/1/9789241549547_eng.pdf)) (12) и **Monitoring and evaluation for viral hepatitis B and C: recommended indicators and framework: technical report** [Мониторинг и оценка применительно к гепатитам В и С: рекомендуемые индикаторы и механизм: технический доклад] ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204790/1/9789241510288\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204790/1/9789241510288_eng.pdf?ua=1)) (22).

- **Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции** (<http://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/hiv/aids/publications/2017/consolidated-guidelines-on-the-use-of-antiretroviral-drugs-for-treating-and-preventing-hiv-infection.-recommendations-for-a-public-health-approach-second-edition-2016>) [23].
- **Hepatitis B control through immunization: a reference guide on prevention of perinatal and early childhood HBV infection through infant hepatitis B vaccination [Контроль гепатита В путем иммунизации: справочное руководство по профилактике ВГВ-инфекции в перинатальном периоде и раннем детском возрасте путем вакцинации младенцев против гепатита В]** [24] ([http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/october/8\\_WPRO\\_Hepatitis\\_B\\_Prevention\\_Through\\_Immunization\\_Regional\\_Reference\\_Guide.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/october/8_WPRO_Hepatitis_B_Prevention_Through_Immunization_Regional_Reference_Guide.pdf)); а также путем подчищающей вакцинации представителей ключевых групп (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/ru/>) [25], таких как ЛУИН, МСМ [26] секс-работники [27] ([http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/sex\\_worker/en/](http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/sex_worker/en/)).
- **Сводное руководство по ВИЧ-инфекции в ключевых группах населения: профилактика, диагностика, лечение и уход** [25] и **Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs [Руководство по профилактике вирусных гепатитов В и С среди людей, употребляющих инъекционные наркотики]** ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75357/1/9789241504041\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75357/1/9789241504041_eng.pdf?ua=1)) [28].
- **Руководства по профилактике заражения вирусом гепатита в условиях оказания медицинской помощи** [28–30] содержат рекомендации по следующим аспектам: гигиена рук, включая обработку рук хирурга, использование перчаток и мытье рук; безопасное обращение с острыми инструментами и отходами и их удаление; безопасная очистка оборудования; тестирование донорской крови и ее компонентов; улучшение доступа к безопасной крови и к ее компонентам для переливания; обучение медицинских работников. Также имеются новые рекомендации ВОЗ, опубликованные в 2015 г., об использовании саморазрушающихся шприцев при проведении иммунизации и инъекционных устройств со встроенными элементами защиты, включая шприцы с невозможностью повторного использования и устройства для предупреждения травм от острых предметов при терапевтических инъекциях (SIP) [31] ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906_eng.pdf)); (<http://www.who.int/bloodsafety/publications/UniversalAccessToSafeBT.pdf?ua=1>); ([http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/268790/WHO-guidelines-on-drawing-blood-best-practices-in-phlebotomy-Eng.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/268790/WHO-guidelines-on-drawing-blood-best-practices-in-phlebotomy-Eng.pdf?ua=1)).

## 2. РУКОВОДЯЩИЕ ПРИНЦИПЫ

### 2.1. Соблюдение прав человека и принципов социальной справедливости в доступе к тестированию на гепатиты

Доступ к медицинской помощи – одно из основных прав человека, закрепленных во Всеобщей декларации прав человека ООН (32), в равной степени касающееся взрослых и детей, независимо от их пола, расовой принадлежности, сексуальных предпочтений, социально-экономического положения или поведенческих практик, включая употребление наркотиков. основополагающие принципы настоящего руководства – соблюдение прав человека и социальной справедливости в доступе к услугам диагностики, профилактики, лечения и помощи в связи с гепатитами В и С. Люди, инфицированные вирусами гепатитов В и С, часто относятся к уязвимым группам населения в связи с неблагоприятным социально-экономическим положением, ограниченным доступом к соответствующей медицинской помощи или вследствие принадлежности к группам, подвергающимся маргинализации и стигматизации, таким как ЛУИН или заключенные. При организации услуг тестирования на гепатиты необходимо обеспечивать доступ для групп населения, подверженных наибольшему риску, и чтобы их тестирование проводилось в условиях минимальной стигмы и дискриминации. Во всех случаях следует получать информированное согласие. Важно, чтобы скрининг на вирусные гепатиты не становился поводом для дискриминации лиц с положительными результатами теста. Принятие необходимых мер в защиту конфиденциальности и отсутствие принуждения составляют основополагающие принципы надлежащей клинической практики.

### 2.2. Подход с позиций общественного здравоохранения на всех этапах оказания помощи

Так же как и уже опубликованные руководства ВОЗ по тестированию на ВИЧ (11), использованию антиретровирусных средств (АРВ) (23), а также по лечению ВГВ- и ВГС-инфекции (5, 6), настоящее руководство базируется на принципе общественного здравоохранения, предусматривающего наращивание услуг тестирования и лечения гепатитов В и С на всех этапах оказания помощи. Суть подхода с позиций общественного

здравоохранения – обеспечить как можно более широкий доступ всего населения к высококачественным услугам на основе упрощенных и стандартизированных вмешательств и услуг, которые можно реализовывать в широких масштабах и в условиях децентрализации, в том числе при наличии ограниченных ресурсов. Цель подхода с позиций общественного здравоохранения – достичь баланса между соблюдением оптимальных, проверенных стандартов помощи и объема вмешательств, практически реализуемых в больших масштабах в условиях ограниченных ресурсов с учетом необходимости обеспечения социальной справедливости в отношении здоровья, гендерного равенства, вовлечения местных сообществ и использования ресурсов государственного и частного сектора в реализации ответных действий.

### 2.3. Пять принципов ВОЗ

Пять принципов ВОЗ (5 C) – это принципы, которые применимы к любым моделям тестирования на гепатиты во всех обстоятельствах: согласие (Consent), конфиденциальность (Confidentiality), консультирование (Counselling), достоверные результаты тестирования (Correct test results) и привязка к службам профилактики, лечения и оказания помощи (Connection) [11]. Это означает, что диагностическое тестирование на гепатиты всегда должно быть добровольным, и давая свое согласие, человек должен располагать соответствующей дотестовой информацией. Тестирование должно быть привязано к службам профилактики, лечения, помощи и поддержки в целях обеспечения максимальной пользы на индивидуальном уровне и в масштабах общественного здоровья. Обязательное или принудительное тестирование на гепатиты никогда не может быть оправдано, вне зависимости от того, исходит ли принуждение от медицинских работников, от работодателя, государственных органов (таких как органы иммиграции), либо от партнера или члена семьи. Во всех пунктах тестирования следует обеспечивать конфиденциальность в отношении клиентов.

### 2.4. Точность тестирования

Пациенты имеют право на достоверное и высококачественное тестирование, которое позволяет гарантировать, что лечение назначают всем тем, кому оно требуется, и его не проводят тем, у кого результаты тестирования отрицательные или кому лечение не показано. Основа для точного тестирования включает следующие принципы: (i) предоставление надежных, высококачественных, официально сертифицированных тест-наборов; (ii) наличие квалифицированного, обученного, компетентного и получающего необходимую поддержку персонала, проводящего тестирование; (iii) условия тестирования с гарантированным качеством, в которых обеспечиваются контроль качества, надлежащее использование

и эксплуатация оборудования, точное ведение документации (стандартные операционные процедуры или СОПы) и действующие схемы внешней оценки качества (ВОК).

Некоторые страны при организации тестирования на хроническую инфекцию, вызванную вирусами гепатитов В и С, сталкиваются со значительными трудностями вследствие дефицита ресурсов и возможностей систем здравоохранения. Каждая страна должна планировать собственный подход к реализации высококачественных услуг тестирования на гепатит. Такие услуги должны планироваться в зависимости от местного контекста, включая эпидемиологические характеристики гепатитов В и С в стране, наличие адекватно подготовленных работников и надлежащего лабораторного потенциала с действующими системами управления качеством. Среди других необходимых условий следует отметить наличие эффективных систем снабжения для лабораторных материалов, поступление финансовых ресурсов, организацию и потенциал системы здравоохранения, предусмотренный уровень затратоэффективности различных вмешательств, а также справедливый процесс расширения охвата услугами.

## 3. МЕТОДОЛОГИЯ И ПРОЦЕСС РАЗРАБОТКИ РУКОВОДСТВА

### 3.1. Процесс разработки руководства ВОЗ

Настоящее руководство было разработано в соответствии с рекомендациями по составлению стандартных руководств, представленными в публикации WHO Handbook for guidelines development (Справочник ВОЗ по составлению руководств), с использованием Системы GRADE (34–37) (табл. 3.1, 3.2 и вставка 3.1). Была сформирована Группа по разработке руководства с представительством различных географических регионов и широкого круга заинтересованных сторон, включая научных работников, клиницистов и руководителей программ, групп влияния и членов организаций, представляющих интересы людей, живущих с хроническим гепатитом. На начальной стадии был проведен процесс определения сферы охвата и планирования для формулирования вопросов, наиболее актуальных для СНСД и применительно к исходам, значимым для пациентов (см. веб-приложение 4, где приведены все вопросы PICO).

### 3.2. Систематические обзоры и работа по сбору дополнительных исходных сведений

- **Составление систематических обзоров по вопросам диагностической эффективности различных методик.** Для решения научных вопросов рассматриваемой тематики и определения значимых для пациентов исходов силами внешних экспертов были выполнены систематические обзоры и метаанализы оригинальных научных данных. Применительно к оценке методов диагностики и стратегий тестирования на ВГВ и ВГС фактические данные в отношении исходов, значимых для пациентов, были весьма скудными либо отсутствовали. Группа по разработке руководства рассматривала такие аспекты, как диагностическая точность (чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата) и в некоторых случаях аналитическая чувствительность (предел обнаружения) в качестве косвенных индикаторов исходов, значимых для пациента, с расчетом на надлежащую привязку и доступ к получению помощи. В вопросах PICO учитывались те же самые показатели. Стратегии поиска и обобщение доказательств представлены в веб-приложении 5. Подробные определения диагностических и аналитических параметров эффективности теста приведены в глоссарии.

Как часть процесса составления руководства, по поручению ВОЗ были выполнены дополнительные исследования, направленные на сбор данных в поддержку рекомендаций. Эти направления работы описаны ниже.

- **Анализ опубликованных систематических обзоров по вопросам глобальной и региональной серологической распространенности HBsAg и антител к ВГС среди общего населения, а также конкретных группах, подверженных высокому риску** (табл. 4.1).

- **Обзор публикаций по вопросам экономической эффективности различных подходов к тестированию на вирусные гепатиты в различных условиях.** Доказательная база по различным подходам к тестированию остается весьма ограниченной, особенно в отношении влияния на исходы, значимые для пациентов, и применительно к СНСД; имеющаяся аргументация опирается главным образом на данные наблюдений и моделирования. Ограниченное число исследований экономической эффективности и гетерогенность обследованных групп населения, подходов к тестированию и оцениваемых результатов создавали препятствия для составления формального систематического обзора и метаанализа данных. Поэтому был предпринят описательный обзор, который включил анализ следующих вопросов: (i) целевое тестирование групп с наивысшим риском; (ii) рутинное тестирование конкретных возрастных когорт, которые было легко определить и где имела высокая распространенность ВГС-инфекции; (iii) рутинное тестирование всего населения в различных условиях.

- **Прогностическое моделирование** стратегий тестирования (например, одно- или двухэтапного серологического тестирования). Опубликовано крайне незначительное число исследований, в которых проведено прямое сравнение различных стратегий тестирования на предмет диагностической точности и поэтому был выполнен анализ на базе прогностического моделирования в целях оценки точности стратегий тестирования по ряду характеристик эффективности тест-систем (чувствительность и специфичность). За основу были взяты систематические обзоры, а также гипотетический разброс значений распространенности заболевания среди населения (10%, 2%, 0,4%), отражающих условия высокой, средней и низкой распространенности или определенные группы населения (см. веб-приложение 6).

- **Опрос о ценностях и предпочтениях, проведенный среди медицинского персонала и работников, проводящих тестирование, в отношении различных стратегий и подходов к тестированию.** В сентябре 2015 г. был предпринят онлайн-опрос, состоящий из четырех частей, который охватывал вопросы текущей и предпочтительной будущей практики тестирования на ВГВ и ВГС, включая тест на излеченность ВГС-инфекции.

Среди респондентов были клиницисты, представители организаций пациентов и гражданского общества, руководители программ, разработчики политики и сотрудники фармацевтической индустрии.

- В период с июня по сентябрь 2015 г. был выполнен **опрос по проблемам практической осуществимости** на базе опыта реализации программ и сообщений о препятствиях/проблемах к выполнению тестирования на ВГВ и/или ВГС на основе 22 интервью в 13 СНСД. Полуструктурированный вопросник, состоящий из 33 вопросов, охватывал программную информацию (кому проводилось тестирование и где, какие использовались тест-системы/алгоритмы, консультирование и обучение, финансирование и стоимость тестирования); протокол оказания помощи и лечения при гепатите; имеющиеся мнения о препятствиях/проблемах и решениях, а также предоставление соответствующих эпидемиологических данных.
- **Примеры из практики применения различных моделей тестирования на гепатиты в различных условиях и среди различных групп населения** были также отобраны в рамках конкурса на инновационные аспекты тестирования на гепатиты, с целью проиллюстрировать эффективные и приемлемые пути предоставления услуг тестирования на базе медицинских учреждений и в сообществе, особенно среди групп населения, подверженных наибольшему риску.

### 3.3. Ранжированная оценка качества доказательств и силы рекомендаций

Качество доказательств было оценено, и их рейтинг был снижен или повышен с использованием критериев GRADE, модифицированных для диагностических тестов и стратегий тестирования [38, 39]. Резюме качества доказательств в отношении каждого исхода вносились в компьютерное приложение по составлению профилей GRADE (GRADE pro 3.6). Качество доказательств определяли как «высокое», «среднее», «низкое» и «очень низкое» (вставка 3.1 и табл. 3.1.).

**Отдельные проблемы были связаны с ранжированием качества доказательств, полученных в исследованиях диагностической точности и стратегий.**

***Диагностическая точность теста.*** Фактические данные в отношении влияния диагностических методов и стратегий ВГВ- и ВГС-тестирования на результаты, значимые для пациентов, были весьма ограниченными или отсутствовали. Группа по разработке руководства рассматривала такие аспекты, как диагностическая точность (чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного

результата) и в некоторых случаях аналитическая чувствительность (предел обнаружения) в качестве косвенных индикаторов исходов, значимых для пациента, с расчетом на надлежащую привязку и доступ к получению помощи. В вопросах PICO учитывались те же самые показатели.

Несмотря на то что обсервационные исследования вмешательств начинались на уровне низкого качества в GRADE, сквозные и когортные исследования диагностической точности могут давать надежные фактические данные (38), и поэтому изначально их оценивали как имеющие высокое качество. Факторы понижения уровня качества доказательств включали (i) риск возникновения систематических ошибок (определенный с помощью инструмента QUADAS-2, разработанного для оценки диагностической точности) (40); (ii) несогласованность или разнородность результатов; (iii) косвенность доказательств (получение результатов для популяции, отличающейся от намеченной для исследования); (iv) неточность данных. Вместе с тем оценка непоследовательности в исследованиях диагностической точности представляет собой проблему, поскольку методы измерения статистической неоднородности не развиты и часто отмечается противоречивость данных, поэтому мы не понижали уровень качества в связи с косвенным характером доказательств.

**Стратегии тестирования.** Клинических исследований по сравнительной оценке различных стратегий и подходов к тестированию в целом не проводилось. Поэтому Группа по разработке рекомендаций приняла альтернативное решение – использовать для расчетной оценки диагностической эффективности различных стратегий тестирования методику прогностического моделирования. Этот тип доказательств формально не ранжировался, однако был оценен как имеющий низкое качество, поскольку является весьма косвенным.

### **ВСТАВКА 3.1. Стандартный подход к ранжированной оценке качества научных доказательств и силы рекомендаций с использованием системы GRADE**

В системе GRADE проводится раздельная оценка качества доказательств и силы рекомендаций.

**Качество доказательств** определяется как степень уверенности в том, что представленные оценки эффекта являются достаточными для обоснования конкретной рекомендации. По классификации GRADE качество доказательств может быть высоким, средним, низким и очень низким [35, 37, 41–45]. Результаты практических вмешательств и рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) изначально оцениваются как доказательства высокого качества, однако могут быть переведены в более низкую категорию по ряду причин, включая риск систематической ошибки, непоследовательность результатов различных исследований, косвенный характер доказательств, неточности и систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования. Результаты обсервационных исследований изначально оцениваются как доказательства низкого качества, однако они могут быть переведены в более высокую категорию, если эффективность лечения очень высока, если множественные исследования дают одинаковые результаты, если данные указывают на зависимость реакции от дозы или если все возможные систематические ошибки будут приводить к занижению оценки воздействия [41]. Чем выше качество доказательств, тем больше вероятность того, что рекомендация будет классифицирована как сильная.

**Сила рекомендации** отражает степень уверенности Группы по разработке руководства в том, что желаемый эффект применения этой рекомендации будет перевешивать возможные нежелательные последствия. Согласно классификации GRADE рекомендации разделяются на две категории: «сильные» и «условные» [37]. На силу рекомендации влияют следующие факторы: качество доказательств, соотношение пользы и вреда, ценности и предпочтения, ресурсоемкость и практическая осуществимость соответствующего вмешательства (табл. 3.2).

В случае **сильной рекомендации** Группа по разработке руководства уверена в том, что желаемый эффект реализации этой рекомендации перевешивает нежелательные последствия.

В случае **условной рекомендации** Группа по разработке руководства полагает, что желаемый эффект реализации этой рекомендации, вероятно, перевешивает нежелательные последствия, однако Группа не уверена в точности такого заключения. В результате, хотя в большинстве ситуаций условная рекомендация будет внедрена в практику, во многих случаях это произойдет только в определенных условиях или рекомендация будет отвергнута. Причинами того, что рекомендация носит условный характер, могут быть следующие: отсутствие доказательств высокого качества, неточность оценок исходов; непостоянство ценностей и предпочтений отдельных лиц в отношении конечных результатов мер вмешательства, незначительные преимущества по сравнению с недостатками, а также тот факт, что положительный эффект может не оправдывать объем затрат (в том числе затрат на выполнение рекомендации).

ТАБЛИЦА 3.1. Категории качества доказательств по системе GRADE

Уровень доказательств	Обоснование
<b>Высокий</b>	Вероятность того, что дальнейшие исследования изменят нашу уверенность в оценке эффекта, крайне невелика.
<b>Средний</b>	Дальнейшие исследования могут существенно повлиять на нашу уверенность в оценке эффекта.
<b>Низкий</b>	Вероятность того, что дальнейшие исследования могут изменить оценку эффекта, очень высока.
<b>Очень низкий</b>	Любая оценка эффекта носит весьма неопределенный характер.

ТАБЛИЦА 3.2. Основные факторы, рассматриваемые при определении силы рекомендаций

Фактор	Обоснование
<b>Польза и риски/ вред</b>	Желательные эффекты (пользу) следует оценивать в соотношении с нежелательными эффектами (рисками/вредом). Чем в большей степени польза перевешивает риски, тем выше вероятность того, что рекомендация будет обозначена как сильная.
<b>Ценности и предпочтения (приемлемость)</b>	Если существует вероятность широкого принятия или высокой оценки рекомендации, она, по-видимому, будет обозначена как сильная. Когда имеются веские основания полагать, что рекомендуемый порядок действий вряд ли будет принят, то выше вероятность того, что рекомендация будет носить условный характер.
<b>Затраты и финансовые последствия (расходование ресурсов)</b>	Более низкий уровень затрат (денежные средства, инфраструктура, оборудование или людские ресурсы) или более высокая экономическая эффективность повышают вероятность принятия сильной рекомендации.
<b>Практическая осуществимость</b>	Осуществимость вмешательства в условиях, когда можно ожидать максимального эффекта, повышает вероятность принятия сильной рекомендации.

### 3.4. Формулирование рекомендаций

На совещании Группы по разработке руководства, состоявшемся в сентябре 2015 г., были представлены и рассмотрены результаты систематических обзоров и профили доказательств по каждому из вопросов PICO (см. веб-приложения 4–6). Были также рассмотрены результаты опросов по стоимости, ценностям и предпочтениям для различных стратегий тестирования, проведенных по поручению Группы среди медицинских работников и партнеров по реализации проекта, а также итоги глобального опроса по опыту внедрения программ. Затем Группа сформулировала

рекомендации, опираясь на сводный уровень качества доказательств по совокупности исследований, а также с учетом соотношения пользы и вреда, ценностей, предпочтений и аспектов ресурсного обеспечения (табл. 3.2). Рекомендации включали в категорию сильных (когда члены экспертной группы были уверены в том, что польза вмешательства перевешивает риск) или условных (когда члены Группы полагали, что польза вмешательства перевешивает риск, но этот перевес минимален или не может быть точно установлен). Затем рекомендации были приняты в окончательной редакции всеми членами Группы. После этого Группа оценила необходимые требования для практического осуществления рекомендаций, а также определила области и вопросы, нуждающиеся в дополнительном исследовании.

Для рекомендаций, основанных на диагностической точности, Группа по разработке руководства рассмотрела потенциальные компромиссы между диагностической точностью и другими факторами. Несмотря на то что в качестве критического показателя и приемлемого суррогата исходов для пациентов рассматривалась диагностическая точность, можно рекомендовать тесты и стратегии тестирования, характеризующиеся несколько более низкой диагностической точностью при условии меньших расходов, более широкого доступа к тестированию, улучшения привязки к службам оказания помощи или более высокого уровня практической осуществимости.

### **3.5. Декларация интересов и управление конфликтами интересов**

В соответствии с политикой ВОЗ все члены Группы по разработке рекомендаций и рецензенты должны были заполнить и представить форму ВОЗ для декларации интересов (включая членство в консультативных группах, получение поддержки для научных исследований и финансовые инвестиции), а также, при необходимости, резюме научных интересов и мероприятий. Секретариат ВОЗ рассмотрел декларации, представленные каждым членом, и на совещании Группы по разработке руководства в сентябре 2015 г. представил сводные результаты (см. веб-приложение 7). Секретариат ВОЗ заключил, что были получены прозрачные открытые декларации финансовых и академических интересов и что не было конфликтов, которые потребовали бы отстранить кого-либо из членов от активной работы по формулированию рекомендаций во время совещания. В отношении

группы независимых коллегиальных рецензентов Секретариат ВОЗ также дал удовлетворительное заключение: случаев, определяющих необходимость исключения из процесса рецензирования, выявлено не было.

### **3.6. Обновление, распространение и мониторинг внедрения руководства**

Руководство размещено на веб-сайте ВОЗ со ссылками на другие сайты со смежной тематикой и переведено на официальные языки Организации Объединенных Наций. ВОЗ распространяет руководство среди министерств здравоохранения стран, а также среди ключевых международных, региональных и национальных сотрудничающих партнеров (таких как гражданское общество, фонды, доноры).

Степень внедрения руководства будет оцениваться по числу стран, включивших его содержание в национальные планы и руководства по гепатиту. Оценка полезного эффекта использования руководства будет проводиться путем подсчета численности протестированных лиц, которые получили лечение в связи с хроническим гепатитом В или С в соответствии с целевыми ориентирами, предложенными в Глобальной стратегии сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016–2021 гг. (16) (см. веб-приложение 1). Группа по разработке руководства указала на стремительный прогресс в области диагностики и тестирования на гепатиты, в связи с чем прогнозируется необходимость периодического обновления руководства.

## 4. ИСХОДНЫЕ СВЕДЕНИЯ – ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ

Понимание глобальных и региональных характеристик эпидемиологии и бремени гепатитов В и С в отношении основных путей передачи, групп населения, подверженных наибольшему риску, естественного течения инфекции и динамики серологических показателей имеет важнейшее значение при разработке стратегий и показаний к тестированию. Однако во многих СНСД, особенно в Африканском регионе, данные носят ограниченный и недостаточно надежный характер вследствие слабости систем эпиднадзора и неполной регистрации случаев. Специфика развития эпидемии в отдельной стране определяет надлежащую стратегию и подходы к тестированию. В таблице 4.1 на основе систематических обзоров и других исследований дан обзор факторов риска и основных путей передачи ВГВ- и ВГС-инфекции среди наиболее затронутых групп населения, а также данных по серологической распространенности.

**ТАБЛИЦА 4.1.** Обзор групп населения, в наибольшей степени подверженных ВГС- и ВГВ-инфекции, факторов риска, основных путей передачи и уровней серологической распространенности

Ключевые и приоритетные группы населения	Гепатит В	Гепатит С
<p><b>Лица, употребляющие инъекционные наркотики (ЛУИН)</b></p>	<p>Высокий риск парентерального инфицирования, наиболее часто в результате совместного пользования иглами и другим оснащением для инъекций.</p> <p>Распространенность ВГВ-инфекции среди ЛУИН такая же, как и среди общего населения в районах, эндемичных по ВГВ (1, 46, 47).</p>	<p>Глобальная распространенность, по оценкам, составляет 67% среди ЛУИН в 77 странах и более 80% – в 12 странах) (46). Распространенность особенно высока там, где ЛУИН подвергаются уголовному преследованию и где отсутствует доступ к услугам снижения вреда.</p> <p>Неинъекционное, например интраназальное, употребление наркотиков коррелирует с незначительно повышенным риском ВГС-инфекции (48).</p>

Ключевые и приоритетные группы населения	Гепатит В	Гепатит С
<p><b>Люди, находящиеся в местах лишения свободы и в условиях изоляции</b></p>	<p>Высокий риск парентерального инфицирования, наиболее часто в результате совместного пользования бритвенными лезвиями, иглами и другим оснащением для инъекций, особенно при отсутствии безопасного инъекционного оснащения <i>(25, 49)</i>.</p> <p>Потенциал для повышения риска передачи инфекции половым путем в результате небезопасного секса, отсутствия средств предохранения, таких как презервативы, и повышенный риск гомосексуального насилия среди мужчин <i>(50)</i>.</p>	<p>По оценкам, глобальная распространенность колеблется от 23% до 29%; в некоторых регионах, в том числе в Австралии, Северной Америке, Западной Европе, Центральной Азии, Восточной и Юго-Восточной Азии, уровни распространенности достигают 40% <i>(51)</i>.</p>
<p><b>Мобильное население и мигранты</b></p>	<p>Мигранты из средне- и высокоэндемичных районов по ВГВ подвергаются повышенному риску хронического гепатита В (ХГВ) <i>(52–54)</i>.</p> <p>Перемещенные и маргинализованные группы населения могут подвергаться повышенному риску половой передачи ВГВ в связи с уязвимостью в отношении сексуального насилия или принуждения или вследствие небезопасного секса <i>(53, 54)</i>.</p> <p>Некоторые маргинализованные группы мобильного населения могут с большей вероятностью принадлежать к другим группам высокого риска передачи ВГВ и ВГС, таким как ЛУИН и секс-работники <i>(53, 54)</i>.</p>	<p>Мигранты представляют собой разнородную группу, и серологическая распространенность ВГС широко варьируется <i>(52–54)</i>.</p>
<p><b>Коренные народы</b></p>	<p>Некоторые коренные народы могут иметь более высокие показатели распространенности и при этом менее удовлетворительный доступ к вакцинации против гепатита В или с большей вероятностью принадлежат к другим группам высокого риска, таким как ЛУИН <i>(55, 56)</i>.</p>	<p>Некоторые коренные народы могут с большей вероятностью принадлежать к другим группам высокого риска, таким как ЛУИН <i>(55, 56)</i>.</p>

Ключевые и приоритетные группы населения	Гепатит В	Гепатит С
<b>Секс-работники</b>	<p>Секс-работники подвергаются повышенному риску передачи ВГВ в результате контактов с многочисленными партнерами и менее удовлетворительного доступа к средствам предохранения для безопасного секса, таким как презервативы (56).</p> <p>Секс-работники могут с большей вероятностью принадлежать к другим группам высокого риска, таким как ЛУИН и лица, содержащиеся в местах лишения свободы и других закрытых учреждениях (55, 56).</p>	<p>Риск половой передачи ВГС в целом низок. Возможен незначительно повышенный риск передачи среди лиц с многочисленными половыми партнерами.</p>
<b>Трансгендеры</b>	<p>Трансгендеры могут подвергаться повышенному риску вирусного гепатита вследствие использования небезопасного инъекционного оснащения для введения гормонов или путем половой передачи (57).</p>	
<b>Мужчины, практикующие секс с мужчинами (МСМ)</b>	<p>МСМ подвергаются повышенному риску заражения ВГВ половым путем (58).</p>	<p>Риск половой передачи ВГС низок среди ВИЧ-отрицательных МСМ. ВИЧ-инфицированные МСМ подвергаются существенно более высокому риску половой передачи ВГС, особенно те, кто практикует высоко рискованные формы секса, такие как незащищенный анальный секс (59-63).</p> <p>В течение ряда вспышек ВГС-инфекции среди МСМ в Европе, Австралии и США передача была связана с сексуальными контактами, а также с использованием инъекционных и неинъекционных рекреационных наркотиков, масштаб которого был, вероятно, занижен в отчетности (63-65).</p>

Ключевые и приоритетные группы населения	Гепатит В	Гепатит С
<b>Медицинские работники</b>	<p>Самая высокая частота случаев профессионального заражения вирусным гепатитом связана с повреждением кожи иглой при обеспечении сосудистого доступа. Инфицирование может также произойти в результате попадания крови и жидкостей организма на поврежденную кожу и на слизистые оболочки <i>(66)</i>.</p> <p>Повышенный риск профессиональной передачи в СНСД обусловлен многочисленными факторами, в том числе следующими: оказание помощи населению с более высоким уровнем распространенности инфекции, повышенная частота ненужных инъекций в медицинских учреждениях, использование нестерилизованных игл и инструментов, не имеющих механизмов предохранения от уколов, невыполнение стандартных мер предосторожности, недостаточный охват вакцинацией против гепатита В <i>(67)</i>.</p>	<p>Среди неиммунизированных лиц риск ВГВ-инфекции после чрескожного контакта варьируется от менее 6% (если HBeAg отрицательный) до 30% (если HBeAg положительный) <i>(68)</i>.</p> <p>Риск заражения ВГС при чрескожном контакте, по оценкам, составляет 1,8% <i>(68)</i>.</p>
<b>Лица, контактирующие с вирусом при получении медицинской помощи</b>	<p>Высокий риск парентеральной передачи в условиях высокой серологической распространенности ВГВ и ВГС в сочетании с неудовлетворительным соблюдением мер инфекционного контроля (например, при проведении диагностических и лечебных процедур), а также при переливании крови и при других тканевых трансплантациях без предварительного скрининга на вирусные гепатиты <i>(69-79)</i>.</p> <p>Более высокому риску подвергаются лица, многократно контактирующие с потенциально инфицированными материалами, например пациенты с талассемией или гемофилией, которые получают многократные переливания крови, или пациенты на гемодиализе <i>(80-82)</i>.</p>	
<b>Лица, контактирующие с вирусом в ходе других инвазивных процедур</b>	<p>Имеется незначительно повышенный риск передачи ВГВ и ВГС в ходе выполнения других процедур с потенциальной возможностью передачи инфекции через кровь вследствие использования зараженного инструментария, например при косметических процедурах (таких как татуировки и пирсинг), и вмешательств традиционной практики, таких как скарификация и обрезание <i>(80-82)</i>.</p>	
<b>Лица, живущие с ВИЧ и другими инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП)</b>	<p>Лица, заразившиеся ВИЧ или другими ИППП посредством половой передачи, могут подвергаться повышенному риску полового заражения ВГВ-инфекцией <i>(87)</i>.</p> <p>В условиях высокой распространенности ВГВ и ВГС дети, заразившиеся ВИЧ-инфекцией посредством передачи инфекции от матери ребенку (ПИМР), подвергаются повышенному риску ВГВ- и ВГС-инфекции <i>(86)</i>.</p>	<p>Лица, живущие с ВИЧ, подвергаются повышенному риску ВГС-инфекции <i>(88-93)</i>.</p>

Ключевые и приоритетные группы населения	Гепатит В	Гепатит С
<b>Младенцы, рожденные от инфицированных матерей</b>	<p>Передача в перинатальном периоде или в раннем детском возрасте – это основной путь инфицирования во многих частях мира, особенно в эндемичных странах, где на ПИМР приходится 90% случаев ХГВ.</p> <p>Передача ВГВ в раннем возрасте коррелирует с гораздо более высоким риском развития хронической инфекции (90% в перинатальном периоде и до возраста 6 месяцев), по сравнению с инфицированием детей более старшего возраста или взрослых <i>(94, 95)</i>.</p>	<p>Наиболее распространенная причина ВГС-инфекции среди детей раннего возраста – это ПИМР. Риск передачи ВГС в перинатальном периоде составляет 4–8%, а для детей, рожденных от матерей с коинфекцией ВИЧ, – 10%–25% <i>(96–99)</i>.</p>
<b>Дети</b>	<p>Важный путь передачи инфекции – горизонтальный (среди членов домохозяйства, внутри семьи, от ребенка к ребенку). До 50% случаев ХГВ среди детей нельзя отнести за счет передачи вируса от матери.</p>	<p>Судя по имеющимся ограниченным данным, горизонтальная передача не представляется значительным фактором в передаче ВГС среди детей <i>(100)</i>.</p> <p>Высокая распространенность в некоторых условиях, например среди госпитализированных детей с онкологическим заболеванием, с почечной недостаточностью, требующей гемодиализа, и после хирургических вмешательств, вероятно, отражает ятрогенную передачу <i>(101)</i>.</p>
<b>Подростки</b>	<p>Инфекции среди подростков могут также быть связаны с отсутствием своевременной вакцинации против гепатита В и заражением в перинатальном периоде или в раннем детстве.</p> <p>Подростки, ведущие половую жизнь, имеющие многочисленных половых партнеров или партнеров с ХГВ, подвергаются повышенному риску <i>(25)</i>.</p> <p>Уязвимые подростки с большей вероятностью одновременно принадлежат к другим группам высокого риска, таким как, например, ЛУИН и секс-работники <i>(25)</i>.</p>	<p>Риск половой передачи ВГС в целом низок. Однако отмечается незначительное повышение риска среди лиц с многочисленными половыми партнерами <i>(59, 102)</i>.</p>

Ключевые и приоритетные группы населения	Гепатит В	Гепатит С
<p><b>Супружеские пары, половые партнеры и члены домохозяйств</b></p>	<p>Лица, проживающие совместно с больным ХГВ, подвергаются повышенному риску горизонтального инфицирования ВГВ (103).</p>	<p>Риск половой передачи ВГС в целом низок. Однако отмечается повышенный риск для лиц с многочисленными половыми партнерами (59, 102, 104).</p> <p>Объективных доказательств возможности передачи среди членов домохозяйства, не являющихся половыми партнерами, не имеется (100).</p>

ХГВ – хронический гепатит В; НВеАг – е-антиген вируса гепатита В; НВsАг – поверхностный антиген гепатита В; ВГВ – вирус гепатита В; ВГС – вирус гепатита С; ПИМП – передача инфекции от матери ребенку; МСМ – мужчины, практикующие секс с мужчинами; ЛУИН – люди, употребляющие инъекционные наркотики; ИППП – инфекция, передаваемая половым путем

## 4.1. Инфекция, вызванная вирусом гепатита В

### 4.1.1. Эпидемиология инфекции, вызванной вирусом гепатита В

По оценкам, в мировом масштабе у 2 млрд человек имеются признаки перенесенной или текущей инфекции, вызванной ВГВ, и 248 млн являются хроническими носителями поверхностного антигена ВГВ (НВsАг), особенно в СНСД (2). Серологическая распространенность НВsАг в зависимости от возраста варьируется в значительных пределах по географическим регионам с наивысшей распространенностью (>5%) в Африке к югу от Сахары, Восточной Азии, некоторых частях Балканского региона, на островах Тихого океана и в бассейне Амазонки в Южной Америке. Распространенность ниже 2% наблюдается в таких регионах, как Центральная и Северная Америка и Западная Европа (2). В целом на территориях с высоким и промежуточным уровнем эндемичности проживает почти половина мирового населения.

Основными осложнениями ХГВ являются цирроз печени и ГЦК. По оценкам, в мировом масштабе ежегодно умирают от осложнений ХГВ около 686 000 человек (1). В целом ВГВ-инфекция является причиной примерно 45% случаев ГЦК и 30% цирроза печени с гораздо более высокими показателями в СНСД (1, 105). В Азии и большинстве других регионов частота ГЦК и цирроза печени находится на низких уровнях до достижения возраста 35–40 лет, но затем экспоненциально растет (1). Вместе с тем, в некоторых регионах Африки, на Аляске и в Амазонии частота случаев ГЦК также высока среди инфицированных детей и молодых мужчин (106).

**ВИЧ и ВГВ.** По оценочным данным, глобальная распространенность НВsАг среди ВИЧ-инфицированных лиц достигает 7,4% (МКД – 5,0–11,2%), а общее число таких пациентов составляет 2,73 млн человек (МКД 1,8–3,9 млн;

МКД 1,3–4,4 млн) [87]. Наивысшее бремя коинфекции ВИЧ–ВГВ отмечается в странах Африки к югу от Сахары (71% всех случаев, 1,96 млн человек).

#### 4.1.2. Передача инфекции, вызванной вирусом гепатита В

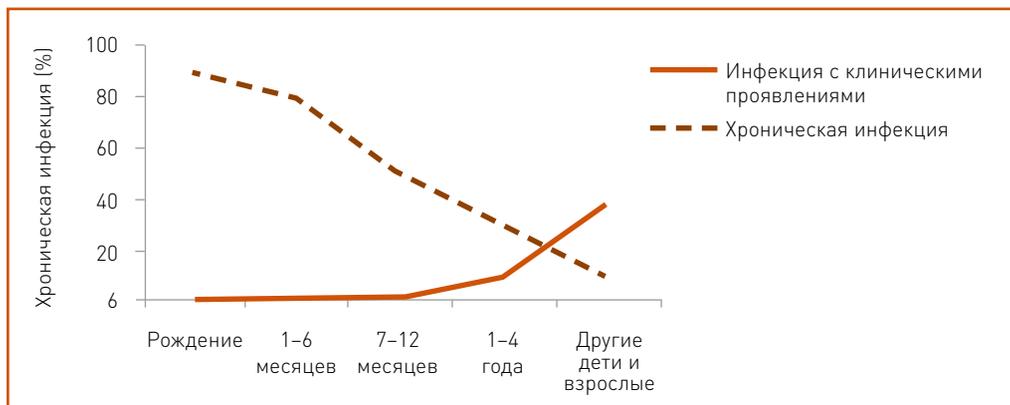
В таблице 4.1 представлен обзор факторов риска и основных путей передачи ВГВ-инфекции среди наиболее подверженных этому заболеванию групп населения. ВГВ распространяется преимущественно путем чрескожного или чресслизистого контакта с инфицированной кровью или биологическими жидкостями, включая слюну, менструальные и влагалищные выделения и сперму. Во многих странах мира основным путем распространения ВГВ является перинатальная передача, которая в некоторых регионах, в частности в Китае и в Юго-Восточной Азии, служит важным фактором поддержания резервуара инфекции [107, 108]. Также большое значение имеет горизонтальная передача, включая бытовую, межсемейную и особенно от одного ребенка к другому [103]. Возможна половая и пероральная передача гепатита В, особенно среди невакцинированных МСМ и гетеросексуальных лиц с множественными половыми партнерами или в результате контакта с секс-работниками. Передача вируса также может происходить в результате случайного внесения небольших количеств крови или биологических жидкостей во время медицинских и стоматологических процедур, при использовании бритв и аналогичных предметов, контаминированных инфицированной кровью, а также при иммунизации с использованием недостаточно простерилизованных шприцев и игл, при применении инъекционных наркотиков, нанесении татуировки, пирсинга и при акупунктуре. Невакцинированные медицинские работники также подвергаются риску случайного заражения гепатитом В при обращении с контаминированными острыми инструментами, жидкостями и тканями организма и с медицинскими отходами.

#### 4.1.3. Естественное течение ВГВ-инфекции

Вирус гепатита В – это оболочечный ДНК-вирус, принадлежащий семейству *Hepadnaviridae* – гепатотропных ДНК-вирусов. Он вызывает как острую, так и хроническую инфекцию, которая может протекать бессимптомно, в легкой форме или в виде тяжелого или молниеносного гепатита. **Острый гепатит В** – это заболевание, проявляющееся острым воспалением печени и гепатоцеллюлярным некрозом с уровнем летальности 0,5–1%, но, как правило, завершающееся спонтанным выздоровлением без лечения [109]. **Хронический гепатит В (ХГВ)** проявляется широким спектром расстройств и определяется по критерию устойчивой ВГВ-инфекции (присутствие обнаруживаемого HBsAg в крови или сыворотке крови в течение свыше 6 месяцев) с наличием или отсутствием активной репликации вируса и с признаками воспалительного поражения клеток печени [109]. Ключевым фактором риска хронической инфекции является возраст. Хроническое течение нередко наблюдается в исходе острой инфекции у новорожденных (90% новорожденных от матерей, положительных на антиген е гепатита В (HBeAg)), а также у детей до 5 лет

(20–60%), но менее часто (<5%) при инфицировании взрослого человека (94, 95) (рис. 4.1). В мировом масштабе большинство лиц с ХГВ были инфицированы при рождении или в раннем детстве.

**РИСУНОК 4.1.** Исходы инфекции, вызываемой вирусом гепатита В, в зависимости от возраста на момент заражения



Источник: Руководство по хроническому гепатиту В: профилактика, помощь и лечение. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2015 (<http://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/hepatitis/publications/2016/guidelines-for-the-prevention,-care-and-treatment-of-persons-with-chronic-hepatitis-b-infection-2015>, по состоянию на 10 июня 2017 г.).

Естественное течение ХГВ носит динамичный и комплексный характер и прогрессирует нелинейным образом через ряд четко очерченных фаз (6, 95). Фазы могут иметь различную длительность, не обязательно следуют в одном и том же порядке и не всегда четко соответствуют критериям и показаниям для противовирусной терапии (47).

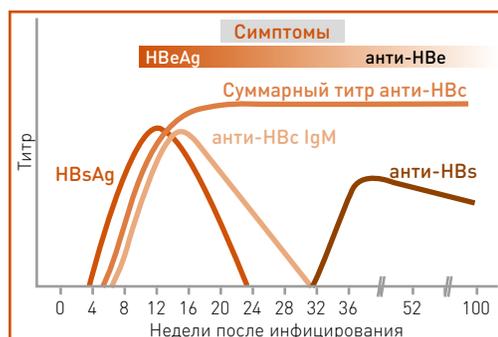
#### 4.1.4. Динамика и интерпретация серологических маркеров ВГВ-инфекции

Для более детальной характеристики ВГВ-инфекции можно использовать ряд ВГВ-маркеров помимо HBsAg, таких как общий уровень анти-HBc и содержание анти-HBc IgM, HBeAg и антитела к е-антигенам и поверхностному антигену вируса гепатита В (анти-HBe и анти-HBs), а также ДНК ВГВ (см. табл. 4.2). При одновременном определении этих маркеров можно составить профиль тестирования для дифференцирования острой и хронической инфекции, установления стадии заболевания и выявления тех пациентов, которым может быть показано лечение, для мониторинга прогрессирования заболевания или ответа на противовирусное лечение, а также определения показаний к первичной или повторной иммунизации против ВГВ.

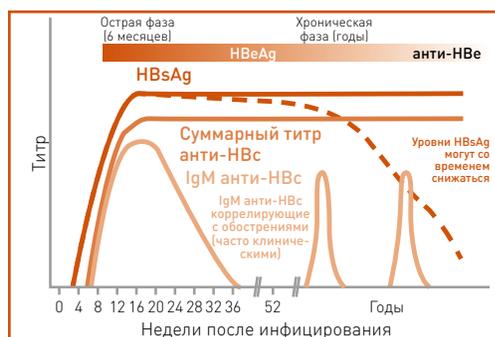
Вслед за HBsAg в крови появляется HBeAg, который служит маркером высоких уровней репликации вируса. При острой ВГВ-инфекции, которая разрешается самостоятельно, происходит относительно ранняя

сероконверсия HBeAg в анти-HBe, и при этом исчезают HBsAg и HBeAg. Однако при хронической ВГВ-инфекции сероконверсия в анти-HBe может откладываться на многие годы. При этом в крови либо устойчиво содержится HBeAg, либо не выявляются ни анти-HBe, ни HBeAg при возможности обнаружения HBsAg. Относительно рано в течение инфекции могут появляться антитела к сердцевинному антигену гепатита В (анти-HBc), нередко в течение недели или двух после появления HBsAg, что в типичных случаях характеризуется активным ответом иммуноглобулина (Ig)M анти-HBc, который стихает примерно 6 месяцами позднее (рис. 4.2 и 4.3).

**РИСУНОК 4.2.** Острая ВГВ-инфекция, завершившаяся выздоровлением



**РИСУНОК 4.3.** Хроническая ВГВ-инфекция



При устойчивом обнаружении HBsAg в течение свыше 6 месяцев ставится диагноз ХГВ. Ранее перенесенная ВГВ-инфекция характеризуется наличием антител (анти-HBs и анти-HBc). Иммуитет к ВГВ-инфекции после вакцинации характеризуется присутствием только анти-HBs.

Следует также выяснять, находится ли пациент в HBeAg-положительной или в HBeAg-негативной фазе инфекции, хотя в обоих случаях требуется мониторинг на протяжении всей жизни, поскольку ситуация может меняться со временем. У лиц с ХГВ положительный результат тестирования на HBeAg свидетельствует о высоком уровне репликации ВГС и высокой степени контагиозности. Спонтанное улучшение может возникать после HBeAg-положительной сероконверсии (анти-HBe) со снижением репликации ВГВ и нормализацией уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ). Это свидетельствует о хорошем прогнозе, и лечения в таких случаях не требуется.

Для решения вопросов, связанных с ведением пациентов, положительных на HBsAg, необходимо дальнейшее обследование, для того чтобы выяснить необходимость лечения [6]. Речь обычно идет о тестировании на дополнительные серологические маркеры ВГВ-инфекции (HBeAg), измерении уровней аминотрансферазы для определения интенсивности воспаления печеночной ткани, количественной оценке уровней ДНК ВГВ

и стадии фиброза печени с применением неинвазивных тестов, таких как транзиентная эластография или тесты на основе сывороточных биомаркеров, таких как индекс отношения уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) к числу тромбоцитов (APRI) и фиброз-4 (FIB-4).

**ТАБЛИЦА 4.2.** Краткое описание маркеров ВГВ-инфекции

Маркер	Характеристики
<b>HBsAg</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Первый серологический маркер, который появляется при ВГВ-инфекции (рис. 4.2 и 4.3)</li> <li>Период окна от момента инфицирования ВГВ до выявления HBsAg составляет примерно 38 дней, однако конкретная длительность зависит от аналитической чувствительности применяемой тест-системы, иммунологического статуса пациента и индивидуальной кинетики вируса</li> <li>Может наблюдаться скрытая ВГВ-инфекция<sup>а</sup>, когда HBsAg не определяется, однако вне периода окна обнаруживается ДНК ВГВ</li> <li>Количественная оценка HBsAg<sup>б</sup> – это потенциальный альтернативный маркер виремии, который можно использовать для мониторинга ответа на противовирусную терапию</li> </ul>
<b>анти-HBc IgM<sup>с</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отмечаются высокие уровни во время острой инфекции, могут обнаруживаться в течение вплоть до 6 месяцев</li> <li>Используется в целях дифференциального диагноза между острой и хронической ВГВ-инфекцией, однако повторное появление во время «пиков» печеночных проб в течении хронической ВГВ-инфекции делает его ненадежным индикатором недавней первичной ВГВ-инфекции (рис. 4.3)</li> </ul>
<b>Анти-HBc (общий титр)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Появляется примерно через 3 месяца после инфицирования и служит наиболее постоянным маркером инфекции</li> <li>Наряду с анти-HBc указывает на разрешившуюся инфекцию</li> <li>Присутствие анти-HBc (с наличием или отсутствием анти-HBs) также указывает на возможность реактивации процесса в условиях иммуносупрессии</li> </ul>
<b>HBeAg</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Признак активной репликации вируса в печени</li> <li>Коррелирует с высокими уровнями ВГВ-виремии и поэтому является маркером «высокой контагиозности»</li> <li>Коррелирует с прогрессирующим течением болезни печени</li> </ul>
<b>Anti-HBe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отражает реакцию организма на HBeAg и обычно указывает на снижение содержания ДНК ВГВ и, следовательно, контагиозности</li> <li>Присутствует в фазах иммунного контроля и ускользания от иммунного ответа</li> <li>Может сосуществовать с HBeAg в течение периода сероконверсии от е-антигена к е-антителам в конце фазы иммунной толерантности</li> </ul>
<b>Анти-HBs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Нейтрализующие антитела, представляющие собой защиту от инфекции</li> <li>Обнаруживаются после спонтанного исчезновения HBsAg (наряду с анти-HBc IgG)</li> <li>Образуются при иммунизации и используются для мониторинга иммунного ответа на вакцинацию (анти-HBc отсутствуют)</li> <li>Могут сосуществовать с HBsAg, поэтому их наличие не свидетельствует об отсутствии текущей инфекции</li> </ul>

Маркер	Характеристики
ДНК ВГВ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Используется в качестве более непосредственного и точного признака активной вирусной репликации ВГВ, которая коррелирует с прогрессированием заболевания</li> <li>Содержание ДНК ВГВ в сыворотке крови измеряется в международных единицах (МЕ)/мл<sup>d</sup> в качестве признанного международного стандарта или в копиях/мл при использовании технологий тестирования на нуклеиновые кислоты (NAT)</li> <li>Применяется для дифференцирования между активным и неактивным HBeAg-отрицательным процессом и для оценки необходимости противовирусной терапии, в сочетании с определением уровня АЛТ и степени фиброза печени</li> <li>Также используется для мониторинга ответа на терапию (рост может свидетельствовать о неудовлетворительном соблюдении режима лечения или о появлении резистентных вариантов) и в качестве маркера контагиозности</li> <li>Может обнаруживаться на ранних стадиях развития инфекции до появления HBsAg и поэтому может с пользой применяться для ранней диагностики у лиц, подвергающихся высокому риску; эффективность однако зависит от чувствительности тест-системы</li> <li>Также обнаруживается на низких уровнях в отсутствие HBsAg при скрытой инфекции</li> </ul>

Анти-НВс – антитела к сердцевинному антигену вируса гепатита В; анти-НВс – антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В; HBeAg – антиген е вируса гепатита В; HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В; Ig – иммуноглобулин.

а Латентная (скрытая) ВГВ-инфекция – HBsAg не обнаруживается, в то время как ДНК ВГВ может выявляться у лиц, не находящихся в периоде окна. Чаще всего анти-НВс также обнаруживается. В литературе имеются указания на возможность передачи скрытой ВГВ-инфекции, однако влияние этого феномена на заболеваемость и/или смертность менее детально описано.

б Поскольку большинство противовирусных препаратов, используемых для лечения ХГВ, блокируют механизмы репликации ДНК (путем ингибирования обратной транскриптазы), не влияя на пути транскрипции и трансляции HBsAg, противовирусные препараты в минимальной степени воздействуют на уровни HBsAg.

с Потенциальным последствием неправильной интерпретации положительного теста на IgM анти-НВс является то, что пациент с хронической ВГВ-инфекцией, у которого наблюдается обострение болезни печени, не получает своевременного противовирусного лечения, и хотя таких пациентов повторно обследуют через несколько месяцев для подтверждения изначального диагноза острой ВГВ-инфекции, значительная доля таких пациентов может выпадать из последующего наблюдения.

d 1 МЕ/мл = 5,3 копий/мл; 2000 МЕ/мл = 10 000 копий/мл; 20 000 МЕ/мл = 100 000 копий/мл; 200 000 МЕ/мл = 1 000 000 копий/мл

#### 4.1.5. Профилактика инфекции, вызванной вирусом гепатита В, посредством вакцинации

Вакцинация младенцев и в особенности введение вакцины против гепатита В в течение 24 часов после рождения позволяет с 90–95%-ной эффективностью предотвратить заражение ВГВ, а также снизить вероятность передачи ВГВ, если за первоначальной прививкой последует введение по крайней мере еще двух доз. ВОЗ рекомендует всеобщую вакцинацию против гепатита В для всех младенцев с введением первой дозы как можно раньше после рождения [24]. В тех регионах мира, где были внедрены программы всеобщей вакцинации младенцев, достигнуто значительное сокращение заболеваемости и распространенности ХГВ среди детей раннего возраста [110, 111]. Целевые группы для наверстывающей вакцинации, также как и для применения других профилактических стратегий, включают подростков, членов домохозяйства и сексуальных партнеров

лиц с положительными результатами тестирования на HBsAg, а также людей, подверженных риску ВГВ-инфекции, таких как ЛУИН, МСМ и лица, имеющие многочисленных сексуальных партнеров.

#### 4.1.6. Лечение инфекции, вызванной вирусом гепатита В

ВОЗ рекомендует использовать противовирусные препараты (тенофовир и энтекавир), которые активно воздействуют на ВГВ-инфекцию, эффективно подавляя репликацию ВГВ, предотвращая прогрессирование с развитием цирроза печени и сокращая риск смертности от ГЦК и других причин, связанных с поражением печени [6, 112, 113]. Однако у большинства пациентов применение этих препаратов не обеспечивает полного излечения (то есть в организме пациента продолжается репликация вируса), что обуславливает необходимость продолжения терапии потенциально в течение всей жизни.

## 4.2. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С

### 4.2.1. Эпидемиология инфекции, вызванной вирусом гепатита С

Недавний анализ глобальной распространенности ВГС показывает, что, возможно, истинное число лиц, инфицированных ВГС, меньше, чем ранее прогнозировалось. По данным другого недавнего систематического обзора, 110 млн человек ранее перенесли ВГС-инфекцию (дают положительный результат при тестировании на антитела к ВГС) и у 80 млн выявляется хроническая вирусемическая стадия инфекции [3]. По оценкам, высокая распространенность среди общего населения (>3,5%) характерна для таких регионов, как Центральная и Восточная Азия и Северная Африка / Ближний Восток; умеренная распространенность (1,5–3,5%) отмечается в Южной и Юго-Восточной Азии, в Африке к югу от Сахары, в Латинской Америке (регион Анд, а также центральный и южный регионы), в странах Карибского бассейна, Океании, Австралии, а также в Центральной, Восточной и Западной Европе; регионы низкой распространенности (<1,5%) включают Азиатско-Тихоокеанский регион, Латинскую и Северную Америку [3]. По обновленным оценкам, в Африке распространенность ВГС составляет 2,98%. При этом для Западной Африки характерны более высокие цифры, а для Юго-Восточной Африки – более низкие [114].

Несмотря на общее снижение заболеваемости, велико число лиц, которые были инфицированы 30–60 лет назад и в настоящее время умирают от цирроза печени, обусловленного ВГС, и от рака печени, поскольку эти осложнения нередко развиваются в течение десятилетий. По расчетным данным Исследования глобального бремени болезней, число случаев смерти от гепатита С выросло с 333 000 в 1990 г. до 499 000 в 2010 г. и до 704 000 в 2013 г. [1, 5, 115]. На предстоящий ряд десятилетий прогнозируется дальнейший рост числа случаев смерти, если только не произойдет значительное наращивание масштабов лечения [116].

**ВИЧ и ВГС** имеют общие пути передачи, и поэтому лица с ВИЧ-инфекцией, в особенности ЛУИН и МСМ, подвержены повышенному риску ВГС-инфекции [60, 62, 88–93, 117]. По данным недавнего всеобъемлющего систематического обзора, на глобальном уровне 2,3 млн человек страдают от коинфекции этими двумя вирусами, из них 1,2 млн (МКД 0,9–1,4 млн) – ЛУИН [88]. По мере все более широкого распространения антиретровирусной терапии (АРТ), которая сокращает риск оппортунистических инфекций, связанных с ВИЧ, одной из ведущих причин смерти в связи с ВИЧ в некоторых странах с высоким уровнем дохода стали вызванные ВГС поражения печени, обогнав ВИЧ-индикаторные заболевания [118].

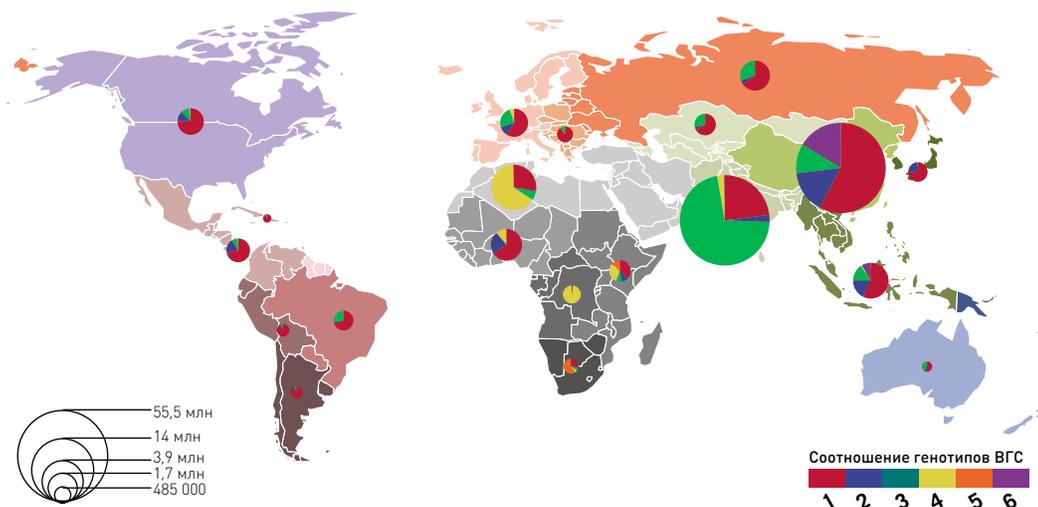
#### 4.2.2. Передача инфекции, вызванной вирусом гепатита С

В таблице 4.1 представлен обзор основных путей передачи ВГС-инфекции и наиболее уязвимых групп населения. Основное значение имеют следующие четыре пути передачи: **в связи с оказанием медицинской помощи, употребление инъекционных наркотиков, передача инфекции от матери ребенку (ПИМР) и половая передача.** В СНСД ВГС-инфекция наиболее часто связана с небезопасной практикой инъекций и инвазивных процедур в медицинских учреждениях, где нет надлежащей практики контроля инфекций при таких вмешательствах как гемодиализ, а также переливание непроверенной или плохо проверенной донорской крови [70, 74, 77, 78, 119]. Лица, которым были перелиты непроверенные компоненты крови до введения скрининга донорской крови на ВГС (в СВД), также подвержены риску, и, по данным докладов ВОЗ, в 39 странах все еще не внедрен рутинный скрининг крови для переливаний на наличие гемотрансмиссивных вирусов [120]. В странах со средним и высоким уровнем дохода преобладающая часть случаев ВГС-инфекции приходится на людей, которые используют нестерильные приспособления для инъекций наркотиков. Глобальная распространенность ВГС среди ЛУИН составляет около 67% [46]. Из примерно 16 млн человек в 148 странах, которые являются активными потребителями инъекционных наркотиков, у 10 млн имеются серологические признаки ВГС-инфекции [46]. Применительно к ВГС существует умеренный риск ПИМР, который выше среди матерей с ВИЧ-коинфекцией (10–20%) [96]. Риск половой передачи ВГС также выше среди ВИЧ-положительных лиц, в частности МСМ [88], и низок среди неинфицированных ВИЧ гетеросексуальных пар [102, 121] и МСМ [122, 123]. Пути передачи ВГС также включают внутриносовое введение наркотиков и прочие виды передачи через кровь, например при оказании медицинской помощи, проведении косметических процедур (таких как татуировка и пирсинг), скарификации и обрезании крайней плоти [84, 85, 124].

В результате существования этих различных путей передачи некоторые группы подвержены более высокому риску ВГС-инфекции (табл. 4.1). Относительная значимость этих групп риска в существенной степени варьирует в зависимости от географического региона и исследованных

контингентов. Лица, подверженные риску ВГС-инфекции, также в большей степени подвержены риску заражения другими трансмиссивными вирусами, включая ВГВ и ВИЧ. В общем плане, эпидемии ВГС в различных регионах мира носят разнородный характер и представляют собой комбинацию трех основных эпидемических компонентов (вставка 4.1). Однако эпидемия соответствует какой-либо одной из этих категорий лишь в незначительном числе стран. В большинстве случаев наблюдается то или иное сочетание всех компонентов.

**РИСУНОК 4.4. Глобальное распределение генотипов ВГС**



*Источник:* Messina J.P, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;77–87.

#### 4.2.3. Естественное течение инфекции, вызванной вирусом гепатита С

ВГС – это мелкий вирус позитивной полярности с оболочкой из РНК и множественными генотипами и субгенотипами, распределение которых в значительной степени варьируется по различным регионам мира (рис. 4.4). Разработка пангенотипических схем применения ПППД будет все в большей степени сокращать потребность в предварительном генотипировании, что поможет расширить доступ к лечению ВГС-инфекции.

Вирус гепатита С может вызывать развитие как острой, так и хронической инфекции. **Острая ВГС-инфекция** определяется наличием определенных маркеров в течение 6 месяцев после контакта и инфицирования и характеризуется появлением РНК ВГС, сердцевинного антигена ВГС (p22 Ag) и впоследствии антител к ВГС, которые в ряде случаев (но не всегда) коррелируют с элиминацией вируса. Антитела к ВГС образуются в период острой инфекции и сохраняются на протяжении всей последующей жизни.

#### Вставка 4.1. Глобальные эпидемические характеристики ВГС-инфекции

**1. Случаи инфекции, связанные с генерализованными контактами с ВГС в прошлом, которые за прошедший период были выявлены и устранены – «эпидемия возрастных когорт».** Эти контакты включали переливание крови и медицинские процедуры, проведенные до открытия ВГС или до разработки методов диагностического скрининга на ВГС. После внедрения в начале 1990-х годов скрининга донорской крови на ВГС частота случаев ВГС-инфекции среди общего населения резко снизилась. Тем не менее сохраняется бремя текущих случаев хронической ВГС-инфекции среди тех, кто был инфицирован до внедрения скрининга донорской крови. Эта эпидемическая картина, при которой наблюдается высокая распространенность ВГС в конкретной группе населения более пожилого возраста, обычно обозначается как «эпидемия возрастных когорт» [125]. Данная картина типична для Северной Америки и Европы, и, по вероятности, является компонентом эпидемии ВГС во многих странах [126]. Кроме того, в некоторых странах повышенный риск обусловлен конкретными ретроспективными обстоятельствами, отражающими медицинскую практику или медико-санитарные кампании прошлых лет. Так, например, в Египте применение шприцев многократного пользования при проведении массовой кампании по лечению шистосомоза привело к заражению ВГС значительной доли населения.

**2. Актуальный риск передачи ВГС, обусловленный поведенческими факторами и практиками в настоящее время**

*a) Инфицирование в связи с высоко рискованным поведением.* В определенных странах передача ВГС происходит преимущественно в группах высокого риска, нередко по общим путям. Распространенность ВГС почти повсеместно высока среди ЛУИН (от 30% до 75%) [46] и во многих СВД ЛУИН являются источником продолжающейся передачи ВГС. Также повышенная распространенность характерна для секс-работников и заключенных (по всей вероятности, за счет употребления наркотиков и, возможно, половой передачи) [127, 128], а также для МСМ, особенно ВИЧ-инфицированных [129].

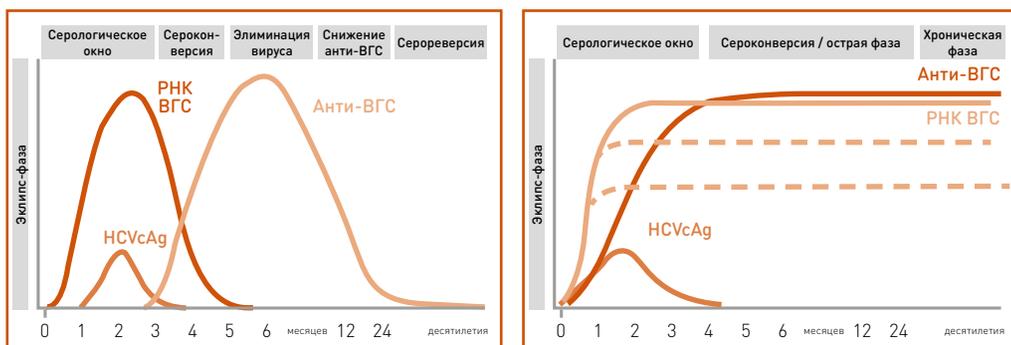
*b) Текущие случаи инфекции и генерализованная эпидемия среди населения, обусловленные неудовлетворительными мерами инфекционного контроля и обеспечения безопасности инъекций* в условиях оказания медицинской помощи. Такая картина относится к широко распространенным, часто ятрогенным, контактам с вирусом, что приводит к высокой распространенности (8–10%) во всех возрастных группах. Примером генерализованных контактов является распространенная практика применения многоразовых шприцев и игл для подкожных инъекций без их адекватной стерилизации после каждого использования.

Основное отличие картины «возрастной когорты» и генерализованной картины инфекции – это длительность периода существования генерализованных контактов и были ли они устранены или сокращены.

Острая ВГС-инфекция обычно протекает бессимптомно и крайне редко приводит к развитию жизнеугрожающих состояний. В среднем у 15–45% инфицированных лиц в отсутствие лечения в течение 6 месяцев после заражения наблюдается спонтанное разрешение острой инфекции с исчезновением вируса из организма, однако этот процент варьируется в зависимости от региона и группы населения [130]. Антитела к ВГС образуются в период острой инфекции и сохраняются на протяжении всей последующей жизни. Почти все остающиеся 55–85% лиц рассматриваются как пациенты с **хронической ВГС-инфекцией**. При отсутствии лечения хроническая ВГС-инфекция может вызвать развитие цирроза печени, печеночной недостаточности и ГЦК. У лиц с хронической ВГС-инфекцией риск развития цирроза печени в течение последующих 20 лет составляет

15–30% (131–133). Риск развития ГЦК у пациентов с циррозом составляет примерно 2–4% в год (рис. 4.5) (134). Разрешение инфекции, спонтанное или в результате противовирусного лечения, не гарантирует длительной защиты от повторного заражения.

**РИСУНОК 4.5.** Приблизительная динамика вирусологических и иммунологических маркеров ВГС-инфекции при (А) саморазрешающейся ВГС-инфекции и (В) хронической ВГС-инфекции



Диагностика ВГС-инфекции в настоящее время предполагает первоначальный скрининг на наличие ранее перенесенной или текущей ВГС-инфекции с помощью серологического теста с последующей постановкой NAT на РНК ВГС (качественной или количественной) для подтверждения наличия вирусемической стадии ВГС и, следовательно, хронической ВГС-инфекции.

#### 4.2.4. Динамика серологических маркеров ВГС-инфекции

Точная динамика вирусологических и иммунологических маркеров ВГС-инфекции недостаточно определена, особенно в течение первых месяцев инфекции вследствие индивидуальных различий в иммунном ответе конкретных пациентов, характеристик инфицирующего вируса и чувствительности применяемых тест-систем. Как показано на рисунке 4.5, после первоначальной эклипс-фазы длительностью 1–2 недели, когда не выявляется никаких вирусологических или серологических маркеров инфекции, естественное течение ВГС-инфекции характеризуется появлением РНК ВГС, затем сердцевинного антигена р22 Ag и отсутствием иммунного ответа с появлением антител в течение последующих 6–10 недель. Было показано, что у определенной доли пациентов в течение этого серологического окна может появляться свободный, то есть не связанный с антителами сердцевинный антиген ВГС (HCVcAg). После развития серологического ответа с продукцией антител, HCVcAg становится связанным с этими антителами, специфичными для ВГС.

**Период окна.** Тесты, разработанные исключительно для выявления антител к ВГС, неминуемо имеют период окна контагиозности в раннем периоде инфекции в течение которого антитела могут не выявляться. Этот

период можно сократить, используя тест-системы, включающие прямое выявление HCVcAg (50–60 дней). Тестирование на РНК ВГС, как правило, не используется для выявления контакта с ВГС, даже несмотря на более короткий период окна (1–2 недели после начала острой инфекции), главным образом по причине высокой стоимости (135). Поступает все больше сообщений о скрытой ВГС-инфекции, то есть когда РНК ВГС выявляется в отсутствие каких-либо серологических маркеров (серонегативный ВГС) (136–138), что может быть связано с наличием иммуносупрессии, например в ВИЧ-инфицированных группах.

#### **4.2.5. Профилактика инфекции, вызванной вирусом гепатита С**

В отсутствие вакцины против гепатита С профилактика ВГС-инфекции зависит от сокращения риска контакта с вирусом. Это сопряжено с трудностями, поскольку имеются различные пути передачи, и риску подвергаются различные группы населения. На глобальном уровне большинство случаев ВГС-инфекции возникает в условиях оказания медицинской помощи при неадекватных процедурах инфекционного контроля. ВОЗ опубликовала руководство с рекомендациями по профилактике ВГС-инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи, и по скринингу препаратов донорской крови (20, 30, 139). Обеспечение всеобщего доступа к безопасному переливанию крови требует внедрения ключевых стратегий для гарантированного безопасного и достаточного по объемам снабжения донорской кровью, включая соблюдение принципа стопроцентного тестирования донорской крови в условиях гарантии качества (139). В совместном руководстве ВОЗ и УНП ООН рекомендуется всесторонний набор вмешательств по сокращению вреда, который включает девять мероприятий специально для ЛУИН, включая предоставление стерильных инъекционных приспособлений (140). Также опубликовано руководство ВОЗ по профилактике передачи вирусных гепатитов В и С среди ЛУИН (28).

#### **4.2.6. Лечение инфекции, вызванной вирусом гепатита С**

Лекарства нового класса, получившие название «противовирусные препараты прямого действия» (ПППД), радикально изменили лечение ВГС-инфекции: они применяются в виде коротких курсов (всего восемь недель), позволяют полностью излечивать свыше 90% случаев и имеют меньше серьезных побочных эффектов по сравнению с предшествующими схемами лечения на основе интерферона. ВОЗ обновила в 2016 г. свое руководство по лечению гепатита С, предоставив рекомендации по применению новых ПППД (см. веб-приложение 3). Все еще остается некоторый разброс в рекомендуемых режимах фармакотерапии при ВГС и длительности курса лечения в зависимости от генотипа. Необходимость определения генотипа вируса до начала лечения исчезнет, когда будут зарегистрированы противовирусные препараты, активные против всех генотипов («пангенотипические» препараты), что ожидается в ближайшее время.

## **5. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ – ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ТЕСТИРОВАНИИ НА ИНФЕКЦИЮ, ВЫЗВАННУЮ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ В И С**

### **5.1. Виды тест-систем для диагностики вирусных гепатитов**

Как правило, в рамках стратегии тестирования на вирусные гепатиты в качестве первой линии диагностики используются серологические тесты, относительно низкая стоимость которых (по сравнению с NAT) позволяет применять их для скрининга с целью выявления всех лиц, которые могут быть инфицированы ВГС или ВГВ. Серологический анализ позволяет обнаружить признаки иммунного ответа организма (антитела к ВГС) или выявить вирусный антиген (HBsAg, HCVcAg). В основе серологического исследования лежит принцип иммунологического анализа. К используемым серологическим тестам относятся быстрые диагностические тесты (БДТ) и лабораторные иммунологические тесты, такие как иммуноферментный анализ (ИФА), иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛА) и иммуноэлектрохемилюминесцентный анализ (ИЭХЛ).

В отличие от серологического анализа методики NAT обычно используются для обнаружения самого вируса и установления, является ли инфекция активной и принесет ли пользу противовирусная терапия. Кроме того, применение этих методик позволяет определить, когда следует прекратить противовирусную терапию (в связи с отсутствием ответа на лечение или резистентности к нему), а также подтвердить излеченность от вируса (ВГС) или его эффективное подавление (ВГВ).

### **5.2. Серологические тест-системы**

#### **5.2.1. Быстрые диагностические тесты**

Быстрые диагностические тесты (БДТ) – это одноразовые тест-системы для однократного использования, выпускаемые в удобной для применения форме, для выполнения которых обычно не требуется дополнительных реагентов, кроме тех, которые входят в комплект тест-набора. Результаты теста оцениваются визуально, при этом простой качественный результат можно получить менее чем за 30 мин. В связи с простотой, низкой стоимостью и быстротой выполнения тестов, а также отсутствием необходимости

во взятии проб крови из вены такие тесты могут проводить как медицинские работники, так и обученные работники без специального образования. Таким образом, использование БДТ гарантированного качества особенно полезно в условиях, когда традиционные лабораторные службы тестирования отсутствуют или недоступны. Кроме того, эти тесты можно использовать в рамках аутрич-программ при работе со специальными группами населения (например, при оказании медицинских услуг в местах лишения свободы, а также предоставлении услуг профилактики и лечения лицам, употребляющим наркотики).

Для проведения большинства БДТ достаточно получить образец цельной капиллярной крови из пальца с помощью укола скарификатором, однако многие тесты используются с образцами цельной венозной крови, сыворотки или плазмы. Ряд тестов прошли валидацию для применения с образцами ротовой жидкости. Крайне важно всегда следовать инструкциям изготовителя в отношении конкретных рекомендаций по получению биологических образцов. Как правило, быстрые тесты не подходят для тестирования большого количества образцов крови. Трактовка результатов теста зависит от субъективной оценки, при этом отсутствует возможность вести постоянную регистрацию полученных результатов тестирования.

### **5.2.2. Лабораторные иммунологические анализы**

Большинство лабораторных серологических иммуноанализов (ИФА, ИХЛА и ИЭХЛ) позволяют выявлять антитела, антигены или их комбинацию и различаются только по принципу обнаружения образовавшихся иммунных комплексов. Пороговое значение, обычно устанавливаемое производителем тест-системы, позволяет определить, при каком результате тест можно считать реактивным (положительным), поэтому результаты ИФА обычно представляют в виде отношения полученной оптической плотности к пороговому значению (ОП/ПЗ), или к критической оптической плотности, тест-системы. Такие типы анализов предпочтительны при необходимости исследовать большое количество образцов (свыше 40 в день) и являются наиболее экономически эффективными в этих условиях. Они предназначены для проведения тестирования главным образом на базе лабораторий или медицинских учреждений, а не на уровне сообщества, так как в специализированных учреждениях постоянно имеются в наличии квалифицированный персонал и необходимая инфраструктура (электроснабжение, холодильные камеры и помещения с климатическим контролем), а для проведения таких анализов обычно требуется хранить диагностические наборы в условиях холодной цепи и использовать прецизионные пипетки. Эти тесты в типичных случаях используются только с образцами сыворотки или плазмы, что требует взятия крови из вены.

Они могут быть выполнены вручную или с использованием автоматических анализаторов общего или специального назначения. Использование простых иммуноанализаторов позволяет автоматизировать целый ряд процессов, в результате чего непосредственно на проведение исследований затрачивается меньше времени, чем при ручном протоколе выполнения ИФА. Таким образом, иммунологические анализы находят свое применение в разных ситуациях: начиная от полностью автоматизированных лабораторий с высокой пропускной способностью, где проводятся скрининговые исследования большого количества проб, и кончая полуавтоматизированными лабораториями среднего размера и небольшими лабораториями, в частности расположенными в отдаленных районах, в которых проводится небольшое количество исследований в ручном режиме.

### 5.2.3. Подтверждающие тесты

**Подтверждение положительного теста на HBsAg – тест на основе реакции нейтрализации**, в котором требуется подтвердить, что выявленная антигенная реактивность образца нейтрализуется при повторном тестировании того же биологического образца на той же тест-системе при включении в лабораторный иммуноанализ этапа нейтрализации с добавлением к образцу специфического реагента, содержащего антитела к HBsAg. Результат считается подтвержденным, если добавление этого нейтрализующего реагента приводит к исчезновению реактивности теста по сравнению с контрольным образцом.

**Подтверждение положительного теста на антитела к ВГС – линейный иммунный анализ или иммуноблоттинг**, которые относятся к серологическим тестам, используемым для подтверждения наличия антител к ВГС, обнаруженных с помощью других методик серологического анализа. Использование подтверждающих тестов должно обеспечивать получение окончательного результата лабораторной диагностики, хотя они более дорогостоящие, чем другие тесты, и их результаты чаще бывают неопределенными. Подобные тесты подтверждают лишь серологический статус обследуемого и не могут использоваться для диагностики активной ВГС-инфекции в вирусемической стадии.

## 5.3. Методики тестирования для выявления нуклеиновых кислот (NAT)

Данные методики позволяют обнаружить нуклеиновую кислоту вируса – ДНК или РНК – посредством распознавания специфичного участка вирусного генома, который затем подвергается амплификации. Благодаря этапу амплификации становится возможным обнаружить в исследуемом образце такие низкие концентрации вируса, которые не всегда определяются

при обычном исследовании. Для проведения лабораторных тестов NAT необходимо наличие специализированного оборудования, соблюдение строгих требований к лабораторным условиям постановки реакций и технике сбора образцов, а также наличие высококвалифицированных сотрудников, способных провести прецизионные измерения и не допустить риска контаминации. Методики NAT различаются по своей способности выявлять все генотипы или подтипы вируса с одинаковой эффективностью. Исключения составляют методики, специально оптимизированные для этих целей. Разработанные в последнее время упрощенные и более надежные тесты NAT предназначены для использования по месту оказания помощи или вблизи него. Их применение позволяет преодолеть недостатки лабораторных тестов NAT, обусловленные логистическими и техническими сложностями проведения исследования.

Помимо методик NAT, ориентированных на выявление отдельных вирусов, появились мультиплексные скрининговые тест-системы NAT, позволяющие одновременно обнаруживать ДНК или РНК сразу нескольких вирусов.

## 5.4. Выбор тест-систем для серологического анализа

В таблице 5.1 представлены преимущества и недостатки БДТ и лабораторных иммуноанализов. Выбор формата аналитической методики зависит от многочисленных факторов, наиболее важными из которых являются операционные характеристики диагностического теста (чувствительность и специфичность), стоимость, удобство в применении, а также характеристики учреждения, где проводится тестирование, такие как возможности для хранения, уровень инфраструктуры и квалификация кадров. Подробная информация об организации лабораторной службы для проведения тестирования на вирусные гепатиты и о выборе конкретных тест-систем, а также об обеспечении качества тестирования представлена в главе 15.

## 5.5. Выбор стратегии одно- или двухэтапного серологического тестирования

Стратегия тестирования определяет последовательность проведения тестов для решения конкретной задачи тестирования (например, выявление инфицированных и неинфицированных лиц) с учетом предполагаемой распространенности HBsAg или антител к ВГС среди обследуемого населения. ВОЗ рекомендует использовать стандартизированные стратегии тестирования для обеспечения максимальной точности результатов исследования на антитела к ВГС или HBsAg при одновременном упрощении процедуры посредством рационализации закупочной деятельности и усовершенствования подготовки персонала [11]. Выбор в пользу одно- или

двухэтапного серологического тестирования зависит от серологической распространенности маркеров инфекции среди обследуемого населения и от диагностической точности (чувствительности и специфичности) используемых тест-систем. В настоящем руководстве стратегия тестирования рассматривается исключительно в контексте серологического тестирования и проведения его в один или два этапа, хотя следует признать, что в других источниках предлагается использовать однократный тест NAT на выявление РНК ВГС или определение сердцевинного антигена вместо двухэтапного процесса серологического тестирования с последующим проведением NAT.

#### Стратегия одноэтапного серологического тестирования

**Стратегия одноэтапного серологического тестирования (рис. 5.1)** предполагает проведение однократного серологического анализа. Если тест реактивный (результат теста положительный), делается заключение о том, что «допускается наличие инфекции (позитивный инфекционный статус)». Если первоначальный тест нереактивный, то говорят об отрицательном результате теста (негативный инфекционный статус). Такая стратегия тестирования позволяет эффективно и с высокой степенью надежности исключить большинство неинфицированных лиц и выявить людей с высокой вероятностью инфицирования, которым необходимо выполнить тест NAT для выявления ДНК ВГВ или РНК ВГС и установить стадию поражения печени с помощью ряда НИТ и клинической оценки. Такая стратегия тестирования особенно подходит для применения в условиях высокой распространенности инфекции в связи с более высокой прогностической ценностью положительного результата (ПЦПР), однако для обеспечения приемлемой прогностической ценности необходимо использовать высокочувствительные и высокоспецифичные тест-системы.

#### Стратегия двухэтапного серологического тестирования

**Стратегия двухэтапного серологического тестирования (рис. 5.2)** отличается тем, что для повышения ПЦПР тестов и для снижения количества необоснованных направлений в специализированные службы более высокого уровня данная стратегия предусматривает последовательное проведение двух различных серологических анализов. Для этого существуют два пути: 1) повторение серологического теста с использованием другой тест-системы с аналогичной чувствительностью или 2) в случае HBsAg – проведение теста на основе реакции нейтрализации со специфическим реагентом, содержащим антитела к HBsAg, на той же тест-системе первой линии после соответствующего разбавления образца.

Если первый тест нереактивный, то говорят об отрицательном результате теста (негативном инфекционном статусе). Если оба теста оказываются

реактивными (положительными), то делается следующее заключение: «Вероятно наличие вирусной инфекции, необходимо дальнейшее диагностическое обследование (предположительно позитивный инфекционный статус)». При отрицательном результате второго теста выносится заключение: «Результат теста неопределенный, требуется дополнительное тестирование». Если чувствительность второго теста ниже, чем первого, существует возможность отсева части истинно положительных результатов при отрицательном результате второго теста.

**Рис. 5.1.** Стратегия одноэтапного серологического тестирования



**Рис. 5.2.** Стратегия двухэтапного серологического тестирования



ТАБЛИЦА 5.1. Преимущества и недостатки различных форматов тест-систем

Тест-система	Преимущества	Недостатки
<b>Лабораторные иммуноанализы (ИФА, ИХЛА, ИЭХЛ)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• В настоящее время характеризуются наилучшей клинической, диагностической и аналитической чувствительностью и специфичностью при выявлении HBsAg</li> <li>• Высокая пропускная способность (&gt;40 тестов в день на одного оператора)</li> <li>• Дополнительное увеличение пропускной способности при использовании автоматических иммуноанализаторов</li> <li>• Объективное автоматическое считывание результатов за исключением реакции линейного иммуноблоттинга или простых тестов</li> <li>• Возможность внутрилабораторного контроля качества диагностической процедуры</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Необходимо наличие лабораторных помещений и оборудования, такого как промывочные устройства для планшетов для ИФА, ридеры, инкубаторы, иммуноанализаторы или анализаторы, работающие по принципу «открытой системы» с произвольным доступом.</li> <li>• Необходим квалифицированный лабораторный персонал</li> <li>• Необходимо холодильное оборудование для хранения реагентов</li> <li>• Для получения образцов необходимо взятие крови из вены</li> <li>• Время получения результатов — около 3 часов, а при проведении ИФА в ручном режиме образцы объединяют для анализа в одном аналитическом цикле</li> </ul>
<b>Быстрые диагностические тесты (БДТ)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Доступны на самом низком уровне системы здравоохранения (в том числе в условиях местного сообщества)</li> <li>• Не требуют наличия специальных лабораторных помещений</li> <li>• Могут выполняться как медицинскими работниками и обученными работниками здравоохранения без специального образования, так и сотрудниками лабораторий</li> <li>• Могут использоваться с образцами, для получения которых не требуется проведения инвазивных процедур (например, венепункции), такими как цельная капиллярная кровь или ротовая жидкость</li> <li>• При проведении тестирования в месте оказания помощи или вблизи от него результаты доступны в день исследования, что позволяет снизить количество лиц, выпавших из системы последующего наблюдения и вследствие этого не получивших результаты своих анализов</li> <li>• Диагностические системы могут храниться при температуре 2–30 °С</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Более низкая клиническая и аналитическая чувствительность и специфичность при выявлении HBsAg</li> <li>• Чувствительность теста ниже при исследовании определенных групп населения, таких как лица с иммуносупрессией, в частности с ВИЧ-положительным статусом</li> <li>• Внутренний контроль качества неэффективен, так как в большинстве БДТ не контролируется добавление образца</li> <li>• Отсутствие наборов реагентов для внешнего контроля качества большинства БДТ, с некоторыми исключениями, такими как, например, тест-система Oraquick</li> <li>• На стабильность при комнатной температуре влияют факторы внешней среды, такие как тепло, влажность, условия хранения</li> <li>• Субъективное считывание и интерпретация результатов</li> <li>• Требуется расшифровки и внесения результатов тестирования в лабораторный журнал или регистр тестирования вручную, хотя автоматические ридеры БДТ частично облегчают этот процесс</li> </ul>

Тест-система	Преимущества	Недостатки
<b>Тест для выявления нуклеиновых кислот (NAT)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Могут использоваться в месте оказания помощи или вблизи от него</li> <li>• Могут выполняться как медицинскими работниками и обученными работниками здравоохранения без специального образования, так и сотрудниками лабораторий</li> <li>• Могут использоваться с образцами, для получения которых не требуется проведения инвазивных процедур (например, венепункции), такими как цельная капиллярная кровь</li> <li>• Диагностические системы могут храниться при температуре 2–30 °С</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• В настоящее время требует наличия лабораторных помещений и оборудования, хотя в будущем ситуация может измениться в связи с возможностью тестирования на месте оказания помощи</li> <li>• Необходим квалифицированный лабораторный персонал</li> <li>• Необходимо холодильное оборудование для хранения реагентов</li> <li>• Для получения образцов необходимо взятие крови из вены</li> <li>• Время получения результатов около 3 часов при объединении образцов в одну аналитическую серию</li> </ul>

## ЧАСТЬ 2. РЕКОМЕНДАЦИИ

- Кому показано тестирование на ВГВ- и ВГС-инфекцию
- Как тестировать на хроническую инфекцию, вызванную вирусом гепатита В
  - серология и наличие виремии
  - мониторинг ответа на лечение ВГВ-инфекции
- Как тестировать на хроническую инфекцию, вызванную вирусом гепатита С
  - серология и наличие виремии
  - мониторинг ответа на лечение ВГС-инфекции
- Использование образцов сухой капли крови
- Привязка к службам оказания помощи и лечения

# 6. КОМУ ПОКАЗАНО ТЕСТИРОВАНИЕ НА ВГВ- И ВГС-ИНФЕКЦИЮ – подходы к тестированию и организация услуг

## 6.1. Рекомендации

КОМУ ПОКАЗАНО ТЕСТИРОВАНИЕ НА ХРОНИЧЕСКУЮ ВГВ-ИНФЕКЦИЮ	
Подход к тестированию и группы населения	Рекомендации*
Тестирование на уровне общего населения	<p>1. В условиях, где серологическая распространенность HBsAg среди общего населения составляет <math>\geq 2\%</math> или <math>\geq 5\%</math><sup>1</sup>, рекомендуется всем взрослым в плановом порядке предлагать серологическое тестирование на HBsAg с привязкой к услугам профилактики, помощи и лечения.</p> <p>Подходы к тестированию на уровне общего населения предусматривают использование существующих возможностей и программ тестирования на базе местных сообществ или медицинских учреждений (таких как учреждения дородовой помощи, службы оказания помощи в связи с ВИЧ или ТБ).</p> <p><i>Условная рекомендация, низкое качество доказательств</i></p>
Рутинное тестирование беременных женщин	<p>2. В условиях, где серологическая распространенность HBsAg среди общего населения составляет <math>\geq 2\%</math> или <math>\geq 5\%</math><sup>1</sup>, рекомендуется в учреждениях дородовой помощи предлагать в плановом порядке всем беременным женщинам серологическое тестирование на HBsAg<sup>2</sup> с привязкой к услугам профилактики, помощи и лечения. Также в учреждениях дородовой помощи следует предлагать услуги тестирования на ВГВ парам и партнерам.</p> <p><i>Сильная рекомендация, низкое качество доказательств</i></p>
Целевое тестирование среди наиболее пораженных групп населения	<p>3. В любых условиях (и вне зависимости от места тестирования – в учреждениях или на базе сообщества) рекомендуется предлагать серологическое тестирование на HBsAg с привязкой к услугам помощи и лечения следующим лицам:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Взрослые и подростки из групп населения, в наибольшей степени пораженных ВГВ-инфекцией</b><sup>3</sup> (то есть входящих в состав групп населения с высоким уровнем распространенности ВГВ или чей образ жизни в настоящем или в прошлом связан с высоким риском инфицирования ВГВ);</li> <li>• <b>Взрослые, подростки и дети с клиническим подозрением на хронический вирусный гепатит</b><sup>4</sup> (наличие симптоматики и лабораторных маркеров);</li> <li>• <b>Половые партнеры, дети и другие члены семьи и/или домохозяйства</b> лиц с ВГВ-инфекцией<sup>5</sup>;</li> <li>• <b>Медицинские работники:</b> во всех условиях рекомендуется предлагать серологическое тестирование на HBsAg и вакцинацию против гепатита В всем ранее не вакцинированным медицинским работникам (адаптировано из опубликованного руководства по вакцинации против гепатита В<sup>6</sup>).</li> </ul> <p><i>Сильная рекомендация, низкое качество доказательств</i></p>
Доноры крови Адаптировано из опубликованного руководства ВОЗ 2010 г. (скрининг донорской крови на трансмиссивные инфекции <sup>7</sup> ).	<p>4. Во всех условиях скрининг доноров крови должен носить обязательный характер, с привязкой к услугам оказания помощи, консультирования и лечения для тех, у кого получен положительный результат теста.</p>

## КОМУ ПОКАЗАНО ТЕСТИРОВАНИЕ НА ХРОНИЧЕСКУЮ ВГС-ИНФЕКЦИЮ

Подход к тестированию и группы населения	Рекомендации*
<p><b>Целевое тестирование среди наиболее пораженных групп населения</b></p>	<p>1. В любых условиях (и вне зависимости от места тестирования – в учреждениях или на базе сообщества) рекомендуется предлагать серологическое тестирование на антитела к ВГС (анти-ВГС)<sup>8</sup> с привязкой к услугам профилактики, помощи и лечения следующим лицам:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>взрослые и подростки из групп населения, в наибольшей степени пораженных ВГС-инфекцией</b><sup>9</sup> (то есть входящие в состав групп населения с высоким уровнем распространенности ВГС или в анамнезе которых имеется контакт с ВГС-инфекцией / поведенческие факторы риска инфицирования ВГС);</li> <li>• <b>взрослые, подростки и дети с клиническим подозрением на хронический вирусный гепатит</b><sup>4</sup> (наличие симптоматики и лабораторных маркеров).</li> </ul> <p><i>Сильная рекомендация, низкое качество доказательств</i></p> <p><i>Примечание: лицам с сохраняющимся риском первичного или повторного заражения показано периодическое повторное тестирование методом NAT на ВГС.</i></p>
<p><b>Тестирование на уровне общего населения</b></p>	<p>2. В условиях, где серологическая распространенность антител к ВГС среди общего населения составляет <math>\geq 2\%</math> или <math>\geq 5\%</math><sup>10</sup>, рекомендуется всем взрослым предлагать серологическое тестирование на ВГС с привязкой к услугам профилактики, помощи и лечения.</p> <p>Подходы к тестированию на уровне общего населения предусматривают использование существующих возможностей и программ тестирования на базе местных сообществ или учреждений (таких как службы оказания помощи в связи с ВИЧ, ТБ или наркозависимостью и учреждения дородовой помощи<sup>11</sup>).</p> <p><i>Условная рекомендация, низкое качество доказательств</i></p>
<p><b>Тестирование возрастных когорт</b></p>	<p>3. Этот подход применим к конкретным более старшим возрастным когортам лиц, подверженных повышенному риску инфицирования<sup>12</sup> и заболеваемости, среди населения, для которого характерна в целом более низкая распространенность инфекции.</p> <p><i>Условная рекомендация, низкое качество доказательств</i></p>

**Сокращения:** HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В; NAT – тест на нуклеиновую кислоту; анти-ВГС – антитела к ВГС; ЛУИН – лица, употребляющие инъекционные наркотики; МСМ – мужчины, практикующие секс с мужчинами.

\* В соответствии с системой GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) рекомендации классифицируют как «сильные» или «условные» (на основе оценки качества доказательств, баланса пользы и вреда, приемлемости, ресурсоемкости и программной осуществимости), а качество доказательств оценивают как «высокое», «среднее», «низкое» или «очень низкое».

<sup>1</sup> Пороговое значение серологической распространенности  $\geq 2\%$  или  $\geq 5\%$  основано на ряде опубликованных пороговых значений для промежуточной и высокой серологической распространенности. Используемые пороговые значения зависят от других страновых факторов и эпидемиологической ситуации.

<sup>2</sup> Многие страны приняли решение о проведении рутинного тестирования всех беременных женщин вне зависимости от серологической распространенности среди общего населения и особенно там, где этот показатель  $\geq 2\%$ . Полный график вакцинации, включая первую дозу при рождении, следует применять для всех младенцев в соответствии с установочным документом ВОЗ по вакцинам против гепатита В, 2009 г.<sup>6</sup>

<sup>3</sup> Включает лиц, входящих в группы населения с высокой серологической распространенностью (например, некоторые группы мобильного населения и мигрантов из высоко- и среднеэндемичных стран, а также некоторые группы коренного населения) либо имеющих в анамнезе контакт с источником инфекции или поведенческие факторы высокого риска заражения ВГВ (например, ЛУИН, лица, находящиеся в местах лишения свободы и других закрытых учреждениях; МСМ и работники секс-бизнеса; ВИЧ-инфицированные, а также партнеры, члены семей и дети ВГВ-инфицированных лиц).

<sup>4</sup> Признаки хронической ВГВ- и ВГС-инфекции могут включать клинические симптомы поражения печени, такого как цирроз или гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), или наличие необъяснимого расстройства функций печени, включая патологические результаты функциональных тестов или ультразвукового исследования печени.

<sup>5</sup> Во всех условиях рекомендуется предлагать серологическое тестирование на HBsAg на уровне местного сообщества или в медицинском учреждении для всех детей, у родителей или братьев/сестер которых диагностирована ВГВ-инфекция либо имеется клиническое подозрение на гепатит. При получении отрицательных результатов теста ранее не вакцинированным детям рекомендуется делать прививку против гепатита В.

<sup>6</sup> WHO position paper. Hepatitis B vaccines. Wkly Epidemiol Rec. 2009;4 (84):405–20.

<sup>7</sup> Скрининг донорской крови на гемотрансмиссивные инфекции. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2010.

<sup>8</sup> Сюда может входить применение комбинированных (антитела/антиген) тест-систем четвертого поколения.

<sup>9</sup> Включает лиц, входящих в группы населения с высокой серологической распространенностью (например, некоторые группы мобильного населения и мигрантов из высоко- и среднеэндемичных стран, а также некоторые группы коренного населения) либо имеющие в анамнезе контакт с источником инфекции или поведенческие факторы высокого риска заражения ВГС (например, ЛУИН, лица, находящиеся в местах лишения свободы и других закрытых учреждениях; МСМ и работники секс-бизнеса; ВИЧ-инфицированные, а также дети, рожденные от женщин с хронической ВГС-инфекцией, особенно при коинфекции ВИЧ).

<sup>10</sup> Пороговое значение серологической распространенности  $\geq 2\%$  или  $\geq 5\%$  основано на ряде опубликованных пороговых значений для промежуточной и высокой серологической распространенности. Используемые пороговые значения зависят от других страновых факторов и эпидемиологической ситуации.

<sup>11</sup> Рутинное тестирование беременных женщин на ВГС-инфекцию в настоящее время не рекомендуется.

<sup>12</sup> Вследствие наличия в анамнезе переливаний крови или ее компонентов, но подвергнутых адекватному скринингу, и/или несоблюдения правил безопасности инъекций.

## 6.2. Общие сведения

Тестирование на вирусные гепатиты различных групп населения и в различных условиях может проводиться путем **тестирования общего населения** и (или) **целевого тестирования наиболее пораженных групп населения или групп высокого риска**, при этом услуги тестирования могут предоставляться **как на базе медицинских учреждений, так и на уровне местного сообщества**. Подробные сведения о различных подходах к тестированию на базе медицинских учреждений и на уровне местного сообщества приведены в главе 17. Дополнительные методические рекомендации по проведению тестирования особых групп населения представлены в главе 18.

### Различные подходы к тестированию на гепатиты

Для тестирования на ВГВ- и ВГС-инфекцию можно использовать ряд различных подходов.

1. **Тестирование общего населения.** Этот подход подразумевает проведение рутинного тестирования всего населения без выделения лиц с высоким поведенческим риском или определенными признаками повышенного риска инфицирования. Это означает, что представители всех групп населения должны иметь потенциальный доступ к услугам тестирования. Такой подход можно использовать в странах с промежуточной или высокой серологической распространенностью ВГВ- или ВГС-инфекции. В настоящее время только в Японии рекомендуется проводить тестирование на ВГС всего населения хотя бы один раз в жизни и независимо от индивидуальных демографических характеристик или конкретных поведенческих факторов риска.
2. **Целевое тестирование особых групп высокого риска.** Данный подход подразумевает тестирование особых групп населения, в наибольшей степени пораженных ВГВ- или ВГС-инфекцией, либо потому что для них характерна высокая серологическая распространенность ВГВ- или ВГС-инфекции (некоторые группы коренного населения и мигрантов), либо в связи с высоким риском заражения вследствие контакта с источником инфекции и (или) наличия поведенческих факторов риска. К таким группам относятся ЛУИН, лица, находящиеся в местах лишения свободы и других закрытых учреждениях, МСМ и секс-работники, ВИЧ-инфицированные, половые партнеры или члены семьи инфицированных лиц, а также медицинские работники. К целевому тестированию также можно отнести тестирование на основании клинического подозрения на вирусные гепатиты (то есть наличия соответствующей симптоматики, патологических результатов функциональных тестов или ультразвукового исследования печени).
3. **Рутинное тестирование в рамках оказания дородовой помощи.** Этот подход подразумевает рутинное тестирование беременных, прежде всего в условиях промежуточной или высокой серологической распространенности маркеров инфекции, с целью выявления женщин, которым необходимо провести как противовирусную терапию для укрепления состояния их здоровья, так и дополнительные вмешательства для снижения риска передачи вирусного гепатита от матери ребенку (ПИМП).

4. **Тестирование возрастных когорт.** При данном подходе проводится рутинное тестирование в легко определяемых возрастных или демографических группах (возрастных когортах), для которых характерна высокая распространенность ВГС-инфекции в связи с распространенным контактом с источником инфекции в прошлом, причины которого с тех пор были выявлены и устранены. Проведение всеобщего однократного скрининга в этой группе населения устраняет необходимость выявления поведенческих факторов риска. В большинстве стран эпидемический профиль ВГС-инфекции хотя бы отчасти сформирован за счет возрастных когорт. Тестирование возрастных когорт для диагностики ВГС-инфекции в настоящее время используют только в Соединенных Штатах Америки.
5. **Скрининг доноров крови.** Для предотвращения заражения реципиента крови вирусами, передающимися через кровь, ВОЗ рекомендует проводить скрининг всей донорской крови на вирусные гепатиты (20). Однако на данный момент получение положительных результатов теста донорской крови на HBsAg или антитела к ВГС редко сопровождается информированием донора о его диагнозе с последующим консультированием и привязкой к услугам оказания помощи для проведения клинической оценки и лечения (141).

## Организация услуг тестирования в рамках различных подходов (на базе медицинских учреждений или местного сообщества)

Для осуществления вышеописанных подходов к тестированию услуги тестирования предлагаются в медицинских учреждениях и (или) на базе местного сообщества.

**Тестирование на базе медицинских учреждений** проводят на базе учреждений первичной медико-санитарной помощи, в стационарных и амбулаторных учреждениях, в том числе на базе специализированных учреждений, таких как службы оказания помощи при ТБ, ВИЧ и ИППП, в районных и областных больницах и их лабораториях, а также в частных медицинских учреждениях.

**Тестирование на базе местного сообщества** проводят с использованием следующих подходов: выездные мероприятия (аутрич-программы) для активного охвата общего населения и ключевых групп; тестирование на дому (или тестирование в форме подворных обходов – от «двери к двери»); тестирование на рабочем месте и в местах отправления религиозных культов, в парках, барах и других общественных местах; в школах и других учебных заведениях; кроме того, тестирование может быть проведено в ходе специальных кампаний (например, в рамках скрининга на ВИЧ или малярию или же на неинфекционные заболевания, такие как сахарный диабет и артериальная гипертензия). Хотя многие из этих подходов были разработаны с целью расширения охвата услугами тестирования на ВИЧ и повышения полезного эффекта тестирования (11), их в равной степени можно применять и для проведения тестирования на вирусные гепатиты.

# 6А. ПОДХОДЫ К ТЕСТИРОВАНИЮ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В

## 6.3. Резюме фактических данных

Доказательная база для подкрепления различных подходов к тестированию на ВГВ (целевое тестирование или тестирование общего населения) остается весьма ограниченной, особенно в СНСД, и опирается в основном на данные обсервационных исследований и результаты моделирования. Хотя полученные описательные данные свидетельствуют о том, что целевое тестирование повышает масштабы использования услуг тестирования на ВГВ и частоту выявления случаев заболевания ХГВ, в настоящее время недостаточно данных, подтверждающих полезный эффект такого подхода применительно к исходам, значимым для пациентов *(142)*. Кроме того, отсутствуют данные, оценивающие эффективность целевого тестирования в плане охвата особых групп населения, что порождает неуверенность в успешности этого подхода. Так как указанные причины исключали возможность провести формальный систематический обзор полезного эффекта и экономической эффективности различных подходов к тестированию, исследователи выполнили новый описательный обзор фактических данных. Вследствие этого общее качество доказательств оценили как низкое.

По данной теме было опубликовано 32 исследования, девять из которых соответствовали критериям включения, при этом все исследования, кроме одного, проводились в странах с высоким уровнем дохода, где отмечается низкий уровень распространенности ВГВ-инфекции (см. веб-приложение 5.1). В двух исследованиях оценивали экономическую эффективность предоставления услуг тестирования и лечения общему населению (одно исследование из Соединенных Штатов Америки *(143)* и другое из Западной Африки *(144)*), а в семи исследованиях изучали целевое тестирование групп риска на примере группы мигрантов *(145–150)* или групп высокого риска *(151)*. Ряд исследований проводились на основе моделирования с использованием условных данных. Для оценки подходов к тестированию использовали различные критерии эффективности, в частности затраты на один сохраненный год жизни с поправкой

на качество (индекс QALY), затраты на один сохранный год жизни, а также затраты на выявление одного случая заболевания.

**Тестирование общего населения.** Согласно результатам двух исследований, выполненных в США и Западной Африке, проведение тестирования на HBsAg на уровне общего населения с назначением противовирусной терапии тем, у кого имеются показания к лечению, является экономически эффективным подходом при использовании в странах с высоким [143] и с низким уровнем дохода [144], даже при таком низком уровне распространенности инфекции среди населения, как 0,3% и 1,5% соответственно. Кроме того, практическая осуществимость проведения широкомасштабного тестирования и лечения в странах Африки к югу от Сахары с учетом реалистичных данных о затратах и эффективности вмешательств была подтверждена результатами исследования PROLIFICA («Профилактика развития фиброза и рака печени в Африке»), выполненного в Западной Африке [152]. В ходе этого исследования, проведенного на уровне местного сообщества в Гамбии и Сенегале, применялся метод активного охвата населения, в результате которого 10 000 взрослых прошли скрининг на HBsAg. При получении положительного результата теста проводилась полная клиническая оценка с последующим назначением противовирусной терапии при наличии соответствующих показаний. Результаты этого исследования подтвердили экономическую эффективность применения стратегии скрининга и лечения (screen-and-treat) на базе местного сообщества по сравнению со статус-кво.

**Целевое тестирование на основе оценки риска.** Результаты семи исследований из Канады, США и Европы [145–150] подтвердили экономическую эффективность проведения тестирования и лечения мигрантов или беженцев в странах с высоким уровнем дохода.

**Беременные женщины.** Несмотря на то что экономическая эффективность тестирования беременных на HBsAg в рамках оказания дородовой помощи с целью сокращения ПИМР и получения преимуществ для здоровья ребенка изучалась в ряде исследований, не удалось обнаружить ни одного исследования по оценке пользы этих вмешательств и противовирусной терапии для матери с точки зрения снижения риска прогрессирования заболевания печени.

**Факторы, влияющие на экономическую эффективность.** Проведенный анализ позволил выявить несколько ключевых факторов, влияющих на экономическую эффективность, которые следует учитывать при планировании подходов к тестированию. К ним относятся следующие факторы: (i) **Затраты на тестирование и лечение.** Согласно данным исследований, ключевой фактор, определяющий экономическую эффективность стратегии тестирования и лечения – это стоимость противовирусных препаратов

(144, 146, 147) и, в меньшей степени, стоимость тестирования (145, 147). В исследовании PROLIFICA, несмотря на активное проведение кампании по скринингу на базе местного сообщества, затраты на тестирование были низкими (7,43 долл. США на одного человека, прошедшего скрининг), и это вмешательство оставалось экономически эффективным даже при условии трехкратного увеличения затрат на тестирование (144). (ii)

**Привязка к службам оказания помощи и приверженность назначенной терапии.** В ряде исследований сообщалось, что в роли ключевых факторов, влияющих на экономическую эффективность тестирования, выступают приверженность назначенной терапии и привязка к службам оказания помощи (148), однако подобная закономерность не обнаруживалась в исследовании PROLIFICA (152). (iii) **Уровень использования услуг тестирования** не фигурировал в качестве одного из ключевых факторов, влияющих на коэффициент приращения эффективности затрат (ICER), ни в одном из исследований. Однако это не отрицает важности высокого уровня участия людей в скрининговом обследовании. Данный результат означает, что, по всей вероятности, проводить скрининг и предоставлять лечение имеет смысл даже при низком уровне участия в скрининговом обследовании, отчасти в силу низкой стоимости тестирования по сравнению с затратами на лечение и той пользой для здоровья, которую назначение терапии приносит инфицированным лицам. Кроме того, было обнаружено, что распространенность HBsAg практически не влияет на экономическую эффективность тестирования на всем диапазоне изученных уровней распространенности.

## 6.4. Обоснование рекомендаций по выбору подходов к тестированию на ВГВ-инфекцию

При разработке рекомендаций по вопросам, какие группы населения подлежат тестированию и какие подходы к тестированию следует использовать, Группа по разработке руководства сначала рассмотрела первоочередные задачи тестирования (153): i) выявить лиц, наиболее остро нуждающихся в лечении для снижения заболеваемости и смертности от хронических заболеваний печени, обусловленных заражением ВГВ; ii) снизить риск заражения ВГВ-инфекцией посредством вакцинации неинфицированных лиц, у которых сохраняется риск заражения; iii) сократить риск вертикальной передачи инфекции от матери ребенку и тем самым обеспечить пользу от проведения тестирования не только для обследуемого человека, но и для других лиц. Затем эти соображения были увязаны с необходимостью разработать рекомендации, которые можно полностью осуществить в рамках программ в области здравоохранения в СНСД.

В целом отмечалась крайняя ограниченность базы фактических данных по вопросам полезного эффекта различных подходов (тестирование общего населения или целевое

тестирование групп высокого риска) и условий тестирования (на базе медицинских учреждений или местного сообщества). Поэтому при составлении рекомендаций в основном опирались на оценку результатов анализа экономической эффективности, а также исходили из данных о серологической распространенности HBsAg в различных условиях и группах населения и среди общего населения с учетом соображений об осуществимости и стоимости вмешательств. Группа признала недостатки, связанные с экстраполяцией данных об экономической эффективности вмешательств в странах с высоким уровнем дохода на СНСД. Группа по разработке руководства рекомендовала использовать три основных подхода к тестированию, а именно: **рутинное тестирование общего населения; целевое тестирование наиболее пораженных групп**, для которых установлен контакт с источником инфекции или поведенческие факторы повышенного риска, и **рутинное тестирование в рамках оказания дородовой помощи**. Практическое осуществление данных подходов к тестированию возможно как в медицинских учреждениях, так и на базе местного сообщества, в зависимости от местных условий и эпидемиологической ситуации.

## Соотношение пользы и вреда

**Тестирование общего населения.** Если распространенность HBsAg среди общего населения составляет  $\geq 2\%$ , то проведение только целевого тестирования групп повышенного риска не позволит выявить многих инфицированных и нуждающихся в лечении. Таким образом, для увеличения охвата услугами тестирования на ВГВ и полезного эффекта этого вмешательства необходимо дополнительно применять тестирование общего населения с использованием программ тестирования на базе местных сообществ или медицинских учреждений. Хотя, согласно оценкам, тестирование общего населения сохраняет экономическую эффективность даже при уровне распространенности  $< 1\%$ , Группа по разработке руководства предложила более высокий порог, составляющий  $\geq 2\%$ , с учетом общепринятых пороговых значений для определения промежуточной ( $\geq 2\%$ ) и высокой ( $\geq 5\%$ ) серологической распространенности (154). Группа по разработке руководства признала, что используемые странами пороговые значения зависят от других местных факторов и эпидемиологической ситуации. По этой причине она вынесла только условную рекомендацию.

**Целевое тестирование на основе оценки риска, проводимое в группах населения, имеющих в анамнезе контакт с источником инфекции или поведенческие факторы высокого риска заражения ВГВ-инфекцией.** Хорошо известно, что для определенных групп населения характерен высокий риск заражения ВГВ-инфекцией и ее передачи (табл. 4.1). Такие группы подлежат первоочередному тестированию при любой эпидемической ситуации. В них входят лица, живущие с ВИЧ, ЛУИН, МСМ, секс-работники, лица, находящиеся в местах лишения свободы и других закрытых учреждениях, некоторые группы мобильного населения и мигрантов из высоко- и среднеэндемичных стран, ряд представителей коренного населения, дети, рожденные

HBsAg-позитивными матерями, особенно не прошедшие своевременную вакцинацию младенцев, и другие члены семьи и домохозяйства, половые партнеры лиц с ВГВ-инфекцией, а также медицинские работники. В высокоэндемичных областях увеличить долю выявляемых инфицированных лиц позволяет применение клинически ориентированного подхода к тестированию взрослых и детей на основании клинического подозрения на хронический вирусный гепатит (наличие соответствующей клинической симптоматики, патологических результатов функциональных тестов или ультразвукового исследования печени).

### ***Основные преимущества целевого тестирования***

1. Целевое тестирование в медицинских учреждениях позволяет успешно повысить уровень использования услуг тестирования на вирусные гепатиты, частоту выявления случаев заболевания и направления в службы специализированной помощи и другие необходимые службы.
2. При проведении целевого тестирования можно использовать имеющиеся возможности и инфраструктуру для тестирования как на базе медицинских учреждений (таких как амбулаторные учреждения для оказания помощи в связи с ВИЧ, ИППП и ТБ, программы лечения от наркозависимости, первичный уровень оказания медико-санитарной помощи, стационарные и амбулаторные учреждения), так и на уровне местного сообщества.
3. Применение целевого тестирования групп населения с высокой распространенностью инфекции или лиц, находящихся в условиях, где присутствует большая доля представителей таких групп (например, службы снижения вреда и лечения от наркозависимости для ЛУИН), или использование клинически ориентированного подхода, основанного на тестировании лиц с клиническим подозрением на инфекцию, по всей вероятности, будет сопровождаться увеличением частоты выявления случаев заболевания. Как правило, такой подход превосходит общее тестирование по экономической эффективности, особенно в условиях низкоуровневой или концентрированной эпидемии.
4. Известно, что во многих странах с высокой распространенностью ВГВ-инфекции в настоящее время не хватает ресурсов для проведения скрининга общего населения, поэтому более выполнимо и экономически эффективно проводить целевое тестирование на основе оценки риска, особенно при условии использования имеющейся инфраструктуры и персонала медицинских учреждений.

Несмотря на ограничения формальной оценки целевого тестирования групп высокого риска и низкое качество доказательств, Группа вынесла строгие рекомендации в поддержку этого вмешательства в связи с общей выгодой от применения данного подхода.

**Беременные женщины – рутинное тестирование на базе учреждений дородовой помощи.** Несмотря на ограниченность или низкое качество доказательств, Группа по разработке руководства вынесла строгую рекомендацию проводить рутинное тестирование на HBsAg в рамках оказания дородовой помощи, руководствуясь следующими соображениями:

1. Принести пользу детям посредством выполнения вмешательств, способствующих значительному снижению передачи ВГВ-инфекции от матери ребенку *(6)*. Это положение связано с тем, что в условиях ограниченных ресурсов и высокой распространенности инфекции ВГВ передается в основном посредством ПИМР и в результате горизонтальной передачи вируса в раннем детском возрасте. Младенцы, рожденные от матерей, инфицированных ВГВ, подвергаются высокому риску как заражения ВГВ-инфекцией, так и развития хронической формы заболевания, наблюдаемой в 90% случаев. Таким образом, проведение основных вмешательств в этой группе может значительно снизить бремя заболевания в долгосрочной перспективе.
2. Дать возможность женщинам (а также детям и партнерам) воспользоваться знанием о положительном результате их серологического теста на ВГВ для принятия мер по укреплению здоровья посредством привязки к услугам оценки их состояния и лечения.
3. Несмотря на то что систематический обзор исследований экономической эффективности рутинного дородового тестирования в СНСД не проводился, ожидается, что этот подход будет экономически эффективным, так как тестирование матерей на ВГВ-инфекцию полезно как для ребенка (снижает передачу вируса), так и для матери (снижает заболеваемость).
4. Во многих странах уже внедрено всеобщее тестирование на ВИЧ в рамках оказания дородовой помощи – подход, который подтвердил свою практическую осуществимость и приемлемость *(6, 11, 153)*, поэтому затраты на добавление тестирования на ВГВ будут относительно небольшими. Вместе с тем, хотя во многих странах рекомендовано проводить рутинный скрининг женщин на ВГВ-инфекцию в рамках оказания дородовой помощи, во многих СНСД доля женщин, проходящих тестирование, остается низкой *(157)*.

**Тестирование пар и партнеров на гепатит в рамках оказания дородовой помощи.**

В 21 приоритетной стране, где поставлена цель добиться элиминации передачи ВИЧ от матери ребенку (ЭПИМР), в настоящее время основное внимание уделяется тестированию на ВИЧ половых партнеров женщин, посещающих учреждения дородовой помощи. Так как эти же страны являются высокоэндемичными по ВГВ-инфекции, это открывает широкие возможности для объединения услуг тестирования на ВИЧ и на ВГВ при обследовании партнеров женщин с ХГВ или хронической ВГС-инфекцией

при наличии у них факторов риска, несмотря на отсутствие конкретных данных в отношении тестирования пар и партнеров на гепатиты в рамках оказания дородовой помощи.

**Скрининг доноров крови.** Для предотвращения заражения реципиентов ВОЗ рекомендует проводить скрининг доноров крови на ВГВ, ВГС, ВИЧ и сифилис (120). Однако получение положительных результатов теста донорской крови на HBsAg или антитела к ВГС редко сопровождается информированием донора о его диагнозе с последующим консультированием и привязкой к услугам оказания помощи для проведения клинической оценки и лечения (141). В Западной Африке при проведении исследования PROLIFICA тестирование на HBsAg и предоставление лечения на базе местного сообщества дополнили мерами по привязке доноров крови с положительными результатами сданной крови на HBsAg к службам специализированной помощи (152). Хотя доля HBsAg-позитивных доноров крови, нуждающихся в лечении, была выше, уровень привязки к службам оказания помощи в этой группе оказался ниже. Несмотря на то что формальный анализ экономической эффективности не проводился, можно предположить, что указанные факторы обуславливают даже более высокую экономическую эффективность тестирования, привязки к соответствующим службам и лечения доноров крови по сравнению с тестированием на базе местного сообщества. Тем не менее, так как доноры крови составляют только небольшую часть населения, подобная стратегия, вероятно, не сможет обеспечить достаточный охват и эффективность на уровне населения в целом. Поэтому ее следует рассматривать не как альтернативу более широкой стратегии скрининга, а как дополнительное вмешательство.

## Приемлемость, ценности и предпочтения

Результаты опроса о ценностях и предпочтениях с участием 104 заинтересованных сторон из 43 стран (20 стран с высоким уровнем дохода, 23 стран с низким и средним уровнем дохода) обеспечили дополнительную решительную поддержку тестирования особых групп населения, таких как доноры крови (>85%), дети, рожденные от матерей, инфицированных ВГВ (75%), лица, живущие с ВИЧ (65%), беременные (78%), MSM (45%), секс-работники (45%), заключенные (25%) и пациенты, страдающие хроническими заболеваниями (около 25%). Только одна треть респондентов высказалась в пользу тестирования на ВГВ-инфекцию на уровне общего населения.

## 6В. ПОДХОДЫ К ТЕСТИРОВАНИЮ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

### 6.5. Резюме фактических данных

Недостаточное число исследований и неоднородность обследованных групп населения, а также условий проведения и критериев оценки результатов вмешательств не дали возможность провести систематический обзор и метаанализ полезного эффекта и экономической эффективности различных подходов к тестированию на ВГС (тестирование общего населения или целевое тестирование). Поэтому исследователи выполнили описательный обзор фактических данных по различным условиям проведения тестирования с учетом данных последних систематических обзоров в отношении серологической распространенности ВГС-инфекции среди различных групп населения. Оценивали три основных подхода к тестированию: i) рутинное тестирование всего населения, ii) целевое тестирование групп наиболее высокого риска и iii) рутинное тестирование конкретных возрастных когорт. Общее качество доказательств расценили как низкое.

В целом, опираясь на опубликованный ранее систематический обзор, обнаружили 31 соответствующее исследование (158), и еще 12 дополнительных исследований выявили в ходе нового поиска (159–192) (см. веб-приложение 5.2). Большинство исследований были из Европы и США, и очень немногие из СНСД. В 14 исследованиях оценивали тестирование общего населения (125, 159–171); в 13 – в группе ЛУИН и на базе служб оказания помощи в связи с ИППП (174–177, 179–181); в трех – в группе реципиентов переливаний крови (160, 161, 182); в одном – в группе ВИЧ-инфицированных МСМ (183); в двух – в группе беременных (184, 185) и в двух – в других группах населения (186, 187).

**Целевое тестирование.** Согласно полученным данным, целевое тестирование ЛУИН, лиц, находящихся в местах лишения свободы и других закрытых учреждениях, и ВИЧ-инфицированных МСМ экономически эффективно в любых условиях (159, 176, 180, 183, 188). Такая закономерность сохранялась в группе ЛУИН, даже несмотря на то, что результаты исследований свидетельствовали о низкой частоте последующего наблюдения, ограниченном доступе к терапии (159, 180) и высоком риске повторного

инфицирования в этой группе. Чем выше частота назначения лечения, тем больше полезный эффект для населения и выше экономическая эффективность выявления новых случаев ВГС-инфекции (189). В группе заключенных целевое тестирование лиц, ранее употреблявших инъекционные наркотики, привело к дальнейшему повышению экономической эффективности (176). В группе ВИЧ-положительных MSM (183), экономическая эффективность зависела от надлежащей привязки к эффективному лечению и от удержания в системе оказания помощи.

**Тестирование возрастных когорт.** В большинстве стран наблюдаются по крайней мере некоторые компоненты эпидемии ВГС-инфекции, связанные с феноменом «возрастных когорт» (то есть легко определяемых возрастных или демографических групп, в которых распространенность ВГС-инфекции повышена), при этом данные ряда исследований экономической эффективности из США и Португалии указывают на то, что тестирование возрастных когорт – это экономически эффективный подход по сравнению со скринингом групп риска или текущими подходами к тестированию (125, 166, 168, 190).

**Рутинное тестирование общего населения.** Одно из основных ограничений имеющихся исследований экономической эффективности тестирования на уровне общего населения заключается в том, что они проводились в условиях использования схем на основе интерферона, а не новых режимов терапии ПППД, позволяющих добиться излечения пациентов, и в странах с высоким уровнем дохода (125, 151, 160, 162, 163, 165, 167, 169, 170). Только одно исследование экономической эффективности было выполнено в СНСД, а именно в Египте, где распространенность инфекции очень высока. Данные исследования подтвердили экономическую эффективность рутинного тестирования даже при использовании терапии на основе пегилированного интерферона (пег-ИФН) и рибавирина (пег-ИФН/РБВ) (191).

**Факторы, влияющие на экономическую эффективность.** Анализ данных показал, что наибольшее влияние на экономическую эффективность тестирования на ВГС оказывали колебания таких показателей, как уровень распространенности инфекции, эффективность лечения (например, существенное улучшение эффективности терапии в результате замены схем на основе интерферона и рибавирина на ПППД), частота прогрессирования хронической ВГС-инфекции в цирроз печени, а также уровень привязки к службам оказания помощи и лечения (164, 165, 170). Стоимость проведения скрининга и лечения не оказывала существенного влияния на экономическую эффективность тестирования.

На основании описательного обзора гетерогенных исследований экономической эффективности различных подходов к тестированию, выполненных в странах с высоким уровнем дохода, общее качество доказательств было оценено как низкое.

## 6.6. Обоснование рекомендаций по выбору подходов к тестированию на ВГС-инфекцию

Группа по разработке руководства пришла к заключению, что, несмотря на разнородность характера эпидемий ВГС-инфекции по всему миру, в большинстве случаев они представляют собой сочетание трех основных моделей развития эпидемии, для каждой из которых необходим особый подход к тестированию. Их можно описать следующим образом:

1. **Случаи инфекции, обусловленные рискованными формами поведения** – необходимо проводить целевое тестирование групп наиболее высокого риска.
2. **Случаи инфекции, обусловленные генерализованным контактом с источником инфекции в прошлом, причины которого с тех пор были выявлены и устранены («эпидемия возрастных когорт»)** – необходимо проводить рутинное тестирование конкретных легко определяемых возрастных когорт, для которых характерна высокая распространенность ВГС-инфекции.
3. **Генерализованная эпидемия с высокой распространенностью инфекции среди общего населения**, которая обычно развивается при широко распространенном, часто ятрогенном, риске инфицирования – необходимо проводить рутинное тестирование всего населения.

Лишь в отдельных странах эпидемии развиваются только по одному из вышеописанных сценариев. В большинстве случаев наблюдаются смешанные эпидемические профили с сочетанием всех этих компонентов. Для увеличения частоты выявления инфекции, и в особенности для определения подхода к тестированию лиц, не входящих в группы высокого риска, необходимо установить оптимальное стратегическое сочетание подходов к тестированию на ВГС, опираясь на специфический эпидемический профиль страны по ВГС-инфекции (см. главу 19).

Группа отметила недостаточность фактических данных по оценке различных подходов к тестированию в СНСД. Проведение тестирования в группах, для которых характерны рискованные формы поведения, а также в местах, где присутствует большая доля потенциальных пациентов, таких как ЛУИН, МСМ, заключенные, ВИЧ-инфицированные лица и секс-работники, было экономически эффективным в любых условиях. Оптимальный подход к тестированию лиц, не входящих в группы

высокого риска, зависит от специфической эпидемиологической ситуации в стране в отношении ВГС-инфекции. В большинстве стран наблюдаются по крайней мере некоторые компоненты эпидемии возрастных когорт, поэтому тестирование возрастных когорт экономически эффективно в большинстве случаев. Рутинный скрининг всего населения в большинстве эпидемиологических ситуаций, вероятно, будет экономически неэффективным.

## Соотношение пользы и вреда

**Целевое тестирование на основе оценки риска.** По мнению Группы по разработке руководства, особые группы населения с наиболее высоким риском заражения и передачи ВГС (такие как ЛУИН, лица, находящиеся в местах лишения свободы и других закрытых учреждениях, МСМ и секс-работники) подлежат тестированию в первую очередь, так как такой подход доказал как свою экономическую эффективность, так и высокую эффективность в плане выявления новых случаев заболевания. В условиях высокой распространенности инфекции к приоритетным видам тестирования также относится целевое тестирование детей и взрослых с клиническим подозрением на хроническую инфекцию, вызванную вирусом гепатита (например, наличие клинических симптомов цирроза печени или ГЦК, патологических результатов функциональных тестов или ультразвукового исследования печени). Целевому тестированию также подлежат другие группы повышенного риска, такие как лица, перенесшие косметические процедуры (татуировки, пирсинг или скарификацию тела), небезопасные медицинские процедуры или переливание крови и ее компонентов в странах, где не выполняется систематическая проверка крови, а также партнеры и тесные контакты лиц с ВГС-инфекцией. Группа по разработке руководства признала, что приоритетные группы населения могут отличаться в разных условиях и странах и что большое значение имеет обеспечение надлежащей привязки к службам оказания помощи после постановки диагноза.

*Дети.* Кроме того, Группа по разработке руководства посчитала, что скрининг показан всем детям, рожденным от матерей с ВГС-инфекцией (особенно при коинфекции ВИЧ) в связи с повышением риска ПИМР после достижения детьми возраста 18 месяцев.

### **Основные преимущества целевого тестирования**

1. Целевое тестирование в медицинских учреждениях успешно обеспечивает повышение уровня использования услуг тестирования на вирусные гепатиты, частоты выявления случаев заболевания и направления в службы специализированной помощи и другие ключевые службы.
2. Целевое тестирование этих групп населения можно проводить в местах высокой распространенности инфекции, таких как службы снижения вреда и лечения от наркозависимости для ЛУИН. Также можно использовать и другие имеющиеся возможности для тестирования как на базе медицинских учреждений (таких как

специализированные амбулаторные учреждения для оказания помощи в связи с ВИЧ, ИППП и ТБ, другие учреждения первичного уровня оказания медико-санитарной помощи, стационарные и амбулаторные учреждения), так и на уровне местного сообщества.

3. Кроме того, использование клинически ориентированного подхода к тестированию в высокоэндемичных странах, вероятно, позволяет выявить больше людей с ВГС-инфекцией, что способствует снижению затрат на каждый обнаруженный случай заболевания.

**Риски применения целевого тестирования.** Выяснить наличие поведенческих факторов высокого риска заражения — это высокоэффективный способ выявить лиц, подлежащих тестированию. Однако многие люди неохотно признаются в том, что им присущи формы поведения, которые подвергаются стигматизации, а работники здравоохранения, в свою очередь, не хотят спрашивать об этом (или не имеют достаточно времени). В результате в медицинских документах такая информация отражается редко, так как использование медицинских электронных карт для выделения (маркировки) пациентов из группы высокого риска с целью направления их на тестирование ограничено.

**Тестирование возрастных когорт.** Оптимальный подход к тестированию лиц, для которых нехарактерны рискованные формы поведения или контакт с инфекцией в прошлом, зависит от специфической эпидемиологической ситуации в стране в отношении ВГС-инфекции. Например, во многих случаях небезопасная практика инъекций может сильнее влиять на распространенность ВГС-инфекции, чем незаконное употребление инъекционных наркотиков. Группа по разработке руководства пришла к заключению, что в случае наличия легко определяемой демографической группы с высокой распространенностью ВГС-инфекции (например, всех лиц, родившихся в определенный период времени) следует применять рутинное тестирование такой когорты на ВГС, так как оно, по всей вероятности, будет экономически эффективным. Это справедливо в основном для стран, в которых внедрение в 1990-е годы рутинной проверки запасов донорской крови на ВГС и усовершенствования в практике обеспечения безопасности инъекций устранили риск инфицирования. По этому виду тестирования Группа вынесла условную рекомендацию, в основном из-за низкого качества доказательств.

#### ***Основные преимущества тестирования возрастных когорт***

1. Последние исследования, проведенные в США, показали, что скрининг возрастных когорт — это экономически эффективный подход по сравнению со скринингом на основе оценки риска. Хотя такая модель распространения инфекции типична для Северной Америки и Европы, в большинстве стран наблюдаются по крайней мере некоторые компоненты эпидемии ВГС-инфекции, связанные с феноменом

возрастных когорт, поэтому тестирование таких когорт будет в большинстве случаев экономически эффективным.

2. Ключевое преимущество этого подхода, подразумевающего, как правило, разовый скрининг, состоит в том, что он избавляет от необходимости выявлять специфические факторы поведенческого риска как основы для проведения скрининга, поскольку лица, проводящие тестирование, могут не обладать необходимыми навыками для выявления рискованных форм поведения, а опрашиваемые лица могут не помнить об эпизодах переливания крови или не сообщить при прямом опросе о фактах рискованного поведения в прошлом.

**Основные риски, связанные с тестированием возрастных когорт.** Последние данные свидетельствуют о том, что скрининг возрастных когорт не охватывает значительную долю населения, инфицированного ВГС (192). Еще одна трудность состоит в том, что для применения этого подхода необходимы надежные данные по возрастному составу населения и распространенности инфекции в зависимости от возраста, которые отсутствуют в большинстве стран.

**Тестирование общего населения.** Рутинный скрининг общего населения на ВГС, как правило, не считается экономически эффективным вмешательством, за исключением применения в особой ситуации с высокой распространенностью инфекции среди общего населения. Для тестирования общего населения более применимым будет проведение разового скрининга возрастных когорт. Поэтому Группа вынесла условную рекомендацию в поддержку тестирования общего населения в условиях промежуточной и высокой распространенности инфекции.

## Приемлемость, ценности и предпочтения

Результаты опроса о ценностях и предпочтениях с участием 104 заинтересованных сторон из 43 стран (20 стран с высоким уровнем дохода и 23 стран с низким и средним уровнем дохода) позволили выявить следующие целевые группы населения, подлежащие приоритетному тестированию на гепатит С: доноры крови (>85%), дети, рожденные от матерей, инфицированных ВГС (55%), лица, живущие с ВИЧ (50%), беременные (40%), МСМ (25%), заключенные (25%), секс-работники (10%) и пациенты, страдающие хроническими заболеваниями (25%). Только 30% респондентов высказались в поддержку тестирования на ВГС-инфекцию на уровне общего населения.

## 6С. ОРГАНИЗАЦИЯ УСЛУГ ТЕСТИРОВАНИЯ НА ГЕПАТИТЫ В И С

Группа по разработке руководства рекомендовала для тестирования общего населения и целевого тестирования групп высокого риска использовать различные возможности для тестирования на базе медицинских учреждений или местного сообщества ввиду общих преимуществ использования этих подходов к тестированию. Однако эта рекомендация носит условный характер в связи с ограниченностью базы фактических данных в настоящее время. Конкретные примеры множества различных вариантов тестирования на базе медицинских учреждений и на уровне местного сообщества приведены в главе 17.

### 6.7. Обоснование рекомендаций по тестированию на базе местного сообщества

#### Соотношение пользы и вреда

Стратегии проведения тестирования общего населения или целевого тестирования включают ряд мероприятий: тестирование на дому (или тестирование в форме подворных обходов – «от двери к двери»), выездные мероприятия (аутрич-кампании), тестирование на рабочих местах, в парках, барах, местах отправления религиозных культов и в учебных заведениях.

#### ***Преимущества тестирования на базе местного сообщества***

1. Накоплены определенные фактические данные, свидетельствующие о том, что проведение тестирования на HBsAg в условиях сообщества повышает приемлемость и уровень использования услуг тестирования и способствует более ранней постановке диагноза *(193)*.
2. Преимущество использования тестирования на базе местного сообщества, проводимого с целью охвата общего населения, состоит в том, что оно позволяет охватить лиц, которые проходят тестирование в первый раз, а также тех, кто редко обращается за медицинской помощью и вряд ли посетит медицинское учреждение. Это относится прежде всего к представителям ключевых и уязвимых групп населения во всех условиях *(11, 194)*, а также к тем, у кого отсутствуют симптомы.

3. Проведение целевого тестирования групп высокого риска на базе местного сообщества. Во многих странах были разработаны и успешно реализованы на практике инновационные модели оказания помощи, предусматривающие объединение услуг тестирования на ВИЧ (194) и гепатиты, а также услуг предоставления опиоидной заместительной терапии (ОЗТ) для ЛУИН в рамках служб оказания помощи в связи с наркозависимостью на базе сообщества. В рамках многих из этих программ проводятся дополнительные мероприятия, в частности просвещение, снижение вреда, оказание психиатрических видов помощи и других основных медицинских услуг, а также направление в службы оказания помощи и лечения (195). Страны с более низким уровнем дохода могут руководствоваться этими моделями при расширении масштабов тестирования и лечения в связи с вирусным гепатитом в группах населения с повышенным риском заражения.

**Риски применения тестирования на базе местного сообщества.** К основным трудностям на пути предоставления услуг тестирования на ВИЧ на базе местного сообщества относятся сложности с обеспечением наличия и доступности услуг профилактики, оказания помощи и лечения, а также риск возможной утраты конфиденциальности в этих условиях с последующей стигматизацией и дискриминацией лиц, прошедших тестирование. При проведении тестирования на гепатиты на базе местного сообщества необходимо будет учитывать и стараться устранить все эти проблемы.

### **Затраты и экономическая эффективность**

Скрининг на уровне сообщества с элементами выездных мероприятий (аутрич) – это один из наиболее активных способов выявления новых случаев заболевания и, как следствие, также один из наиболее трудоемких и ресурсоемких (152). Согласно данным одного исследования, выполненного в США, при использовании более активной стратегии широкого охвата населения стоимость тестирования одного человека составила от 40 до 280 долл. США (149). Данные единственного анализа экономической эффективности стратегии тестирования и лечения, реализованной на базе местного сообщества в Западной Африке в условиях, соответствующих СНСД, свидетельствуют о том, что подход к предложению тестирования и лечения на базе сообщества (по сравнению со статус-кво) можно считать экономически эффективным (144).

### **Практическая осуществимость**

Проведенное в Западной Африке исследование PROLIFICA продемонстрировало практическую осуществимость проведения широкомасштабного тестирования, клинической оценки и назначения противовирусной терапии (при наличии соответствующих показаний) в рамках активного охвата населения на уровне сообщества в странах Африки к югу от Сахары (152).

## 6.8. Обоснование рекомендаций по тестированию на базе медицинских учреждений

### Соотношение пользы и вреда

Проведение тестирования на вирусные гепатиты наиболее пораженных групп населения в медицинских учреждениях открывает широкие возможности для расширения масштабов тестирования.

#### *Преимущества тестирования на базе медицинских учреждений*

1. Тестирование на гепатиты В и С на базе медицинских учреждений можно успешно объединить с другими медицинскими услугами, такими как тестирование и лечение в связи с ВИЧ, что, в свою очередь, открывает возможности для оказания других услуг, связанных с предоставлением лечения.
2. Целевое тестирование в медицинских учреждениях позволяет повысить уровень использования услуг тестирования на вирусные гепатиты, частоту выявления новых случаев заболевания и направления в службы специализированной помощи и другие необходимые службы. Такой подход обычно сопровождается увеличением частоты выявления случаев инфицирования и характеризуется более высокой экономической эффективностью.

**Риски применения тестирования на базе медицинских учреждений.** В условиях низкой распространенности инфекции рутинное тестирование на базе медицинских учреждений, по всей вероятности, будет экономически эффективным только при обследовании групп высокого риска.

### Практическая осуществимость

Многочисленные исследования показали, что тестирование на ВИЧ практически осуществимо как в медицинских, так и в других клинических учреждениях, таких как службы снижения вреда и лечения наркозависимости для ЛУИН (196), противотуберкулезные учреждения, службы оказания помощи при ИППП и другие службы. При этом отмечается высокий уровень использования услуг тестирования, и такой подход широко применяется в развитых странах. Аналогично тестированию на ВИЧ тестирование на гепатиты можно совмещать с другими медицинскими услугами и предлагать в составе комплексного пакета услуг либо в плановом порядке всем, кто обращается за медицинской помощью, либо отдельным лицам в конкретных клинических условиях.

### Затраты и экономическая эффективность

Согласно данным исследований, интеграция скрининга в имеющиеся медицинские услуги сопровождается наименьшими затратами на проведение тестирования, однако

позволяет охватить наименьшее число людей, в то время как проведение скрининга вне медицинских учреждений приводит к увеличению стоимости тестирования в связи с затратами на организацию мероприятий и время работы добровольцев, но позволяет охватить больше людей (149).

## Приемлемость

Тестирование на ВИЧ по инициативе медицинских работников, проводимое на базе медицинских учреждений, широко используется в контексте проведения тестирования на базе противотуберкулезных служб и в рамках оказания дородовой помощи, а также программ по лечению наркозависимости (196). Эти же учреждения можно дополнительно использовать для предоставления услуг тестирования, профилактики и оказания помощи в связи с вирусным гепатитом, так как такой формат прохождения тестирования, по всей вероятности, будет приемлемым для посещающих их пациентов. Кроме того, такой подход придает тестированию статус обычной клинической процедуры и позволяет клиентам избежать возможного смущения, связанного с обращением за тестом, а также экономит время клиентов, посещающих медицинское учреждение по другому поводу.

## 6.9. Вопросы практического осуществления подходов к тестированию на ВГС и ВГВ

1. Для увеличения частоты выявления инфекции, и, в особенности, для определения подхода к тестированию лиц, не входящих в группы высокого риска, необходимо установить оптимальное стратегическое сочетание подходов к тестированию на ВГС и ВГВ с учетом эпидемического профиля страны по этим инфекциям. В главе 19 представлена стратегическая рамочная основа, призванная направлять страны в процессе принятия решений при отборе подходов к тестированию. Конкретные примеры множества различных вариантов организации тестирования на вирусные гепатиты на базе медицинских учреждений и на уровне местного сообщества приведены в главе 17.
2. Имеется потенциальный, хотя и неопределенный риск реактивации ВГВ и ухудшения заболевания печени во время или после выведения из организма вируса ВГС. В настоящее время рекомендуется до начала терапии ПППД провести тестирование на ВГВ-инфекцию (HBsAg, анти-HBc и анти-HBs). В случае положительной реакции на HBsAg необходимо выполнить тест на ДНК ВГВ для оценки показаний к назначению лечения ВГВ-инфекции, особенно в условиях и среди групп населения с повышенной распространенностью коинфекции ВГВ/ВГС. После завершения курса терапии ПППД необходимо продолжить тщательное наблюдение за пациентами, в том числе для выявления признаков развития ГЦК.

## 6.10. Задачи научных исследований по подходам к тестированию на ВГС и ВГВ

Необходимо провести дальнейшую оценку и сравнение различных подходов к тестированию на ВГС и ВГВ (например, рутинное тестирование общего населения, целевое тестирование групп риска, тестирование в рамках оказания дородовой помощи, тестирование возрастных когорт) с использованием различных моделей предоставления услуг (на базе медицинских учреждений или местного сообщества). Это можно сделать в форме сравнительных исследований или исследований широкомасштабного внедрения разных подходов в различных эпидемиологических ситуациях и среди разных групп населения в СНСД. Кроме того, необходимы дальнейшие исследования по вопросам упрощения тестирования и оказания помощи, а также совмещения услуг в связи с гепатитами с другими медицинскими услугами.

# 7. КАК ПРОВОДИТЬ ТЕСТИРОВАНИЕ НА ХРОНИЧЕСКУЮ ИНФЕКЦИЮ, ВЫЗВАННУЮ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В, – выбор тест-систем для серологического анализа и стратегии тестирования

## 7.1. Рекомендации

КАК ПРОВОДИТЬ ТЕСТИРОВАНИЕ НА ХРОНИЧЕСКУЮ ВГВ-ИНФЕКЦИЮ И МОНИТОРИНГ ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ	
Тема	Рекомендации
Какие серологические тест-системы использовать	<ul style="list-style-type: none"> <li>Для постановки диагноза хронической ВГВ-инфекции у взрослых, подростков и детей (в возрасте старше 12 месяцев<sup>1</sup>) рекомендуется использовать серологический тест [БДТ или лабораторный иммуноанализ<sup>2</sup>], отвечающий минимальным стандартам качества, безопасности и эффективности<sup>3</sup> (<i>применительно к аналитической и клинической чувствительности и специфичности</i>) и предназначенный для выявления поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg).               <ul style="list-style-type: none"> <li>Если уже имеются возможности и хороший доступ к услугам лабораторного тестирования, предпочтительным форматом является применение лабораторных иммунологических тест-систем.</li> <li>В условиях ограниченного доступа к услугам лабораторного тестирования и/или для таких групп населения, где доступ к быстрому тестированию будет способствовать оперативному направлению нуждающихся в службы помощи и лечения, рекомендуется применять БДТ.</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Сильная рекомендация, низкое/среднее качество доказательств</i></p>
Стратегии серологического тестирования	<ul style="list-style-type: none"> <li>В условиях или среди групп населения, где серологическая распространенность HBsAg <math>\geq 0,4\%</math><sup>4</sup>, до более детального исследования на ДНК ВГВ и определения стадии поражения печени рекомендуется применять однократный серологический тест на HBsAg.</li> <li>В условиях или среди групп населения с низкой серологической распространенностью HBsAg, <math>&lt; 0,4\%</math><sup>4</sup>, можно проводить подтверждение положительного результата теста на HBsAg на той же тест-системе с включением этапа нейтрализации либо использовать другой БДТ для выявления HBsAg<sup>5</sup>.</li> </ul> <p><i>Условная рекомендация, низкое качество доказательств</i></p>

**Сокращения:** АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АРП1 – индекс отношения уровня аспартатаминотрансферазы к числу тромбоцитов; HBeAg – антиген «е» ВГВ; HBsAg – поверхностный антиген ВГВ; NAT – тест на нуклеиновую кислоту; БДТ – быстрый диагностический тест.

<sup>1</sup> Полный график вакцинации, включая первую дозу при рождении, следует применять для всех младенцев в соответствии с установочным документом ВОЗ по вакцинам против гепатита В, 2009 г. Тестирование младенцев с подозрением на инфекцию в течение первых шести месяцев жизни проблематично, поскольку HBsAg и ДНК вируса гепатита В у них выявляется недостаточно устойчиво. В целях скрининга при подозрении на наличие инфекции вирусом гепатита В младенцев следует тестировать в возрасте от 6 до 12 месяцев. Во всех возрастных группах подтверждением острой ВГВ-инфекции может служить наличие HBsAg или анти-HBc класса IgM. При устойчивом обнаружении HBsAg в течение 6 месяцев и более ставится диагноз «хронический гепатит».

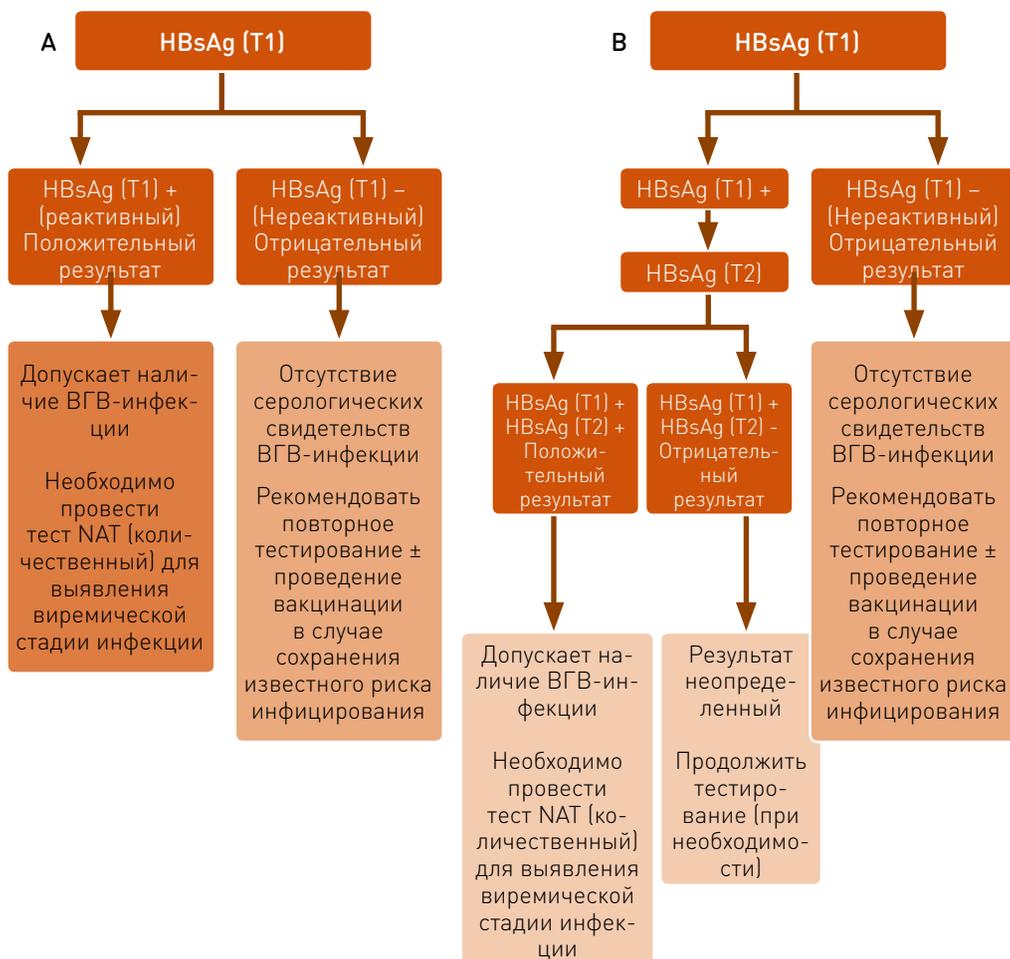
<sup>2</sup> Лабораторные иммунологические тесты включают иммуноферментный анализ (ИФА), иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛА) и иммуноэлектрохемилюминесцентный анализ (ИЭХЛ).

<sup>3</sup> Тест-системы должны отвечать минимальным критериям приемлемости в соответствии с преквалификацией ВОЗ применительно к средствам для диагностики *in vitro* (IVD) или в соответствии с результатами строгой нормативной оценки IVD. Все IVD следует использовать с соблюдением инструкции изготовителя и, при возможности, в учреждениях, участвующих в схемах национальной или международной внешней оценки качества.

<sup>4</sup> На основе моделирования прогностической ценности положительного результата в соответствии с различными порогами серологической распространенности в группах тестируемого населения и с диагностической эффективностью тест-системы.

<sup>5</sup> Другим часто используемым подходом к подтверждению хронического характера ВГВ-инфекции является повторное исследование на HBsAg через 6 месяцев.

**РИСУНОК 7.1.** Рекомендованные ВОЗ стратегии тестирования для диагностики хронического гепатита В: (А) применение однократного теста в популяции с серологической распространенностью HBsAg выше 0,4% и (В) проведение комбинации двух тестов в условиях, где серологическая распространенность HBsAg ниже 0,4%



## 7.2. Общие сведения

В целях диагностики хронической ВГВ-инфекции используют серологические тесты для выявления HBsAg – БДТ или ИФА. Наличие HBsAg подтверждают либо посредством выполнения этапа нейтрализации на той же тест-системе, либо с помощью повторного тестирования на HBsAg в другой тест-системе с аналогичной чувствительностью (стратегия двухэтапного серологического тестирования). Выбор формата аналитической методики зависит от многочисленных факторов, таких как критерии эффективности тест-системы (чувствительность и специфичность), стоимость теста, удобство в применении, а также характеристики учреждения, где проводится тестирование, такие как возможности для хранения, уровень инфраструктуры и квалификация кадров. В главе 5 приведены общие сведения о различных тест-системах для диагностики *in vitro*, а в таблице 5.1

представлены достоинства и недостатки лабораторных иммуноанализов и БДТ.

ВОЗ рекомендует использовать стандартизированные стратегии тестирования, чтобы обеспечить максимальную точность результатов исследования на HBsAg при одновременном упрощении процедуры и минимизации затрат. **Стратегия тестирования** определяет последовательность проведения тестов для решения конкретной задачи тестирования с учетом предполагаемой распространенности HBsAg среди населения. Основные сведения о стратегии одно- или двухэтапного серологического тестирования приведены в разделе 5.1.6. Выбор в пользу стратегии одно- или двухэтапного серологического тестирования зависит от серологической распространенности HBsAg в популяции и от диагностической точности (чувствительности и специфичности) используемых тест-систем для выявления HBsAg.

**Стратегия одноэтапного серологического тестирования (рис. 7.1А)** предполагает проведение однократного серологического теста. Если тест реактивный (положительный), делается следующее заключение: «Допускается наличие ВГВ-инфекции в связи с положительной реакцией на HBsAg (HBsAg-позитивный статус)». Если первоначальный тест неактивный, то говорят об отрицательном результате теста на HBsAg (HBsAg-негативный статус). Дополнительное проведение второго серологического теста в рамках **стратегии двухэтапного серологического тестирования (рис. 7.1В)** улучшает ПЦПР (то есть долю лиц с положительным результатом теста, у которых действительно имеется ВГВ-инфекция), снижает количество ложноположительных результатов и, как следствие, сокращает количество необоснованных направлений в специализированные службы.

## 7.3. Резюме фактических данных

### Какие серологические тест-системы рекомендуется использовать

Чтобы оценить диагностическую эффективность (чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результата) коммерческих серологических тестов для выявления HBsAg (БДТ и ИФА<sup>1</sup>) в сравнении с эталонной методикой лабораторного иммуноанализа (с включением этапа нейтрализации или без него), был проведен систематический обзор (*веб-приложение 5.3*). При проведении этого обзора было выявлено 30 исследований (197–226) из 23 стран с различной распространенностью гепатита В и проведена оценка 33 различных БДТ. В пяти исследованиях оценивались характеристики восьми

<sup>1</sup> ИХЛА и ИЗХЛ не были отдельно включены в вопросы исследований. Известно, что в странах с высоким уровнем доходов чаще всего используют эти виды иммуноанализа.

различных тест-систем для ИФА по сравнению с референтным методом иммуноанализа [214, 223, 227–229]. Тестирование с помощью БДТ проводилось с использованием образцов сыворотки, плазмы, цельной капиллярной или венозной крови, в то время как для выполнения ИФА применяли только образцы сыворотки или плазмы крови. В семи исследованиях для оценки эффективности тестов анализы выполнялись с использованием цельной капиллярной или венозной крови [202, 206, 210, 215, 216, 218, 226]. Размер выборки варьировал от 25 до 3928, при этом в состав исследуемых групп входили здоровые добровольцы и доноры крови, лица с повышенным риском инфицирования, беременные, лица, находящиеся в местах лишения свободы, а также пациенты с подтвержденным диагнозом гепатита В.

**Тест-системы для проведения БДТ.** Согласно данным 30 исследований [197–226] с использованием 33 различных БДТ, суммарная клиническая чувствительность БДТ по сравнению с различными референтными методиками ИФА составила 90,0% [95% ДИ: 89,1–90,8], а суммарная специфичность – 99,5% [95% ДИ: 99,4–99,5] (табл. 7.1).

**Коммерческие тесты.** Были обнаружены существенные различия в эффективности БДТ как разных торговых марок, так и внутри одного и того же бренда, при этом чувствительность тестов колебалась от 50% до 100%, а специфичность – от 69% до 100%.

**Тип биологического образца.** Результаты тестирования образцов цельной капиллярной крови и сыворотки были сопоставимы, но первые отличались меньшей гетерогенностью.

**Тест-системы для ИФА.** В пяти исследованиях [214, 223, 227–229] с использованием 8 видов тест-систем для ИФА были обнаружены большие различия в их эффективности, при этом чувствительность тестов колебалась от 74% до 100%, а специфичность – от 88% до 100%. Суммарная чувствительность составила 88,9% (ДИ 95%: 87–90,6%), а суммарная специфичность – 98,4% [95% ДИ: 97,8–98,8%].

**Тест-системы для ИФА и БДТ при обследовании ВИЧ-положительных лиц.** В пяти исследованиях [212, 214, 215, 218, 222] оценивали характеристики трех различных БДТ по сравнению с различными референтными тест-системами ИФА. Суммарная клиническая чувствительность БДТ составила 72,3% [95% ДИ: 67,9–76,4], а специфичность – 99,8% [95% ДИ: 99,5–99,9], при этом суммарная клиническая чувствительность и специфичность исследования у ВИЧ-отрицательных лиц составила 92,6% [95% ДИ: 89,8–94,8] и 99,6% [95% ДИ: 99–99,9] соответственно. Такое снижение чувствительности БДТ можно объяснить большей частотой развития латентного (скрытого) гепатита В у ВИЧ-положительных лиц (то есть наличием ДНК ВГВ при

неопределяемом уровне HBsAg, так что HBsAg мог не выявляться с помощью оцениваемых БДТ), а также использованием схем антиретровирусной терапии на основе тенофовира или ламивудина, которые действуют на ВГВ и могут подавлять ДНК ВГВ и снижать уровень HBsAg. В одном исследовании (214), в котором оценивали три тест-системы для ИФА по сравнению с референтной методикой ИФА с включением этапа нейтрализации, общая суммарная чувствительность теста при обследовании ВИЧ-положительных лиц составила 97,9% (95% ДИ: 96,0–99,0), а специфичность – 99,4% (95% ДИ: 99,0–99,7), что позволяет говорить о более высокой эффективности тестов для ИФА у лиц с ВИЧ-инфекцией.

**Аналитическая чувствительность, или предел обнаружения.** К другим важным критериям эффективности теста относится аналитическая чувствительность или предел обнаружения (ПО), однако в исследованиях, подлежащих оценке, было недостаточно соответствующих данных для проведения системного сравнения. Тем не менее ни один из БДТ не соответствовал требованиям к уровню аналитической чувствительности (то есть не имел ПО, равного 0,130 МЕ/мл), установленным в Общих технических спецификациях Европейского союза. Данные оценочных исследований в рамках преквалификации ВОЗ свидетельствуют о том, что при тестировании на HBsAg предел обнаружения тест-систем для ИФА в 50–100 раз превосходит предел обнаружения БДТ (230). Однако, несмотря на такое различие в аналитической чувствительности, вероятность существенного снижения клинической чувствительности БДТ невелика, так как в подавляющем большинстве случаев хронической ВГВ-инфекции уровень HBsAg в крови значительно превышает 10 МЕ/мл. Это имеет важное значение в связи с высказанными предположениями, что ложноотрицательные результаты БДТ на HBsAg обусловлены низким уровнем содержания HBsAg, наличием мутантных вариантов HBsAg или особых генотипов, а также использованием схем антиретровирусной терапии на основе тенофовира или ламивудина (208, 214, 216, 230).

Общее качество доказательств, на которые опираются рекомендации по выбору тест-систем для серологической диагностики гепатитов В и С, было оценено как низкое и среднее, при этом понижение качества доказательств было связано главным образом с серьезным риском систематических ошибок, обусловленных использованием данных одномоментных исследований, а также с неоднородностью результатов.

**ТАБЛИЦА 7.1.** Сводные данные о точности тестов ИФА и БДТ, используемых для выявления HBsAg (различные виды тест-систем и методики для сравнения, обследованные группы и типы биологических образцов)

Сравнительная оценка	Суммарная чувствительность (95% ДИ)	Суммарная специфичность (95% ДИ)
<b>Виды тест-систем и методики для сравнения</b>		
<b>БДТ по сравнению с ИФА (N=30)</b>	90,0 (89,1-90,8)	99,5 (99,4-99,5)
<b>ИФА по сравнению с другой тест-системой для ИФА (N=5)</b>	88,9 (87-90,6)	98,4 (97,8-98,8)
<b>БДТ по сравнению с NAT (N=3)</b>	93,3 (91,3-94,9)	98,1 (97-98,9)
<b>БДТ по сравнению с ХИАМ (N=5)</b>	80,4 (77,9-82,6)	99,0 (99,6-99,3)
<b>Обследованные группы (БДТ по сравнению с ИФА)</b>		
<b>Доноры крови (N=7)</b>	91,6 (90,1-92,9)	99,5 (99,3-99,7)
<b>ВИЧ-положительные лица (N=5)</b>	72,3 (67,9-76,4)	99,8 (99,5-99,9)
<b>ВИЧ-отрицательные лица (N=1)</b>	92,6 (89,8-94,8)	99,6 (99,0-99,9)
<b>Коммерческие БДТ (БДТ по сравнению с ИФА)</b>		
<b>Determine HBsAg (N=10)</b>	90,8 (88,9-92,4)	99,1 (98,9-99,4)
<b>BinaxNOW HBsAg (N=3)</b>	97,6 (96,2-98,6)	100 (99,7-100)
<b>VIKIA HBsAg (N=3)</b>	82,5 (77,5-86,7)	99,9 (99,8-100)
<b>Serodia HBsAg (N=3)</b>	82,5 (77,5-86,7)	99,9 (99,8-100)
<b>Тип образца (БДТ)</b>		
<b>Цельная капиллярная кровь по сравнению с сывороткой (N=8)</b>	91,7 (89,1-93,9)	99,9 (99,8-99,9)

ХИАМ – хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах; ИФА – иммуноферментный анализ; БДТ – быстрый диагностический тест.

## Выбор стратегии тестирования

В результате поиска не было обнаружено ни одного исследования, проведенного с целью прямого сравнения диагностической точности одно- и двухэтапной стратегии тестирования в условиях низкой и высокой распространенности серологических маркеров (см. веб-приложение 5.5). В связи с этим для оценки диагностической точности одно- и двухэтапной стратегии тестирования было выполнено прогнозное моделирование, основанное на анализе данных тестирования условной популяции численностью 1000 человек применительно к различным уровням серологической распространенности HBsAg (10%, 2%, 0,4%, отражающие типичные условия с высокой, промежуточной и низкой серологической распространенностью соответственно) и различным характеристикам эффективности тестов (чувствительность 98% и 90% и специфичность 99% и 98%, полученные исходя из суммарной чувствительности и специфичности БДТ для выявления HBsAg, установленных в результате систематического обзора).

Согласно полученным данным распространенность инфекции оказывает сильное влияние на ПЦПР и соотношение истинно положительных и ложноположительных результатов (см. веб-приложение 6.1). Использование второго серологического анализа с аналогичной чувствительностью во всех случаях, когда при первоначальном серологическом тестировании обнаруживается реактивность образца (получен положительный результат теста), обеспечивает существенную потенциальную выгоду в отношении повышения ПЦПР на всех уровнях распространенности (>97%), но особенно при низкой распространенности (0,4%) и при использовании тест-систем со сниженной специфичностью.

Общее качество доказательств, на которые опираются рекомендации по использованию одно- или двухэтапной стратегии тестирования, было оценено как низкое, так как результаты были получены на основании прогнозного моделирования с применением условных сценариев.

## 7.4. Обоснование рекомендаций по выбору тест-систем

Группа по разработке руководства признала острую необходимость расширить масштабы тестирования, для того чтобы выявить как можно больше людей с хронической ВГВ-инфекцией, которые могут получить наибольшую пользу от проведения противовирусной терапии и других вмешательств, и поэтому сформулировала сильную рекомендацию по использованию упрощенной одноэтапной стратегии тестирования с использованием ИФА или БДТ. В целом выбор формата аналитической методики (ИФА<sup>3</sup> или БДТ) для тестирования на HBsAg в конкретных условиях зависит

<sup>3</sup> Предполагается, что рабочие характеристики ИХЛА, ИЭХЛ и ИФА сопоставимы.

в первую очередь от эффективности тест-системы, а также от основных оперативных соображений, таких как доступность и стоимость теста, удобство в применении в условиях предполагаемого использования, то есть от технической сложности диагностической процедуры и метода получения биологических образцов. Следует использовать тест-системы для ИФА или БДТ с наивысшей клинической чувствительностью.

## Соотношение пользы и вреда

**Использование тест-систем для ИФА.** Если уже имеется инфраструктура и хороший доступ к услугам лабораторного тестирования, предпочтительным методом тестирования является применение тест-систем для ИФА. Для этого существует ряд причин:

1. Несмотря на то, что БДТ и ИФА для выявления HBsAg продемонстрировали сходную клиническую чувствительность и специфичность при сравнении с референтным методом ИФА, отмечались значительные вариации в чувствительности различных БДТ, а чувствительность некоторых БДТ была ниже оптимального уровня.
2. При тестировании ВИЧ-положительных лиц клиническая чувствительность БДТ была низкой (72,3%) и уступала чувствительности тест-систем для ИФА.
3. Аналитическая чувствительность тест-систем для ИФА значительно выше (в 50–100 раз). Преимущество использования тест-систем с более высокой аналитической чувствительностью и более низким пределом обнаружения состоит в том, что такой подход улучшает выявление серологических маркеров у лиц с первичной инфекцией или с крайне низким уровнем HBsAg.
4. В процедуру проведения лабораторного ИФА можно включить подтверждающий тест с использованием этапа нейтрализации.
5. Тестирование с помощью лабораторного ИФА можно проводить в автоматическом режиме, поэтому оно является более подходящим и экономически эффективным методом диагностики в условиях выполнения большого количества тестов в день (>40 в день на одного оператора).

## Использование БДТ

1. Группа по разработке руководства признала, что, несмотря на существенную неоднородность и субоптимальную клиническую и аналитическую чувствительность некоторых БДТ на HBsAg, расширенное использование БДТ гарантированного качества может в значительной мере способствовать увеличению масштабов тестирования на HBsAg в условиях ограниченного доступа к лабораторным услугам по проведению ИФА или при отсутствии таких возможностей, как бывает в отдаленных и труднодоступных районах.

2. БДТ также можно использовать в странах с высоким уровнем дохода, чтобы увеличить частоту прохождения тестирования на гепатиты среди групп населения, которые не хотят проходить тестирование или имеют неудовлетворительный доступ к медицинским услугам (например, ЛУИН), а также при работе со специальными группами населения в рамках аутрич-программ (например, оказание медицинских услуг в местах лишения свободы, а также в ходе программ по снижению вреда и оказанию помощи в связи с наркозависимостью).
3. К главным препятствиям на пути использования БДТ относятся ограниченный выбор БДТ на HBsAg с гарантированным качеством, низкая аналитическая чувствительность по сравнению с лабораторными методами и то, что только единичные БДТ на HBsAg соответствуют требованиям Европейского союза к аналитической чувствительности тест-систем (ПО 0,130 МЕ/мл). Однако в целом Группа по разработке руководства пришла к заключению, что преимущества применения БДТ в контексте увеличения доступа к услугам тестирования перевешивают потенциальный вред, связанный с более низкой точностью тестов, особенно при условии тщательного отбора БДТ, соответствующих минимальным критериям эффективности.

**У ВИЧ-положительных лиц** применение БДТ сопровождается низкой клинической чувствительностью (суммарная чувствительность 72,3%). Хотя в основе такой закономерности может лежать влияние противовирусной терапии на основе тенофовира или ламивудина, следует проявлять осторожность при использовании БДТ и интерпретации их результатов у лиц с ВИЧ-инфекцией.

**Минимальные критерии эффективности тест-систем для ИФА и БДТ.** БДТ на HBsAg отличаются более низкой аналитической чувствительностью и ПО, чем тест-системы для ИФА. Кроме того, наблюдаются значительные колебания клинической чувствительности и специфичности как между разными тест-системами, так и в различных исследованиях одного и того же теста. Тем не менее вероятность существенного снижения клинической чувствительности БДТ невелика, так как в подавляющем большинстве случаев хронической ВГВ-инфекции уровень HBsAg в крови значительно превышает 10 МЕ/мл. В любом случае необходимо уделять самое пристальное внимание выбору тест-системы, с тем чтобы обеспечить минимальную частоту ложноположительных результатов (как с аналитической, так и с клинической точки зрения). Группа по разработке руководства решила не устанавливать минимальные критерии эффективности для тест-систем, однако рекомендовала использовать только такие тест-системы, которые в отношении как аналитической, так и клинической чувствительности и специфичности тестов соответствуют критериям эффективности, установленным регуляторными органами, осуществляющими строгий контроль (см. главу 15).

Рекомендации по использованию БДТ или тест-систем для ИФА, ИХЛА или ИЭХЛ основаны на допущении, что все тест-системы для выявления HBsAg соответствуют минимальным критериям эффективности тестов в соответствии с преквалификацией ВОЗ применительно к IVD или в соответствии с результатами строгой нормативной оценки IVD. Все IVD следует использовать с соблюдением инструкции изготовителя.

## 7.5. Обоснование рекомендаций по выбору стратегии тестирования

### Соотношение пользы и вреда

**Условия использования одноэтапной стратегии тестирования.** Эта стратегия применима к большинству условий тестирования в странах с ограниченными ресурсами с учетом простоты проведения исследования и при распространенности не менее 0,4%, так как в этом случае обеспечивается высокая ПЦПР. Группа по разработке руководства дала общую условную рекомендацию по использованию стратегии одноэтапного серологического тестирования в целях диагностики хронической ВГВ-инфекции на основании низкого качества доказательств и руководствуясь следующими соображениями:

1. Такой подход позволяет эффективно выявлять большинство людей с высокой вероятностью инфицирования, которым необходимо дальнейшее обследование, и исключать неинфицированных лиц.
2. Несмотря на то что стратегия одноэтапного серологического тестирования характеризуется более низкой ПЦПР, чем двухэтапное тестирование, особенно при низком уровне распространенности инфекции (0,4% и 2%), что обуславливает более высокую частоту ложноположительных результатов, Группа по разработке руководства пришла к заключению, что указанные последствия не имеют клинической значимости. Такое решение связано с тем, что все пациенты с положительными результатами теста на HBsAg обычно подвергаются дальнейшему обследованию для определения стадии поражения печени и измерения уровня ДНК ВГВ с целью оценки показаний к лечению (то есть установления наличия цирроза печени или подтверждения повышения уровня ДНК ВГВ). Таким образом, пожизненную противовирусную терапию никогда не начинают на основании результатов единственного серологического анализа.

3. Группа по разработке руководства отметила, что во многих случаях для подтверждения диагноза ХГВ и разграничения его с острым гепатитом В принято проводить второй тест через 6 месяцев после первого. Такая практика представляет собой еще один подход к подтверждению диагноза хронического гепатита.
4. При использовании первого теста с высокой специфичностью необходимость в проведении второго теста сохраняется в очень редких случаях.
5. Одноэтапная стратегия тестирования позволяет значительно упростить процедуру тестирования и сократить затраты, особенно при проведении тестирования на месте оказания помощи.
6. Более быстрое получение результатов тестирования (в идеальном случае в день тестирования) помогает улучшить доступ и привязку к службам оказания помощи.

**Условия использования двухэтапной стратегии тестирования.** Группа по разработке руководства представила условную рекомендацию в отношении проведения второго серологического анализа с целью повышения ПЦПР в условиях очень низкой распространенности инфекции (<0,4%). В таких условиях применение однократного серологического анализа обычно ведет к появлению ложноположительных результатов чаще, чем истинно положительных, даже при использовании теста, специфичность которого составляет 99%. Проведение двух тестов со специфичностью около 99% повышает отношение истинно положительных к ложноположительным результатам с 0,2 до 32–40.

В случае первоначального использования лабораторного иммуноанализа Группа рекомендует подтверждать выявление HBsAg посредством проведения этапа нейтрализации в соответствии с инструкцией производителя тест-системы. При выполнении БДТ на HBsAg и отсутствии нейтрализующих реагентов или при использовании тест-систем для ИФА, не содержащих нейтрализующие реагенты, возможно проведение второго БДТ на другой тест-системе [231]. Однако следует учитывать, что данные по оценке дополнительной пользы проведения второго БДТ ограничены, и, кроме того, подобная тактика сталкивается с рядом трудностей: 1) «другая» тест-система может быть по существу той же самой, то есть подверженной сходным погрешностям измерения и появлению аналогичных ложноположительных реакций; 2) в случае низкой аналитической или клинической чувствительности тест-системы (высокий ПО) еще больше снизится частота выявления людей с истинно положительными результатами теста на HBsAg независимо от того, какая была использована стратегия – с одним или двумя тестами.

## Приемлемость, ценности и предпочтения

Согласно данным опроса о ценностях и предпочтениях с участием 104 респондентов из 43 стран (20 стран с высоким уровнем дохода и 23 стран с низким и средним уровнем дохода) пациенты в целом высказались в пользу упрощенной стратегии тестирования, применение которой улучшит доступ к услугам тестирования, в том числе и для групп повышенного риска. При этом 77% опрошенных отдали явное предпочтение стратегии одноэтапного серологического тестирования с использованием БДТ и получением результатов в день обследования, так как это позволяет снизить число лиц, выпадающих из системы последующего наблюдения.

## Практическая осуществимость

В ходе опроса по результатам внедрения тестирования на гепатиты в 19 СНСД партнеры по осуществлению программы сообщили о широком применении БДТ в любых условиях, при этом об использовании однократного БДТ на HBsAg сообщили 68% респондентов.

## Соображения по поводу ресурсов

Затраты на реагенты, используемые в тест-системах для выявления HBsAg, сопоставимы: для БДТ они составляют от 0,95 до 3,00 долл. США, а для тест-систем для ИФА – от 0,40 до 2,80 долл. США. Для использования тест-систем для ИФА с высокой пропускной способностью необходимо наличие лабораторной инфраструктуры и оборудования, а также квалифицированного персонала, обеспечивающего прецизионность измерений. В противоположность этому, для проведения БДТ не требуется капитальных затрат на лабораторную инфраструктуру, поэтому применение БДТ сопровождается снижением расходов на техническое обслуживание оборудования.

# 8. ТЕСТИРОВАНИЕ НА ТЕКУЩУЮ ИЛИ ПЕРЕНЕСЕННУЮ В ПРОШЛОМ ВГС-ИНФЕКЦИЮ (КОНТАКТ С ВГС) – выбор тест-систем для серологического анализа и стратегии тестирования

## 8.1. Рекомендации

КАК ПРОВОДИТЬ ТЕСТИРОВАНИЕ НА ХРОНИЧЕСКУЮ ВГС-ИНФЕКЦИЮ И МОНИТОРИНГ ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ	
Тема	Рекомендации
Какие серологические тест-системы использовать	<ul style="list-style-type: none"> <li>Для серологического подтверждения текущей или перенесенной инфекции у взрослых, подростков и детей (в возрасте старше 18 месяцев<sup>1</sup>) рекомендуется использовать серологический тест на ВГС (антитела или антитела/антиген) с использованием БДТ или лабораторного иммуноанализа<sup>2</sup>, отвечающий минимальным стандартам качества, безопасности и эффективности<sup>3</sup> (применительно к аналитической и клинической чувствительности и специфичности).               <ul style="list-style-type: none"> <li>В условиях ограниченного доступа к лабораторной инфраструктуре и услугам лабораторного тестирования и (или) для таких групп населения, где доступ к быстрому тестированию будет способствовать оперативному направлению нуждающихся в службы помощи и лечения, рекомендуется применять БДТ.</li> </ul> <p><i>Сильная рекомендация, низкое/среднее качество доказательств</i></p> </li> </ul>
Стратегии серологического тестирования	<p>В группах взрослых и детей старше 18 месяцев<sup>1</sup> рекомендуется применять однократный серологический тест на определение наличия инфекции в прошлом или в настоящем с последующим проведением дополнительного исследования на нуклеиновые кислоты (NAT) в целях выявления вирусемии.</p> <p><i>Условная рекомендация, низкое качество доказательств</i></p>

**Сокращения:** СКК – метод сухой капли крови; NAT – тест на нуклеиновые кислоты; БДТ – быстрый диагностический тест.

<sup>1</sup> У детей до 18 месяцев ВГС-инфекцию можно выявить только путем вирусологического тестирования на РНК ВГС, поскольку до этого возраста трансплацентарные материнские антитела продолжают циркулировать в крови ребенка, что искажает результаты серологических тестов.

<sup>2</sup> Лабораторные иммунологические тесты включают иммуноферментный анализ (ИФА), иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛА) и иммуноэлектрохемилюминесцентный анализ (ИЭХЛ).

<sup>3</sup> Тест-системы должны отвечать минимальным критериям приемлемости в соответствии с преквалификацией ВОЗ применительно к IVD или в соответствии с результатами строгой нормативной оценки IVD. Все IVD следует использовать с соблюдением инструкции изготовителя и, при возможности, в учреждениях, участвующих в схемах национальной или международной внешней оценки качества. Если применение тест-системы позволяет улучшить доступ к услугам тестирования (то есть тест можно использовать по месту оказания помощи или для исследования сухой капли крови) и/или снизить стоимость тестирования для пользователей, допустим более низкий уровень аналитической чувствительности. Согласно имеющимся данным, допустимо применение тест-системы с порогом обнаружения не выше 3000 МЕ/мл, которая позволит выявлять 95% пациентов с вирусемической стадией инфекции из числа обследованных.

**РИС. 8.1.** Рекомендованная ВОЗ стратегия одноэтапного тестирования для выявления антител к ВГС, применяемая вне зависимости от распространенности инфекции



## 8.2. Общие сведения

Основные методы диагностики, используемые для выявления контакта с ВГС и подтверждения наличия текущей или перенесенной ВГС-инфекции, основаны на обнаружении антител к ВГС с помощью сравнительно недорогих тест-систем для серологического анализа. В связи с тем, что антитела к ВГС могут не определяться в течение 2–3 месяцев после инфицирования, применение тест-систем, основанных на выявлении антител, не позволяет диагностировать инфекцию в ранние сроки после заражения ВГС [135]. Период «диагностического окна» можно сократить, используя тесты для прямого выявления антигенов ВГС. В типичных случаях для оценки риска произошедшего контакта с ВГС применяют стратегию одно- или двухэтапного серологического тестирования. Второй тест на выявление антител к ВГС проводят главным образом для того, чтобы свести к минимуму количество ложноположительных результатов и сократить число людей, направляемых на более дорогостоящее тестирование методом NAT с целью подтверждения вирусемической стадии ВГС-инфекции. Если положительный результат теста на антитела к ВГС соответствует картине текущей или перенесенной инфекции, тогда для подтверждения репликации вируса при текущей ВГС-инфекции в вирусемической стадии проводят тестирование на выявление РНК ВГС или сердцевинного антигена ВГС (p22) – HCVcAg. В настоящее время тестирование на РНК ВГС для выявления контакта с ВГС (то есть признаков перенесенной или текущей ВГС-инфекции) используется только при скрининге доноров крови

и ее компонентов, органов и тканей человека, даже несмотря на более короткий период серологического окна (1–2 недели после начала острой инфекции). К главным причинам ограничения применения этого метода относятся его труднодоступность и более высокая стоимость [135].

### 8.3. Резюме фактических данных

#### Какие серологические тест-системы рекомендуются использовать

С целью оценки диагностической эффективности (чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результата) коммерческих серологических тестов для выявления антител к ВГС (БДТ и тестов для ИФА) по сравнению с референтной методикой лабораторного иммуноанализа был проведен систематический обзор (см. веб-приложение 5.4). В пяти исследованиях проводили оценку БДТ в сравнении с референтным тестом для ИФА [201, 232–235], в 13 исследованиях результаты БДТ сравнивали с тестом NAT или иммуноблоттингом [236–248], а в 14 исследованиях БДТ оценивали в сравнении с комбинацией ИФА, иммуноблоттинга или NAT [197, 201, 232–235, 247, 249–255]. В двенадцати исследованиях сравнивали БДТ, основанные на анализе ротовой жидкости, и БДТ, используемые с образцами цельной крови (а также сыворотки или плазмы) [235, 238, 240, 241, 246–248, 250, 251, 255–257]. Все эти исследования были проведены с участием различных исходных групп населения, в частности общего населения, ключевых групп населения и госпитализированных пациентов. Размер выборки в отобранных работах варьировал от 37 до 17 894 субъектов исследования. Все исследования были проведены по методу «поперечного среза» (одномоментные исследования) или с использованием схемы «случай-контроль».

**Тест-системы для проведения БДТ.** Согласно результатам пяти исследований по изучению БДТ в сравнении с референтным методом ИФА суммарная чувствительность и специфичность БДТ составили 99% (95% ДИ: 98–100) и 100% (95% ДИ: 100–100) соответственно, однако в отдельных исследованиях чувствительность и специфичность варьировали от 83% до 100% и от 99% до 100% соответственно.

**Коммерческие тесты.** Отмечалась существенная неоднородность результатов различных исследований БДТ и показателей эффективности тестов как разных торговых марок, так и одного и того же бренда. Хотя тесты NAT или иммуноблоттинг не являются подходящими референтными методами для оценки диагностической эффективности БДТ, суммарная

чувствительность и специфичность БДТ по отношению к этим методам составили 93% [95% ДИ: 91–95%] и 98% [95% ДИ: 97–99%] соответственно (табл. 8.1).

**Обследованные группы населения.** Во всех обследованных группах населения (общее население, ключевые группы населения, стационарные пациенты) наблюдались высокая чувствительность (>95%) и специфичность (>99%) БДТ на выявление антител к ВГС, однако примерно в трети исследований при отборе пациентов были допущены очевидные систематические ошибки.

**Тип образца.** При проведении БДТ, используемых с образцами ротовой жидкости, отмечалась более низкая чувствительность при более высокой специфичности тест-системы при сравнении с референтным методом, при этом данные показатели теста составили 94% [95% ДИ: 93–96%] и 100% [95% ДИ: 100–100%] соответственно. Однако в восьми исследованиях по изучению эффективности быстрого теста на выявление антител к ВГС OraQuick ADVANCE® (OraSure Technologies, Inc.) была продемонстрирована более высокая чувствительность этой тест-системы (98% [95% ДИ: 97–98]) по сравнению с другими коммерческими тестами, изученными в шести исследованиях (суммарная чувствительность 88% [95% ДИ: 84–92]). В отношении коммерческих тестов других торговых марок, в том числе и SD-Bioline, прошедшего преквалификацию ВОЗ, данных было недостаточно.

#### **Тест-системы для ИФА и БДТ при обследовании ВИЧ-положительных лиц.**

В связи с ограниченностью числа исследований провести субанализ в подгруппе пациентов с коинфекцией ВИЧ не представлялось возможным [256, 260–263]. Однако в недавнем исследовании, проведенном в Африке, сообщалось о повышенной частоте регистрации ложноположительных результатов тестов для ИФА на ВГС у лиц с ВИЧ-инфекцией [258].

Общее качество доказательств, на которые опираются рекомендации по использованию БДТ, было оценено как низкое и среднее, при этом понижение качества доказательств было связано главным образом с серьезным риском систематических ошибок, обусловленных использованием данных одномоментных исследований, а также с неоднородностью результатов.

**ТАБЛИЦА 8.1.** Сводные данные о диагностической точности тестов на выявление антител к ВГС (различные виды тест-систем и методики для сравнения, обследованные группы, типы биологических образцов и коммерческие тест-наборы, основанные на анализе ротовой жидкости)

Сравнительная оценка	Суммарная чувствительность (95% ДИ)	Суммарная специфичность (95% ДИ)
<b>Виды тест-систем и методики для сравнения</b>		
БДТ по сравнению с ИФА (N=5)	99 (98–100)	100 (100–100)
БДТ по сравнению с NAT или иммуноблоттингом (N=13)	93 (91–95)	98 (97–99)
БДТ по сравнению с ИФА, NAT или иммуноблоттингом (N=14)	97 (96–98)	100 (100–100)
Комбинированное тестирование на антитела и антигены (N=6)	86 (79–94)	99 (98–100)
<b>Обследованные группы (БДТ по сравнению с ИФА, NAT или иммуноблоттингом)</b>		
Общее население (N=17)	95 (94–96)	99 (98–99)
Ключевые группы населения (N=19)	97 (96–98)	94 (94–95)
Госпитализированные пациенты (N=16)	97 (96–98)	100 (100–100)
<b>Тип образца (БДТ по сравнению с ИФА, NAT или иммуноблоттингом)</b>		
Образцы крови (N=45)	98 (97–98)	98 (98–99)
Образцы ротовой жидкости (N=12)	94 (93–96)	100 (100–100)
БДТ по образцу ротовой жидкости по сравнению с референтным методом с использованием образца крови (N=12)	94 (93–96)	99,9 (99,8–100)
<b>Коммерческие тест-наборы для анализа ротовой жидкости</b>		
OraQuick (N=8)	98 (97–99)	100 (100–100)
Другие коммерческие тесты (Chembio DPP, Blioeasy, ImmunoComb II) (N=6)	88 (84–92)	99 (99–100)

ИФА – иммуноферментный анализ; NAT – тест на нуклеиновые кислоты; БДТ – быстрый диагностический тест.

## Выбор стратегии тестирования

В Бразилии был проведен единый сравнительный анализ экономической эффективности трех стратегий тестирования [259] (см. веб-приложение 5.6). В ходе этого анализа было обнаружено, что одноэтапная стратегия тестирования с выполнением однократного серологического теста на выявление антител к ВГС с последующим определением РНК ВГС методом NAT для диагностики вирусемической стадии ВГС-инфекции отличается более высокой экономической эффективностью, чем двухэтапная стратегия тестирования с выполнением комбинации двух серологических тестов. Для оценки диагностической точности одно- и двухэтапной стратегии тестирования на антитела к ВГС было выполнено прогнозное моделирование, основанное на анализе данных тестирования условной популяции численностью 1000 человек применительно к различным уровням серологической распространенности антител к ВГС, которые отражают характерную высокую распространенность инфекции у ЛУИН (45%), промежуточную распространенность у ВИЧ-инфицированных МСМ (10%), среднюю (2%) и низкую (0,4%) распространенность у общего населения. Кроме того, в модели учитывались различные характеристики эффективности тестов (чувствительность 98% и 90% и специфичность 99% и 98%, полученные исходя из суммарной чувствительности и специфичности БДТ на выявление антител к ВГС, установленных в результате систематического обзора, табл. 8.1).

Полученные результаты свидетельствуют о сильной зависимости ПЦПР от уровня распространенности инфекции и специфичности тест-системы (см. веб-приложение 6.2). Выполнение однократного теста с высокой чувствительностью и специфичностью (98% и 99%) дает высокую ПЦПР, которая превышает 90% при уровне распространенности в 40% и 10% и составляет 67% при уровне распространенности в 2%, при этом число ложноположительных результатов очень незначительно. ПЦПР падает ниже 50% только при самом низком уровне распространенности (то есть 0,4%). С учетом того, что использование однократного теста при всех уровнях распространенности обеспечивает в целом высокую ПЦПР, выполнение второго теста имеет существенное значение только в условиях самого низкого уровня распространенности инфекции (0,4%), особенно при неудовлетворительной эффективности первоначального теста.

## 8.4. Обоснование рекомендаций по выбору тест-систем для серологической диагностики

Группа по разработке руководства дала сильную рекомендацию по использованию тест-систем для серологической диагностики, прежде всего БДТ, на основании доказательств среднего и низкого качества в отношении диагностической эффективности тестов. Так же как и при тестировании на HBsAg, выбор формата аналитической методики (ИФА<sup>4</sup> или БДТ) для тестирования на антитела к ВГС в конкретных условиях зависит в первую очередь от эффективности тест-системы и от ее стоимости, но также и от основных оперативных соображений, таких как доступность и удобство в применении в условиях предполагаемого использования, например, при осуществлении программ по лечению наркозависимости на базе местного сообщества по сравнению с ведением пациентов в условиях стационара.

### Соотношение пользы и вреда

**Использование БДТ.** В условиях ограниченного доступа к услугам лабораторного тестирования или при отсутствии возможности у имеющихся лабораторных служб проводить ИФА, а также при работе с труднодоступными группами и с сельским населением Группа по разработке руководства рекомендовала использовать вместо лабораторного ИФА БДТ гарантированного качества (по аналогии с тестированием на ВИЧ и HBsAg). В основу такого решения легли простота использования, сравнительно низкая стоимость и быстрота выполнения этих тестов, которые в целом способствуют существенному улучшению доступа населения к услугам тестирования на ВГС и привязке к службам оказания помощи, а также снижению числа лиц, выпадающих из системы последующего наблюдения.

Кроме того, предпочтительное использование БДТ рекомендуется по следующим причинам:

1. БДТ на выявление антител к ВГС имеют приемлемые уровни чувствительности и специфичности (по сравнению с лабораторным ИФА) при их применении в широком диапазоне условий и у различных групп населения, а также при использовании коммерческих тестов разных торговых марок. Кроме того, доступны БДТ, используемые с образцами ротовой жидкости, которые обладают достаточной чувствительностью и специфичностью и применение которых полезно прежде всего в условиях, когда получение образца цельной венозной или капиллярной крови представляет определенные сложности.
2. При проведении БДТ на месте оказания помощи и с использованием образцов, для получения которых требуются менее инвазивные процедуры, чем при взятии образца цельной венозной крови, возможно получение результатов теста

<sup>4</sup> Предполагается, что рабочие характеристики ИХЛА, ИЭХЛ и ИФА сопоставимы.

непосредственно в день исследования, что позволяет избежать необходимости в последующих визитах и снижает частоту выпадения из системы наблюдения.

3. При осуществлении национальных программ в условиях ограниченных ресурсов расширение использования БДТ может помочь преодолеть трудности, связанные со сбором образцов, их обработкой и транспортировкой в лабораторные службы, и способствовать упрощению и децентрализации тестирования.
4. Кроме того, эти тесты можно использовать в СВД в рамках аутрич-программ при работе с особыми группами населения (например, при оказании медицинских услуг в местах лишения свободы, а также при предоставлении услуг помощи и лечения лицам, употребляющим наркотики), чтобы увеличить уровень использования услуг скрининга на гепатиты. Хорошо обученные работники здравоохранения без специального образования способны провести такое тестирование с достаточной степенью точности и надежности.

**Использование тест-систем для ИФА.** При наличии лабораторной инфраструктуры или при ежедневном выполнении большого количества тестов целесообразно и экономически эффективно использовать для тестирования лабораторные методы анализа, такие как ИФА.

Несмотря на то что БДТ и тесты для ИФА характеризуются сходной клинической чувствительностью и специфичностью, было рекомендовано проводить тестирование с помощью лабораторного ИФА, поскольку применение этого метода более целесообразно и экономически эффективно в условиях, когда имеется соответствующая лабораторная инфраструктура с ожидаемой высокой пропускной способностью (выполнение более 40 тестов в день на одного оператора), а также при доступности услуг лабораторного тестирования для населения.

Необходимо отметить, что тест-системы последнего поколения, предназначенные для выявления антител к ВГС, также способны обнаруживать сердцевинный антиген HCVcAg, что повышает чувствительность тест-системы и сокращает период «диагностического окна». Тем не менее чаще всего тест-системы четвертого поколения не позволяют отличить контакт с ВГС от хронической ВГС-инфекции.

**Тестирование ВИЧ-инфицированных лиц.** В связи с ограниченностью исследований с участием пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС провести систематический обзор с целью формальной оценки диагностической точности БДТ на выявление антител к ВГС у лиц с коинфекцией ВИЧ не представлялось возможным. Теоретически снижение чувствительности серологических тест-систем для выявления антител может наблюдаться только у пациентов с иммунодефицитом, например при ВИЧ-инфекции, у пациентов на гемодиализе или пациентов, находящихся на лечении иммунодепрессантами. В таких случаях признаки текущей или перенесенной ВГС-инфекции могут не обнаруживаться. По имеющимся оценкам, частота ложноотрицательных

результатов теста на ВГС при тестировании ВИЧ-инфицированных лиц методом ИФА для выявления антител к ВГС достигает 6% (260, 261), но может быть гораздо выше у лиц с выраженным иммунодефицитом на фоне ВИЧ-инфекции или в раннем периоде ВГС-инфекции (262, 263). С другой стороны, имеются сообщения о высокой частоте ложноположительных результатов серологических тестов на ВГС у ВИЧ-инфицированных лиц, главным образом в странах Африки к югу от Сахары (258).

**Минимальные критерии эффективности тест-систем для ИФА и БДТ.** Группа по разработке руководства решила не устанавливать минимальные критерии эффективности для тест-систем, однако рекомендовала использовать только такие тест-системы, которые соответствуют критериям эффективности, установленным регуляторными органами, осуществляющими строгий контроль (см. главу 15). Группа также признала, что эффективность БДТ на местах (то есть в условиях предполагаемого использования) может быть подвержена определенным колебаниям и что некоторые БДТ не были валидированы производителем для использования с образцами цельной капиллярной крови. По ряду причин вопросы аналитической чувствительности и ПО для тест-систем на выявление антител к ВГС не имеют такого значения, как для тестов на HBsAg. Во-первых, в связи с отсутствием эталонных материалов ВОЗ для измерения титра антител к ВГС невозможно применить критерий аналитической чувствительности, выраженный в МЕ/мл. Во-вторых, в отличие от ПО тестов на выявление HBsAg, которые различаются в 40–100 раз, конечные титры обнаружения антител к ВГС для БДТ и тестов для ИФА практически не отличаются.

Рекомендации по использованию БДТ или тест-систем для ИФА, ИХЛА или ИЭХЛ основаны на допущении, что все используемые тест-системы для выявления антител к ВГС соответствуют минимальным критериям эффективности тестов в соответствии с преквалификацией ВОЗ применительно к IVD или в соответствии с результатами строгой нормативной оценки IVD. Все IVD следует использовать с соблюдением инструкции изготовителя.

## 8.5. Обоснование рекомендации по выбору одноэтапной стратегии тестирования с выполнением однократного серологического теста

### Соотношение пользы и вреда

Группа по разработке руководства дала условную рекомендацию по проведению однократного теста с использованием БДТ или ИФА с последующим исследованием реактивных образцов на сердцевинный антиген или на РНК ВГС методом NAT как

самую простую и практически осуществимую в любых условиях стратегию тестирования, опираясь на доказательства низкого качества и руководствуясь следующими соображениями:

1. Данные прогнозного моделирования свидетельствуют о том, что с помощью одноэтапной стратегии тестирования можно эффективно выявить подавляющее большинство лиц с высокой вероятностью инфицирования, которым необходимо пройти исследование методом NAT для подтверждения вирусемической стадии ВГС-инфекции, и аналогичным образом исключить практически всех лиц, не инфицированных ВГС, даже в условиях низкой распространенности этого заболевания. Выполнение второго теста значительно меньше влияет на улучшение ПЦПР, чем при тестировании на HbSAg, так как БДТ на выявление антител к ВГС отличаются в целом более высокой чувствительностью и специфичностью.
2. Существует определенная озабоченность, связанная с финансовыми последствиями и вопросами практической осуществимости проведения второго серологического теста, прежде всего на месте оказания помощи и в условиях ограниченных ресурсов.
3. Так как доля ложноположительных результатов теста обычно выше в условиях низкой распространенности инфекции, то при проведении однократного серологического анализа такая закономерность приводит к необоснованному направлению лиц с ложной реактивностью теста на ненужное и более дорогостоящее исследование NAT с целью выявления вирусемической стадии инфекции. В такой ситуации использование двухэтапной стратегии серологического тестирования позволит несколько снизить затраты. Тем не менее Группа по разработке руководства пришла к заключению, что число ложноположительных результатов не настолько велико, чтобы послужить обоснованием для применения двухэтапной стратегии серологического тестирования. Известно, что многие страны Африки к югу от Сахары попадают в категорию с низким уровнем серологической распространенности инфекции (менее 0,4%) и, кроме того, имеются сообщения о более высокой частоте ложноположительных результатов тестирования в таких условиях. Так как в настоящее время тестирование методом NAT остается труднодоступным и дорогостоящим, то у лиц с ложноположительными результатами тестов проведение второго серологического анализа может быть более экономически эффективно, чем выполнение теста NAT.
4. Риск, обусловленный получением ложноположительного результата теста на антитела к ВГС, остается минимальным, так как всем лицам, у которых установлен контакт с ВГС (положительный результат серологического анализа на ВГС) необходимо пройти дополнительное тестирование для подтверждения вирусемической стадии ВГС-инфекции (методом NAT для обнаружения РНК ВГС или

с помощью другого серологического теста на выявление HCVcAg), прежде чем им будет назначено противовирусное лечение.

## Приемлемость, ценности и предпочтения

Согласно данным опроса о ценностях и предпочтениях большинство респондентов высказались в пользу проведения БДТ на месте оказания помощи для улучшения доступа к услугам тестирования и поддержали применение упрощенной одноэтапной стратегии серологического тестирования, направленной на выявление признаков перенесенной или текущей ВГС-инфекции, с последующим проведением дополнительного тестирования для верификации вирусемической стадии ВГС-инфекции. Поставщики услуг и пациенты высказали мнение, что БДТ, основанные на анализе ротовой жидкости, более приемлемы, чем тесты, используемые с образцами цельной капиллярной или венозной крови, особенно у детей<sup>5</sup>.

## Использование ресурсов

Стоимость БДТ на антитела к ВГС варьируется от 0,50 до 2,00 долл. США для тестов, используемых с образцами крови, и составляет 10 долл. США для БДТ, основанных на анализе ротовой жидкости. Стоимость тест-систем для ИФА находится в пределах от 0,50 до 1,70 долл. США, однако для проведения ИФА необходимо наличие специальной лабораторной инфраструктуры и оборудования, а также квалифицированного персонала, обеспечивающего прецизионность измерений. Для проведения БДТ не требуется капитальных затрат на лабораторную инфраструктуру, поэтому применение БДТ сопровождается снижением расходов на техническое обслуживание оборудования и закупку реагентов. Использование второго альтернативного БДТ приведет к увеличению стоимости по крайней мере в два раза.

## Практическая осуществимость

В ходе опроса по результатам реализации программы внедрения тестирования на гепатиты в 19 СНСД было установлено, что применение одноэтапной стратегии серологического тестирования с использованием главным образом БДТ осуществляется на базе стационарных служб, включая скрининг донорской крови, служб по снижению вреда, а также в амбулаторных учреждениях, где предоставляется помощь и лечение при ВИЧ.

## 8.6. Вопросы практической реализации серологического тестирования на HBsAg и антитела к ВГС

Необходимо использовать только самые чувствительные тест-системы для ИФА или БДТ, которые обладают самой высокой клинической и аналитической чувствительностью. В целом для БДТ характерна более низкая аналитическая чувствительность

<sup>5</sup> Большинство БДТ, используемых с образцами ротовой жидкости, еще должны пройти валидацию с последующей оценкой их применения у детей.

(ПО в МЕ/мл) по сравнению с тест-системами для ИФА. В любом случае необходимо уделять самое пристальное внимание выбору тест-системы, с тем чтобы обеспечить минимальную частоту ложноположительных результатов (как с аналитической, так и с клинической точки зрения). В главе 15 представлена подробная информация об организации лабораторной службы для проведения тестирования на вирусные гепатиты и о выборе тест-систем для исследования, а также об обеспечении качества тестирования на гепатит В и гепатит С.

- 1. Тест-системы специального назначения с гарантированным качеством.** Успех реализации любой программы тестирования на гепатиты может быть достигнут только в условиях доступности целого ряда эффективных тест-систем гарантированного качества. Хотя на рынке представлено большое разнообразие тест-систем для ИФА (а также для ИХЛА и ИЭХЛ), выбор БДТ на HBsAg, которые отвечают минимальным критериям эффективности и соответствуют стандартам качества и безопасности, крайне ограничен. Оценка качества, безопасности и эффективности БДТ, а также выдача разрешения на их продажу и использование осуществляется национальными регуляторными органами.
- 2. Точность тестирования.** Любые методы тестирования на гепатиты В и С должны выполняться в соответствии с инструкциями производителя теста, в том числе в отношении этапа нейтрализации HBsAg при его проведении в ходе исследования. Кроме того, полезно использовать СОП и должностные инструкции, которые помогут лицам, проводящим тестирование, свести к минимуму ошибки при тестировании и регистрации результатов и тем самым улучшить качество результатов исследования.
- 3. Обучение и руководство работой персонала.** Тестирование должно проводиться в условиях, соответствующих требованиям системы управления качеством (см. главу 15), силами квалифицированного и мотивированного лабораторного персонала, получившего специальную подготовку в области работы с различными тест-системами, с оказанием необходимой руководящей поддержки. Медицинские работники должны хорошо понимать сильные и слабые стороны любой стратегии тестирования, оказывать консультативную поддержку пациентам, проходящим скрининговое исследование, и уметь правильно выбрать тактику действий в зависимости от результатов теста, как положительных, так и отрицательных. Для представления услуг тестирования с помощью БДТ необходима соответствующая подготовка персонала по вопросам проведения теста и считывания его результатов, условиям хранения тест-наборов и других вспомогательных материалов, а также по интерпретации и регистрации результатов.

4. **Привязка к службам оказания помощи.** Так как часть предварительных результатов относится к ложноположительным, необходимо обеспечить соответствующую привязку обследованных к службам оказания помощи для проведения дополнительного тестирования и клинической оценки, в первую очередь при проведении тестирования на месте оказания помощи в рамках выездных мероприятий (аутрич-программ). В отношении лиц с высоким риском заражения ВГС необходимо использовать стратегию повторного тестирования.
5. **Предоставление услуг тестирования на HCVcAg или методом NAT** в том же учреждении, где проводится серологическое тестирование, является оптимальным решением, так как это увеличит быстроту выполнения тестов, снизит частоту выпадения обследованных из системы последующего наблюдения и позволит сократить личные затраты и расходы на медицинское обслуживание, связанные с направлением в отдаленные диагностические центры. В настоящих рекомендациях Группа по разработке руководства не рассматривала возможный в будущем сценарий тестирования с проведением одинарного теста на HCVcAg или методом NAT с целью диагностики и подтверждения активной инфекции.
6. **Тестирование на ВГВ-инфекцию до начала применения ПППД с целью лечения ВГС-инфекции** должно проводиться в связи с риском реактивации ВГВ в условиях высокой распространенности коинфекции ВГВ/ВГС (см. раздел 6.9).

## 8.7. Задачи научных исследований по проблемам серологического тестирования на HBsAg и антитела к ВГС

- В будущем необходимо оценить влияние ВИЧ-положительного статуса (а также количества клеток CD4, уровня вирусной нагрузки и полученной АРТ, в зависимости от конкретной схемы) на диагностическую эффективность БДТ на HBsAg и антитела к ВГС.
- Также требуется провести сравнительную оценку диагностической эффективности, полезного эффекта, стоимости и экономической эффективности одноэтапной и двухэтапной стратегий серологического тестирования на HBsAg или антитела к ВГС в условиях как высокой, так и низкой распространенности HBsAg и антител к ВГС.
- Кроме того, необходимо провести валидацию БДТ и тест-систем для ИФА, для которых используются упрощенные и малоинвазивные техники получения образцов, такие как взятие образца ротовой жидкости, цельной капиллярной крови и сухой капли крови (СКК).

# 9. ВЫЯВЛЕНИЕ ВИРЕМИЧЕСКОЙ СТАДИИ ВГВ-ИНФЕКЦИИ – отбор лиц, подлежащих лечению

## 9.1. Рекомендация

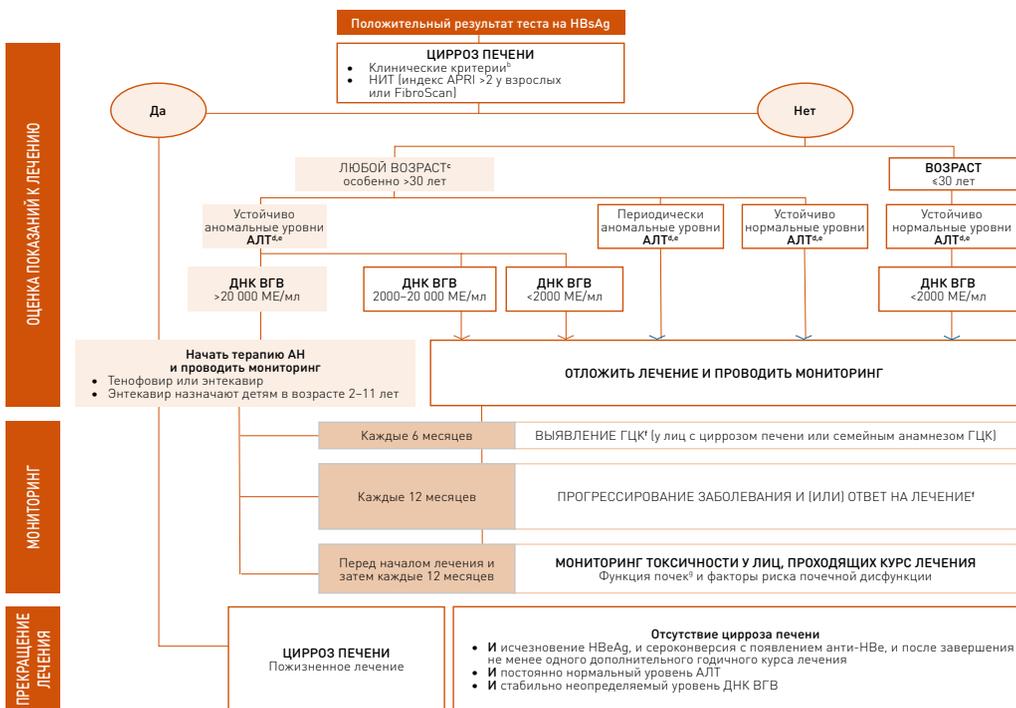
### Выявление ДНК ВГВ – оценка показаний к лечению

Адаптировано из опубликованного руководства ВОЗ по ВГВ 2015 г.<sup>6</sup>

- Непосредственно после получения положительного результата серологического теста на HBsAg в качестве предпочтительной стратегии ведения пациента и для определения возможных показаний к назначению лечения рекомендуется проводить количественный или качественный тест на нуклеиновые кислоты (NAT) для выявления ДНК ВГВ.

*Сильная рекомендация, среднее/низкое качество доказательств*

### Алгоритм ведения лиц с хроническим гепатитом В (в соответствии с рекомендациями ВОЗ)<sup>а</sup>



НИТ – неинвазивные тесты; АЛТ – аланинаминотрансфераза; APRI – индекс отношения уровня аспаратаминотрансферазы к числу тромбоцитов.

<sup>а</sup> Определяется как устойчивое обнаружение поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) в течение шести или более месяцев. Хотя данный алгоритм охватывает не все возможные сценарии, в нем представлены основные виды лечения и мониторинга. Рекомендации по выбору тактики ведения пациентов в условиях, когда тестирование на ДНК ВГВ недоступно, представлены в соответствующих главах.

<sup>б</sup> Клинические признаки декомпенсированного цирроза печени: портальная гипертензия (асцит, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и печеночная энцефалопатия), коагулопатия или печеночная недостаточность (желтуха). К другим клиническим проявлениям поздней стадии поражения/цироза печени относятся гепатомегалия, спленомегалия, кожный зуд, общая слабость, артралгия, эритема ладоней и отеки.

<sup>с</sup> Пороговое значение для возраста старше 30 лет не является абсолютным показателем, и часть пациентов с ХГВ в возрасте до 30 лет также могут соответствовать критериям начала противовирусной терапии.

<sup>д</sup> У лиц с хроническим гепатитом В уровни АЛТ подвержены колебаниям, и для определения тенденции необходим длительный мониторинг. Верхняя граница нормы для АЛТ определена на уровне ниже 30 ед/л для мужчин и ниже 19 ед/л для женщин, но лабораториям на местах следует использовать свои диапазоны нормальных значений. Уровень АЛТ считается устойчиво нормальным или патологическим, если полученные значения ниже или выше верхней границы нормы при трех последовательных измерениях, сделанных с произвольным интервалом в течение 6–12 месяцев, либо с заранее определенным интервалом в течение 12 месяцев.

<sup>е</sup> При отсутствии условий для тестирования на ДНК ВГВ показанием к лечению может служить устойчиво высокий уровень АЛТ при исключении других частых причин постоянного повышения данного показателя, таких как нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия и жировая дистрофия печени.

<sup>г</sup> Все лица с ХГВ подлежат тщательному наблюдению для своевременного выявления признаков активности или прогрессирования заболевания, а также для исключения развития ГЦК или реактивации инфекции после прекращения лечения. Более частая проверка состояния пациентов показана в следующих случаях: наличие более развернутых стадий поражения печени, в течение первого года лечения или при риске несоблюдения предписанного режима лечения, а также у еще не получающих лечение лиц при уровнях АЛТ, отклоняющихся от нормы, и при уровнях ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл.

<sup>з</sup> Перед началом лечения необходимо оценить функцию почек [уровень креатинина сыворотки крови, расчетную скорость клубочковой фильтрации, анализ мочи с помощью индикаторных тест-полосок для выявления протеинурии или глюкозурии], а также факторы риска развития почечной дисфункции (декомпенсированный цирроз печени, КлКр <50 мл/мин, плохо контролируемая артериальная гипертензия, протеинурия, неконтролируемый сахарный диабет, активная фаза гломерулонефрита, одновременный прием нефротоксических препаратов или трансплантация органов, пожилой возраст, ИМТ <18,5 кг/м<sup>2</sup> [или масса тела менее 50 кг], одновременный прием нефротоксических препаратов или усиленных ингибиторов протеазы [ИП] для лечения ВИЧ-инфекции). При повышенном риске развития почечной дисфункции необходимо чаще контролировать состояние пациентов.

## Существующие рекомендации в отношении показаний и противопоказаний к лечению лиц с хроническим гепатитом В (из руководства ВОЗ по ВГВ 2015 г.)

### Кого лечить

- В приоритетном порядке следует лечить всех взрослых, подростков и детей с ХГВ<sup>а</sup> и клиническими признаками компенсированного или декомпенсированного цирроза печени<sup>б</sup> (или с циррозом печени, установленном на основании индекса APRI >2 для взрослых), независимо от уровней АЛТ, наличия или отсутствия HBeAg или уровней ДНК ВГВ. *(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)*
- Рекомендуется лечить взрослых лиц с ХГВ<sup>а</sup> без клинических признаков цирроза печени (или на основе индекса APRI ≤2 для взрослых) в тех случаях, если они старше 30 лет<sup>с</sup> (особенно важно), и у них постоянно определяются патологические уровни АЛТ<sup>д,е</sup> и имеются данные о высоком уровне репликации ВГВ (концентрация ДНК ВГВ >20 000 МЕ/мл<sup>г</sup>) независимо от наличия или отсутствия HBeAg. *(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)*
  - › Если определение ДНК ВГВ недоступно: можно рассматривать назначение лечения только на основе устойчиво патологического уровня АЛТ<sup>с</sup>, независимо от наличия или отсутствия HBeAg. *(Условная рекомендация, низкое качество доказательств)*

### Кого не лечить, но продолжать наблюдать

- Противовирусная терапия не рекомендуется и может быть отложена у лиц без клинических признаков цирроза печени (или с отсутствием цирроза печени на основе индекса APRI ≤2 для взрослых) и стабильно нормальным уровнем АЛТ<sup>д,е</sup> и низкими уровнями репликации ДНК ВГВ (концентрация ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл<sup>г</sup>), независимо от возраста и наличия или отсутствия HBeAg. *(Сильная рекомендация, низкое качество доказательств)*
  - › Если определение ДНК недоступно: можно отложить лечение лиц с положительными результатами теста на HBeAg в возрасте до 30 лет включительно и с постоянно нормальными уровнями АЛТ. *(Условная рекомендация, низкое качество доказательств)*
- Необходимо постоянное наблюдение за всеми лицами с ХГВ, прежде всего за теми, кто в настоящий момент не соответствует рекомендованным выше критериям «кого лечить, а кого не лечить». Наблюдение осуществляется с целью выявления в будущем возможных показаний к назначению противовирусной терапии для предотвращения прогрессирования поражения печени. В группу наблюдения включаются:
  - лица без цирроза печени в возрасте до 30 лет включительно с уровнями ДНК ВГВ >20 000 МЕ/мл<sup>г</sup>, но при стабильно нормальных уровнях АЛТ;
  - лица с отрицательным результатом теста на HBeAg без цирроза печени в возрасте до 30 лет включительно при колебаниях уровней ДНК ВГВ от 2000 МЕ/мл до 20 000 МЕ/мл, или при периодических отклонениях уровней АЛТ от нормы<sup>д,е</sup>;
  - › Если определение ДНК ВГВ недоступно: лица без цирроза печени в возрасте до 30 лет включительно при постоянно нормальных уровнях АЛТ независимо от наличия или отсутствия HBeAg.

<sup>а</sup> Клинические признаки декомпенсированного цирроза печени: портальная гипертензия (асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и печеночная энцефалопатия), коагулопатия или печеночная недостаточность (желтуха). К другим клиническим проявлениям развернутой стадии поражения/цирроза печени относятся гепатомегалия, спленомегалия, кожный зуд, общая слабость, артралгия, эритема ладоней и отеки.

<sup>б</sup> Определяется как устойчивое обнаружение поверхностного антигена вируса гепатита В (HbSAg) в течение шести или более месяцев

<sup>с</sup> Пороговое значение для возраста старше 30 лет не является абсолютным показателем, и часть пациентов с ХГВ в возрасте до 30 лет также могут соответствовать критериям начала противовирусной терапии.

## 9.2. Общие сведения

Как правило, решение о начале противовирусной терапии принимается на основании комбинированной оценки стадии поражения печени (исходя из клинических признаков и в настоящее время все чаще из результатов НИТ, таких как анализы крови и ультразвуковое исследование) и уровня АЛТ и ДНК ВГВ в сыворотке крови. Концентрация ДНК ВГВ в сыворотке крови, измеряемая с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, определяет уровень репликации вируса и коррелирует с прогрессированием болезни (264–266). Результаты данного исследования используются для различения НВеАg-негативного активного заболевания и неактивной хронической инфекции, а также для принятия решения о лечении и последующем мониторинге.

Целью лечения является предупреждение неблагоприятных исходов ХГВ. Решение о начале противовирусной терапии, как правило, не вызывает сомнений при наличии жизнеугрожающего или тяжелого заболевания печени (например, при острой печеночной недостаточности и компенсированном или декомпенсированном циррозе печени, а также признаках перехода печеночной недостаточности из острой стадии в хроническую). Важно помнить, что у пациентов, у которых еще не наблюдается прогрессирование поражения печени в стадию цирроза, противовирусное лечение должно быть ориентировано на стадию ХГВ с максимальным риском развития фиброза. С другой стороны, следует выявлять лиц с минимальными признаками фиброза и низким риском прогрессирования ХГВ, так как им не требуется противовирусная терапия. Решения в таких ситуациях обычно принимают на основании уровней АЛТ и ДНК ВГВ. Однако в ряде случаев уровни АЛТ и ДНК ВГВ не повышаются. Так бывает, например, во время иммунотолерантной фазы ХГВ, когда определяется высокий уровень ДНК ВГВ при низком или нормальном уровне АЛТ в сочетании с минимальной активностью гепатита и отсутствием или минимальным прогрессированием фиброза. Позднее (во время иммуноактивной фазы) уровни ДНК ВГВ обычно низкие, а АЛТ – повышенные, при этом риск прогрессирования фиброза значительно выше.

<sup>d</sup> У лиц с хроническим гепатитом В уровни АЛТ подвержены колебаниям, и для определения тенденции необходим длительный мониторинг. Верхняя граница нормы для АЛТ определена на уровне ниже 30 ед/л для мужчин и ниже 19 ед/л для женщин (на основании большей чувствительности к гистологическим проявлениям поражения печени, обнаруженной при гепатите В), но лабораториям на местах следует использовать свои диапазоны нормальных значений. Уровень АЛТ считается устойчиво нормальным или патологическим, если полученные значения ниже или выше верхней границы нормы при трех последовательных измерениях, сделанных с произвольным интервалом в течение 6–12 месяцев, либо с заранее определенным интервалом в течение 12 месяцев.

<sup>e</sup> При отсутствии условий для тестирования на ДНК ВГВ следует исключить другие распространенные причины устойчивого повышения уровня АЛТ, такие как нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия и жировая дистрофия печени.

<sup>f</sup> ВОЗ установила международные стандарты для обозначения концентрации ДНК ВГВ. Для сопоставимости данных уровни ДНК ВГВ в сыворотке крови должны быть выражены в МЕ/мл; для оценки эффективности противовирусной терапии у одного и того же пациента следует использовать один и тот же метод. В настоящих рекомендациях все значения ДНК ВГВ даются в МЕ/мл; значения, представленные как количество копий в мл, конвертированы в МЕ/мл путем деления на 5 (10 000 копий/мл = 2000 МЕ/мл; 100 000 копий/мл = 20 000 МЕ/мл; 1 млн копий/мл = 200 000 МЕ/мл).

В ряде случаев показаниями для лечения могут быть такие внепеченочные проявления гепатита В, как гломерулонефрит или васкулит.

### 9.3. Обоснование рекомендаций по определению ДНК ВГВ (из руководства ВОЗ по ВГВ 2015 г.)

Группа по разработке руководства признала, что в СНСД доступ к определению уровня ДНК ВГВ остается ограниченным. В руководстве ВОЗ по ВГВ 2015 г. (6) была представлена сильная рекомендация использовать качественное или количественное определение уровня ДНК ВГВ с помощью теста NAT как основу для принятия решений, кого лечить, а кого не лечить. Таким образом, это исследование было отнесено к самым важным диагностическим исследованиям при выборе тактики лечения. Эта рекомендация была основана на доказательствах низкого и среднего качества, полученных в 22 обсервационных исследованиях (в том числе в четырех крупных популяционных проспективных когортных исследованиях), выполненных с целью выявления лиц с самым высоким и очень низким риском прогрессирования заболевания (то есть развития цирроза печени и ГЦК) (веб-приложение 2: SRs 5a и 5b – руководство ВОЗ по ВГВ 2015 г., <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/hepatitis/publications/2016/guidelines-for-the-prevention,-care-and-treatment-of-persons-with-chronic-hepatitis-b-infection-2015>). В отношении этих исследований имеются определенные оговорки по поводу обобщаемости доказательств. Большинство исследований были выполнены в Азии. Отсутствовали данные когортных исследований, проведенных в Африке к югу от Сахары и в Латинской Америке, а данные из исследования REVEAL не могут быть применены к лицам, инфицированным во взрослом возрасте, лицам в возрасте моложе 30 лет или старше 65 лет и тем, кто инфицирован генотипами ВГВ, не относящимся к типам В или С. Кроме того, не проводилось исследований среди беременных женщин, детей или подростков с ХГВ.

### Соотношение пользы и вреда

#### Кого лечить

В руководстве ВОЗ по ВГВ 2015 г. было рекомендовано назначать противовирусную терапию в приоритетном порядке всем лицам с жизнеугрожающим поражением печени (с декомпенсированным циррозом печени) и компенсированным циррозом печени, диагностированными либо по клиническим признакам, либо по результатам НИТ (индекс APRI с одним высоким пороговым значением  $>2$  для цирроза печени у взрослых, или по данным FibroScan®), независимо от уровней АЛТ и ДНК ВГВ. В отношении лиц с заболеванием, не прогрессирующим в цирроз (индекс APRI  $\leq 2$  у взрослых), было рекомендовано целенаправленно лечить тех, у кого имеется наиболее высокий риск прогрессирования, установленный на основании устойчивой регистрации повышенной активности АЛТ и уровней ДНК ВГВ  $>20\ 000$  МЕ/мл (особенно в возрасте старше 30 лет, независимо от наличия или отсутствия HBeAg). Рекомендуемые пороговые значения были получены на основе убедительных данных из крупных популяционных

когортных исследований, в которых была продемонстрирована связь между превышением данных пороговых значений (для АЛТ, ДНК ВГВ и возраста) и повышением риска развития ГЦК и цирроза печени. Было признано, что существует неопределенность в отношении конкретных пороговых значений для возраста, уровней ДНК ВГВ и сывороточной АЛТ при выявлении лиц со значительным фиброзом и (или) признаками некрвоспалительного процесса.

### **Кого не лечить**

С другой стороны, лечение не рекомендовано лицам с минимальными признаками поражения печени или фиброза, а также с низким риском прогрессирования до стадии цирроза печени или ГЦК, установленным на основании устойчивой регистрации нормальных уровней АЛТ, низких уровней репликации ВГВ (<2000 МЕ/мл) и APRI  $\leq 2$ , поскольку потенциальный риск, связанный с продолжительной противовирусной терапией, перевешивает ее преимущества. За такими лицами необходимо осуществлять долгосрочное наблюдение.

### **В условиях, когда определение ДНК ВГВ недоступно**

В настоящее время уровень доступа к тестированию ДНК ВГВ в большинстве СНСД крайне ограничен, что представляет собой серьезное препятствие для эффективного ведения случаев ХГВ в этих условиях. Это означает, что решения о начале лечения принимаются только на основании клинических проявлений и данных об уровне АЛТ в сыворотке крови.

В целом в связи со скудностью фактических данных дать рекомендации для условий, в которых невозможно определение уровней ДНК ВГВ, не представлялось возможным. Поэтому в руководстве ВОЗ по ВГВ 2015 г. были сформулированы две условные рекомендации, основанные, главным образом, на мнении экспертов. В первую очередь лечение необходимо начинать в случае устойчивой регистрации патологических отклонений уровня АЛТ (независимо от наличия или отсутствия HBeAg), но только в тех случаях, когда можно исключить другие распространенные причины подобных отклонений (например, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия и жировая дистрофия печени). Наоборот, не рекомендуется начинать лечение у HBeAg-негативных лиц моложе 30 лет без признаков цирроза печени и с постоянно нормальными уровнями АЛТ. Было признано, что существует ряд других категорий лиц с ХГВ, которые не отвечают критериям начала или отсрочки лечения, в отношении которых также необходимо осуществлять постоянный контроль и наблюдение.

## 9.4. Вопросы практической реализации

- В настоящее время уровень доступа к тестированию ДНК ВГВ в большинстве СНСД крайне ограничен, что представляет собой серьезное препятствие для эффективного ведения случаев ХГВ в этих условиях.
- Уровни ДНК ВГВ в сыворотке должны быть выражены в МЕ/мл, чтобы обеспечить сопоставимость данных; значение, представленное в копиях на мл, можно перевести в МЕ/мл путем деления на 5, как это делается в большинстве обычно применяемых тестов (то есть 10 000 копий/мл = 2000 МЕ/мл; 100 000 копий/мл = 20 000 МЕ/мл; 1 млн копий/мл = 200 000 МЕ/мл).

# 10. МОНИТОРИНГ ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ ВГВ-ИНФЕКЦИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

## 10.1. Рекомендации

### Мониторинг ответа на лечение ВГВ-инфекции и прогрессирования заболевания

Действующие рекомендации (из Руководства ВОЗ по ВГВ 2015 г.<sup>1</sup>)

- **Рекомендуется по меньшей мере ежегодно осуществлять мониторинг следующих показателей:**
  - уровни АЛТ (и АСТ для теста APRI), HBsAg<sup>2</sup>, HBeAg<sup>3</sup>, а также, при наличии соответствующих возможностей, ДНК ВГВ;
  - неинвазивные тесты (баллы APRI или транзитная эластография) для выявления цирроза печени у тех пациентов, у кого он не был ранее диагностирован;
  - у пациентов, проходящих курс лечения, следует проверять соблюдение предписанного режима при каждом посещении врача.

*Сильная рекомендация, среднее качество доказательств*

**Более частая проверка состояния пациента рекомендуется в следующих ситуациях:**

- **Для лиц, проходящих курс лечения, или после его прерывания:** более частая проверка состояния (не реже чем каждые 3 месяца в течение первого года) показана следующим категориям пациентов: лица с более развернутыми стадиями заболевания (компенсированный или декомпенсированный цирроз печени<sup>4</sup>); в течение первого года лечения для оценки ответа на лечение и степени соблюдения предписанного режима; в тех случаях, когда имеется риск несоблюдения предписанного режима лечения; у пациентов с коинфекцией ВИЧ и после прерывания лечения.

*Условная рекомендация, крайне низкое качество доказательств*

- **Для лиц, состояние которых еще не отвечает критериям назначения противовирусной терапии:** то есть при периодических отклонениях от нормы уровней АЛТ или при уровнях ДНК ВГВ, колеблющихся от 2000 МЕ/мл до 20 000 МЕ/мл (при наличии условий для тестирования на ДНК ВГВ), а также для лиц с коинфекцией ВИЧ<sup>7</sup>.

*Условная рекомендация, низкое качество доказательств*

**Сокращения:** АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; APRI – индекс отношения уровня аспаратаминотрансферазы к числу тромбоцитов; HBeAg – антиген «е» ВГВ; HBsAg – поверхностный антиген ВГВ; NAT – тест на нуклеиновую кислоту; БДТ – быстрый диагностический тест.

<sup>1</sup>Более подробно – см. Руководство по хроническому гепатиту В: профилактика, помощь и лечение. Всемирная организация здравоохранения; 2015 (Глава 5. Кого из лиц с хроническим гепатитом В лечить, а кого не лечить).

<sup>2</sup> Пациентов, проходящих курс лечения, необходимо наблюдать на предмет исчезновения HBsAg (хотя это случается редко) и на предмет восстановления (реверсии) положительной реакции на HBsAg после прекращения лечения.

<sup>3</sup> Мониторинг HBeAg/анти-HBe показан, главным образом, лицам с изначально положительной реакцией на HBeAg. Однако у пациентов с уже достигнутой сероконверсией по HBeAg, у которых реакция на HBeAg отрицательная, а на анти-HBe – положительная, может произойти серологическая реверсия.

<sup>4</sup> Декомпенсированный цирроз печени определяется развитием портальной гипертензии (асцит, варикозные кровотечения и печеночная энцефалопатия), коагулопатией или печеночной недостаточностью (желтуха). К другим клиническим проявлениям развернутой стадии поражения/цирроза печени относятся гепатомегалия, спленомегалия, кожный зуд, общая слабость, артралгия, эритема ладоней и отеки.

## 10.2. Общие сведения

### Цель мониторинга до начала лечения

Мониторинг уровня ДНК ВГВ и других маркеров проводится с целью выявления признаков прогрессирования заболевания, а также для определения показаний к началу лечения. Это можно выяснить, регулярно контролируя уровень АЛТ и (где возможно) HBeAg и ДНК ВГВ. Колебания или устойчивое отклонение от нормы уровней АЛТ в сыворотке крови, а также уровни ДНК ВГВ  $>20\ 000$  МЕ/мл могут указывать на прогрессирование заболевания и необходимость лечения. С другой стороны, при снижении уровня репликации ВГВ может наблюдаться спонтанное улучшение с нормализацией уровней АЛТ и сероконверсией от положительной реакции на HBeAg до появления анти-HBe. Это свидетельствует о хорошем прогнозе, и лечения не требуется. Аналогичным образом у HBeAg-негативных лиц с неактивным заболеванием, с нормальными уровнями АЛТ и низкими уровнями ДНК ВГВ (раньше их называли «неактивными носителями HBsAg») необходим такой же регулярный мониторинг уровней АЛТ и ДНК ВГВ. Это позволяет убедиться, что они остаются неактивными носителями, либо определить, когда начинать лечение, выявить любое повышение уровней АЛТ или ДНК ВГВ или признаки прогрессирования в стадию цирроза печени.

### Мониторинг во время и после лечения

Мониторинг во время лечения необходим для оценки приверженности терапии, контроля устойчивости подавления вирусной репликации (если доступно измерение уровня ДНК ВГВ), а также для определения возможности прекращения лечения или выявления признаков прогрессирования заболевания, в том числе развития ГЦК. Важность проведения мониторинга после прекращения лечения состоит в раннем выявлении признаков реактивации инфекции и определении времени возобновления терапии.

## 10.3. Обоснование рекомендаций (из руководства ВОЗ по ВГВ 2015 г.)

Оптимальные время и частота проведения мониторинга серологических маркеров (HBeAg, АЛТ сыворотки крови) и ДНК ВГВ для определения изменений характера заболевания до начала лечения, а также для оценки ответа на лечение, точно не установлены из-за ограниченности фактических данных. В связи с отсутствием исследований с прямым сравнением различных подходов к мониторингу и разной частоты мониторинга, наличием только косвенных доказательств из когортных исследований

и неточностей из-за небольшого числа наблюдений качество доказательств было оценено как низкое или крайне низкое (*веб-приложение 2: SR5a – руководство ВОЗ по ВГВ 2015 г.*) (<http://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/hepatitis/publications/2016/guidelines-for-the-prevention,-care-and-treatment-of-persons-with-chronic-hepatitis-b-infection-2015>) (6).

## Соотношение пользы и вреда

### Мониторинг до начала лечения

В руководстве ВОЗ по ВГВ 2015 г. (6) было рекомендовано проводить как минимум ежегодный мониторинг уровней ДНК ВГВ, HBeAg и АЛТ сыворотки крови. Это позволит выявлять любые устойчивые отклонения от нормы уровней АЛТ или ДНК ВГВ (то есть повышение уровня ДНК ВГВ >20 000 МЕ/мл и уровня АЛТ выше соответствующих пороговых значений), которые сопряжены с повышением риска прогрессирования болезни, а также диагностировать развитие цирроза печени (на основании клинических признаков или результатов НИТ [индекс APRI >2 у взрослых]). Полученные данные могут служить показанием для назначения противовирусной терапии. Дополнительный контроль уровня HBeAg полезен по нескольким причинам: он указывает на активную репликацию ВГВ и высокий уровень контагиозности. Кроме того, после сероконверсии HBeAg (появление анти-HBe), которая сопровождается снижением уровня репликации ВГВ и нормализацией уровня АЛТ, может происходить спонтанное улучшение. Это свидетельствует о хорошем прогнозе, и лечения не требуется. Более частый мониторинг был рекомендован условно на основании того, что имеются ограниченные данные для тех, у кого уже наблюдаются колебания повышенных уровней АЛТ или уровни ДНК ВГВ колеблются в диапазоне 2000–20 000 МЕ/мл, поскольку они находятся в группе повышенного риска прогрессирования (развитие активного гепатита) и нуждаются в лечении.

### Мониторинг во время и после прекращения лечения

В руководстве ВОЗ по ВГВ 2015 г. (6) было рекомендовано проводить как минимум ежегодный мониторинг уровней АЛТ, HBeAg (для определения сероконверсии с появлением анти-HBe) и уровней ДНК ВГВ (если определение доступно), а также проведение НИТ (например, APRI) для оценки прогрессирования в цирроз печени. Для выбора тактики лечения генотипирование ВГВ и исследование устойчивости не требуются. Так как в исследованиях прямая оценка минимальной и оптимальной частоты мониторинга ответа на лечение в течение курса терапии не проводилась, то данная рекомендация была сформулирована на основании ограниченных данных, полученных в результате систематических обзоров многочисленных клинических испытаний и обсервационных исследований (*веб-приложение 2: SR5a – руководство ВОЗ по ВГВ 2015 г.*). Согласно полученным данным у большинства пациентов (примерно у 80% HBeAg-позитивных лиц и у 50–70% HBeAg-негативных лиц) через 24–48 недель лечения высокоактивными аналогами нуклеозидов/нуклеотидов (АН) с высоким барьером

к развитию резистентности (тенофовир и энтекавир) происходит подавление репликации ДНК ВГВ до низких или неопределяемых уровней. При этом отмечается низкая частота развития резистентности. Эти данные свидетельствуют, что при подтверждении тщательного соблюдения режима приема препаратов мониторинг можно проводить сравнительно редко. Однако значительного успеха в достижении отдаленных конечных точек (прежде всего исчезновение HBeAg у HBeAg-позитивных лиц или элиминация HBsAg) на фоне терапии АН добиться не удалось.

Более частое и тщательное наблюдение было рекомендовано условно на основании ограниченных данных в отношении определенных групп и обстоятельств. К ним относятся: лица с более развернутой стадией заболевания (компенсированный или декомпенсированный цирроз печени), поскольку лечение уменьшает, но не устраняет риск развития ГЦК, и в связи с характерным для них повышенным риском развития побочных эффектов; первый год терапии для оценки ответа на лечение; сомнения в приверженности лечению и, наконец, период после прекращения лечения, особенно в течение первого года, для выявления тяжелых осложнений. Повторное лечение рекомендуется, если имеются устойчивые признаки реактивации (появление положительной реакции на HBsAg или HBeAg, повышение уровней АЛТ или вновь определяемый уровень ДНК ВГВ).

## 10.4. Вопросы практической реализации

Регулярный мониторинг АЛТ и ДНК требует определенных затрат. В условиях, где доступность определения ДНК ВГВ ограничена, например, в СНСД (особенно в сельских районах), для определения риска прогрессирования требуется как минимум мониторинг уровня АЛТ сыворотки крови. Однако для более точного определения стадии и обострений болезни у HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных лиц требуется одновременное определение концентрации ДНК ВГВ. Объединение регулярного мониторинга с целью выявления ГЦК и рутинного мониторинга прогрессирования болезни дает дополнительную возможность обнаружить развитие цирроза печени и начать противовирусную терапию, чтобы предотвратить прогрессирование заболевания до стадии ГЦК или печеночной недостаточности.

# 11. ВЫЯВЛЕНИЕ ВИРЕМИЧЕСКОЙ СТАДИИ ВГС-ИНФЕКЦИИ – отбор лиц, подлежащих лечению

## 11.1. Рекомендации

<p><b>Выявление виремической стадии инфекции</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Непосредственно после получения положительного результата серологического теста на антитела к ВГС рекомендуется проводить тест NAT – количественный или качественный тест на вирусную РНК – в целях выявления виремической стадии инфекции. <i>Сильная рекомендация, среднее/низкое качество доказательств</i></li> <li>• В качестве альтернативы к NAT для выявления виремической стадии инфекции можно использовать тест на определение сердцевинного антигена ВГС (p22), имеющий сравнимую с NAT клиническую чувствительность<sup>1</sup>. <i>Условная рекомендация, среднее качество доказательств</i></li> </ul>
--	--

<sup>1</sup> Если применение тест-системы позволяет улучшить доступ к услугам тестирования (то есть тест можно использовать по месту оказания помощи или для исследования сухой капли крови) и (или) снизить стоимость тестирования для пользователей, допустим более низкий уровень аналитической чувствительности. Согласно имеющимся данным, допустимо применение тест-системы с порогом обнаружения не выше 3000 МЕ/мл, которая позволит выявлять 95% пациентов с виремической стадией инфекции из числа обследованных.

## 11.2. Общие сведения

Выявление антител к ВГС позволяет обнаружить признаки текущей или перенесенной ВГС-инфекции (то есть контакта с ВГС) и, таким образом, отобрать тех лиц, которые нуждаются в дальнейшем обследовании для решения вопроса о наличии активной репликации вируса. Примерно у 15–45% людей, инфицированных ВГС, происходит спонтанная элиминация вируса [267]. У таких людей сохраняются положительные результаты теста на антитела к ВГС, хотя они уже избавились от инфекции. Установление диагноза виремической стадии ВГС-инфекции у лиц с положительными результатами теста на антитела к ВГС позволяет разграничить лиц с виремической стадией ВГС-инфекции, которым необходимо лечение, и тех, у кого инфекция разрешилась. Хотя обычно с этой целью проводят тест на РНК ВГС методом NAT, возможно применение альтернативного и, по сравнению с NAT, менее дорогостоящего теста на выявление сердцевинного антигена ВГС (p22).

### Тест для выявления нуклеиновых кислот (NAT)

Для диагностики виремической стадии ВГС-инфекции существуют как количественные, так и качественные методы. Количественные тесты NAT широко используются для измерения вирусной нагрузки, выявления показаний к лечению и оценки ответа на терапию [5, 15]. Качественный тест

NAT– это быстрый и чувствительный метод обнаружения вируса, который также позволяет подтвердить, что уровень вирусной РНК опустился ниже определенного порога. В настоящее время доступны пять коммерческих тест-систем для количественного определения РНК ВГС (уровня вирусной нагрузки) и еще две находятся в стадии разработки (268). На сегодняшний день данные о сравнительной оценке этих двух методов ограничены. Несмотря на то что тесты NAT относятся к высокоспецифичным и высокочувствительным методам выявления вирусемии, для их проведения требуется наличие специализированного лабораторного оборудования и квалифицированный персонал. В последнее время появились коммерческие тест-системы для выявления РНК ВГС, которые можно использовать в месте оказания помощи или вблизи от него. Дополнительная информация о методах и средствах диагностики ВГС приведена во всестороннем обзоре, выполненном силами ЮНИТЭЙД (268).

### **Тестирование на сердцевинный антиген ВГС (p22)**

Установить наличие вирусемической стадии инфекции возможно не только с помощью методик NAT, но и посредством тестирования на HCVcAg – нуклеокапсидный белок ВГС (p22), который выделяется в плазму крови во время сборки вируса и обнаруживается с самого начала и на всем протяжении ВГС-инфекции (269). Методы серологического тестирования на HCVcAg представляются не такими дорогостоящими и централизованными, как тесты NAT, однако данных об их применении в условиях с ограниченными ресурсами пока недостаточно. В настоящее время доступны несколько коммерческих тест-систем для изолированного выявления HCVcAg (270). Кроме того, поскольку HCVcAg начинает обнаруживаться раньше, чем антитела к ВГС, в серологических тест-системах четвертого поколения для выявления антигенов и антител ВГС также применяется тестирование на HCVcAg, используемый в качестве дополнительного маркера ВГС. Однако следует отметить, что сердцевинный антиген был добавлен в панель диагностических маркеров с целью повышения чувствительности тест-системы при диагностике ранних стадий инфекции, а не для разграничения положительных результатов серологического теста на антитела к ВГС и активной вирусемической стадии ВГС-инфекции.

## **11.3. Резюме фактических данных**

Было выполнено два систематических обзора с целью оценки диагностической точности обнаружения вирусемической стадии ВГС-инфекции при использовании i) количественного по сравнению с качественным тестом NAT (см. веб-приложение 5.7) и ii) теста на HCVcAg по сравнению с NAT (см. веб-приложение 5.8) (271).

### **Диагностическая точность и предел обнаружения тест-систем для NAT при диагностике ВГС**

В ходе систематического обзора было обнаружено четыре соответствующих исследования (272–275) по изучению эффективности трех количественных тестов NAT для выявления РНК ВГС в сравнении с референтным методом качественного теста NAT (с использованием двух тест-систем). Хотя качественные тест-системы NAT первого поколения давали возможность обнаружить ВГС в плазме в концентрациях на порядок ниже (то есть примерно в 10 раз меньше), чем при использовании количественного теста NAT, нижний предел количественного определения новых количественных тест-систем в настоящее время соответствует большинству коммерческих качественных тест-систем и составляет 15 МЕ/мл.

### **Диагностическая точность и предел обнаружения тест-систем для выявления сердцевинного антигена HCVcAg**

Было обнаружено 50 исследований, в которых проводилась оценка семи коммерческих тест-систем для выявления HCVcAg. Согласно данным этих исследований, тест-системы различных торговых марок существенно различались по своей эффективности (табл. 11.1) [271]. Суммарная чувствительность и специфичность различных тест-систем с 95% ДИ составили соответственно: ARCHITECT 93,4% (95% ДИ: 88,7–96,2) и 98,7% (95% ДИ: 96,9–99,4); Ortho ELISA 93,2% (95% ДИ: 81,6–97,7) и 99,2% (95% ДИ: 87,9–100); а Hunan Jynda 59,5% (95% ДИ: 46–71,7) и 82,9% (95% ДИ: 58,6–94,3). Согласно данным одного исследования, чувствительность тест-системы Lumipulse составила 95% (ДИ 95%: 90,2–99,8%), однако расчет специфичности не проводился. Более однородными и точными были расчетные показатели для тест-системы ARCHITECT, которая оказалась наиболее тщательно изученной.

В результате количественного анализа объединенных данных трех исследований была обнаружена сильная корреляция между HCVcAg и РНК ВГС при уровне вирусной нагрузки выше 3000 МЕ/мл. Предел обнаружения HCVcAg у наиболее чувствительной тест-системы составляет 3 фмоль/л (или 0,06 пг/мл), что равноценно ПО теста NAT, равному примерно 1000–3000 МЕ/мл, и согласуется с уровнем аналитической чувствительности (ПО), заявленной производителем.

Тест-системы для NAT считаются эталонным (референтным) методом определения виремии, однако из-за небольшого числа исследований и неоднородности изучавшихся популяций качество исследований по сравнительной оценке количественных и качественных тест-систем для выявления виремии оценено как низкое.

Общее качество доказательств, на которые опираются рекомендации по использованию тестов на выявление HCVcAg, оценили как низкое и среднее из-за несогласованности и неточности определения показателей.

**ТАБЛИЦА 11.1.** Сводные данные о диагностической точности тест-систем для выявления сердцевинного антигена ВГС по сравнению с тестами NAT

Данные о тест-системе	Размер выборки (диапазон)	Диагностическая точность (95% ДИ)	
		Чувствительность	Специфичность
Abbott Diagnostics GmbH («Эбботт Диагностикс Гмбх»), ARCHИТЕКТ HCV Ag Assay («ВГС Аг тест»)	20 (11-820)	93,4% (88,7-96,2)	98,7% (96,9-99,4)
Ortho-Clinical Diagnostics («Орто-Клиникал Диагностикс») Ortho ELISA-Ag («Орто ИФА-Аг»)	5 (1-177)	93,2% (81,6-97,7)	99,2% (87,9-99,9)
Bio-RAD Monolisa («Био-РАД Монолиза») HCV Ag-Ab ULTRA («ВГС Аг-Ат УЛЬТРА»)	5 (525)	28,6-95% <sup>а</sup>	94,9% (89,9-99,8) <sup>б</sup>
EIKEN Lumispot («ЭЙКЕН Люмиспот») HCV Ag («ВГС Аг»)	2 (235)	97,5-98,1% <sup>а</sup>	НД
Fujirebio Lumipulse («Фуджиребио Люмипалс») Ortho HCV Ag («Орто ВГС Аг»)	1 (80)	95% (90,2-99,8) <sup>б</sup>	НД
Hunan Jynda («Ханэн Джинда») ИФА для определения сердцевинного антигена ВГС	4 (524)	59,5% (46-71,7)	82,9% (58,6-94,3)
DiaSorin S.A. («ДиаСорин С.А.») Murex («Мюрекс») ВГС Аг/Ат	4 (730)	50-100% <sup>а</sup>	83,8-100% <sup>а</sup>

ДИ – доверительный интервал; НД – нет данных.

<sup>а</sup> Метаанализ невозможен. Представлен диапазон значений из всех изученных исследований.

<sup>б</sup> Результаты только одного исследования.

## 11.4. Обоснование рекомендаций

### Соотношение пользы и вреда

#### Использование количественного или качественного теста NAT для выявления РНК ВГС

Группа по разработке руководства дала сильную рекомендацию проводить тест NAT (как качественный, так и количественный) в целях выявления вирусемической стадии ВГС-инфекции, опираясь на доказательства среднего и низкого качества и руководствуясь следующими соображениями:

1. Качественные и количественные тест-системы последнего поколения характеризуются сопоставимым ПО, который составляет примерно 15 МЕ/мл. Тем не менее количественные тесты – это воспроизводимый метод выявления и количественного определения уровня РНК ВГС в плазме или сыворотке крови.
2. Дополнительный обзор литературных данных показал, что при хронической инфекции в 95% случаев вирусная нагрузка превышает 10 000 МЕ/мл, за исключением небольшого числа пациентов, у которых временно отмечается частичный контроль вирусной репликации в период между 5-м и 12-м месяцами после инфицирования. Таким образом, весь спектр наблюдаемых в клинической практике уровней вирусной нагрузки ВГС практически всегда находится выше нижней границы предела количественного определения (ПКО) тест-систем для количественного анализа, и поэтому в подавляющем большинстве случаев тест-системы для NAT (качественные или количественные) позволяют диагностировать вирусемическую стадию инфекции.
3. Несмотря на то что тест-системы для количественного определения РНК вируса считаются золотым стандартом диагностики и мониторинга ВГС-инфекции, их высокая стоимость и лабораторные требования значительно осложняют доступ к таким тестам в условиях ограниченных ресурсов. С другой стороны, уже имеются в наличии новые тесты NAT для количественного определения РНК ВГС, предназначенные для использования в месте оказания помощи или вблизи от него. Поскольку такие диагностические устройства использовать легче, чем тест-системы для NAT, применяемые на базе лабораторий, то их внедрение может улучшить доступ к диагностике вирусемической стадии ВГС-инфекции.

#### Использование теста на сердцевинный антиген ВГС с целью выявления РНК ВГС

Группа по разработке руководства признала, что неудовлетворительный доступ к услугам тестирования методом NAT в условиях ограниченных ресурсов создает серьезное препятствие для проведения противовирусной терапии. Группа представила условную рекомендацию использовать для выявления вирусемической стадии инфекции тест на HCVcAg в качестве альтернативы методу NAT, опираясь на доказательства среднего качества и руководствуясь следующими соображениями:

1. При проведении тестов на HCVcAg можно использовать существующие платформы для серологического тестирования, что теоретически делает их менее дорогостоящим методом диагностики по сравнению с NAT. В будущем эти тесты можно использовать для диагностики ВГС как более доступную (в плане затрат) замену NAT.
2. Несмотря на то что в настоящее время тестирование на HCVcAg ограничено несколькими платформами и даже самые эффективные тест-системы не достигают чувствительности тестов NAT, ряд высокоэффективных тест-систем для выявления HCVcAg отличаются высокой чувствительностью (до 93,4% у определенных коммерческих тест-систем) и высокой специфичностью (>98%), а их результаты демонстрируют сильную корреляцию с уровнем РНК ВГС, сохраняющуюся до ПО около 3000 МЕ/мл, который обычно позволяет обнаружить хроническую ВГС-инфекцию более чем в 95% случаев. С другой стороны, отмечались значительные колебания чувствительности и специфичности тестов как разных торговых марок, так и одного и того же бренда, за исключением тест-системы ARCHИТЕСТ фирмы Эбботт.
3. Поскольку HCVcAg появляется в крови раньше, чем антитела к ВГС (через 1–2 дня после появления РНК ВГС), а высокая специфичность тестов на HCVcAg избавляет от необходимости проводить дальнейшее подтверждающее тестирование, это открывает возможности в будущем использовать тесты на HCVcAg в качестве одноэтапного скринингового теста на ВГС. Однако экономическая эффективность такой стратегии, по всей вероятности, ограничена условиями высокой распространенности инфекции.

Основной риск при использовании тестов на HCVcAg связан с возможностью не распознать заболевание в связи с пониженной клинической чувствительностью этих тестов. Кроме того, необходимо учитывать, что для упрощения диагностического алгоритма предпочтительно выбрать такой тест, который можно использовать и для диагностики виремии, и для тестирования на излеченность. Так как на данный момент фактических данных по этому вопросу недостаточно, использование теста на HCVcAg для проведения мониторинга не рекомендуется.

## Приемлемость, ценности и предпочтения

В ходе опроса о ценностях и предпочтениях были выявлены пожелания респондентов в отношении будущих стратегий тестирования на ВГС. Наиболее предпочтительной оказалась одноэтапная стратегия диагностики ВГС с проведением по месту оказания помощи доступного по цене теста для подтверждения вирусемической стадии инфекции (48% респондентов). При этом 52% из этих респондентов сделали выбор в пользу теста на РНК ВГС по причине его высокой чувствительности, а 35% предпочли тест на HCVcAg с учетом его меньшей стоимости и удобства в применении. Более половины

респондентов высказали готовность примириться со снижением чувствительности используемого теста до 95% при условии, что это позволит снизить его стоимость. Кроме того, 47% респондентов отдали предпочтение тестам, используемым с образцами капиллярной крови, даже несмотря на их более низкую чувствительность, так как такие тесты легче проводить в месте оказания помощи. Другим важным соображением при выборе стратегии тестирования оказалась быстрота выполнения теста (не позднее чем в день обследования), так как это позволит снизить частоту выпадения обследованных из системы последующего наблюдения и затраты на транспортировку, а также приведет к увеличению количества пациентов, которых можно принять в течение одного дня.

## Практическая осуществимость

В ходе опроса по результатам внедрения тестирования на гепатиты в 19 СНСД было установлено, что тесты NAT для выявления РНК ВГС выполняются примерно в трети мест проведения тестирования, однако в 40% странах, участвовавших в опросе, отсутствует доступ к услугам тестирования методом NAT для диагностики ВГС. Тесты на выявление HCVcAg не применялись ни в одном пункте тестирования.

## Соображения по поводу ресурсов

Для проведения количественных тестов NAT необходимы существенные затраты: стоимость одного теста колеблется в пределах от 30 до 200 долл. США. К тому же лабораторное оборудование стоит дорого, а для проведения тестов нужен квалифицированный лабораторный персонал. Стоимость проведения одного теста на HCVcAg в настоящее время составляет от 25 до 50 долл. США (данные организации «Врачи без границ»), что сопоставимо с затратами на выполнение качественного теста NAT (43–51 долл. США), однако такая цена по-прежнему создает серьезное препятствие для их использования.

## 11.5. Вопросы практической реализации

**1. Технологии, ориентированные на пациента, или предоставление услуг тестирования по месту оказания помощи (МОП).** Решающее значение для расширения услуг тестирования на гепатиты имеет разработка надежных и доступных тестов на нуклеиновые кислоты (NAT) и HCVcAg, применяемых по МОП и позволяющих диагностировать вирусемическую стадию инфекции при их использовании в полевых условиях (см. раздел 17.4 о диагностических инновациях). Подобные тест-системы позволяют установить диагноз вирусемической стадии инфекции непосредственно в день исследования, при этом их можно использовать как отдельно, так и в сочетании с БДТ на антитела к ВГС и с тестом на излеченность. Кроме того, более низкая стоимость таких тест-систем по сравнению с тестами, проводимыми на базе лабораторий, открывает возможности для улучшения

доступа к ранней диагностике, мониторингу и привязке к службам оказания помощи и лечения, а также позволяет снизить частоту выпадения из системы последующего наблюдения.

**2. Незамедлительное проведение теста NAT после получения положительного результата серологического тестирования.** Особое внимание было обращено на важность незамедлительного тестирования на вирусологию после получения положительного результата теста на антитела к ВГС, так как такая тактика позволяет заверить тех пациентов, у которых произошла спонтанная элиминация вируса, в том, что их инфекция разрешилась, и, с другой стороны, направить пациентов с подтвержденной вирусологической стадией инфекции в службы оказания помощи и предоставления лечения.

**3. Генотипирование.** В большинстве стран в популяции пациентов с хронической ВГС-инфекцией встречаются различные генотипы ВГС. В Руководстве по лечению гепатита С (2016 г.) (5) представлены рекомендации по выбору предпочтительных и альтернативных схем терапии на основе ПППД в зависимости от генотипа ВГС. Таким образом, определение генотипа пациента сохраняет свое значение для выбора оптимальной схемы лечения. Однако определение генотипа относится к дорогостоящим видам обследования и проводится не во всех учреждениях. В случае, когда установить генотип ВГС не представляется возможным, решение следует принимать исходя из практических соображений и с учетом наиболее распространенного генотипа ВГС среди инфицированных лиц. С другой стороны, с учетом появления в следующем году схем терапии, эффективных против всех генотипов вируса, необходимость в генотипировании с целью выбора терапии отпадет.

## 11.6. Задачи научных исследований

- Определить долю пациентов с хронической ВГС-инфекцией и низкой вирусной нагрузкой, у которых заболевание может остаться нераспознанным в случае использования тест-систем для выявления РНК ВГС или сердцевинного антигена ВГС, имеющих более высокий предел обнаружения (то есть 3000 МЕ/мл).
- Оценить диагностическую точность, стоимость, экономическую эффективность и полезный эффект применения тестов на РНК ВГС или HCVcAg при их использовании в качестве одноэтапной диагностической стратегии.
- Оценить влияние коинфекции ВИЧ или ВГВ или генотипа ВГС (прежде всего генотипов 4, 5 и 6, по которым недостаточно данных) на частоту выявления вирусологии.

# 12. ОЦЕНКА ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ ВГС-ИНФЕКЦИИ – тест на излеченность

## 12.1. Рекомендация

### Оценка ответа на лечение ВГС-инфекции

- В качестве теста на излеченность через 12 или 24 недели после завершения противовирусного лечения (то есть наличие устойчивого вирусологического ответа – УВО12 или УВО24) следует проводить качественное или количественное тестирование на РНК ВГС.  
*Условная рекомендация, среднее/низкое качество доказательств*

## 12.2. Общие сведения

Выявление вирусемической стадии ВГС-инфекции имеет важное значение для оценки ответа на лечение [276–278]. Перед внедрением в клиническую практику схем терапии на основе пероральных ПППД с высокой эффективностью излечения для лечения ВГС использовали схемы терапии на основе интерферона (ИФН), применение которых требовало частого контроля уровня вирусной нагрузки ВГС на фоне лечения для решения вопроса о прекращении лечения или сокращении его длительности. Ранее измерение вирусной нагрузки проводили после 4-й недели терапии для прогнозирования эффективности лечения, затем еще раз после 12-й недели (определение раннего вирусологического ответа, РВО), и, наконец, через 12 и 24 недели после завершения курса терапии выполняли тест на излеченность (определение устойчивого вирусологического ответа, УВО).

С появлением новых ПППД такие многократные измерения потеряли свою актуальность, так как вирусологический прорыв стал относительно редким явлением, а скорость снижения вирусной нагрузки не коррелирует с достижением УВО. Как оказалось, у большинства лиц, получающих ПППД, вирусная нагрузка перестает определяться уже через 4 недели после начала лечения. В свете высокой стоимости и относительной недоступности тестов NAT для определения РНК ВГС применение новых схем терапии открывает хорошие возможности снизить частоту лабораторного мониторинга на фоне лечения. Кроме того, в качестве альтернативы к тесту на РНК ВГС для выявления вирусемической стадии инфекции предложено использовать тест на HCVcAg. Однако возможность использования теста на

HCVcAg для оценки ответа на противовирусную терапию ВГС-инфекции и контроля излеченности остается предметом дискуссий.

## 12.3. Резюме фактических данных

Оценка диагностической точности определения HCVcAg с целью мониторинга лечения и подтверждения успешной элиминации вируса (тест на излеченность) была проведена в ходе описательного анализа пяти исследований (279–283) по изучению двух тест-систем для выявления HCVcAg в сравнении с тестом NAT для обнаружения РНК ВГС (качественным и (или) количественным) (см. веб-приложение 5.8). Все исследования основывались на изучении данных пациентов, имевших преимущественно ВГС генотипа 1b и получавших терапию на основе интерферона. Чувствительность и специфичность тест-систем на HCVcAg при диагностике РВО находились в диапазоне от 74% до 100% и от 70% до 100% соответственно. Только в двух исследованиях проводилась оценка теста при диагностике УВО, при этом его чувствительность и специфичность составили 100% и 94–100% соответственно. Оценка одной и той же тест-системы – тест-системы ARCHITECT фирмы Эбботт для выявления антигена ВГС – была выполнена только в трех исследованиях. Исследования по изучению использования тестов на HCVcAg для мониторинга ответа на лечение на фоне применения безинтерфероновых схем терапии на основе ПППД не проводились.

## 12.4. Обоснование рекомендации

### Соотношение пользы и вреда

#### **Использование количественного или качественного теста на РНК ВГС в качестве теста на излеченность**

Группа по разработке руководства рекомендовала использовать в качестве теста на излеченность качественное или количественное определение РНК ВГС методом NAT через 12 недель после завершения противовирусного лечения (или через 24 недели, если более раннее тестирование невозможно). В главе 11 было показано, что аналитическая чувствительность этих тестов находится в широком динамическом диапазоне от 12 до 7 700 000 МЕ/мл, при этом проведенные обзоры свидетельствуют о том, что аналитическая чувствительность качественного теста на РНК ВГС (NAT) составляет всего 5 МЕ/мл. Несмотря на то что оба анализа были рекомендованы в равной степени, предпочтительно использовать в качестве теста на излеченность, проводимого через 12 недель после завершения терапии, качественные тесты на РНК ВГС в связи с их более низкой стоимостью (284–287).

### Использование определения HCVcAg в качестве теста на излеченность

Группа по разработке руководства признала, что практика оценки ответа на противовирусную терапию ВГС-инфекции и контроля излеченности только на основании результатов теста на РНК ВГС (NAT) может стать препятствием на пути организации служб тестирования и лечения при гепатите С, особенно в отдаленных районах. Тем не менее ограниченность данных по использованию HCVcAg как маркера при мониторинге лечения и оценке теста на излеченность (УВО) не позволили рекомендовать его как замену РНК ВГС.

### Сроки проведения теста на излеченность

Группа по разработке руководства признала, что в новую эпоху применения схем терапии на основе ПППД, позволяющих достичь излечения от вируса, использование тестов NAT для выявления РНК ВГС с целью мониторинга уровня виремии на фоне лечения перестает быть необходимостью [288]. В настоящее время эталонным критерием оценки результатов лечения и подтверждения излеченности, использованным во всех клинических исследованиях применения терапии на основе ПППД, является однократное получение отрицательных результатов теста на вирусную нагрузку через 12 недель после завершения терапии (УВО12).

### Приемлемость, ценности и предпочтения

Согласно данным опроса о ценностях и предпочтениях, в котором участвовали как лица, предоставляющие услуги тестирования на гепатиты, так и потребители этих услуг, почти половина респондентов высказались в пользу проведения теста на излеченность через 12 недель после завершения лечения ВГС-инфекции, так как это кратчайший срок для надежного установления излечения от вируса. Однако около трети респондентов отдали предпочтение более оперативному проведению теста после завершения лечения — через 4 недели (20% респондентов) и через 8 недель (16%).

### Практическая осуществимость

В ходе опроса о ценностях и предпочтениях выяснилось, что тесты на HCVcAg отсутствуют во всех местах проведения тестирования, а 40% респондентов сообщили, что в их странах они не имеют доступа к тестированию на ВГС методом NAT.

### Соображения по поводу ресурсов

Для улучшения доступа населения к услугам диагностики и мониторинга при ВГС-инфекции в СНСД решающее значение имеет доступность валидированных тест-систем для NAT, используемых по месту оказания помощи, и дальнейшее снижение стоимости как качественных, так и количественных тестов NAT.

## 12.5. Вопросы практической реализации

1. **Реинфекция (повторное инфицирование).** В связи с возможностью повторного инфицирования ВГС после успешного лечения тем лицам, которые излечились, но по-прежнему подвержены повышенному риску заражения (например, ЛУИН), рекомендуется проходить ежегодное повторное тестирование на РНК ВГС.
2. **Сроки проведения теста на излеченность.** При невозможности определить УВО12 возможно проведение теста на излеченность в другие сроки, а именно через 24 недели после завершения терапии (УВО24). Точно так же определение УВО24 можно использовать в случаях, когда данные о корреляции между УВО12 и УВО24 ограничены, например у пациентов с циррозом печени, коинфекцией ВИЧ/ВГС или другими иммунодефицитными состояниями.
3. **Влияние сопутствующих заболеваний.** Оценка клинических данных пациента, таких как наличие сочетанной ВИЧ-инфекции, цирроза печени или нарушения функции почек, потенциальных лекарственных взаимодействий и общего самочувствия на фоне лечения, может послужить основанием для проведения более частого мониторинга с целью выявления побочных эффектов или признаков прогрессирования заболевания.
4. **Тестирование на ВГВ-инфекцию до начала применения ПППД с целью лечения ВГС-инфекции** должно проводиться в связи с риском реактивации ВГВ и ухудшения заболевания печени в условиях высокой распространенности коинфекции ВГВ/ВГС (см. раздел 6.9).

## 12.6. Задачи научных исследований

- Оценить влияние коинфекции ВИЧ или ВГВ или генотипа ВГС на диагностическую точность тестов на HCVcAg и качественных и количественных тестов на РНК ВГС (NAT) при их использовании в качестве теста на излеченность.
- Оценить кинетику HCVcAg на фоне терапии с применением ПППД, а также оптимальное время для проведения теста на излеченность с определением HCVcAg после завершения лечения ПППД.
- Для оптимизации выявления HCVcAg следует оценить распределение вирусной нагрузки в условиях «вирусной отдачи» – повышения уровня ВГС после первоначального снижения.
- При низком исходном уровне РНК ВГС необходимо изучить особые ситуации, при которых может быть показано применение количественных тестов NAT, как, например, в случае укорочения курсов терапии на основе ПППД до 8 недель.

- Требуется оценить корреляцию между УВО12 и УВО24 в группах пациентов, по которым недостаточно данных, таких как пациенты с циррозом печени, коинфекцией ВИЧ/ВГС или другими иммунодефицитными состояниями.
- Необходимы дальнейшие исследования в различных условиях и среди различных групп населения для установления частоты, тяжести и прогностических факторов реактивации ВГВ во время или по завершении терапии на основе ПППД у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВГС.

# 13. ПРИМЕНЕНИЕ ОБРАЗЦОВ СУХОЙ КАПЛИ КРОВИ ДЛЯ СЕРОЛОГИЧЕСКОГО И ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ

## 13.1. Рекомендации

Тема	Рекомендации
Серологическое тестирование	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Применение образцов СКК для серологического тестирования на HBsAg и антитела к ВГС<sup>1</sup> допустимо в следующих условиях:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- отсутствуют инфраструктура или персонал с необходимыми навыками для взятия крови из вены <b>или</b></li> <li>- отсутствуют БДТ или их использование практически неосуществимо; <b>или</b></li> <li>- обследуются лица с плохими возможностями для венопункции (например, проходящие программу лечения от наркомании, лица, находящиеся в местах лишения свободы).</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Условная рекомендация, среднее (ВГВ) / низкое (ВГС) качество доказательств</i></p>
Выявление вирусемии (тест на нуклеиновую кислоту)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Применение образцов СКК для тестирования на ДНК ВГВ и РНК ВГС в целях выявления вирусемии<sup>1</sup> допустимо в следующих условиях:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- затруднен доступ к учреждениям или близко расположенным лабораториям, где может проводиться NAT, или затруднена своевременная доставка образцов в лабораторию <b>или; или</b></li> <li>- обследуются лица с плохими возможностями для венопункции (например, проходящие программу лечения от наркомании, лица, находящиеся в местах лишения свободы).</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Условная рекомендация, низкое (ВГВ) / среднее (ВГС) качество доказательств</i></p>

<sup>1</sup> Обеспечение максимального полезного эффекта от использования образцов СКК требует наличия развитой системы направления образцов на исследование и получения результатов тестов. В настоящее время имеется лишь незначительное число тест-систем, где в инструкциях изготовителей указана валидированная возможность использования образцов СКК. Таким образом, в настоящее время использование образцов СКК можно рассматривать как «неофициальное».

## 13.2. Общие сведения

Для значительного расширения масштабов доступа к услугам тестирования и лечения в связи с гепатитом требуется дальнейшее упрощение процесса диагностики и мониторинга, а также разработка методов для облегчения доступа к тестированию, особенно в периферийных районах, и для уязвимых групп населения во всем мире, таких как ЛУИН и лица, находящиеся в местах лишения свободы. Метод СКК – это альтернативный способ получения биологических образцов, не требующий венопункции, который все шире используется для облегчения доступа к серологическому исследованию и тестам NAT при диагностике ВИЧ, гепатита В и С и других инфекционных заболеваний (289–292), прежде всего в отдаленных районах с нехваткой ресурсов и неудовлетворительным доступом к услугам лабораторного тестирования, а также при проведении масштабных

эпидемиологических наблюдательных исследований. Для получения образцов методом СКК берут образец цельной крови, обычно капиллярной, для чего производят прокол пальца (или пятки, в случае взятия крови у младенца) скарификатором и переносят каплю крови на фильтровальную бумагу, или же, в более редких случаях, капают венозную кровь пипеткой на фильтровальную бумагу. Затем образцы, полученные методом СКК, обычным способом транспортируют из отдаленных районов в лабораторию, например отправляют по почте в лабораторию, где будет проходить тестирование. Простота и относительная легкость получения, подготовки, транспортировки и хранения образцов СКК дают основания рассматривать этот метод как один из возможных вариантов при проведении серологического исследования и теста NAT в условиях ограниченных ресурсов [289].

Растет число исследований, проведенных с целью валидации использования образцов СКК для тестирования на HBsAg и антитела к ВГС, а также для выполнения теста NAT на ДНК ВГВ и РНК ВГС [291–293], включая систематические обзоры данных о выявлении РНК ВГС с помощью метода СКК [294], а также об уровне использования услуг скрининга на ВГС [295].

### 13.3. Резюме фактических данных

Для сравнительной оценки диагностической точности и полезного эффекта использования образцов СКК и венозной крови при проведении серологического исследования и теста NAT на гепатиты В и С было выполнено четыре обновленных систематических обзора с метаанализом (см. веб-приложение 5.9). В этих обзорах оценивали суммарную чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия положительного и отрицательного результата, а также влияние различных условий и длительности хранения образцов на показатели тестов. В метаанализ данных о тестировании на HBsAg было включено 10 исследований [290, 293, 296–303], на антитела к ВГС – 17 исследований [256, 293, 298, 299, 304–317], на ДНК ВГВ – 10 исследований [293, 301, 318–325] и на РНК ВГС – 9 исследований [305, 311, 312, 326–331], основанных на обновленных данных одного исследования из существующего обзора [294]. Краткий обзор результатов представлен в таблице 13.1.

#### Серологические исследования

Суммарная чувствительность и специфичность выявления HBsAg в образцах СКК по сравнению с образцами сыворотки или плазмы составили 92,9% (95% ДИ: 86,2–96,5%) и 99,9% (95% ДИ: 96,2–99,7%) соответственно, а при исследовании на антитела к ВГС чувствительность составила 98% (95% ДИ: 94–99%), а специфичность – 99% (95% ДИ: 97–100%).

**Влияние условий хранения.** Используемые в большинстве исследований условия хранения непригодны для типичных полевых условий (то есть хранение в морозильной камере или холодильнике). В исследованиях по изучению изменений результатов теста после хранения образцов в различных условиях было обнаружено, что при длительном выдерживании образцов при температуре окружающей среды возможно появление ложноположительных результатов теста на антитела к ВГС (305, 326, 332) и HBsAg (302, 303).

### **Анализ нуклеиновых кислот**

В целом исследований и данных по методике NAT, и особенно тесту на ДНК ВГВ, было гораздо меньше, чем по серологическому тестированию, при этом размер выборок этих исследований был меньше, а качество ниже. Для количественного анализа диагностической точности измерения ДНК ВГВ в образцах СКК по сравнению с образцами сыворотки использовали данные девяти исследований. Суммарная чувствительность и специфичность измерения ДНК ВГВ в образцах СКК составили 96% (95% ДИ: 90–98%) и 99% (95% ДИ: 55–100%) соответственно; при исследовании на РНК ВГС чувствительность была 96,0% (95% ДИ: 93,4–97,6%), а специфичность – 97,7% (95% ДИ: 94,7–99,0%). Кроме того, в описательном обзоре также показана сильная корреляция и взаимосвязь между количественными значениями теста для определения ДНК ВГВ в образцах СКК и сыворотки крови.

**Влияние условий хранения.** Несмотря на отсутствие данных о последствиях хранения образцов СКК, предназначенных для проведения теста на ВГВ, более 24 часов при комнатной температуре, согласно ряду других исследований изменение условий хранения отдельных образцов не повлияло на качественные результаты этих тестов (301, 323, 324). В нескольких исследованиях тестов на РНК ВГС образцы СКК хранились при комнатной температуре. Хотя такие условия хранения не повлияли на точность тестов и возможность правильно выявлять наличие РНК в образцах СКК, в двух исследованиях отмечалось снижение количественных сигналов с течением времени (305, 332).

Качество доказательств, на которые опираются рекомендации по использованию метода СКК при серологической диагностике ВГС и ВГВ, было оценено как низкое и среднее для ВГВ и низкое для ВГС, а в отношении применения СКК для теста NAT – как низкое для ВГВ и среднее для ВГС.

ТАБЛИЦА 13.1. Краткий обзор данных о диагностической эффективности

	Метод СКК при тестировании на HBsAg	Метод СКК при тестировании на антитела к ВГС	Метод СКК при тестировании на ДНК ВГВ <sup>1</sup>	Метод СКК при тестировании на РНК ВГС
<b>Количество включенных исследований</b>	10 (СО), 9 (метаанализ)	18 (СО), 14 (метаанализ)	10 (СО), 9 (метаанализ)	9 (СО и метаанализ)
<b>Общий размер выборки</b>	2481	4524	608	1250
<b>Суммарная чувствительность (95% ДИ)</b>	92,9% (86,2–96,5)	98% (94–99)	96% (90–98)	96,0% (93,4– 97,6)
<b>Суммарная специфичность (95% ДИ)</b>	99,0% (96,2–99,7)	99% (97–100)	99% (55–100)	97,7% (94,7–99,0)
<b>Влияние условий хранения</b>	Холодовая цепь: ЧВ 78,7% (70–85) СП: 98,6% (68–100) ≥КТ: ЧВ: 96,1% (92–98) СП: 99,7% (98–100)	Хранение при температуре -20 °С вызвало меньший разброс показателей теста в сравнении с хранением при КТ	Рассчитать невозможно, так как все исследования точности тестов проводились при температуре -20 °С	Лучшие результаты связаны с хранением при температуре -20 °С по сравнению с КТ; противоречивые результаты в отношении ухудшения качества образца при его хранении в условиях КТ
<b>Влияние длительности хранения</b>	Точность тестов не ухудшается после хранения при КТ не более 15 дней (одно исследование) или 63 дней (другое исследование)	Точность тестов не ухудшается после хранения при КТ не более 3 дней (одно исследование) или 6 дней (другое исследование) или 60 дней (третье исследование)	Точность тестов не ухудшается при хранении при температуре 4–37 °С не более 7 дней (два исследования)	Противоречивые результаты в отношении ухудшения точности с течением времени

СКК – метод сухой капли крови; КТ – комнатная температура; ЧВ – чувствительность; СП – специфичность; СО – систематический обзор.

<sup>1</sup> При положительном результате теста на HBsAg проводить тестирование на ДНК ВГВ с целью исключения ВГВ-инфекции не рекомендуется. Исследование на ДНК ВГВ можно использовать для поиска скрытой ВГВ-инфекции у пациентов с отрицательными результатами теста на HBsAg. У большой части пациентов, инфицированных ВГВ, наблюдается низкий уровень репликации вируса («неактивные носители»).

## 13.4. Обоснование рекомендаций

### Соотношение пользы и вреда

#### *Преимущества использования образцов СКК* (табл. 13.2)

1. Группа по разработке руководства признала, что основное преимущество использования образцов СКК заключается в возможности с их помощью улучшить доступ к услугам тестирования при отсутствии лабораторий или возможностей для венепункции. В основе этого лежит относительная простота взятия образцов (без необходимости выполнения венепункции), упрощенная обработка, которая не требует высокой квалификации персонала, транспортировка с учетом низкой биологической опасности и менее строгие условия хранения.
2. Согласно результатам систематических обзоров, доказательства низкого и среднего качества свидетельствуют о том, что проведение как серологического исследования, так и тестов NAT на образцах СКК в целом характеризуется высокой диагностической точностью (хотя фактических данных о использовании СКК для тестов NAT, и особенно для выявления ДНК ВГВ, было несколько меньше) и хорошей прецизионностью. При исследовании на HBsAg чувствительность тестов с СКК составила 92,9% (с диапазоном 86,2–96,5%), что не соответствует преквалификационному стандарту ВОЗ для БДТ и может привести к тому, что часть случаев заболевания останется нераспознанной.
3. Хотя данных о применении СКК по-прежнему недостаточно, в целом образцы СКК не теряют стабильность с течением времени и сохраняют надлежащую точность в условиях повышенной температуры или влажности.

**Риски применения метода СКК.** Группа по разработке руководства также признала, что при использовании образцов СКК необходимо учитывать ряд важных замечаний, которые представлены в таблице 13.2.

1. Основной недостаток метода СКК заключается в том, что находящиеся в обращении коммерческие тест-системы пока не валидированы их производителями для использования с образцами СКК, что необходимо для получения разрешения регулирующих органов на применение данного типа образца.
2. Отсутствуют четко установленные минимальные критерии эффективности тест-систем, используемых с образцами СКК (цельной крови), при проведении серологического исследования и теста NAT на ВГС и ВГВ.
3. Необходимо определить приемлемые условия хранения для таких образцов, которые должны быть валидированы производителями тест-систем.
4. Результаты обзора фактических данных не позволили выявить преимущество какой-либо конкретной коммерческой тест-системы для использования

с образцами СКК или предложить минимальные критерии эффективности тестов на образцах СКК при скрининге на ВГС и ВГВ. Отмечается противоречивость фактических данных о повышении уровня использования услуг тестирования на гепатиты среди различных уязвимых групп населения при использовании метода СКК, так как некоторые исследования не подтвердили эту тенденцию (333–335).

В целом, несмотря на все эти замечания, Группа по разработке руководства пришла к заключению, что преимущества, связанные с процедурой использования образцов СКК, позволяют считать этот метод хорошим вариантом для применения в ходе тестирования на ВГС и ВГВ в отдаленных районах или среди особых групп населения. В результате была дана условная рекомендация рассматривать возможность использования образцов СКК при проведении серологического исследования и (или) теста NAT на ВГС и ВГС, особенно при отсутствии технических возможностей или квалифицированного персонала для взятия проб крови из вены, либо при тестировании лиц с плохой возможностью для венепункции (например, таких как ЛУИН или лица, находящиеся в местах лишения свободы). Кроме того, использование образцов СКК для серологической диагностики также рекомендуется в условиях, когда отсутствуют БДТ или их использование практически неосуществимо.

### **Оценка ответа на противовирусную терапию**

Группа по разработке руководства не рекомендовала использовать образцы СКК для оценки ответа на противовирусную терапию в связи с отсутствием исследований, посвященных этому вопросу. Предварительные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с неудачным опытом применения ПППД отмечается высокий уровень вирусной нагрузки через 12 или 24 недели после завершения лечения, что говорит о целесообразности проведения тестирования методом СКК в этих обстоятельствах.

### **Предел обнаружения**

*Для ДНК ВГВ*, согласно действующему руководству ВОЗ (6) пороговый уровень ДНК ВГВ для начала терапии должен быть  $\geq 20\ 000$  МЕ/мл, при этом начинать лечение при устойчиво нормальном уровне АЛТ и низком уровне репликации ДНК ВГВ (ДНК ВГВ  $< 2000$  МЕ/мл) не рекомендуется (6). Таким образом, при использовании тест-систем в полевых условиях нет необходимости выявлять уровень ДНК ВГВ, который находится ниже 2000 МЕ/мл. По данным большинства отдельных исследований, способность обнаруживать уровни ДНК ВГВ выше 2000 МЕ/мл свидетельствует о хорошей чувствительности теста. Предел обнаружения тестов при использовании образцов СКК составляет 900–4000 МЕ/мл, что подтверждает их способность выявить преобладающую часть пациентов, которым необходима противовирусная терапия.

*Для РНК ВГС*, согласно оценкам, у большинства пациентов с вирусемической стадией ВГС-инфекции обычно отмечается высокий уровень вирусной нагрузки, превышающий 10 000 МЕ/мл. Несмотря на то, что пороговые значения выявления РНК ВГС

в образцах СКК четко не определены, фактические данные свидетельствуют о возможности и точности качественного обнаружения РНК ВГС в этом диапазоне при использовании образцов СКК.

## Приемлемость, ценности и предпочтения

В опросе о ценностях и предпочтениях, проведенном в СНСД, приняли участие лица, предоставляющие услуги тестирования на гепатиты, и потребители этих услуг, при этом большинство респондентов высказались в пользу использования образцов СКК в связи с возможностью улучшения доступа к услугам тестирования. По их мнению, это в равной степени важно как для серологических исследований, так и для тестов NAT.

## Практическая осуществимость и опыт реализации программ

Опыт реализации программ внедрения тестирования на гепатиты В и С с использованием образцов СКК ограничен, однако метод СКК используется в ряде скрининговых программ, проводимых с целью расширения масштабов тестирования на гепатит С среди определенных групп населения в Соединенном Королевстве (336, 337) и Франции (338). Этот метод также применяется в Соединенном Королевстве для тестирования на HBsAg детей из группы риска инфицирования ВГВ, которое проводится при достижении ребенком 12 месяцев, а также изучается в ряде научных исследований (см. вставку 13.1). В ряде пилотных программах уже применяют метод СКК для тестирования на антитела к ВГС с использованием имеющихся серологических платформ, хотя такое использование не валидировано производителями соответствующих тест-систем (337, 339, 340).

## Использование ресурсов

Использование образцов СКК позволяет сократить затраты на взятие, хранение и транспортировку образцов, проводить тестирование серии образцов в условиях центральной лаборатории, а также снизить расходы на персонал за счет передачи ряда обязанностей работникам без специального образования.

### Вставка 13.1. Примеры программного использования метода СКК

- Во Франции с 2010 г. в рамках предоставления услуг добровольного консультирования и тестирования (консультационно-диагностическая служба CheckPoint-Paris, организованная Ассоциацией по профилактике и консультированию при ВИЧ/СПИД, ЗППП и наркотической зависимости Kiosque) предлагаются быстрые скрининговые тесты и тесты с образцами СКК для выявления РНК ВГС с целью подтверждения активной инфекции. Подход к тестированию на гепатит с использованием метода СКК также применяется рядом ассоциаций, например такими, как расположенная в Соединенном Королевстве благотворительная организация по борьбе с гепатитом Hepatitis C Trust, сеть по борьбе с гепатитом le Réseau Hépatites LR во Франции, а также фармацевтами розничных аптек в Соединенном Королевстве.
- В 2012 г. Национальный институт повышения качества клинической практики (NICE) Соединенного Королевства рекомендовал к использованию метод СКК в определенных условиях: у людей с плохими возможностями для венопункции, а также при отсутствии инфраструктуры или персонала с необходимыми навыками для взятия крови из вены (например, при оказании услуг в местах лишения свободы или оказании помощи в связи с наркозависимостью).
- Во Франции использование тестов с образцами СКК в качестве альтернативы тестам, для которых необходимо взятие крови из вены, также рекомендовано в руководствах ряда организаций, таких как Национальное ведомство по здравоохранению (Haute Autorité Sanitaire) и Французская ассоциация по изучению болезней печени и Национальное агентство по изучению СПИДа и вирусных гепатитов (AFEF-ANRS). Вместе с тем отсутствие стандартизации ограничивает использование метода СКК, поэтому в данных руководствах нет четкой рекомендации к расширению тестирования с применением данного метода.
- В Шотландии в течение 2009–2013 гг. в 26% случаев диагноз гепатита С был впервые установлен в специализированных наркологических центрах, где применялось тестирование с использованием образца СКК.
- В исследовании метода СКК, выполненных в местах лишения свободы и наркологических учреждениях, менее 50% обследованных, у которых был получен положительный результат теста на антитела к ВГС, вернулись для того, чтобы пройти подтверждающий тест на РНК, что свидетельствует о низком уровне удержания пациентов такого рода в системе оказания помощи. Опыт проведения тестирования с использованием метода СКК в центрах по лечению наркозависимости во Франции также показал, что для таких пациентов характерна низкая частота возвращения за результатами и плохая привязка к услугам оказания специализированной помощи и лечения.

**ТАБЛИЦА 13.2.** Краткий обзор основных преимуществ и трудностей, связанных с использованием образцов СКК

Преимущества	Трудности и спорные вопросы
<p><b>Простота взятия образца.</b> Для того чтобы взять образец СКК, достаточно произвести прокол пальца или пятки. Таким образом, отсутствие необходимости в венепункции позволяет обходиться без услуг специально обученного медицинского работника.</p>	<p><b>Условия хранения.</b> Влияние условий хранения и транспортировки образцов СКК на точность результатов тестирования систематически изучалась лишь в единичных исследованиях. Однако некоторые данные свидетельствуют о том, что длительное хранение образцов (более 14 дней) в тепле (комнатная температура или выше) и при высокой влажности может приводить к нестабильности результатов тестов, прежде всего при серологическом тестировании.</p>
<p><b>Простота транспортировки образцов.</b> Транспорт и логистика доставки образцов осуществляются по упрощенной схеме, так как, кроме преимущества, связанного с отсутствием необходимости в венепункции, обработка образцов СКК также не требует специальных навыков, а риск биологической опасности считается невысоким (292).</p>	<p><b>Валидация метода СКК производителями.</b> Большинство производителей не проводили валидацию своих коммерческих тест-систем для использования с образцами СКК. В частности, не стандартизированы процедуры обращения с образцами на преаналитическом этапе, такие как тип фильтровальной бумаги, объем цельной капиллярной крови для исследования, тип буфера для элюирования и сама процедура элюирования. Влияние этих параметров на эффективность теста не определено, хотя нельзя исключить, что они могут вызывать снижение чувствительности или специфичности.</p>
<p><b>Минимальные требования к подготовке.</b> При использовании для серологических исследований образцов СКК исчезает необходимость в подготовке персонала по вопросам применения БДТ и интерпретации их результатов. Можно обучить работников без специального образования технике взятия образцов цельной капиллярной крови, при этом подготовка в области применения и считывания результатов БДТ становится ненужной.</p>	<p><b>Отсутствие тест-систем, получивших одобрение регуляторных органов.</b> В настоящее время практически отсутствуют тест-системы, одобренные регуляторными органами для использования с образцами СКК при любом виде исследования на HBsAg, антитела к ВГС, ДНК ВГВ или РНК ВГС.</p>

### **Возможность проведения мультиплексного тестирования.**

Используя одну и ту же карту СКК (листок фильтровальной бумаги с образцом СКК), возможно провести мультиплексное тестирование для одновременной диагностики ряда заболеваний, например такого сочетания, как ВИЧ/ВГВ/ВГС. В одной и той же лаборатории можно провести серологическое исследование и тест NAT, используя разные кружки одной и той же карты СКК, что позволяет избежать необходимости взятия второго образца биоматериала у пациента.

### **Пороговые значения тест-систем.**

Поскольку для получения образца СКК берется небольшой объем крови, то для определения критериев положительного результата серологического скринингового теста, выполненного на образце СКК, может потребоваться коррекция пороговых значений тест-системы.

**Лабораторный потенциал.** Использование образцов СКК вместо образцов плазмы или сыворотки крови может усложнить практическую лабораторную работу, так как для этого требуется ручная обработка образца и наличие компетентного персонала, имеющего необходимый опыт в обращении с такими образцами. Кроме того, в этом случае необходимо осуществлять деятельность по обеспечению качества тестирования с использованием образца, который теоретически не входит в перечень типов образцов, валидированных производителем тест-системы (то есть применяется «неофициально») [293].

## **13.5. Вопросы практической реализации**

- 1. Условия внедрения метода СКК.** Выбор формата использования образцов СКК – при серологическом исследовании на гепатиты В и С, при проведении тестов NAT или в обоих случаях – зависит от медицинского учреждения и имеющейся инфраструктуры, а также от эпидемиологической ситуации. Для различных программ могут подходить разные сочетания: i) СКК для серологического исследования + СКК для NAT (отдаленные районы, труднодоступные группы населения и лица с плохим венозным доступом); ii) БДТ для серологического исследования + СКК для NAT (амбулаторные учреждения, например службы дородовой помощи); или iii) ИФА для серологического исследования + тест на образцах плазмы крови для NAT (городские условия или крупные больницы). Таким образом, при наличии высококачественных БДТ, используемых

с образцами капиллярной крови, метод СКК должен в первую очередь применяться при определении ДНК ВГВ и РНК ВГС методом NAT. В случае отсутствия БДТ, а также инфраструктуры или персонала с необходимыми навыками для взятия крови из вены использование метода СКК становится в равной степени важным для улучшения доступа к услугам как серологического исследования, так и теста NAT, тем более что оба теста можно выполнить на одном и том же образце, используя разные кружки на карте СКК. Кроме того, использование метода СКК может быть полезно при обследовании большого количества людей в один и тот же момент времени, например, при проведении тестирования в местах лишения свободы или центрах по лечению наркозависимости, а также при поливалентном скрининге на разные болезни, такие как ВИЧ/ВГС/ВГВ, если мультиплексные БДТ отсутствуют или стоят дороже [298].

- 2. Валидация метода СКК производителями конкретных тест-систем.** Использование образцов СКК пока не прошло валидацию производителей для применения в конкретных коммерческих тест-системах, а также при различных условиях хранения и транспортировки. Решение этого вопроса, а также обеспечение доступа к соответствующим лабораторным службам и наличие квалифицированного персонала относятся к приоритетным задачам при практической реализации метода СКК.
- 3. Обеспечение и контроль качества в лаборатории.** Для включения метода СКК в программу тестирования на гепатиты необходимо обеспечить наличие центральной лаборатории и компетентного персонала, имеющего необходимый опыт в обращении с образцами такого типа. Кроме того, следует обеспечить качество тестирования с использованием образца, который теоретически не входит в перечень типов образцов, валидированных производителем тест-системы.
- 4. Подготовка персонала.** Необходимо обучить работников здравоохранения без специального образования технике взятия крови из пальца для получения образцов СКК и наладить систему своевременного и эффективного сообщения результатов.
- 5. Снижение частоты выпадения из системы последующего наблюдения.** Мобильность и непостоянство, характерные для некоторых представителей уязвимых групп населения, вызвали опасения, что использование метода СКК будет сопряжено с низкой частотой возвращения за результатами и плохой привязкой к услугам оказания помощи и лечения. К такому предположению привели сообщения

о низкой частоте возвращения за результатами и плохой привязке к услугам оказания помощи и лечения, которые наблюдались в центрах осуществления программ по лечению наркозависимости во Франции, прежде всего при применении метода СКК.

### 13.6. Задачи научных исследований

Ограниченный опыт реализации программ по использованию метода СКК для тестирования на гепатиты в различных условиях остается существенным сдерживающим фактором в деле его практического внедрения. К приоритетным областям исследований и разработок относятся создание руководства для производителей тест-систем и получение одобрения регуляторных органов на применение коммерческих тест-систем, используемых с образцами СКК, а также осуществление крупномасштабных демонстрационных проектов применения метода СКК для тестов NAT и серологического исследования на гепатиты в различных условиях.

К конкретным областям научных исследований относятся следующие направления:

- Провести более крупные валидационные исследования, а также исследования диагностической точности метода СКК при его применении для серологической диагностики и тестов NAT с определением оптимальных пороговых значений, в том числе в различных условиях хранения и транспортировки, которые часто встречаются на местах (то есть отсутствие холодовой цепи, высокая или низкая влажность). В рамках таких исследований необходимо дополнительно изучить применение метода у пациентов с коинфекцией ВИЧ.
- Определить оптимальную процедуру подготовки образцов СКК на преаналитическом этапе. Это касается выяснения различий при работе с образцами капиллярной или венозной крови, а также определения наиболее приемлемого объема цельной капиллярной крови и самого подходящего типа фильтровальной бумаги для проведения исследования.
- Провести валидацию метода СКК для использования с целью мониторинга ответа на лечение и проведения теста на излеченность при ВГС-инфекции (УВО через 12 или 24 недели) после завершения курса терапии ПППД, и, в том числе, определить пороговые значения для выявления маркеров. Сюда относится валидация скорости деградации РНК ВГС и ее выявляемости после хранения образцов СКК при комнатной температуре и высокой влажности в течение различных временных интервалов.

- Оценить диагностическую эффективность использования одной и той же карты СКК для серологического исследования и теста NAT и влияние такого подхода на улучшение привязки к службам оказания помощи в сравнении с методикой проведения NAT на РНК ВГС или теста на HCVcAg по месту оказания помощи в различных условиях проведения тестирования, от выездных мероприятий и программ по работе со специальными группами населения до обследований лиц, находящихся в местах лишения свободы.

# 14. ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УСЛУГ ТЕСТИРОВАНИЯ И ПРИВЯЗКИ К СЛУЖБАМ ПРОФИЛАКТИКИ И ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ

## 14.1. Рекомендации

Тема	Рекомендации
<p><b>Использование услуг тестирования и привязка к службам оказания помощи</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Всем службам тестирования на гепатиты на базе учреждений и сообщества следует внедрять стратегии, направленные на повышение уровня использования услуг тестирования и привязки к оказанию помощи. <i>Сильная рекомендация, среднее качество доказательств</i></li> <li>• В целях повышения уровня использования услуг тестирования на гепатиты и привязки к службам оказания помощи и начала курса лечения показано осуществление следующих научно обоснованных вмешательств: <i>(условные рекомендации)</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Поддержка со стороны групп взаимопомощи и медико-санитарных работников без специального образования на уровне местных сообществ</b> <i>(среднее качество доказательств)</i>.</li> <li>- <b>Напоминания врачам</b> о необходимости назначения тестов на ВГВ и ВГС в учреждениях, использующих электронные медицинские карты или аналогичные системы напоминаний <i>(очень низкое качество доказательств)</i>.</li> <li>- <b>Проведение тестирования на гепатиты в контексте интегрированного предоставления услуг</b> совместно с психиатрическими/наркологическими видами помощи <i>(очень низкое качество доказательств)</i>.</li> </ul> </li> </ul>

## 14.2. Общие сведения

Использование услуг тестирования и привязка к службам оказания помощи – обязательные начальные элементы в системе непрерывного оказания помощи при гепатитах В и С (рис.1.1). Однако в настоящее время уровни использования услуг тестирования на гепатиты В и С остаются крайне низкими [341, 342], а значительная доля людей, живущих с вирусным гепатитом В и С, не знают о своем заболевании. Такая ситуация особенно характерна для СНСД, а также для представителей уязвимых групп населения, например ЛУИН, секс-работников и мигрантов. Неудовлетворительная привязка к службам оказания помощи и выпадение обследованных из системы наблюдения после получения диагноза гепатита В или С еще больше усложняют положение, так как это приводит к задержке начала лечения. Несмотря на ограниченность популяционных данных об этапном оказании помощи при вирусном гепатите, известно, что даже в странах с высоким уровнем дохода только незначительная

часть расчетной популяции лиц, живущих с ВГС или ВГВ, в конечном счете получает лечение и достигает подавления вирусной репликации (341, 342). Лица с отрицательными результатами тестирования, по-прежнему подвергающиеся высокому риску, а также все лица с положительными результатами теста на гепатиты нуждаются в привязке к службам профилактики и вакцинации против ВГВ. Без соответствующей привязки к услугам профилактики, помощи и лечения тестирование и получение сведений о наличии или отсутствии гепатита В или С имеет ограниченную ценность. Недостаточная привязка к услугам профилактики, помощи и лечения приводит к росту предотвратимой смертности и заболеваемости, ухудшает исходы лечения, увеличивает затраты на оказание помощи и содействует продолжению передачи инфекции, которую при адекватной привязке к медицинским службам можно остановить.

Установлены различные факторы, которые могут помешать успешному использованию услуг тестирования и привязке к службам профилактики и оказания помощи. К ним относятся как факторы, связанные с самим пациентом (депрессия, отсутствие социальной или семейной поддержки и страх раскрытия диагноза), так и структурные или экономические факторы (стигма и дискриминация, удаленность от мест оказания помощи, отсутствие транспорта или его слишком высокая стоимость, а также долгое ожидание в медицинских учреждениях) (343). Кроме того, гепатит С в гораздо большей степени поражает пациентов с сопутствующими психиатрическими заболеваниями или наркотической зависимостью. Обычно услуги при гепатите, психиатрических заболеваниях и наркотической зависимости оказывают разные врачи или команды специалистов, которые нередко находятся в различных медицинских учреждениях, что может быть одной из причин выбывания из программ лечения ВГС-инфекции и (или) его неудачи (344).

Для оптимизации эффекта успешного лечения и профилактики необходимо осуществлять вмешательства, направленные на расширение использования услуг тестирования и улучшение привязки к службам оказания помощи, а также на удержание пациентов в системе непрерывного оказания помощи, от первоначального скрининга до начала лечения и достижения подавления репликации вируса (ВГВ) или излеченности (ВГС). Такие вмешательства могут отличаться в зависимости от местных условий, таких как система оказания медицинской помощи, географические особенности и целевые группы населения. Для улучшения привязки лиц с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции к службам оказания помощи и лечения применяется целый ряд отлаженных научно обоснованных вмешательств. Они включены в рекомендации ВОЗ из публикаций «Сводное руководство по услугам тестирования на ВИЧ» 2015 г. (11) и «Сводное

руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции» 2016 г. [23] и могут использоваться службами профилактики и оказания помощи при вирусных гепатитах.

### 14.3. Резюме фактических данных

В систематическом обзоре оценили степень влияния различных вмешательств на укрепление пяти основных этапов системы непрерывного оказания помощи при хроническом вирусном гепатите, таких как скрининг, привязка к службам оказания помощи, начало лечения, приверженность лечению и, наконец, подавление репликации вируса. В обзор было включено 54 исследования по изучению различных вмешательств и исходов в ходе непрерывного оказания помощи при гепатитах, при этом в 37 исследованиях изучали пациентов с ВГС-инфекцией, в 15 исследованиях – с ВГВ-инфекцией, а в 2 исследованиях – с обоими заболеваниями [334, 345–397] (см. веб-приложение 5.11) [398]. В метаанализ, проведенный с целью расчета суммарного размера эффекта для каждого из исходов, было включено 33 исследования. Для более эффективного удержания пациентов в системе непрерывного оказания помощи при ВГВ-инфекции использовали только такие вмешательства, как популяризация услуг тестирования и улучшение привязки к службам оказания помощи, в то время как вмешательства при ведении пациентов с ВГС-инфекцией касались всех пяти этапов. Наиболее изученными оказались вмешательства, предназначенные оптимизировать приверженность к лечению, подавление репликации вируса и использование услуг тестирования при ВГС-инфекции, хотя в ряде исследований со строгой методологией изучали улучшение привязки к оказанию помощи, при этом количество исследований в отношении ВГВ-инфекции было ограничено. Все исследования, кроме одного [370], проводились в странах с высоким уровнем дохода. Из-за риска систематических ошибок, связанных со схемой исследования, и высокой степенью неоднородности исследований качество методологии этих исследований оценили как низкое или очень низкое.

#### **Роль медико-санитарных работников без специального образования в повышении уровня использования услуг тестирования на ВГВ**

Почти половина вмешательств (7 из 15), направленных на улучшение уровня использования услуг тестирования на ВГВ, проводились с участием медико-санитарных работников без специального образования [348, 354, 368, 376, 388–390]. Большинство из этих вмешательств заключались в проведении разовых мероприятий информационно-просветительского характера, разработанных с учетом культурно-социальных особенностей местного населения, главным образом выходцев из стран Азии, проживающих в Соединенных Штатах Америки и Канаде. Согласно результатам метаанализа объединенных данных шести исследований, проведенные

медико-санитарными работниками без специального образования вмешательства по популяризации однократного теста на ВГВ привели к увеличению уровня использования услуг тестирования на ВГВ, по сравнению с группами населения, обучение которых не проводилось либо не имело отношения к данному вопросу (относительный риск [ОР] = 2,68 [1,82–3,93]). Качество доказательств этого исследования оценили как низкое.

### **Напоминания врачам о необходимости назначения тестов на ВГС во время врачебных осмотров**

В отличие от вмешательств для улучшения использования услуг тестирования на ВГВ, проведенных преимущественно на уровне местных сообществ, все 11 вмешательств по оптимизации тестирования на ВГС были направлены на медицинских работников или проводились на базе медицинских учреждений (333, 334, 358, 360, 362, 363, 371, 374, 379, 385, 386). Врачам напоминали о необходимости назначения тестов на ВГС пациентам, принадлежащим к возрастной когорте высокого риска (371), имеющим высокий поведенческий риск (360) или же оба упомянутых фактора риска (374). Для этого использовали стикеры-напоминания, прикрепленные к карте пациента, или специальные напоминания в электронных медицинских картах (371). Эти исследования показали, что практика напоминаний врачам о необходимости назначения скрининговых тестов на ВГС во время врачебных консультаций существенно увеличивает уровень использования услуг тестирования на ВГС по сравнению с отсутствием такого вмешательства (ОР = 3,70 [95% ДИ: 1,81–7, 1,81–7,57]). Качество доказательств этого исследования оценили как низкое.

### **Интеграция услуг специалистов по оказанию психиатрической помощи и по лечению ВГС-инфекции**

В ряде исследований оценивали вмешательства, направленные на оказание «координированной», «интегрированной» или «многопрофильной» помощи с целью улучшения приверженности к лечению и подавления репликации вируса у пациентов с психическими расстройствами (345, 352, 359, 365, 369, 381). Согласно данным трех РКИ вмешательства, упростившие систему направлений к специалистам и график этих посещений, привели к увеличению обращаемости пациентов к специалистам по оказанию помощи при ВГС-инфекции (ОР = 1,57 [95% ДИ: 1,03–2,41], среднее качество доказательств). Индивидуальное психотерапевтическое консультирование и мотивационная терапия, направленные на оказание помощи при психических расстройствах и (или) наркотической зависимости, также способствовали увеличению числа пациентов, которые соответствуют критериям для начала лечения, по сравнению с обычной практикой оказания помощи (ОШ = 3,43, 95% ДИ: 1,81–6,49). Координированное оказание психиатрической помощи, помощи по лечению гепатитов, психотерапии

и консультирования пациентов с психическими расстройствами и (или) наркотической зависимостью привело к увеличению частоты случаев начала лечения ВГС-инфекции [ОШ = 3,03 [95% ДИ: 1,24–7,37]], частоты случаев завершения лечения (ОР = 1,22 [95% ДИ: 1,05–1,41]) и частоты случаев достижения УВО (ОР = 1,21 [95% ДИ: 1,07–1,38]), по сравнению с обычными методами оказания помощи. Терапевтические и просветительские вмешательства, проводимые средним медицинским персоналом, также способствовали повышению частоты случаев завершения лечения и достижения УВО. Качество доказательств этого исследования оценили как низкое и очень низкое.

### **Вмешательства, направленные на улучшение привязки к службам оказания помощи при ВИЧ-инфекции**

Для улучшения привязки лиц с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции к службам оказания помощи и лечения применяется целый ряд отлаженных научно обоснованных вмешательств. Они включены в рекомендации ВОЗ из публикаций «Сводное руководство по услугам тестирования на ВИЧ» 2015 г. (11) и «Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции» 2016 г. (23). Некоторые из этих подходов, которые представлены во вставке 14.1, также можно применять для профилактики и оказания помощи при вирусных гепатитах.

#### **Вставка 14.1. Приемы надлежащей практики для повышения уровня привязки к службам оказания помощи после проведения тестирования на ВИЧ**

- Всестороннее тестирование, осуществляемое на дому, которое включает проведение обследования и начало лечения в домашних условиях.
- Интегрированные услуги, при которых тестирование, профилактика, лечение и оказание помощи, а также скрининг на туберкулез и ИППП и другие соответствующие услуги предоставляются совместно в одном учреждении или в одном пункте.
- Предоставление услуг тестирования «на месте» или оперативное тестирование с получением результатов в день обследования.
- Предоставление помощи с транспортом, такой как выдача талонов на бесплатную транспортировку, в тех случаях, если место предоставления лечения находится на значительном расстоянии от места проведения тестирования.
- Децентрализованное предоставление лечения и распределение препаратов на уровне местного сообщества.
- Оказание поддержки и вовлечение обученных работников без медицинского образования, которые действуют по принципу «от равного к равному» и помогают в качестве проводников, «опытных» пациентов/клиентов, а также

аутрич-работников на базе сообщества для оказания поддержки, выявления и охвата лиц, выпавших из системы последующего наблюдения.

- Интенсивное послетестовое консультирование силами медико-санитарных работников на уровне сообщества.
- Использование коммуникационных технологий, таких как мобильные телефоны и текстовые телефонные сообщения, для содействия раскрытию статуса, соблюдению предписанного режима лечения и удержанию в системе оказания помощи.
- Предоставление кратких механизмов ведения случаев с опорой на сильные стороны людей, которое подчеркивает их потенциал и решимость проходить лечение, происходит по инициативе клиентов и сосредоточено на будущих результатах, помогает клиентам ставить цели и достигать их, создает хорошие рабочие взаимоотношения между клиентами, медицинскими работниками и другими источниками поддержки в сообществе, а также предоставляет услуги за пределами учреждения.
- Содействие тестированию партнеров повышает уровень охвата тестированием и привязки к оказанию помощи.

*Источник:* Сводное руководство по услугам тестирования на ВИЧ. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2016 [11].

## 14.4. Обоснование рекомендаций

### Соотношение пользы и вреда

Группа по разработке руководства признала, что низкий уровень использования услуг тестирования на вирусные гепатиты и неудовлетворительная привязка к службам оказания помощи представляют собой существенный барьер для повышения доступа к услугам по оказанию помощи и лечению. Для расширения доступа к тестированию и лечению необходимо в рамках соответствующих программ не только использовать разнообразные подходы к тестированию на базе медицинских учреждений и местных сообществ, но и внедрять вмешательства, направленные на достижение оптимальной привязки к услугам профилактики и лечения. Опираясь на доказательства преимущественно низкого качества из систематического обзора, Группа по разработке руководства сформулировала сильную рекомендацию в пользу всеобщего принятия и осуществления ряда относительно простых, малозатратных, но эффективных стратегий (продвижение услуг тестирования работниками здравоохранения без специального образования, практика напоминаний для врачей и координация оказания помощи между службами по лечению гепатитов и психиатрическими службами) с целью повышения уровня использования услуг тестирования на гепатиты и привязки к службам оказания помощи.

В частности, мероприятия по продвижению скрининга на ВГВ, проведенные силами работников без специального образования, способствовали увеличению уровня использования тестирования на ВГВ, в то время как создание системы напоминаний о необходимости в ходе врачебных консультаций назначать скрининговые тесты на ВГС привело к повышению частоты тестирования на ВГС. Координированное оказание психиатрической помощи и помощи по лечению гепатитов в комплексе с психотерапией и консультированием пациентов с психическими расстройствами и (или) наркотической зависимостью также привело к увеличению масштабов начала и завершения лечения ВГС-инфекции, что позволило повысить уровень достижения УВО. Кроме того, полезной может быть интеграция оказания услуг определенным группам лиц с ВГС-инфекцией, например ЛУИН. Группа по разработке руководства также рассмотрела фактические данные, полученные в ходе последних систематических обзоров по вопросам вмешательств, направленных на улучшение привязки к службам оказания помощи после проведения тестирования на ВИЧ, и пришла к заключению, что они также актуальны и для служб оказания помощи и лечения при гепатитах.

## Практическая осуществимость, приемлемость и использование ресурсов

**Подготовка и поддержка групп взаимопомощи и медико-санитарных работников без специального образования.** Выводы Группы также согласуются с растущим объемом фактических данных, свидетельствующих о том, что медико-санитарные работники без специального образования способны эффективно выполнить целый ряд вмешательств, обычно проводимых квалифицированными медицинскими работниками, что способствует укреплению потенциала предоставления услуг в различных клинических учреждениях в СНСД (399–402) и имеет решающее значение для децентрализации услуг и проведения тестирования вне медицинских учреждений. Согласно полученным фактическим данным, такие вмешательства, проводимые силами представителей местного сообщества, практически осуществимы и приемлемы как для лиц, подлежащих тестированию, так и для самих медико-санитарных работников без специального образования (403). Низкая стоимость таких вмешательств облегчает их применение в условиях ограниченных ресурсов. В семи исследованиях медико-санитарные работники без специального образования прошли подготовку по вопросам проведения информационно-просветительских вмешательств. Этот учебный курс отличался низкой стоимостью и относительной простотой.

**Напоминания для врачей.** Практика создания напоминаний для врачей согласуется с общей тенденцией к стандартизации клинической практики, включая проведение скрининга по инициативе медицинских работников и использование системного подхода с целью улучшения клинических исходов. Практическая реализация этого подхода не представляет большой сложности. Эффективность аналогичных систем была

продемонстрирована при ведении различных форм заболеваний, например при проведении скрининга на рак груди (404) и колоректальный рак (405).

**Интеграция помощи.** Интеграция услуг скринингового тестирования и лечения в связи с ВГС-инфекцией с психиатрическими и наркологическими видами помощи не только практически осуществима, но и приемлема для целевого контингента (195, 406). В главе 17, посвященной вопросам предоставления услуг, приведены разнообразные примеры интегрированного оказания помощи в различных условиях с целью улучшения привязки к службам оказания помощи при гепатитах. Хотя в обзоре фактических данных изучались различные вмешательства, направленные на предоставление многопрофильных или интегрированных услуг, наиболее вероятно, что основной вклад в улучшение клинических исходов внесли совместная локализация и координация оказания помощи.

## Затраты и экономическая эффективность

Ни в одном из исследований, выявленных в ходе систематического обзора, не проводился расчет прямых затрат или экономической эффективности этих вмешательств. Тем не менее ожидается, что эффективная привязка к службам оказания помощи и лечения после постановки диагноза будет способствовать повышению эффективности программы, обеспечит более раннее начало курса лечения и снизит число лиц, выпадающих из системы последующего наблюдения еще до начала терапии, что в целом должно привести к снижению затрат на всех этапах оказания помощи.

## 14.5. Вопросы практической реализации

- 1. Политика в отношении привязки к службам оказания помощи.** Активные действия для обеспечения привязки к последующим услугам являются ключевым компонентом всесторонних услуг по тестированию на гепатиты. Страны должны разрабатывать конкретную политику и стратегии для улучшения и приоритетного осуществления привязки к услугам профилактики, лечения и помощи после прохождения тестирования на гепатиты. Вмешательства, которые влияют на разные этапы в ходе непрерывного оказания помощи, в целом более эффективны в плане использования ресурсов. Эффективность такой привязки различается в зависимости от подхода к тестированию.
- 2. Привязка к услугам профилактики.** Аналогично рекомендациям в отношении тестирования на ВИЧ (11) целый ряд профилактических услуг должен быть доступен как для лиц с установленным диагнозом гепатита, так и для лиц с отрицательным результатом теста на гепатит. Вопросы привязки к услугам профилактики для лиц с отрицательными результатами теста на ВГС или ВГВ недостаточно хорошо изучены

или документированы. Обеспечение привязки к услугам профилактики имеет особенно важное значение в случае сохранения риска инфицирования, как у ЛУИН и серодискордантных пар.

- 3. Мониторинг и оценка.** Мониторинг привязки обследованных к соответствующим службам после тестирования на гепатиты имеет решающее значение для укрепления преемственных процессов лечения и профилактики. Эффективность привязки следует оценивать по числу зарегистрированных в системе оказания помощи, а не по промежуточным показателям, таким как количество выданных направлений, а также по компонентам процесса, требующим улучшений. При отсутствии стратегий, обеспечивающих привязку и регистрацию пациентов в системе оказания помощи, эффективность тестирования на гепатиты в плане снижения передачи ВГС или ВГВ, а также заболеваемости и смертности не может быть реализована в полной мере.

## 14.6. Задачи научных исследований

Большинство проведенных исследований имеют низкое или очень низкое методологическое качество. Кроме того, отсутствуют исследования со строгой методологией, в частности, в отношении вмешательств, направленных на повышение уровня использования услуг тестирования на ВГС и ВГВ, привязки к службам предоставления лечения ВГВ-инфекции и лечения ВГС-инфекции в эпоху терапии на основе ПППД. Необходимо провести исследования по оценке эффективности, стоимости и экономической эффективности пакетов различных вмешательств и их сочетаний, направленных на оптимизацию вовлечения и удержания лиц, живущих с ВГВ- или ВГС-инфекцией, в систему оказания помощи с целью улучшения результатов их лечения на всем протяжении непрерывного оказания помощи, особенно в СНСД.

# ЧАСТЬ 3. ПРАКТИЧЕСКОЕ ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ

## Лабораторное тестирование

- Организация услуг лабораторного тестирования на вирусные гепатиты

## Предоставление услуг

- Дотестовое и послетестовое консультирование
- Подходы к предоставлению услуг тестирования на гепатиты
- Специфика тестирования приоритетных групп населения
- Стратегическое планирование организации услуг тестирования и различных подходов к нему

## 15. ВНЕДРЕНИЕ УСЛУГ ЛАБОРАТОРНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ НА ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

### 15.1. Ключевые факторы, влияющие на предоставление услуг тестирования на национальном уровне

Для эффективного и устойчивого осуществления национальных программ тестирования на гепатиты важное значение имеет продуктивная координация услуг тестирования на национальном уровне. В таблице 15.1 представлены ключевые факторы, которые следует учитывать странам, планирующим внедрение или расширяющим масштабы тестирования на вирусные гепатиты<sup>4</sup>, с тем чтобы обеспечить надлежащее качество и точность тестирования.

В целях обсуждения и согласования каждого аспекта разнообразной деятельности лабораторий необходимо создать национальную техническую рабочую группу. В состав этой группы должны войти представители групп пациентов и гражданского общества, поставщики услуг тестирования из государственного и частного секторов, представители неправительственных и национальных государственных учреждений (таких как национальные регуляторные органы, управление лабораторной службой, программы по вирусным гепатитам), врачи-лаборанты, эксперты программ и другие партнеры по осуществлению программы.

### 15.2. Национальная рамочная основа для тестирования на вирусные гепатиты

Рамочный подход предназначен служить ориентиром для национальных уполномоченных органов при организации услуг тестирования таким образом, чтобы обеспечить доступ к тестированию для всех групп населения, которые могут получить наибольшую пользу от использования услуг тестирования и привязки к услугам профилактики и противовирусной терапии.

**ТАБЛИЦА 15.1.** Ключевые факторы, которые необходимо учитывать при планировании или расширении масштабов тестирования на гепатиты

<b>Раздел 15.2</b>	Национальная рамочная основа для тестирования на вирусные гепатиты	Национальная политика тестирования на гепатиты
		Национальный стратегический план по гепатитам (с охватом тестирования)
		Национальные регуляторные механизмы (в отношении диагностических средств, персонала и диагностических служб)
		Национальная референтная лаборатория с надзорными функциями
<b>Раздел 15.3</b>	Наращивание потенциала для служб тестирования	Управление кадровыми ресурсами
		Инвентарный учет (закупки и цепь снабжения)
		Хранение и транспортировка
		Управление оборудованием
		Системы управления лабораторной информацией
<b>Раздел 15.4</b>	Отбор продуктов	Мониторинг алгоритмов тестирования
		Постмаркетинговый надзор за диагностическими средствами
<b>Раздел 15.5</b>	Обеспечение качества услуг тестирования	Системы управления качеством
		Контроль качества
		Кадровое обеспечение и подготовка кадров
<b>Раздел 15.6</b>	Обеспечение безопасности услуг тестирования	Помещения и безопасность

Адаптировано из следующих источников:

Asia Pacific strategy for strengthening health laboratory services (2010–2015) (Азиатско-Тихоокеанская стратегия по укреплению лабораторных служб системы здравоохранения на 2010–2015 гг.). Manila/Delhi: WHO; 2010 ([http://www.searo.who.int/about/administration\\_structure/cds/BCT\\_Asia\\_Pacific\\_Strategy10-15.pdf](http://www.searo.who.int/about/administration_structure/cds/BCT_Asia_Pacific_Strategy10-15.pdf), по состоянию на 31 июля 2017 г.).

Development of national health laboratory policy and plan (Разработка национальной политики и плана по деятельности лабораторных служб системы здравоохранения). Manila/Delhi: WHO; 2011 ([http://www.wpro.who.int/health\\_technology/documents/docs/Nationalhealthlab2\\_0F38.pdf?ua=1](http://www.wpro.who.int/health_technology/documents/docs/Nationalhealthlab2_0F38.pdf?ua=1), по состоянию на 31 июля 2017 г.).

### 15.2.1. Национальная политика тестирования на гепатиты

Национальная политика тестирования на вирусные гепатиты представляет собой заявление о намерении предоставить населению услуги тестирования на вирусные гепатиты. В ней устанавливаются цели и задачи национальных служб тестирования и определяется, кто отвечает за услуги тестирования на каждом уровне этой многоуровневой сети (см. рис. 15.2). Она должна дополнять более широкую национальную политику в области здравоохранения и соотноситься с системой правосудия, так как многие ключевые группы населения, подвергающиеся риску заражения вирусным гепатитом, находятся в местах лишения свободы и других учреждениях закрытого типа. Привлечение к разработке национальной политики различных заинтересованных сторон позволит выработать согласованное мнение на основе их активного участия. Это позволит всем партнерам, участвующим в осуществлении политики, понять национальные приоритеты для проведения тестирования во всех условиях с целью достижения справедливости в охвате услугами тестирования. Настоящий документ будет способствовать разработке национального стратегического плана по вирусным гепатитам, который включает в себя вопросы тестирования.

### 15.2.2. Национальный стратегический план по гепатитам (с охватом тестирования)

Национальный стратегический план по вирусным гепатитам (16), в который входит проведение тестирования, должен содержать описание того, как организовать и предоставлять услуги тестирования на практике, чтобы обеспечить достижение различных целей тестирования, таких как диагностика, профилактика, надзор и лечение заболевания. Это способствует планированию работы государственных и частных служб тестирования на разных уровнях сети служб тестирования (от нулевого до 4-го уровня; см. рис. 15.2). Необходимо привлечь к разработке национальных и региональных планов все соответствующие заинтересованные стороны, задействованные в создании структуры и сети учреждений для проведения тестирования на гепатиты.

При стратегическом планировании организации услуг тестирования необходимо в первую очередь провести анализ ситуации (или оценку потребностей) для выявления и отображения всех существующих учреждений (государственных и частных; расположенных на базе медицинских учреждений или в сообществах), которые имеют возможности для проведения тестирования на вирусные гепатиты. При этом следует проводить оценку их организационной структуры, инфраструктуры, технических и кадровых ресурсов и финансирования. В плане должен быть четко сформулирован согласованный минимальный пакет услуг тестирования для

предоставления на каждом из четырех уровней системы здравоохранения (см. рис. 15.2), а также на уровне сообщества. Необходимо определить конкретный и достаточный объем финансирования и соответствующую инфраструктуру для каждого учреждения, на базе которого будет проводиться тестирование, при этом для некоторых учреждений потребуются предусмотреть дополнительную инфраструктуру (такую как надежное водоснабжение и оборудование). В плане также должен быть предусмотрен механизм мониторинга и оценки с описанием исходных значений, целевых ориентиров и показателей для определения достигнутого прогресса и результатов деятельности.

### **15.2.3. Национальные регуляторные механизмы (в отношении диагностических средств, персонала и диагностических служб)**

Каждая национальная программа должна обеспечить наличие регуляторных механизмов, способных выполнять контрольно-надзорные функции в отношении различных мероприятий программы тестирования на вирусные гепатиты. Такую деятельность могут осуществлять органы системы здравоохранения и органы, регулирующие обращение товаров медицинского назначения, или аккредитованные государственные учреждения. В сферу регулирования должны входить механизмы контроля (премаркетинговые и постмаркетинговые) обращения средств для диагностики *in vitro* (IVD), которые доступны для продажи и использования в стране, сертификация профессиональной квалификации персонала, проводящего тестирование, и аккредитация служб тестирования. Наличие эффективной контрольно-надзорной системы обеспечивает доверие к службам тестирования со стороны всех заинтересованных сторон.

Страны, в которых в настоящее время отсутствуют возможности и (или) квалификация для регулирования обращения IVD и других лабораторных товаров или оборудования, могут воспользоваться оценочной системой в рамках преквалификации ВОЗ, которая служит механизмом обеспечения независимой оценки качества, безопасности и эффективности IVD, предназначенных для продажи и использования в условиях ограниченных ресурсов. Доступен целый ряд руководящих документов, предназначенных направлять усилия вновь создаваемых регулирующих органов на создание необходимого контрольно-надзорного потенциала.

ВОЗ проводит предварительную квалификационную оценку IVD с использованием стандартизированной процедуры определения соответствия продукта требованиям преквалификации ВОЗ. Оценка состоит из трех основных компонентов:

- оценка безопасности, качества и эффективности аналитического теста в соответствии с **описанием продукта**, составленным производителем;
- анализ документации систем управления качеством, применяемых при производстве, и последующая **инспекция производственного объекта**;
- независимая **лабораторная оценка** эффективности и операционных характеристик.

#### 15.2.4. Национальная референтная лаборатория с надзорными функциями

В качестве национальной референтной лаборатории по диагностике вирусных гепатитов может быть выбрана хотя бы одна лаборатория с соответствующими знаниями и опытом персонала (уровень 4; см. рис. 15.2). Как правило, для выполнения такой задачи подходят национальные референтные лаборатории системы здравоохранения или референтные лаборатории, специализирующиеся на диагностике определенных заболеваний.

Роль референтной лаборатории может заключаться в следующем:

- предоставление образцов для КК;
- организация схем оценки качества;
- подготовка кадров и руководящая поддержка.

### 15.3. Нарращивание потенциала для служб тестирования

Нарращивание или расширение имеющегося потенциала служб тестирования на вирусные гепатиты следует рассматривать в рамках расширения доступа к услугам тестирования на группу связанных заболеваний. Рост использования диагностических платформ для одновременного тестирования на целый ряд заболеваний и необходимость оказывать медицинские услуги лицам с коинфекцией (таким как пациенты с коинфекцией ВИЧ/ВГС) означает, что в программах борьбы с этими заболеваниями следует предусмотреть формирование квалифицированных и мотивированных кадровых ресурсов здравоохранения.

#### 15.3.1. Управление кадровыми ресурсами

Для выполнения различных функциональных обязанностей при проведении тестирования требуется широкий круг сотрудников, в частности медицинские сестры, осуществляющие взятие крови из вены, операторы теста (сотрудники лабораторий или работники, проводящие тестирование по МОР), операторы ввода данных и другой вспомогательный персонал.

В национальном стратегическом плане следует подробно описать систему подготовки и сертификации сотрудников, проводящих тестирование, и четко определить их функции и обязанности. Весь персонал должен иметь необходимую квалификацию, подтвержденную сертификатами в соответствии с национальными директивами, и продемонстрировать опыт выполнения задач в рамках заданного состава и объема работы. Руководящая поддержка сотрудников и регулярные посещения пунктов тестирования, проводимые в рамках системы оценки качества, предоставляют возможности для устранения неполадок в работе, а также обеспечивают обратную связь с руководством высшего звена.

### **15.3.2. Инвентарный учет (закупки тест-систем и реагентов и соответствующая цепь снабжения)**

Обеспечение бесперебойных поставок тест-наборов, реагентов и других расходных материалов, необходимых для проведения тестов, зависит от наличия надежной и гибкой системы закупок и снабжения. Нехватка тест-наборов или необходимых расходных материалов – одна из причин низкого качества услуг тестирования. В программах тестирования должно быть предусмотрено проведение процедуры закупок (через центральные медицинские склады или непосредственно у поставщиков) в соответствии с передовой мировой практикой в этой области. Еще более важно, чтобы любые конкурентные торги или оценка заявок проводились на справедливой и прозрачной основе.

Для надлежащего проведения инвентарного учета необходимо, чтобы в службах тестирования на уровне предоставления услуг были налажены надежные системы мониторинга запасов и сроков годности тест-наборов и реагентов, а также метод отслеживания потребления и потерь диагностических материалов.

#### *Дополнительная литература*

Предстоящее второе издание руководства B03 *Guidance for procurement of in vitro diagnostics and related laboratory items and equipment* [Руководство по закупкам средств для диагностики *in vitro* и необходимых лабораторных товаров и оборудования]. Geneva: WHO; 2013. Первое издание доступно на веб-сайте B03 ([http://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/procurement/131024\\_procurement\\_of\\_diagnostics\\_finalversion.pdf?ua=1](http://www.who.int/diagnostics_laboratory/procurement/131024_procurement_of_diagnostics_finalversion.pdf?ua=1), по состоянию на 31 июля 2017 г.).

### **15.3.3. Хранение и транспортировка**

Транспортировка и хранение любых тест-наборов и реагентов должны проводиться в контролируемых условиях в соответствии с инструкциями производителя теста по использованию данного продукта. Службы

тестирования должны следить за тем, чтобы хранение «стабильных при комнатной температуре» тест-наборов, таких как БДТ, осуществлялось в соответствии с их маркировкой.

#### 15.3.4. Управление оборудованием

При покупке диагностических средств, для которых необходимо оснащение аппаратурой, такой как анализаторы (закрытого или открытого типа, многокомпонентные или монокомпонентные), вспомогательное оборудование (например, холодильники, морозильные камеры, термостаты) и другое оборудование, которое нужно установить и проверить (например, автоклавы, системы очистки воды), необходимо обеспечить поддержание этого оборудования в рабочем состоянии. Это подразумевает проведение калибровки после установки приборов, а также профилактическое и текущее техническое обслуживание, расходы на которые должны быть предусмотрены при финансовом планировании и определении процедуры закупок.

#### *Дополнительная литература*

Maintenance manual for laboratory equipment, 2nd edition (Пособие по техническому обслуживанию лабораторного оборудования, 2-е издание). Geneva: WHO; 2008 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43835/2/9789241596350\\_eng\\_low.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43835/2/9789241596350_eng_low.pdf), по состоянию на 31 июля 2017 г.).

#### 15.3.5. Системы управления лабораторной информацией

Управление информацией предусматривает наличие бумажных и электронных систем хранения записей и документов, в том числе таких как лабораторные информационно-управляющие системы или механизмы мобильной связи, которые содержат результаты тестов или напоминания персоналу медицинских учреждений или клиентам. Оно тесно связано с документацией и ведением учета.

Чтобы обеспечить качество и достоверность заключения о результатах теста, выдаваемого клиенту, службы тестирования должны минимизировать риск ошибок при регистрации. Снизить такой риск поможет присвоение идентификационных кодов клиента и идентификационных номеров для каждого последующего образца, взятого у одного и того же лица. Это также обеспечит конфиденциальность для людей, проходящих тестирование.

### 15.4. Отбор продуктов

В то время как стратегия тестирования определяет общий подход к тому, сколько видов тест-систем необходимо использовать и сколько проб должно быть поставлено на каждой тест-системе, в алгоритме тестирования

описываются конкретные продукты (тест-системы определенных марок) для использования в рамках данной стратегии тестирования. Разработка алгоритма тестирования проводится с учетом конкретного маркера заболевания, подлежащего исследованию, и операционных аспектов, таких как необходимый опыт пользователей, инфраструктура и условия проведения тестирования, а также характеристики тест-систем. При отборе необходимо учитывать те диагностические продукты, которые получили одобрение (то есть соответствовали требованиям) в результате строгой нормативной оценки, проводимой, например, ВОЗ в рамках программы преквалификации или любыми из учредителей Целевой группы по глобальной гармонизации (ЦГГГ)<sup>5</sup> (табл. 15.2).

В случае отсутствия продукции, отвечающей критериям качества (согласно преквалификации ВОЗ или в соответствии с результатами строгой нормативной оценки учредителей ЦГГГ), необходимо рассмотреть любую другую имеющуюся процедуру сертификации качества, выполненной производителем в отношении продукции, запланированной для поставки. При этом поставщик может направить запрос о предоставлении следующих документов:

- перечень всех проведенных анализов качества рассматриваемой продукции;
- все международно признанные стандарты в данной области, такие как ISO 13485 или аналогичные ему.

Описание характеристик тест-системы, рассматриваемой в качестве потенциального кандидата на включение в программу тестирования, может быть опубликовано в рецензируемой научной литературе в рамках независимой оценки эффективности тест-систем. Для исключения исследований низкого качества необходимо использовать критерии, приведенные в рекомендациях Standards for Reporting Diagnostic Accuracy (STARD) [Стандарты отчетов о диагностической точности] *(407)*.

#### 15.4.1. Мониторинг алгоритмов тестирования

Необходимо проводить периодическую оценку эффективности программного использования диагностических средств. Например, низкий уровень выявления вирусии у пациентов с положительными результатами серологического теста на антитела к ВГС (при проведении тестирования на ВГС) может свидетельствовать о высокой частоте ложноположительных результатов (то есть низкой специфичности) конкретной серологической тест-системы (тест-систем). И наоборот, в случае, если частота

<sup>5</sup> К учредителям Целевой группы по глобальной гармонизации относятся Австралия, Европейский союз, Канада, США и Япония.

обнаружения определяемой РНК ВГС превышает выявляемый (низкий) уровень серологической распространенности заболевания, следует рассмотреть вероятность получения ложноотрицательных результатов тестирования. Любой из этих сценариев должен послужить основанием для проведения повторной валидации алгоритма тестирования с целью отбора тест-систем с повышенной чувствительностью и (или) специфичностью.

**ТАБЛИЦА 15.2. Примеры строгой нормативной оценки и регламентации**

Юрисдикция в области государственного регулирования	Класс риска	Подтверждающие документы
<b>Прекавалификация ВОЗ</b>	Все классы	Публичные отчеты ВОЗ по прекавалификационной оценке
<b>Европейский союз</b>	Приложение II, список А	Сертификат ЕК о полном контроле качества Сертификат ЕК о контроле качества производства Сертификат ЕК о проверке типового образца
<b>Управление США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств</b>	Класс III	Письмо о выдаче PMA или лицензия BLA
<b>Министерство здравоохранения Канады</b>	Класс IV	Лицензия на медицинское изделие и итоговый отчет по средствам для диагностики in vitro класса IV Сертификат ISO 13485 под аккредитацией CMDCAS
<b>Управление по контролю за оборотом лекарственных средств и изделий медицинского назначения (TGA), Австралия</b>	Класс 4	Лицензия TGA на производство Сертификат ISO 13485 под аккредитацией TGA Номер в реестре лекарственных средств и изделий медицинского назначения Австралии Сертификат TGA о полном контроле качества Сертификат TGA о проверке типового образца Сертификат TGA о контроле качества производства
<b>Министерство здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии (JMHLW)</b>	Класс III	Разрешение министра JMHLW Разрешение на производство, выдаваемое JMHLW Перечень иностранных производителей, признанных JMHLW

BLA (Biologics License Application) – заявка на регистрацию биологического препарата; CMDCAS (Canadian Medical Devices Conformity Assessment System) – Канадская система оценки соответствия медицинских изделий; ЕК – Европейская комиссия; PMA (pre-market approval) – предпродажное разрешение

Необходимо контролировать следующие показатели качества (в соответствующих случаях):

- частота выявления неисправных расходных материалов, например пипеток для переноса образца, скарификаторов;
- частота обнаружения некачественных устройств для тестирования (при использовании одноразовых устройств типа БДТ);
- частота недостоверных выполнений теста (с разбивкой по коду ошибки);
- частота поломок оборудования и соответствующая частота простоя вследствие недопустимых результатов КК;
- частота регистрации противоречивых результатов при выполнении алгоритма тестирования с использованием двух или более тест-систем.

#### 15.4.2. Постмаркетинговый надзор за диагностическими средствами

После того как продукт поступил на рынок, необходимо начать отслеживать его качество, безопасность и рабочие характеристики, чтобы поддерживать соответствие диагностических средств принятым стандартам. Силами ВОЗ разработана система постмаркетингового надзора за диагностическими средствами, дополняющая обязательства производителей, которые должны также проводить собственные постмаркетинговые оценочные мероприятия.

В этом контексте постмаркетинговый надзор включает следующие процессы:

- **упреждающий постмаркетинговый надзор** (направленный на выявление проблем еще до начала использования) посредством проверочного тестирования серии внутри страны, как до, так и после распределения тест-наборов по пунктам тестирования;
- **ответный постмаркетинговый надзор** (когда во время проведения диагностических тестов выявлена проблема) посредством сбора сообщений и анализа жалоб, в том числе сообщений о нежелательных явлениях, и применения необходимых мер, направленных на устранение проблем и предупреждение их повторений.

Проведение независимого от производителя проверочного тестирования серии особенно полезно в случае, когда качество производства не было подтверждено надлежащим образом, а также при необходимости верификации минимальных различий между сериями тест-системы (408).

## 15.5. Обеспечение качества услуг тестирования

### 15.5.1. Системы управления качеством, вне зависимости от условий тестирования

Наличие эффективных систем управления качеством – необходимое условие общей эффективности программы тестирования на гепатиты. Они должны охватывать все виды деятельности в рамках программы тестирования и, помимо управления работой лабораторий, распространяться также на тестирование, проводимое на базе медицинских учреждений или местного сообщества.

В любом пункте тестирования на гепатиты следует применять систему управления качеством, которая включает в себя 12 взаимосвязанных элементов, представленных на рисунке 15.1. Многие из этих элементов уже описаны в контексте национальной рамочной основы для организации услуг тестирования на вирусные гепатиты (409).

**РИС. 15.1.** 12 составных частей системы управления качеством



*Источник:* Система управления качеством в лабораториях: пособие. Женева: ВОЗ; 2011 (<http://www.who.int/ihr/publications/lqms/ru/>, по состоянию на 31 июля 2017 г.).

Обеспечение качества (ОК) должно стать неотъемлемой частью постоянно выполняемых должностных функций и обязанностей каждого сотрудника. Используя данную систему, страны могут планировать, внедрять, оценивать, улучшать и поддерживать деятельность по обеспечению качества. Такие нормы и предписания применяются не только для оценки точности тестирования, но и для обеспечения качества дотестовой информации и послетестового консультирования.

### Дополнительная литература

Система управления качеством в лабораториях: пособие. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2011 (<http://www.who.int/ihr/publications/lqms/ru/>, по состоянию на 31 июля 2017 г.).

Improving the quality of HIV-related point-of-care testing: ensuring reliability and accuracy of test results [Повышение качества тестирования в местах оказания помощи в связи с ВИЧ: обеспечение надежности и точности результатов теста]. Geneva: WHO; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/toolkits/handbook-point-of-care-testing/en/>, по состоянию на 31 июля 2017 г.).

## 15.5.2. Контроль качества

Контроль качества (КК), известный также как контроль процессов, относится к процессам и мерам обеспечения правильного выполнения процедур тестирования, поддержания соответствующих условий окружающей среды и ожидаемой эффективности аналитических тестов. Цель КК состоит в том, чтобы выявить, оценить и исправить ошибки, возникающие из-за проблем с аналитической системой, неподходящих внешних условий работы или неверных действий сотрудников до того, как будет выдано заключение о результатах тестирования. Таким образом, КК – это многоступенчатый процесс с определенными контрольными точками на протяжении всего хода тестирования.

### До начала тестирования (преаналитический этап)

- Обеспечьте использование образца надлежащего типа и (или) нужного объема.
- Проверьте срок годности тест-наборов и требуемых расходных материалов.

### Во время тестирования (аналитический этап)

- Обеспечьте обработку контрольных образцов для КК (например, контрольных тест-наборов и (или) внешних образцов для КК) и убедитесь в том, что результаты соответствуют критериям приемлемости КК.
- Обеспечьте правильное считывание результатов теста.

### После тестирования (постаналитический этап)

- Перепроверьте правильность выдаваемого клиенту заключения о результатах теста.

**Внутренний КК** относится к процессам, происходящим внутри аналитической системы и предназначенным проверить, работает ли процедура тестирования; пример внутреннего КК – появление контрольной линии при использовании БДТ на выявление HBsAg или антител к ВГС.

В качестве дополнения к контролям для тест-наборов можно использовать **образцы для внешнего контроля качества**. Их производит и проверяет на тест-системе поставщик контрольных образцов (обычно это

национальная референтная лаборатория или коммерческая организация) независимо от производителя самих тестов. Немало ошибок возникает в результате неверной записи результатов теста и диагностического заключения. Следует принять все необходимые меры для снижения вероятности появления таких ошибок, в том числе путем повторной независимой проверки заключения теста и повторного независимого считывания результатов визуально считываемых тестов другим сотрудником (409).

### 15.5.3. Кадровое обеспечение и подготовка кадров

Для выполнения каждого этапа тестирования на гепатиты В и С все службы тестирования должны располагать штатом квалифицированных и сертифицированных сотрудников, получающих необходимую руководящую поддержку. Численность персонала должна соответствовать планируемому объему работы по ожидаемому количеству тестов и числу клиентов. Для оценки и управления планированием кадровых ресурсов можно использовать руководство ВОЗ Workload indicators for staffing need (WISN) [Рабочие нормы для расчета потребности в персонале] ([http://www.who.int/hrh/resources/wisn\\_user\\_manual/en/](http://www.who.int/hrh/resources/wisn_user_manual/en/), по состоянию на 31 июля 2017 г.), на которое можно опираться при расчете числа работников здравоохранения и работников без специального образования, необходимых для надлежащего обеспечения населения услугами тестирования на вирусные гепатиты.

Все сотрудники, включая тех, кто осуществляет взятие проб, проводит тестирование, составляет заключение о результатах теста, а также операторов ввода данных и прочих вспомогательный персонал, должны пройти соответствующую подготовку. Весь персонал должен обладать соответствующей квалификацией, подтвержденной сертификатами в соответствии с национальными директивами, и продемонстрировать компетентность при выполнении задач в рамках заданного состава и объема работы.

**Как предварительная подготовка**, так и **обучение на рабочем месте**, в том числе периодические курсы повышения квалификации, должны быть частью требований к подготовке сотрудников всех служб тестирования. Кроме того, необходимо обеспечить систематическое **поддерживающее руководство** и **наставничество** для всего персонала.

## 15.6. Обеспечение безопасности услуг тестирования

### 15.6.1. Помещения и безопасность

Необходимо, чтобы помещения, где проводится тестирование, были тщательно спланированы и обслуживались надлежащим образом. Помещения пункта тестирования, в том числе зона, где происходит консультирование, где берутся пробы и проводятся тесты, должны быть чистыми

и удобными, с хорошим освещением (для визуального считывания результатов аналитических тестов), в них не должно быть никаких потенциальных источников вредных воздействий. Крайне важно предусмотреть, чтобы в пункте тестирования исключалась возможность причинения какого-либо вреда клиентам, медработникам или любым другим лицам. Это означает, что силами персонала лабораторий и для его пользы на месте должна постоянно поддерживаться **безопасная рабочая обстановка** с соблюдением всех необходимых процедур. В число этих процедур входят общепринятые меры предосторожности (предполагается, что все препараты могут быть потенциально инфицированы), профилактика и (или) принятие надлежащих мер при ранениях острыми предметами и воздействии других профессиональных рисков, меры химической и биологической защиты, локализация пролива жидкостей, удаление отходов и использование средств индивидуальной защиты.

Необходимо строго следовать рекомендациям производителя тест-систем в отношении поддержания нужной температуры в помещении, где проводятся тесты. Там, где возможно, тестирование должно производиться в зоне с климат-контролем. Должно быть обязательно организовано надлежащее **удаление отходов** – биологических (инфицированных и неинфицированных), химических и бумажных, а также острых предметов.

## 15.7. Другие вопросы практического применения тестирования

### 15.7.1. Проведение тестирования на разных уровнях системы здравоохранения

Тестирование для выявления серологических маркеров ВГВ- или ВГС-инфекции может проводиться на любом уровне системы здравоохранения, а вирусологическое исследование – на уровнях от 2-го до 4-го. На рис. 15.2 показана типичная организация услуг тестирования и различные форматы тестов, которые возможно выполнять на практике на каждом из этих уровней с учетом их операционных характеристик и других факторов, таких как необходимость в венепункции. Степень развития инфраструктуры, необходимая для проведения тестов определенного формата, в частности потребность в надежном электроснабжении для хранения реагентов, наличие климат-контроля в помещениях, где проводится тестирование, а также необходимый уровень подготовки и компетенции персонала, определяют, насколько сложные тесты можно выполнять в тех или иных условиях. Дальнейшее расширение использования БДТ будет способствовать доступу большего числа людей к услугам тестирования на уровне оказания первичной медико-санитарной помощи (уровень 1).

**РИС. 15.2.** Многоуровневая служба тестирования с указанием вида тестов и квалификации персонала



ИХЛА – иммунохемотропный анализ; ИЭХЛ – иммуноэлектрохемотропный анализ; ИФА – иммуноферментный анализ; БДТ – быстрый диагностический тест; Лаб-NAT – лабораторный анализ нуклеиновых кислот; МОП-NAT – анализ нуклеиновых кислот на месте оказания помощи.

Источник: Сводное руководство по услугам тестирования на ВИЧ. Женева: ВОЗ; 2015 (11).

### 15.7.2. Типы образцов и методы их получения

Надлежащее качество образцов имеет решающее значение для получения точных результатов тестирования. В таблице 15.3 представлен общий обзор типов образцов и требований по их обработке, однако необходимо всегда в первую очередь следовать инструкциям по применению, в которых каждый производитель указывает рекомендуемые процедуры получения образцов, требования к их хранению и срок сохранения стабильности образцов после взятия пробы. Если в инструкции по применению не описаны те или иные типы образцов как рекомендуемые к использованию, это означает, что данный тип образца еще не прошел валидацию производителя тест-систем на использование с данными аналитическими тестами.

Чаще всего для тестирования на ВГС и ВГВ (и серологического, и методом NAT) применяются образцы сыворотки или плазмы крови. Однако для взятия образцов цельной крови с помощью **венепункции необходим технически опытный и компетентный персонал**, а для получения сыворотки или плазмы из цельной венозной крови требуется дополнительная обработка образцов с использованием центрифуги и холодильных помещений для хранения. Получение образцов **ротовой жидкости** ИЛИ **цельной капиллярной крови** представляет собой малоинвазивную процедуру в сравнении с венепункцией. Тем не менее тестирование с использованием образцов ротовой жидкости в настоящее время используется только для серологического анализа и может уступать в чувствительности тестам с использованием образцов цельной капиллярной крови или сыворотки и плазмы.

ТАБЛИЦА 15.3. Типы образца и требования по обработке

Тип образца	Время обработки/хранения или время до тестирования
<p><b>Цельная венозная кровь</b> Свежая цельная кровь, собранная путем венепункции.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Использовать образец немедленно.</li> </ul>
<p><b>Сыворотка</b> Свежесобранной крови позволяют свернуться и затем фракцию сыворотки отделяют от коагулированных эритроцитов.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Собрать цельную кровь, немедленно перемешать вручную 4–5 раз и оставить до формирования сгустка.</li> <li>Обработать в течение 30 мин. после забора.</li> <li>Хранить при температуре 2–8 °С. Тестировать в течение пяти дней или в соответствии с инструкциями производителя.</li> </ul>
<p><b>Плазма</b> Свежесобранную цельную кровь смешивают с рекомендуемым антикоагулянтом, таким как ЭДТА, гепарин или цитрат. После центрифугирования отделяют плазму.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Собрать цельную кровь, немедленно перемешать вручную 8–10 раз и центрифугировать до 10 минут.</li> <li>Обработать в течение 6 ч после взятия пробы.</li> <li>Хранить при температуре 2–8 °С. Тестировать в течение пяти дней или в соответствии с инструкциями производителя.</li> </ul>
<p><b>Цельная капиллярная кровь</b> Цельную капиллярную кровь (из пальца) забирают с использованием скарификатора и устройства для переноса образца (капилляра).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Использовать образец немедленно с устройством переноса, рекомендованным в инструкциях по применению.</li> <li>Необходимо учитывать, что среда для переноса образца может содержать и может не содержать антикоагулянт. Наличие антикоагулянта способствует точности тестирования.</li> </ul>
<p><b>Ротовая жидкость</b> Транссудат со слизистой оболочки полости рта (не слюну) собирают с поверхности десен с использованием соответствующего устройства для взятия пробы.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Использовать образец немедленно с устройством переноса, рекомендованным в инструкциях по применению.</li> </ul>
<p><b>Метод сухой капли крови (СКК)</b> Венозную или капиллярную цельную кровь помещают на фильтровальную бумагу методом «падающей капли» или с использованием микрокапилляра. Цельную кровь затем экстрагируют из фильтровальной бумаги и используют для процедуры тестирования.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Хранить при температуре 4 °С до 3 месяцев, при –20 °С можно хранить дольше.</li> <li>Использование конкретных тестов с образцами, полученными методом СКК, должно быть валидировано производителем. Если производитель не валидировал применение своей тест-системы с образцом СКК, использование этого метода считается «неофициальным» или несертифицированным для оформления медицинских результатов.</li> </ul>

## 16. ДОТЕСТОВОЕ И ПОСЛЕТЕСТОВОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

В этой главе рассматриваются основные консультативные и другие услуги, которые необходимо предоставить обследуемым лицам до проведения тестирования на ВГС и ВГВ. В ней также обсуждаются вопросы послетестового консультирования лиц, у которых была диагностирована хроническая ВГВ- или ВГС-инфекция, а также тех, кто получил отрицательные или неопределенные результаты теста.

### Основные положения

- Для успешного проведения тестирования на гепатит важнейшее значение имеют следующие пять принципов: **согласие, конфиденциальность, консультирование, достоверные результаты тестирования и привязка** к службам профилактики, лечения и оказания помощи при гепатитах.
- Обычно достаточно получить устное согласие пациентов, но все лица должны иметь возможность отказаться от прохождения тестирования. Обязательное тестирование никогда не является оправданным.
- Службы тестирования на вирусные гепатиты должны обеспечивать конфиденциальность результатов всех тестов и персональных данных клиентов. Хотя раскрытие диагноза членам семьи, готовым оказывать поддержку, и медицинским работникам часто бывает полезным, это должно выполняться только с согласия лица, прошедшего тестирование.
- Необходимо проводить послетестовое консультирование каждого обследованного, у которого был обнаружен гепатит В или гепатит С. Лица с отрицательными результатами тестирования на гепатит В или гепатит С обычно нуждаются лишь в краткой информации о том, как избежать заражения вирусным гепатитом в будущем и где и каким образом получить услуги профилактики или, в соответствующих случаях, пройти вакцинацию против гепатита В. Лица, у которых сохраняется высокий риск заражения, например ЛУИН, могут нуждаться в более активной поддержке и привязке к службам по снижению вреда.
- Обеспечение привязки к услугам профилактики, лечения и оказания помощи – это важнейший компонент тестирования на вирусные гепатиты. В главе 14 представлены рекомендации по основным подходам к улучшению привязки к этим службам.

## 16.1. Повышение осведомленности об услугах тестирования

Текущий уровень знаний и осведомленности о гепатитах в различных странах и условиях определяет степень необходимости проведения кампаний по общей популяризации услуг тестирования на вирусные гепатиты и повышению осведомленности о них и о местах, где можно пройти такое тестирование. Популяризация услуг тестирования может осуществляться через средства массовой информации, в частности радио, телевидение, наружную рекламу и постеры, интернет и онлайн-социальные сети. В других странах более целесообразно сосредоточить популяризационные мероприятия на особых группах населения, в которых уровень охвата тестированием на вирусные гепатиты остается неудовлетворительным, например на ЛУИН. Кроме того, сохраняется необходимость в распространении четких объявлений, буклетов, постеров или сообщений в социальных сетях, в которых указываются пункты проведения тестирования в медицинских учреждениях (например, в учреждениях дородовой помощи, службах оказания помощи в связи с ИППП или ТБ), на базе сообщества или в передвижных пунктах.

## 16.2. Создание благоприятной среды

Благоприятствующие факторы – это стратегии, мероприятия и подходы (как правило, вне сферы действия сектора здравоохранения), которые составляют ключ к успеху вмешательств, проводимых силами системы здравоохранения. Такие меры, как **уменьшение проявлений стигматизации и дискриминации, расширение прав и возможностей сообщества, а также пересмотр определенных национальных законов, мер политики и практики** будут содействовать успеху вмешательств, направленных на поддержку использования услуг тестирования на вирусные гепатиты и привязки к службам профилактики, оказания помощи и лечения. В частности, это может повысить доступность, приемлемость, уровень использования, справедливость охвата, качество, эффективность и рентабельность вмешательств в связи с вирусным гепатитом, особенно в таких группах населения, которые неохотно используют услуги тестирования на гепатиты или имеют к ним ограниченный доступ, например среди ЛУИН.

## 16.3. Пять принципов ВОЗ

Пять принципов ВОЗ (5 С) – это принципы, которые применимы ко всем моделям тестирования на ВИЧ и гепатиты во всех обстоятельствах (см. вставку 16.1) [11].

### Вставка 16.1. Пять принципов (5 С) тестирования на гепатит (11)

- **Согласие (Consent).** Люди, проходящие тестирование на гепатит В или С, должны дать информированное согласие на тестирование и консультирование. Для прохождения тестирования достаточно устного согласия клиентов, но их необходимо информировать о процедуре тестирования и об их праве отказаться от данной процедуры. Информация о тестировании и необходимости согласия может быть предоставлена в условиях группового собеседования, например в ходе занятия по медико-санитарному просвещению, однако клиенты должны давать согласие в индивидуальном и конфиденциальном порядке. Медицинские работники должны тщательно разъяснять клиентам их право на отказ от тестирования и обеспечивать отсутствие любого принуждения к тестированию, а также предоставить возможность каждому лицу отказаться от тестирования с соблюдением конфиденциальности.

- **Конфиденциальность (Confidentiality) – обеспечение конфиденциальных условий и соблюдение конфиденциальности.** Услуги тестирования должны предоставляться с соблюдением конфиденциальности. Это означает, что содержание общения между лицом, предоставляющим услуги тестирования, и клиентом не будет раскрыто никому без получения четкого согласия лица, проходящего тестирование. Конфиденциальность относится не только к результатам теста и информированию о наличии или отсутствии гепатита, но также и к любым персональным сведениям, таким как информация о характере сексуальных отношений или использовании незаконных наркотиков. При проведении тестирования на гепатит следует избегать такой практики, которая может приводить к непреднамеренному раскрытию результатов тестов клиента другим лицам, находящимся в комнате ожидания или в медицинском учреждении. Опыт проведения тестирования на ВИЧ показал, что отсутствие конфиденциальности отталкивает людей от прохождения тестирования. Медицинские и другие работники, которые предоставляют услуги тестирования, могут нуждаться в специальной подготовке и инструктировании в отношении конфиденциальности медицинской документации.

Конфиденциальность следует соблюдать всегда, но она не должна быть причиной создания атмосферы секретности, стигматизации или стыда. Консультанты должны, в частности, затрагивать в обсуждении вопрос о том, кого человек, проходящий тестирование, хотел бы проинформировать и каким образом он хотел бы это сделать. Конфиденциальный обмен информацией с партнером или членами семьи и медицинскими работниками часто может приносить большую пользу.

- **Консультирование (Counselling).** Дотестовую информацию можно предоставлять в условиях группового собеседования, однако все члены группы должны иметь возможность задать вопросы в конфиденциальной обстановке, если они этого пожелают. Любое тестирование на гепатиты должно сопровождаться полноценным послетестовым консультированием, учитывающим результат тестирования и установленный диагноз. Для обеспечения высококачественного консультирования необходимо создавать механизмы обеспечения качества (ОК), а также системы поддерживающего руководства и наставничества.

- **Достоверные результаты (Correct).** При организации тестирования следует стремиться к предоставлению услуг тестирования высокого качества, а механизмы ОК должны обеспечивать правильность диагноза, сообщаемого клиенту. В программу ОК входят как внутренние, так и внешние меры, в том числе получение поддержки со стороны национальной референтной лаборатории. Все лица с положительными результатами серологического теста на ВГС или ВГВ должны пройти исследование

методом NAT для подтверждения вирусологической стадии инфекции, а их потребность в предоставлении помощи и лечении должна быть оценена до начала противовирусной терапии (см. главу 15).

- **Привязка (Connection).** Привязка к службам профилактики, лечения и оказания помощи должна включать эффективное и надлежащее последующее наблюдение, в том числе долгосрочную поддержку в плане профилактики и лечения. Проведение тестирования на гепатиты при отсутствии доступа к оказанию помощи или неудовлетворительной привязке к службам помощи и лечения имеет лишь ограниченную пользу для пациентов с гепатитом (см. главу 14).

## 16.4. Предоставление дотестовой информации

Благодаря повышению доступности БДТ многие люди смогут узнавать результаты первичного серологического теста непосредственно в день тестирования. Поэтому интенсивное дотестовое консультирование перестало быть необходимым и, напротив, может создавать барьеры для предоставления услуг. В зависимости от местных условий и ресурсов программы можно предоставлять дотестовую информацию в формате индивидуальных или групповых собеседований и через средства передачи информации, такие как плакаты, брошюры, веб-сайты и короткие видеоклипы, которые демонстрируют в комнатах ожидания. При тестировании детей и подростков информацию следует предоставлять в доступной форме с учетом возрастных особенностей.

Предлагая или рекомендуя тестирование на гепатиты клиенту или группе клиентов, следует предоставлять четкую и краткую информацию по следующим вопросам:

- *что такое вирусные гепатиты и в чем заключается польза от прохождения тестирования на гепатиты В или С; что означают положительные или отрицательные результаты тестирования;*
- *краткое описание различных мер профилактики заражения;*
- *конфиденциальность результатов тестирования, а также любых сведений, сообщенных клиентом;*
- *возможные негативные последствия прохождения тестирования для клиента в условиях, где определенные формы сексуального поведения или употребление инъекционных наркотиков подвергаются стигматизации или даже подлежат уголовному преследованию, или где положительный тест может стать основанием для дискриминации, например в отношении трудоустройства или медицинского страхования, в результате чего прохождение тестирования или получение*

положительного результата теста может привести к неблагоприятным финансовым последствиям. Кроме того, необходимо разъяснить, какие практические последствия влечет за собой получение положительного результата тестирования, в том числе при отсутствии на данный момент вариантов лечения.

## 16.5. Послетестовое консультирование и другие услуги

### 16.5.1. Услуги для лиц с положительными результатами теста

Консультирование могут проводить медицинские работники, профессиональные консультанты, социальные работники и обученные работники без специального образования. Информирование и консультирование, которые медицинские или другие работники должны предоставить клиентам с положительными результатами теста на ВГВ- или ВГС-инфекцию, описаны ниже. Тем не менее консультирование следует всегда подготавливать и проводить в атмосфере отзывчивости и с учетом особой ситуации каждого отдельного человека.

- *Разъясните результаты теста и поставленный диагноз.*
- *Предоставьте четкую информацию о дальнейших тестах, необходимых для подтверждения вирусологической стадии инфекции и определения стадии поражения печени, назовите показания для лечения как ВГВ-, так и ВГС-инфекции и связанные с ним преимущества, а также разъясните, где и каким образом получить соответствующую помощь и лечение (или соответствующие рекомендации, если лечение на данный момент отсутствует).*
- *Обеспечьте активное направление обследованных в клинические службы оказания помощи при вирусных гепатитах с указанием конкретной даты и времени. Это означает, что работник, проводивший тестирование, записывает клиента на прием или, если службы расположены в одном и том же месте, непосредственно сопровождает его на прием в учреждении.*
- *Дайте рекомендации по предотвращению передачи инфекции.* К профилактическим мерам относятся вакцинация против гепатита В не имеющих иммунитета клиентов, членов семьи (в том числе детей) и половых партнеров.
- *Консультирование по вопросам образа жизни.* Включает оценку уровня потребления алкоголя и рекомендации по его сокращению (разработанный ВОЗ пакет ASSIST – скрининг-тест по выявлению

употребления алкоголя, табака и других психоактивных веществ (Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test) (410), а также по соблюдению режима питания и физической активности.

- *Обсудите возможности для раскрытия результатов*, риски и пользу от раскрытия диагноза, особенно среди пар и между партнерами. Предложите парам пройти консультирование в поддержку взаимного раскрытия статуса.
- *Порекомендуйте и предложите тестирование на ВГС и ВГВ для членов семьи*, в том числе детей, а также половых партнеров. Это может быть проведено индивидуально, путем тестирования пар или уведомления партнера.
- *Оформите дополнительные направления в службы профилактики, консультирования, оказания поддержки* или предоставления других услуг по показаниям. К ним могут относиться такие услуги, как, например, диагностика и лечение туберкулеза, ВИЧ и ИППП, контрацепция, дородовая помощь, снижение потребления алкоголя, опиоидная заместительная терапия (ОЗТ), получение стерильных игл и шприцев, а также краткое консультирование по вопросам безопасного секса.
- *Специальные соображения относительно особых групп населения.* При обследовании определенных групп населения, таких как ЛУИН или лица с психическими расстройствами, в схему послетестового консультирования следует включать интенсивное послетестовое консультирование в сочетании с последующим консультированием, проводимым после направления обследованных к общественным работникам здравоохранения и в другие службы, такие как программы ОЗТ. Консультант из группы взаимопомощи, действующий по принципу «от равного к равному», может прежде всего помочь людям понять диагноз и справиться с ним, а также поддержать их в привязке к системе оказания помощи и лечения, выступая в роли «проводника», который помогает найти, выбрать и получить полный спектр необходимых услуг, что потенциально увеличивает долю людей, начинающих лечение. В главе 18 рассматриваются соображения относительно тестирования особых групп населения, таких как беременные и женщины в послеродовом периоде, подростки и дети.

### **16.5.2. Услуги для лиц с отрицательными результатами теста**

Лица с отрицательными результатами тестирования на ВГВ- или ВГС-инфекцию должны получать краткую информацию, объясняющую значение полученного результата. В целом в таких случаях длительное

консультационное собеседование не требуется; более того, оно может отвлекать соответствующие ресурсы, необходимые для лиц с положительными результатами тестирования. Консультирование лиц с отрицательными результатами тестирования на гепатиты должно включать следующие элементы, особенно при высокой распространенности инфекции:

- *разъяснить значение отрицательных результатов теста;*
- *предложить вакцинацию против гепатита В, разъяснить методы и пути предотвращения заражения, при необходимости направить клиента в службы профилактики и снижения вреда;*
- *рекомендовать повторное тестирование на ВГС, исходя из выраженности недавнего контакта с инфекцией и (или) сохраняющегося риска заражения. В подавляющем большинстве повторное тестирование для подтверждения отрицательных результатов теста не требуется, особенно при отсутствии какого-либо сохраняющегося риска заражения. Однако в отдельных случаях в связи с сохранением риска инфицирования может быть показано повторное тестирование даже при отрицательных результатах теста, прежде всего в отношении ВГС-инфекции, и в отношении ВГВ-инфекции для лиц, не прошедших вакцинацию. В повторном тестировании нуждаются следующие контингенты: лица с повышенным риском заражения, такие как ЛУИН, секс-работники и MSM; лица, имеющие полового партнера или члена семьи с известными положительными результатами теста на HBsAg или РНК ВГС; беременные в условиях высокой распространенности инфекции (при каждой беременности); лица, проходящие обследование или лечение по поводу ВИЧ-инфекции или ИППП;*
- *рекомендовать клиенту вернуться для прохождения дальнейшего тестирования с целью подтверждения диагноза при неопределенном статусе в отношении гепатита.*

## 17. ПОДХОДЫ К ПРЕДОСТАВЛЕНИЮ УСЛУГ ТЕСТИРОВАНИЯ НА ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ – примеры с мест

В этой главе содержится обобщенная информация о различных возможных подходах к проведению тестирования на базе медицинских учреждений или в местном сообществе, то есть определяется, где проводить тестирование, а также приводятся данные в поддержку рекомендаций, описанных в главах 6 и 7, в отношении того, кому показано тестирование на вирусные гепатиты, с примерами их использования на местах в широком диапазоне условий и среди различных групп населения. В главе 19 представлена стратегическая рамочная основа, призванная направлять страны в процессе принятия решений о выборе подходов к тестированию.

### Основные положения

- Предоставление услуг тестирования на вирусные гепатиты различным группам населения в широком диапазоне условий может осуществляться как на базе медицинских учреждений, так и в местном сообществе.
- Так как в результате применения многих из этих подходов удалось расширить охват услугами тестирования на ВИЧ и повысить полезный эффект тестирования, то такие подходы можно применять и при проведении тестирования на вирусные гепатиты.
- **Медицинские учреждения для проведения тестирования** охватывают учреждения для оказания первичной медико-санитарной помощи и амбулаторные учреждения, в частности специализированные учреждения, такие как службы оказания помощи при туберкулезе, ВИЧ и ИППП, учреждения дородовой помощи, службы ОЗТ, отделения стационаров в районных и областных больницах, а также частные медицинские учреждения. **Тестирование на уровне сообщества** можно проводить в рамках выездных или аутрич-мероприятий, в домашних условиях или в форме подворных обходов «от двери к двери», в школах и других учебных заведениях,

на рабочих местах, в местах отправления религиозных культов, в парках, барах и прочих местах.

- К эффективным практикам в рамках программ системы здравоохранения, которые можно использовать для расширения доступа к тестированию на гепатиты в определенных условиях, относятся следующие подходы: **интеграция тестирования с другими услугами здравоохранения** (например, со службами ВИЧ), **децентрализация тестирования** с проведением исследования на базе учреждений первичной медико-санитарной помощи и вне медицинских учреждений (например, на рабочих местах, в школах, в местах отправления религиозных культов), а также **разделение труда с передачей обязанностей по проведению тестирования** другим медицинским работникам, в том числе обученным работникам без специального образования.
- Для обеспечения оптимального охвата групп населения с повышенным риском инфицирования, а также тех, у кого инфекция еще не выявлена, странам необходимо определить наилучшее стратегическое сочетание возможностей для проведения тестирования на базе медицинских учреждений или в местных сообществах (а также использование интеграции, децентрализации и разделения обязанностей) (см. главу 19).

## 17.1. Тестирование на базе медицинских учреждений и тестирование и консультирование по инициативе медицинских работников

**Тестирование на вирусные гепатиты на базе медицинских учреждений** подразумевает проведение тестирования в медицинских учреждениях или лабораториях. Применяется несколько подходов к тестированию на базе медицинских учреждений.

**Тестирование и консультирование по инициативе медицинских работников (ТКИМР)** обозначает услуги тестирования, которые предлагаются в плановом порядке в медицинском учреждении (411), а также предоставляются лицам, желающим пройти тестирование, либо тем, у кого обнаруживаются клинические признаки, симптомы или результаты лабораторных анализов, указывающие на возможное наличие ВГВ или ВГС-инфекции. Это включает дотестовое информирование и получение согласия на обследование с предоставлением возможности отказаться от тестирования.

Несмотря на то что ранняя модель предоставления тестирования на ВИЧ заключалась в добровольном консультировании и тестировании (ДКТ) в специальных учреждениях, позже было признано, что проведение тестирования в клинических условиях в рамках общего медицинского обслуживания в формате ТКИМР (411) способствует повышению уровня использования услуг тестирования на ВИЧ и охвата тестированием, а также увеличивает частоту выявления случаев заболевания. Кроме того, такая практика помогает преодолеть возможное нежелание клиентов обращаться за проведением тестирования по личной инициативе, так как она придает тестированию статус обычной клинической процедуры (11, 411). Проведение ТКИМР в связи с гепатитом в различных клинических условиях с возможностью интеграции в другие услуги здравоохранения (см. описание ниже) открывает широкие возможности для расширения масштаба тестирования на вирусные гепатиты.

**Учреждения по оказанию помощи при ВИЧ.** Во многих группах населения и группах высокого риска отмечается высокая распространенность ВИЧ и ВГВ или ВГС, а также высокий уровень коинфекции ВИЧ/ВГВ или ВИЧ/ВГС (88). Действующие программы по ВИЧ или АРТ предоставляют ценную возможность интегрировать тестирование на вирусные гепатиты с услугами в связи с ВИЧ (см. вставку 17.1).

#### **Вставка 17.1. Объединенное тестирование на ВИЧ и на гепатит**

**Организация «Врачи без границ» (MSF), Индия.** В Индии организация «Врачи без границ» совместно с Национальной организацией по борьбе со СПИДом организовали интегрированную систему предоставления услуг в связи с ВИЧ, ТБ и ВГС-инфекцией. Консультанты по вопросам тестирования на ВИЧ и соблюдению предписанного режима также прошли подготовку в области дотестового консультирования в связи с ВГС-инфекцией, тестирования для определения вирусной нагрузки, генотипирования и использования серии тестов FibroScan® для определения стадии фиброза печени. Положительные результаты серологического теста на антитела к ВГС были выявлены у 383 (28%) из 1367 ВИЧ-инфицированных пациентов, прошедших тестирование.

*Источник:* Hepatitis Testing Innovation Contest (Конкурс инноваций в области тестирования на гепатит), 2016 г.

**Противотуберкулезные учреждения.** Некоторые группы населения, имеющие высокий риск заражения ВГВ- и ВГС-инфекцией, также подвержены риску инфицирования туберкулезом. К ним относятся ЛУИН, заключенные, мигранты и лица с коинфекцией ВИЧ. Рекомендованное ВОЗ рутинное тестирование на ВИЧ для всех пациентов с активным ТБ и при подозрении на инфекцию (412) продемонстрировало высокую приемлемость (413). Интеграция услуг тестирования на ВГС- и ВГВ-инфекцию в

комплексный пакет мер по оказанию помощи пациентам с туберкулезом должна быть и практически осуществимой, и приемлемой, прежде всего в условиях или среди групп населения с высокой распространенностью туберкулеза и вирусного гепатита.

**Службы оказания помощи при ИППП.** Так как ВГВ и ВИЧ и в меньшей степени ВГС относятся к возбудителям инфекций, передаваемых половым путем, то службы оказания помощи при ИППП служат основной отправной точкой для предоставления услуг профилактики и лечения при ВИЧ и вирусном гепатите. Новые случаи заражения ИППП, такими как гонорея и сифилис, указывают на недавний незащищенный секс, и, таким образом, могут помочь выявить людей, подвергнувшихся повышенному риску заражения ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом. ВОЗ рекомендует в плановом порядке предлагать тестирование на ВИЧ лицам, у которых выявлены другие ИППП (414), при этом данные исследований свидетельствуют о высоком уровне использования услуг тестирования при таком подходе (415, 416). Представляется, что расширение сферы действия служб по оказанию помощи при ИППП с включением целенаправленного тестирования на ВГВ и ВГС будет и практически осуществимым, и приемлемым.

**Службы по снижению вреда и оказанию помощи в связи с наркозависимостью.** Множество новаторских моделей оказания помощи, предусматривающих объединение услуг по поводу гепатита с услугами предоставления ОЗТ для ЛУИН в рамках служб оказания помощи в связи с наркозависимостью, были разработаны и успешно реализованы на практике, главным образом в развитых странах (196, 362, 377, 417–419). В рамках многих из этих программ проводятся дополнительные мероприятия, такие как просвещение, снижение вреда, оказание психиатрических видов помощи и других общих медицинских услуг, а также осуществляется прямое направление в службы оказания помощи и лечения. Страны с более низким уровнем дохода могут руководствоваться этими моделями при расширении масштабов тестирования и лечения в связи с вирусным гепатитом в группах населения с повышенным риском заражения.

**Стационарные и амбулаторные отделения медицинских учреждений** представляют собой еще одну возможность для проведения тестирования пациентов, у которых обнаруживаются патологические симптомы или результаты лабораторных анализов, такие как необъяснимые отклонения от нормы показателей функциональных печеночных тестов, которые указывают на возможность наличия вирусного гепатита. Проведение тестирования в больницах, особенно в условиях низкоуровневой или концентрированной эпидемии, доказало свою эффективность в плане выявления новых случаев ВИЧ-инфекции в Европе (420). В Европе и Соединенных

Штатах Америки недавно опробовали проведение тестирования на базе отделений неотложной терапии (см. вставку 17.2) (421).

### Вставка 17.2. Использование отделений неотложной терапии для продвижения тестирования

Фонд национальной системы здравоохранения Barts Health NHS Trust, Лондон, Соединенное Королевство, организовал на базе девяти отделений неотложной терапии кампанию Going Viral (Максимальное расширение масштабов тестирования), в рамках которой представители органов здравоохранения, фармацевтические компании и национальные средства массовой информации объединились с целью продвижения тестирования на вирусы, передающиеся через кровь (ВИЧ, ВГВ, ВГС). В дополнение к продвижению тестирования в отделениях неотложной терапии эта инициатива получила освещение на телевидении и в социальных сетях, где ее поддержали в своих обращениях различные знаменитости. В ходе этой кампании анализы крови были взяты у 7800 пациентов, поступивших в отделения неотложной терапии, при этом 2118 пациентов (27%) согласились пройти тестирование, в результате которого были выявлены 39 случаев заражения ВГС и 15 случаев заражения ВГВ. Примерно половина из этих пациентов не знали о своем заболевании, и 41 (76%) из них были направлены в соответствующие службы оказания помощи и посетили врача диспансера по крайней мере один раз (<http://bartshealth.nhs.uk/>).

*Источник:* Hepatitis Testing Innovation Contest (Конкурс инноваций в области тестирования на гепатит), 2016 г.

**Первичный уровень оказания медико-санитарной помощи** может быть более доступным и менее сопряженным с риском стигматизации, чем службы на базе стационаров, особенно для уязвимых групп населения с высоким риском инфицирования, таких как ЛУИН. Целенаправленное выявление лиц, когда-либо употреблявших инъекционные наркотики, способствует увеличению числа людей, которым предлагают пройти тестирование на ВГС-инфекцию и которые соглашаются на это обследование (422). Данные исследований свидетельствуют о том, что оказание помощи широкого профиля с включением других услуг (например, услуги поддержки по избавлению от наркотической и алкогольной зависимости или предоставление психиатрической помощи) на базе одного и того же медицинского учреждения первичного звена являются приемлемыми и особенно эффективными для этих категорий пациентов, у которых часто отмечается разнообразная сопутствующая патология и, соответственно, имеется потребность в комплексном медицинском обслуживании (417, 423–425). Наиболее эффективно организовать интеграцию услуг в одном месте в таком формате, который будет приемлем для определенных групп высокого риска, таких как ЛУИН, возможно при использовании моделей, предложенных представителями групп взаимопомощи или медицинскими работниками при поддержке этих представителей. В ряде программ,

внедренных на базе медицинских учреждений первичного звена или стационаров, для выявления и выделения пациентов из группы повышенного риска с целью направления их на тестирование на вирусные гепатиты успешно используются электронные медицинские карты (ЭМК) (см. вставку 17.3).

**Вставка 17.3. Использование в медицинских учреждениях первичного звена электронных медицинских карт (ЭМК) для выделения пациентов с повышенным риском заражения гепатитом, которым показано тестирование**

**Национальный консорциум по оказанию помощи силами среднего медицинского персонала (National Nurse Care Consortium), Филадельфия, Соединенные Штаты Америки.** В Филадельфии в пяти центрах по оказанию первичной медико-санитарной помощи осуществили интеграцию услуг тестирования на ВГС и привязки к службам оказания помощи в систему первичного медико-санитарного обслуживания на уровне сообщества. Для выявления показаний к тестированию и ускорения выдачи направлений на анализы использовались данные ЭМК. Всего в период с октября 2012 г. по январь 2016 г. было выполнено 9225 тестов на ВГС. При этом в 1114 (12,1%) случаях были получены положительные результаты теста на антитела к ВГС, а при проведении исследования на РНК ВГС у 1057 (95%) из этих пациентов тест также оказался положительным в 765 (72%) случаях. Из этих 765 пациентов 512 (67%) прошли в дальнейшем полное медицинское обследование по поводу ВГС-инфекции и 110 (22%) получили лечение. ([www.nncc.us](http://www.nncc.us))

*Источник:* Hepatitis Testing Innovation Contest (Конкурс инноваций в области тестирования на гепатит), 2016 г.

### **Медицинские учреждения для оказания помощи детям и подросткам**

также могут играть важную роль в плане выявления ранее недиагностированных случаев гепатита В или С, особенно в странах с высоким уровнем распространенности инфекции. Предлагая пройти тестирование всем детям, чьи мать или отец инфицированы ВГС или ВГВ, или тем детям, у которых наблюдаются симптомы или выявлены результаты лабораторных анализов, указывающие на возможность заболевания вирусным гепатитом, можно выявить многочисленные случаи инфекции. Такие услуги можно оказывать в учреждениях, в которых уже осуществляется ТКМП в связи с ВИЧ.

**Плановое тестирование в учреждениях дородовой помощи (УДП)** представляет собой уникальную возможность снизить глобальное бремя ВГВ-инфекции, которая главным образом распространяется за счет сохранения пути передачи инфекции от матери ребенку (ПИМР) при высокой распространенности инфекции в условиях ограниченных ресурсов. Тестирование на HBsAg позволяет женщинам воспользоваться знанием

о положительном результате серологического теста на ВГВ для принятия мер по укреплению состояния их здоровья, а также создает основу для проведения вмешательств, направленных на защиту их детей посредством предупреждения ПИМР, в частности таких, как проведение вакцинации против гепатита В с введением первой дозы вакцины при рождении и последующей иммунизацией младенцев, применение иммуноглобулина против гепатита В (ИГГВ) и проведение противовирусной терапии матери. ТКИМР по поводу ВГВ-инфекции, предлагаемое в плановом порядке в рамках оказания дородовой помощи, продемонстрировало достаточный уровень приемлемости и практической осуществимости в различных условиях. Вместе с тем, хотя во многих странах рекомендовано проводить плановый скрининг на гепатит, во многих СНСД с высоким бременем этого заболевания доля женщин, в действительности проходящих тестирование, остается низкой [157]. Вероятно, что дополнительные расходы на проведение тестирования беременных также на ВГС, в дополнение к ВИЧ и ВГВ, будут невысокими (см. вставку 17.4).

#### **Вставка 17.4. Тестирование на гепатит В в учреждениях дородовой помощи**

Дородовое тестирование — это уникальная возможность предотвратить ПИМР за счет использования вакцинации новорожденных, введения ИГГВ и проведения противовирусной терапии.

**«Инициатива по борьбе со СПИДом в провинции Юньнань» в Китае.** Эта неправительственная организация провела кампанию по одновременному тестированию женщин на ВИЧ-инфекцию, гепатит В и сифилис в учреждениях дородовой помощи, а также в родильных отделениях на всей территории провинции. При тестировании женщин использовали модель добровольного тестирования (с правом отказаться от его прохождения), при этом партнерам женщин также предлагали пройти исследование. На фоне успеха кампании «Инициатива по борьбе со СПИДом в провинции Юньнань» и ряда других демонстрационных проектов китайское правительство недавно постановило проводить в рамках оказания дородовой помощи плановое тестирование на ВИЧ, ВГВ и сифилис более чем в 1000 уездах по всей стране.

*Источник:* Hepatitis Testing Innovation Contest (Конкурс инноваций в области тестирования на гепатит), 2016 г.

## **17.2. Тестирование на базе местных сообществ**

Проведение тестирования на уровне сообщества дополняет тестирование на базе медицинских учреждений, так как второй подход может быть неэффективен при попытке охватить определенные группы населения высокого риска, прежде всего ЛУИН, которые нередко подвергаются маргинализации вследствие стигматизации и дискриминации или правовых

санкций, а также жителей отдаленных и сельских районов, в том числе беременных, имеющих ограниченный доступ к тестированию на базе медицинских учреждений. Накоплены определенные фактические данные, свидетельствующие о том, что проведение тестирования на гепатиты в условиях сообщества повышает приемлемость и уровень использования услуг тестирования, способствует более ранней постановке диагноза, а также содействует охвату лиц, которые проходят тестирование в первый раз, и тех, кто редко обращается за медицинской помощью (194, 422). Вместе с тем при использовании этого подхода необходимо преодолеть те же самые барьеры, которые возникают при обеспечении привязки к службам профилактики, помощи и лечения в связи с ВИЧ. Мероприятия по активному охвату населения (аутрич), направленные на профилактику ВИЧ, продемонстрировали особенно высокую эффективность в плане охвата труднодоступной категории лиц (ЛУИН) и снижения поведенческого риска, связанного с употреблением инъекционных наркотиков и рискованными сексуальными практиками (426) (см. вставку 17.5).

**Тестирование в рамках выездных или аутрич-мероприятий** подразумевает активное предоставление услуг в общественных местах с использованием автомобилей или палаток вблизи церквей, мечетей или других мест отправления религиозных культов, в местах развлечений, таких как бары и клубы, и местах гуляний. Эти услуги могут предлагаться на регулярной основе, в вечернее время суток («ночное тестирование») или однократно в качестве единовременного события, о котором специально оповещают заранее и которое приурочивают к общественным мероприятиям, таким как спортивные состязания, музыкальные концерты, театральные представления, сельскохозяйственные ярмарки и праздничные фестивали.

**Тестирование на дому** проводят по двум основным моделям: 1) тестирование, которое предлагается путем подворовых обходов («от двери к двери») всем желающим, парам или семьям, в определенном географическом районе, а также 2) тестирование, которое предлагается семьям, где имеется индексный пациент (то есть член семьи, у которого первого была выявлена инфекция: ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит или активный или подозреваемый туберкулез), чье согласие получают перед визитом на дом. Тестирование путем подворовых обходов в дневное время может охватить только неработающих лиц и детей младшего возраста, в то время как предоставление услуг в вечернее время или по выходным дням может повысить уровень использования услуг среди других категорий лиц, например среди мужчин.

### Вставка 17.5. Охват лиц, употребляющих инъекционные наркотики

Подход к тестированию на ВГС и привязка к услугам оказания помощи, разработанные с учетом нужд и особенностей ЛУИН, – это важнейший компонент предоставления услуг в связи с ВГС. Интеграция тестирования на ВГС в рамки служб оказания помощи ЛУИН (в том числе службы по лечению наркозависимости, службы обеспечения стерильными иглами и шприцами, службы оказания помощи ЛУИН на уровне сообщества) эффективна в самых разных условиях.

**Care & Cure Service Center (CCSC) Kerinchi (Центр оказания помощи и лечения Керинчи) в Куала-Лумпуре, Малайзия.** На базе наркологической амбулатории, использующей метод заместительной терапии метадонем, провели скрининг и консультирование пациентов по поводу ВГС-инфекции. В рамках этой программы для содействия интеграции услуг после проведения тестирования осуществлялось сотрудничество с государственными больницами. Оценка состояния здоровья и тест на антитела к ВГС провели у 304 (55%) из 544 посетителей данного амбулаторного учреждения. При этом у 235 (77%) человек из всех обследованных результаты теста оказались положительными и 81 (34,5%) пациентов были направлены в клинические службы ([www.ceria.um.edu.my/](http://www.ceria.um.edu.my/)).

**Полевые пункты тестирования: Организация сети местных сообществ по вопросам расширения прав и возможностей (Community Network for Empowerment (CONE)), штат Манипур, Индия.** В рамках кампании по улучшению выявления случаев вирусного гепатита, проводимой в индийской провинции, общественная организация в партнерстве с правительством провинции и фармацевтическими компаниями организовала полевые пункты тестирования. В них проводилось бесплатное скрининговое и подтверждающее тестирование на РНК ВГС, а также сканирование печени для определения стадии фиброза. Из 1011 лиц (в том числе ЛУИН, лиц, живущих с ВИЧ, и посетителей больниц общего профиля), прошедших тестирование на ВГС, у 463 был выявлен положительный результат подтверждающего теста на РНК ВГС. С учетом того, что стали доступны ПППД, в настоящее время осуществляется привязка этих лиц к услугам предоставления лечения ([www.conemanipur.net](http://www.conemanipur.net)).

*Источник: Hepatitis Testing Innovation Contest (Конкурс инноваций в области тестирования на гепатит), 2016 г.*

**Национальные кампании по тестированию** – это общенациональные усилия, направленные на повышение доступа к тестированию и уровня использования этих услуг. Некоторые из них сосредоточены на тестировании в медицинских учреждениях, другие используют подход на базе сообществ, а некоторые сочетают эти два подхода. Результаты национальных кампаний варьируют в части охвата различных групп населения, привязки к службам и экономической эффективности. Национальные или региональные кампании по тестированию на гепатиты открывают возможности для охвата значительной части населения, как лиц с известным риском инфицирования, так и тех, кто не входит в группу риска заражения ВГВ- или ВГС-инфекцией (см. вставку 17.6). Однако опыт проведения национальных кампаний по пропаганде тестирования на ВИЧ показал, что они

могут быть сопряжены с большими расходами и что значительное число людей с ВИЧ-инфекцией остаются без диагноза. Кроме того, привязка выявленных в рамках кампании инфицированных лиц к услугам помощи и лечения является проблематичной.

#### **Вставка 17.6. Охват общего населения посредством проведения тестирования на базе местного сообщества или медицинских учреждений первичной помощи**

**Египетский научно-исследовательский институт заболеваний печени, Эль-Мансура, Египет.** В деревне под названием Эль-Отмания на севере Египта была проведена кампания по социальному маркетингу и мобилизации местных сообществ, направленная на пропаганду тестирования домочадцев на гепатит В и С среди всех подростков и взрослых. В результате проведения кампании тестирование прошли большинство членов домохозяйств (98%, 3500 из 3573). При этом в 270 (7,7%) случаях были получены положительные результаты подтверждающего теста на РНК ВГС, а в 8 (0,22%) случаях – на ДНК ВГВ. Обследованные, имевшие показания к лечению, направлялись в службу оказания помощи на базе Египетской гепатологической больницы, а расходы на лечение покрывались посредством сбора средств у населения или за счет государственной системы медицинского страхования. В настоящее время идет расширение использования данной модели с охватом еще 30 деревень (<http://www.nrc.sci.eg/>).

**Префектура Исикава и Университетская больница Канадзавы, Япония.** Начиная с 2001 г. правительство предоставляет услуги бесплатного тестирования на гепатиты, проводимого каждые 5 лет, для всех граждан в возрасте от 40 до 70 лет. Всего тестирование прошли 240 180 человек, что составляет 38% целевого населения префектуры Исикава. В рамках этой программы также проводится плановое (по крайней мере раз в год) наблюдение за всеми пациентами с подтвержденным диагнозом гепатита с целью определения стадии фиброза печени и лечебной тактики (<http://www.m-kanazawa.jp/english/index.html>).

**Международная организация Флагстаффа по оказанию помощи (Flagstaff International Relief Effort, FIRE), Монголия.** Распространенность гепатитов В и С в Монголии носит выраженный характер, а частота случаев раковых заболеваний печени – самая высокая в мире. Начиная с 2011 г. местное отделение НПО FIRE работает в тесном сотрудничестве с местными медицинскими учреждениями первичного звена и проводит скрининг на вирусные гепатиты и рак печени среди жителей сельской местности, выявляя и приглашая на тестирование лиц с повышенным риском инфицирования. Скрининг включает анализы крови, физикальное и ультразвуковое обследование, врачебные консультации и направление в соответствующие службы, а также мероприятия по повышению осведомленности и тематическую подготовку работников здравоохранения. На данный момент в рамках данного проекта тестирование прошли 3509 человек из шести провинций в Монголии, при этом уровень серопозитивности в отношении ВГВ составил 9,8%, а в отношении ВГС – 16,8% (<http://www.fireprojects.org/>).

**Профилактика развития фиброза и рака печени в Африке (PROLIFICA), Гамбия.** В рамках этой первой программы проведения скрининга и предоставления лечения в связи с ВГВ-инфекцией, проводимой на базе медицинских учреждений и сообщества в странах Африки к югу от Сахары, тестирование на гепатит предлагается пройти всем сельским и городским жителям в возрасте 30 лет или старше, проживающим в западной части Гамбии. Скрининг на HBsAg согласились пройти 68,9% из 8170 взрослых членов сообщества и 81,4%

из 6832 доноров крови, при этом положительные результаты теста были выявлены в 495 (8,8%) случаях в местном сообществе и в 721 (13%) случае при тестировании доноров крови. Все обследованные с положительным тестом на HBsAg были направлены в соответствующие службы для прохождения полного амбулаторного обследования с целью определения показаний к лечению. Уровень привязки к службам оказания помощи оказался достаточно высоким в сообществе (81,3%) , но низким среди доноров крови (41,6%), при этом показания к лечению были подтверждены у 4,4% и 9,7% обследованных лиц соответственно. (<https://www.prolifica.org.uk/>).

*Источник:* Hepatitis Testing Innovation Contest (Конкурс инноваций в области тестирования на гепатит), 2016 г.

**Средства массовой информации и социальные сетевые ресурсы.** Во многих странах отмечается недостаточный уровень осведомленности о тестировании на гепатиты и возможности пройти это исследование, поэтому существует необходимость в проведении кампаний по общей популяризации услуг тестирования на вирусные гепатиты и повышению осведомленности о них среди общего населения. В ряде стран и силами различных программ проводится активная популяризация тестирования и просветительская работа через средства массовой информации, в частности радио, телевидение, наружную рекламу и постеры, интернет и социальные сетевые ресурсы. Этот подход используется для проведения более целенаправленного и эффективного скрининга в районах с низкой распространенностью инфекции. Это также относится к тестированию в медицинских учреждениях, на уровне местных сообществ и в передвижных пунктах (см. вставку 17.7).

#### **Вставка 17.7. Использование интернета и социальных сетевых ресурсов для продвижения тестирования среди общего населения**

**Служба общественного здравоохранения Амстердама, Нидерланды.** Цель кампании заключалась в побуждении лиц из групп риска самостоятельно оценить свой риск заражения ВГС, используя онлайн-инструмент оценки риска, разработанный Службой общественного здравоохранения Амстердама. Если онлайн-инструмент указывал на наличие высокого риска, то таким участникам программы через веб-сайт высылали форму направления на анонимное лабораторное исследование на ВГС. Около 9700 человек воспользовались онлайн-инструментом для оценки риска, 1500 получили направление на тестирование и 28% из них прошли тестирование на базе учреждений этой организации. Частота выявления положительных результатов теста на антитела к ВГС составила 3,6%. Результаты теста были также доступны в интернете вместе с приглашением пройти подтверждающее тестирование ([www.ggd.amsterdam.nl](http://www.ggd.amsterdam.nl)).

*Источник:* Hepatitis Testing Innovation Contest (Конкурс инноваций в области тестирования на гепатит), 2016 г.

**Тестирование на рабочем месте** обеспечивает доступ к тестированию для лиц, работающих по найму, которым приходится изыскивать возможность обратиться за медицинской помощью в нерабочие часы. Проблемы, связанные с применением этого подхода, заключаются в потенциальном риске принудительного тестирования, нарушения конфиденциальности и неудовлетворительной привязки к последующим услугам. Не следует продвигать использование этого подхода в условиях, где возможны злоупотребления. Например, на Ближнем Востоке и в Северной Африке в 60% случаев тестирование на ВИЧ проводится в привязке к рабочим местам и получению рабочей визы, и в целом носит обязательный характер (427). Поэтому не следует рассматривать такой подход в качестве эффективной модели для расширения масштабов тестирования на гепатиты. С другой стороны, тестирование на ВИЧ и туберкулез на рабочем месте с последующей привязкой к соответствующим службам помощи при ВИЧ и ТБ успешно внедрено в ряде областей с высоким бременем этих инфекций (428–430). Так как программы по гепатиту не включены во многие программы здравоохранения, осуществляемые на рабочем месте, это создает возможности для расширения масштабов тестирования на рабочих местах (см. вставку 17.8).

#### Вставка 17.8. Тестирование на рабочем месте

**Азиатский центр печени, Стэнфордский университет, Соединенные Штаты Америки.** Этот проект, осуществляемый в партнерстве с 42 корпорациями, направлен на повышение осведомленности о тестировании на ВГВ и ВГС в нескольких странах. Разработанный онлайн-новый инструмент ([www.hepbhra.org](http://www.hepbhra.org)) позволяет отдельным лицам прямо на рабочем месте оценить их риск заражения гепатитом В и принять решение относительно прохождения тестирования (<http://liver.stanford.edu/>).

*Источник:* Hepatitis Testing Innovation Contest (Конкурс инноваций в области тестирования на гепатит), 2016 г.

**Тестирование в школах, колледжах или других учебных заведениях** может облегчить доступ к тестированию для сексуально активной молодежи путем предоставления услуг учащимся, которым трудно обращаться за услугами тестирования на ВИЧ или гепатиты в часы школьных занятий и которых трудно охватить тестированием другим способом, так как они не пользуются услугами здравоохранения или местного сообщества. В рамках данных услуг можно также проводить просветительские мероприятия по вопросам здорового сексуального поведения и консультирование по вопросам снижения риска. Например, в Южной Африке в рамках национальной кампании на базе школ предоставляются услуги тестирования на ВИЧ всем учащимся старше 12 лет (431). Отношение к использованию

услуг тестирования на ВИЧ в школах остается неоднозначным, и лишь немногие страны внедрили такие программы. Необходимы дополнительные исследования для более полного анализа аспектов конфиденциальности, привязки к услугам оказания помощи и отзывов подростков и их ожиданий от тестирования на ВИЧ и вирусный гепатит на базе школ. Кроме того, требуется изучить приемлемость и результаты внедрения такого тестирования среди студентов университетов.

**Тестирование в тюрьмах и других учреждениях исправительной системы** представляет собой потенциально эффективный способ расширения использования тестирования в группах высокого риска, так как многие заключенные имеют повышенный риск заражения гепатитом В или С. Однако внедрение программ тестирования в местах лишения свободы сопряжено с дополнительными этическими аспектами и нормативными процедурами. В ряде эффективных тематических исследований было показано, как можно организовать тестирование на гепатиты в условиях пенитенциарной системы [см. вставку 17.9].

#### **Вставка 17.9. Тестирование на гепатит в тюрьмах и других исправительных учреждениях**

**Мельбурнская больница Святого Винсента и Департамент юстиции и регулирования, Правительство штата Виктория, Австралия.** Распространенность заражения ВГС среди заключенных в штате Виктория высока и составляет около 25%, при этом в тюрьмах также продолжается передача инфекции. В целях элиминации передачи вирусного гепатита в тринадцати тюрьмах штата посредством проведения оценки состояния, просветительских мероприятий и лечения заключенных с хроническим вирусным гепатитом в рамках всего штата началось осуществление соответствующей программы. Всех заключенных подвергают скрининговому тестированию на вирусные гепатиты при поступлении в тюрьму или при переводе между учреждениями. При положительном результате серологического теста заключенных направляют в соответствующие службы, функционирующие в рамках Программы по борьбе с гепатитом в тюрьмах, внедренной в штате Виктория, для дальнейшей оценки и начала противовирусной терапии под наблюдением квалифицированной клинической медсестры-консультанта, которая посещает их каждые 2–4 недели. В рамках этой программы, интегрированной в тюремную систему оказания первичной медико-санитарной помощи, проводятся консультации с двумя гепатологами, работающими по совместительству, с использованием телекоммуникационных технологий, а с марта 2015 г. предоставляются ПППД (<http://www.svhm.org.au/>).

*Источник:* Hepatitis Testing Innovation Contest (Конкурс инноваций в области тестирования на гепатит), 2016 г.

## 17.3. Принципы надлежащей практики для предоставления эффективных услуг тестирования на вирусные гепатиты

### 17.3.1. Практика эффективного построения программ системы здравоохранения

Для построения и укрепления моделей предоставления услуг тестирования, оказания помощи и лечения в связи с вирусным гепатитом можно опираться на опыт глобального расширения масштаба тестирования и лечения при ВИЧ-инфекции. Рекомендованные ВОЗ эффективные практики оказания медицинских услуг, такие как **интеграция** с другими услугами здравоохранения; **децентрализация** с предоставлением этих услуг на базе учреждений первичной медико-санитарной помощи и вне медицинских учреждений (например, на рабочих местах, в школах, в местах отправления религиозных культов), а также **перераспределение обязанностей** с целью повышения роли обученных работников без специального образования, были изначально разработаны для улучшения предоставления услуг тестирования на ВИЧ (11) (см. *Словарь терминов*). Использование одного или нескольких из этих принципов в программе тестирования на гепатиты повысит доступность и улучшит дальнейшую привязку пациентов к соответствующим службам и программам поддержки. Так, появление упрощенных диагностических тестов и режимов лечения открыло возможности для расширенного использования в моделях предоставления услуг принципов децентрализации и перераспределения обязанностей с целью расширения масштабов тестирования и лечения гепатитов, особенно в условиях ограниченного доступа к клиническим и лабораторным службам (432).

### 17.3.2. Интеграция тестирования на вирусные гепатиты с другими услугами

Интеграция услуг подразумевает не только предоставление смежных услуг в одном месте, но и связывание систем регистрации и отчетности для обмена информацией и обеспечения непрерывного медицинского сопровождения пациентов на всех уровнях и в рамках различных учреждений и служб. ВОЗ уже рекомендует интегрировать тестирование на ВИЧ в рамки ряда клинических служб, и в определенных условиях это может быть применимо и к тестированию на гепатиты (см. табл. 17.1). К таким службам относятся клинические службы оказания помощи при туберкулезе, ВИЧ, ИППП, охраны здоровья матери и ребенка, службы охраны сексуального и репродуктивного здоровья, программы по оказанию психиатрической

помощи и снижению вреда для ЛУИН, службы помощи мигрантам и беженцам, а также лицам, находящимся в заключении (5, 6, 25, 28, 432). Интеграция с услугами тестирования и лечения в связи с ВИЧ особенно целесообразна в условиях эпидемии ВГС- и ВГВ-инфекции, когда распространенность ВИЧ-инфекции также высока.

**ТАБЛИЦА 17.1.** Группы населения и программы, которые можно рассматривать в свете интеграции услуг с целью продвижения тестирования на гепатиты

Заболевание	Группы высокого риска и потенциальные программы для интеграции услуг
Гепатит В	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Младенцы, рожденные от инфицированных матерей (родильные отделения, службы охраны здоровья матери и ребенка [услуги иммунизации и оказание помощи детям до 5 лет])</li> <li>• Дети из эндемичных районов (службы охраны здоровья матери и ребенка [услуги иммунизации и оказание помощи детям до 5 лет])</li> <li>• Распространение инфекции половым путем у взрослых (службы оказания помощи при ВИЧ и ИППП)</li> <li>• Лица, употребляющие инъекционные наркотики (службы снижения вреда и наркологические службы)</li> <li>• Медицинские работники (профессиональная гигиена)</li> </ul>
Гепатит С	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лица, которые в рамках медицинской практики получили небезопасные инъекции или непроверенные препараты крови (программы укрепления здоровья)</li> <li>• Лица, употребляющие инъекционные наркотики (службы снижения вреда и наркологические службы)</li> <li>• Мужчины, практикующие секс с мужчинами (службы оказания помощи при ВИЧ и ИППП)</li> <li>• Медицинские работники (профессиональная гигиена)</li> </ul>

*Источник:* Адаптировано из Mihigo R, Nshimirimana D, Hall A, Kew M, Wiersma S, Clements CJ. Control of viral hepatitis infection in Africa: are we dreaming? *Vaccine*. 2013;31 (2):341–6.

Основная цель интеграции в данных случаях – сделать тестирование на ВИЧ, ВГВ и ВГС более удобным для людей, которые обращаются в медицинские учреждения по другим причинам, и таким образом увеличить охват и уровень использования услуг тестирования на вирусные гепатиты. Что касается пациента, то интеграция тестирования на гепатиты в деятельность других клинических служб означает облегчение процесса оказания помощи по поводу различных заболеваний в одно и то же время, что позволит сэкономить время и деньги. Что касается системы здравоохранения, то интеграция может снизить дублирование услуг и улучшить координацию, например, при управлении материальными запасами, а также повысить общую и экономическую эффективность.

Целью сотрудничества между различными программами должно стать создание интегрированных систем оказания помощи, которые будут оптимальным образом способствовать обеспечению доступности

и повышению полезного эффекта тестирования на гепатиты, а также лечения и других медицинских услуг в связи с гепатитом. Необходимо принять во внимание следующие аспекты координации: мобилизация, распределение и совместное использование ресурсов (в частности группирование и перераспределение обязанностей персонала для повышения доступности высококвалифицированных работников); подготовка, наставничество и контроль за деятельностью работников здравоохранения; приобретение и распределение лекарственных средств, тест-наборов и других медицинских материалов; поддержание качества тестирования; уменьшение стигматизации и дискриминации *(433)*.

### 17.3.3. Децентрализация услуг тестирования на гепатиты

Децентрализация услуг означает предоставление этих услуг в периферических медицинских учреждениях, пунктах на базе сообществ и в других местах вне системы городских больниц, ближе к месту жительства пациента. Такой подход способствует сокращению расходов на транспорт и времени ожидания, типичного для крупных больниц, что повышает уровень использования услуг. Децентрализация услуг лечения ВИЧ-инфекции в СНСД с высоким бременем этого заболевания стала ключевым компонентом глобального расширения масштаба услуг в связи с ВИЧ и привела к успешному повышению уровня использования услуг тестирования и снижению случаев выпадения из системы последующего наблюдения *(402)*. В настоящее время предоставление услуг тестирования и лечения в связи с вирусным гепатитом в основном реализуется в виде централизованной модели оказания специализированной помощи на базе стационаров *(432)*. В настоящее время модели децентрализованного предоставления услуг тестирования и лечения в связи с вирусным гепатитом, предназначенные для охвата труднодоступных групп населения и групп повышенного риска, успешно реализованы всего лишь в нескольких странах (см. вставку 17.10). Разработка более простых диагностических тестов на ВГС и ВГВ и упрощенных и более эффективных схем терапии ВГС-инфекции заложило основу для использования децентрализации как способа повышения уровня использования услуг тестирования на гепатиты.

#### Вставка 17.10. Децентрализация

**В Тайване** начиная с 1996 г. успешно осуществляется целенаправленная модель предоставления услуг бесплатного тестирования на ВГС и ВГВ на уровне местного сообщества, направленная на охват общего населения, в ходе которой была выявлена высокая общая серологическая распространенность ВГС и ВГВ (17,3% и 4,4% соответственно) с существенными колебаниями в уровне распространенности между разными географическими областями *(434)*.

*Источник:* Hepatitis Testing Innovation Contest (Конкурс инноваций в области тестирования на гепатит), 2016 г.

Однако децентрализация услуг не всегда целесообразна или приемлема для потенциальных пользователей. В некоторых условиях централизованное предоставление услуг в связи с вирусным гепатитом может обеспечить более полное соблюдение анонимности для представителей групп высокого риска или других лиц, опасющихся стигмы и дискриминации, по сравнению с услугами, оказываемыми по месту жительства. Также в некоторых условиях низкой распространенности децентрализованное тестирование на гепатиты может быть неэффективным и дорогостоящим. Для принятия решения о том, следует ли осуществлять децентрализацию услуг тестирования, необходимо тщательно проанализировать контекст, потребности, доступ к лабораторной инфраструктуре и тестам, а также общий объем затрат и полезных эффектов. Кроме того, для децентрализации услуг тестирования необходимы доступ к БДТ гарантированного качества и использование метода СКК для взятия биологических образцов и проведения исследования.

#### **17.3.4. Перераспределение обязанностей при проведении тестирования на гепатиты**

Многие страны, в том числе затронутые эпидемиями ВИЧ-, ВГС- и ВГВ-инфекции, по-прежнему испытывают дефицит квалифицированных медицинских работников. Перераспределение обязанностей – это одна из практических мер в ответ на кадровый дефицит в здравоохранении. Этот подход направлен на повышение эффективности в работе наличного персонала так, чтобы его силами можно было предоставлять услуги тестирования большему числу людей.

В ряде систематических обзоров по разнообразным аспектам оказания медицинской помощи приводятся доводы в пользу того, что можно получать хороший эффект по показателям здоровья путем делегирования определенных функций медицинским сестрам, а также работникам без специального образования и общественным работникам здравоохранения [435–438], при условии соответствующей подготовки и контроля деятельности таких работников. Более десяти лет перераспределение обязанностей в целях расширения тестирования на ВИЧ применяется в Северной и Южной Америке [441], Европе [442, 443], странах Африки к югу от Сахары [444–449] и Азии [450], особенно в условиях ограниченных ресурсов с нехваткой медицинских специалистов [438]. На данный момент ВОЗ вынесла рекомендацию, согласно которой обученные работники без специального образования, чья деятельность подлежит контролю, могут самостоятельно проводить консультирование и тестирование на ВИЧ с использованием БДТ [11, 439]. Передача медицинским сестрам

обязанностей по назначению АРТ также способствует продвижению тестирования на ВИЧ во время беременности (440).

Аналогичным образом перераспределение обязанностей может играть важную роль в расширении масштабов тестирования на гепатиты, прежде всего в условиях высокой распространенности ВГС или ВГВ среди общего населения или в определенных подгруппах (см. вставку 17.11). Включение тестирования на вирусные гепатиты в существующие модели перераспределения обязанностей при оказании помощи в связи с ВИЧ может стать эффективным и экономически эффективным средством реализации этих целей. Кроме того, эффективным способом повышения масштабов тестирования, оказания помощи и лечения в связи с вирусным гепатитом среди маргинализированных ЛУИН служат вмешательства, осуществляемые силами представителей той же группы населения. Помимо предоставления услуг, представители местного сообщества из групп взаимопомощи могут выступать в качестве ролевых моделей и предлагать непредвзятую и уважительную поддержку, что может способствовать снижению уровня стигмы, облегчению доступа к услугам и повышению их приемлемости (25). Однако само по себе более активное перераспределение обязанностей и расширение сфер ответственности обученных работников без специального образования не позволяет полностью решить проблемы дефицита кадров и низкого качества услуг.

#### **Вставка 17.11. Перераспределение обязанностей**

Из стран с высоким уровнем доходов поступают новые фактические данные, свидетельствующие о том, что перераспределение обязанностей способствует эффективному предоставлению услуг в связи с ВГС-инфекцией уязвимым ключевым группам населения, при этом результаты такого подхода сравнимы с эффектами оказания специализированной помощи (346, 451). **В провинции Британская Колумбия в Канаде** применение модели оказания помощи силами среднего медперсонала, прошедшего тематическую профессиональную подготовку, обеспеченного поддержкой врачей-специалистов и снабженного четкими протоколами оказания помощи, способствовало достижению благоприятных исходов лечения ВГС-инфекции в сельских районах и небольших городских центрах (452). Аналогичная тенденция наблюдалась в тюрьмах **в Австралии** (451). В обязанности медсестер входили оценка пациентов, проведение просветительских мероприятий, а также направление пациентов в другие соответствующие службы в зависимости от показаний. В программе ЕСНО, **реализованной в Нью-Мексико, Соединенные Штаты Америки**, медицинские работники первичного звена успешно осуществляли высококачественное лечение ВГС-инфекции пациентов в сельских районах и в тюрьмах (346).

*Источник:* Hepatitis Testing Innovation Contest (Конкурс инноваций в области тестирования на гепатит), 2016 г.

## 17.4. Инновации в диагностике, способствующие облегчению доступа к услугам тестирования

Достижения в области технологии обнаружения вируса гепатита создали новые возможности для активизации тестирования на гепатиты и мониторинга ответа на лечение. Будущие направления деятельности и инновации в тестировании включают в себя упрощенный алгоритм тестирования с проведением однократного вирусологического исследования, тест-системы для выявления сердцевинного антигена или применения метода NAT, используемые по МОП, использование образцов СКК (глава 3), мультиплексные или поливалентные диагностические платформы, а также самотестирование.

**Упрощенные алгоритмы тестирования.** Упрощение алгоритма тестирования имеет решающее значение для обеспечения финансовой доступности и успешного расширения масштабов тестирования. Один из перспективных подходов к тестированию на ВГС-инфекцию заключается в использовании менее дорогостоящего и более удобного однократного вирусологического теста с целью как диагностики инфекции, так и подтверждения виремии [453]. Однако экономическая эффективность такой стратегии, по всей вероятности, ограничена условиями высокой распространенности инфекции и применением у групп населения с высоким риском инфицирования.

### ***Предоставление услуг тестирования по месту оказания помощи (МОП).***

Разработка надежных и точных, практичных и доступных по цене тестов для использования по месту жительства пациента имеет решающее значение для расширения услуг тестирования на гепатиты, особенно в условиях сообщества. Технологии выявления случаев вирусных гепатитов, применяемые по МОП, включают молекулярный тест на основе NAT для диагностики и мониторинга ответа на лечение. Эти новые тест-системы для использования по МОП характеризуются следующими преимуществами: возможность проводить традиционное лабораторное молекулярное исследование (качественное и количественное) в полевых условиях; сравнительное удобство в применении по сравнению с лабораторными тест-системами для NAT, так как для их проведения нужна минимальная подготовка, а непосредственно на проведение исследования затрачивается меньше времени; возможность работы от аккумулятора или обычного источника питания; отсутствие необходимости в венепункции, а также получение результата теста в течение 2 часов. К ним относятся тест-системы для выявления РНК ВГС на основе картриджа, которые можно использовать с имеющимися диагностическими платформами, разработанными

для диагностики туберкулеза или ранней диагностики ВИЧ среди младенцев, а также для мониторинга вирусной нагрузки. Кроме того, в стадии разработки находятся платформы для тестирования на HCVcAg по МОП. Подобные тест-системы позволяют установить диагноз вирусической стадии инфекции непосредственно в день исследования, при этом их можно использовать как отдельно, так и в сочетании с БДТ на антитела к ВГС и с тестом на излеченность.

**Анализаторы для мультиплексного тестирования**, то есть для одновременного определения возбудителей ряда заболеваний, позволяют интегрировать тестирование на гепатит В и С с исследованием на другие возбудители заболеваний, такие как ВИЧ и возбудитель сифилиса, а также могут эффективно использовать технологии, разработанные в рамках других программ борьбы с инфекционными заболеваниями. К основным преимуществам использования таких анализаторов относятся уменьшение необходимого объема биологического образца, оптимизация потока клиентов, поскольку результаты тестов на различные возбудители доступны в одно и то же время, а, значит, сокращение числа визитов пациентов и снижение сопряженных транспортных расходов. Разрабатываются мультиплексные БДТ на анти-ВИЧ/анти-ВГС, анти-ВИЧ/сифилис/анти-ВГС, анти-ВИЧ/сифилис/HBsAg и анти-ВИЧ/анти-ВГС/HBsAg. Перед началом использования таких тестов необходимо получить данные об их диагностической точности и влиянии на результаты, важные для пациентов.

**Самотестирование** – процесс, при котором человек, желающий узнать свой инфекционный статус самостоятельно и без свидетелей, сам осуществляет взятие образца, проводит тест и интерпретирует его результат. Самотестирование на ВИЧ (СТ-ВИЧ) в настоящее время проводится в различных условиях. Согласно результатам большинства исследований СТ-ВИЧ является вполне приемлемым методом для различных групп населения [454–456], а его внедрение способствовало повышению уровня использования услуг тестирования среди людей, неохваченных другими имеющимися услугами тестирования на ВИЧ, многие из которых проходят тестирование в первый раз [21, 457]. В настоящее время опыт использования самотестирования на гепатиты весьма ограничен, однако данный подход открывает ценные возможности для расширения доступа к тестированию в будущем.

# 18. СПЕЦИФИКА ТЕСТИРОВАНИЯ ОСОБЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ

В этой главе рассматриваются особенности тестирования на вирусные гепатиты отдельных приоритетных или ключевых групп населения либо групп высокого риска. К ним относятся ЛУИН, лица, находящиеся в местах лишения свободы или закрытых учреждениях, МСМ, секс-работники, трансгендеры, люди, живущие с ВИЧ, лица, инфицированные туберкулезом, мигранты и мобильное население, медицинские работники, супружеские пары, половые партнеры и члены домохозяйств инфицированных лиц, беременные, а также дети и подростки.

## 18.1. Принципы тестирования всех групп населения

- Тестирование на гепатиты должно проводиться с соблюдением пяти принципов ВОЗ (5С). Обязательное или принудительное тестирование ни в каких ситуациях не является оправданным (см. главу 16).
- Все учреждения, оказывающие услуги тестирования на гепатиты, должны следовать установленным стандартным операционным процедурам (СОП) и руководствоваться этическими нормами поведения. В них должны соблюдаться правила защиты личной информации и конфиденциальности по отношению к клиентам, а персонал, проводящий тестирование (в том числе работники без специального образования), должен быть соответствующим образом подготовлен и обеспечен надлежащим руководством.
- Все учреждения, предоставляющие услуги по тестированию на ВГС и ВГВ, должны руководствоваться в работе утвержденными национальными алгоритмами, а также использовать рекомендованные ВОЗ стратегии тестирования. Тестирование должно проводиться в условиях функционирования надлежащих механизмов обеспечения качества (ОК) и улучшения качества (УК).
- Тестирование должно быть частью процесса оказания помощи наряду с доступом к услугам профилактики, лечения и вакцинации. Все лица с положительным результатом теста на ВГС или ВГВ должны быть привязаны к услугам оказания помощи и лечения в связи с гепатитом.
- Приоритетные цели тестирования заключаются в выявлении лиц с недиагностированным заболеванием, а также тех, кто в наибольшей степени нуждается в лечении или относится к группе наиболее высокого риска передачи инфекции.

## 18.2. Принципы тестирования ключевых групп населения и групп высокого риска

В ряде стран ВИЧ-, ВГВ- и ВГС-инфекции встречаются преимущественно в определенных ключевых группах населения или группах высокого риска, что часто связано с общими путями передачи инфекции. К ключевым группам относятся следующие категории населения: ЛУИН, МСМ, лица, находящиеся в местах лишения свободы и других закрытых учреждениях, секс-работники и трансгендеры. Представители этих групп подвержены повышенному риску заражения, и вследствие присущих им форм поведения нередко подвергаются стигматизации, дискриминации и уголовному преследованию. Практически во всех странах и условиях тестирование на гепатиты этих ключевых и приоритетных групп населения проводится в недостаточных масштабах, а их доступ к услугам профилактики, лечения и оказания помощи остается ограниченным.

- **Соблюдение прав человека и справедливости в области здравоохранения** при проведении тестирования на гепатиты В и С имеет решающее значение, так как многие из пораженных групп населения, таких как ЛУИН, заключенные, МСМ и секс-работники, систематически исключаются из категории лиц, имеющих доступ к услугам тестирования, лечения и оказания помощи. Расширение масштабов тестирования и доступа к нему должно осуществляться с соблюдением принципов равенства и справедливости, на добровольной основе, в благоприятной обстановке, свободной от проявлений стигматизации и дискриминации.
- **Основные стратегии создания благоприятных условий** для обеспечения доступа к услугам тестирования и лечения в связи с гепатитом в этих группах населения включают следующие мероприятия: поддерживающие законодательные акты, меры политики и финансовые обязательства, такие как декриминализация видов поведения, присущих ключевым группам населения, устранение стигмы, дискриминации и насилия по отношению к представителям ключевых групп населения, а также расширение прав и возможностей местного сообщества. В тюрьмах к подобным мероприятиям также относится устранение дополнительных системных барьеров, способствующих распространению вирусных гепатитов и других инфекционных заболеваний, таких как антисанитарные условия пребывания в закрытых жилых помещениях, отсутствие доступа к чистой питьевой воде и полноценному питанию [458].
- **Проведение тестирования в местах лишения свободы.** Проведение тестирования в пенитенциарных учреждениях открывает

возможности предложить услуги тестирования и лечения маргинализованным группам населения, которые обычно имеют ограниченный доступ к оказанию помощи. Однако в этих учреждениях важно обеспечить защиту от отрицательных последствий тестирования, таких как внедрение обязательного или принудительного тестирования и сегрегация заключенных. Кроме того, имеются серьезные препятствия для обеспечения непрерывности оказания помощи после того, как эти люди выходят на свободу и возвращаются в сообщество. При освобождении все лица с положительным результатом тестирования на гепатит нуждаются в привязке к услугам оказания помощи и лечения в связи с вирусным гепатитом.

- **Предоставление комплексного пакета мер профилактики и лечения.** Ввиду высокой распространенности коморбидной патологии (например, такой как сочетание вирусного гепатита с ВИЧ-инфекцией, туберкулезом, психическими расстройствами или полинаркоманией) у ЛУИН и других представителей групп высокого риска важное значение приобретает предоставление комплексного пакета услуг профилактики, лечения, оказания помощи и социальной поддержки. Эксперты ВОЗ определили, какой комплексный пакет вмешательств и подходов необходимо применять при оказании помощи ЛУИН (140), заключенным (459), МСМ и секс-работникам (27, 57). К ним относятся обеспечение презервативами, скрининг на ИППП, вакцинация против ВГВ, проведение ОЗТ, осуществление программы распространения игл и шприцев (ПИШ), а также направление в соответствующие службы для проведения АРТ и противовирусной терапии.
- **Вакцинация по полной схеме** или применение программы наверстывающей вакцинации рекомендуется для определенных групп населения с повышенным риском заражения ВГВ, к которым относятся ЛУИН, МСМ (26), секс-работники и заключенные, при этом предварительное тестирование на HBsAg не требуется.
- **Предоставление доступных услуг тестирования и лечения.**
  - **Интеграция тестирования и предоставления услуг.** Для облегчения доступа к тестированию определенных групп населения, таких как ЛУИН, следует объединить проведение тестирования на гепатиты с предоставлением других услуг по снижению вреда или оказанию помощи при наркозависимости, а также с тестированием на ВИЧ (460).
  - **Подготовка медицинских работников.** Во многих условиях у медицинских работников не хватает опыта, знаний или подготовки по

вопросам проведения инклюзивного и беспристрастного тестирования, и на этом фоне появляются сообщения о случаях проявления дискриминации в отношении групп высокого риска. Странам следует уделять приоритетное внимание профессиональной подготовке медицинских работников с тем, чтобы они могли предоставлять приемлемые услуги, лучше понимать нужды таких групп населения и ориентироваться в местных службах поддержки и профилактики. Аналогичным образом при предоставлении услуг трансгендерным лицам следует поддерживать доброжелательную атмосферу, при этом медицинским работникам нужно проявлять деликатность и уважительное отношение и учитывать нюансы, обусловленные данным гендерным статусом, а также разбираться в особенностях оказания медицинской помощи, таких как интеграция гормональной терапии и помощи в связи с гепатитом.

- **Тестирование и повторное тестирование.** Необходимо предлагать пройти тестирование не только лицам, постоянно употребляющим инъекционные наркотики, но всем тем, кто когда-либо их использовал. Повторное скрининговое тестирование при получении отрицательных результатов теста необходимо проходить ЛУИН и представителям других групп, например, МСМ, у которых сохраняется риск повторного инфицирования. Кроме того, необходимо принимать во внимание вероятность повторного инфицирования после спонтанной элиминации вируса или успешного лечения. Для повторного обследования лиц, перенесших ВГС-инфекцию, следует использовать определение РНК ВГС, так как тест на антитела к ВГС остается положительным после первого случая инфицирования.

### *Дополнительная литература*

\* Сводное руководство по ВИЧ-инфекции в ключевых группах населения: профилактика, диагностика, лечение и уход. Женева: ВОЗ; 2014 и обновление 2016 г. [25]. В этом руководстве описаны основные услуги, оказываемые ключевым группам населения, и вмешательства, направленные на преодоление препятствий к тестированию и привязку пациентов к системе помощи после тестирования (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/ru/>).

\* Интеграция совместного оказания услуг в связи с ТБ и ВИЧ во всеобъемлющий пакет помощи для потребителей инъекционных наркотиков. Женева: ВОЗ; 2016 [461] ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204484/5/9789244510223\\_rus.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204484/5/9789244510223_rus.pdf)).

\* Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs [Руководство по профилактике вирусных гепатитов В и С среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики]. Geneva: WHO; 2012 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75357/1/9789241504041\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75357/1/9789241504041_eng.pdf)) [28].

\* Техническое руководство ВОЗ, УНП ООН и ЮНЭЙДС для стран по разработке целей в рамках концепции обеспечения всеобщего доступа к профилактике, лечению и уходу в связи с ВИЧ-инфекцией среди потребителей инъекционных наркотиков. Обновление 2012 г. Женева: ВОЗ; 2013 ([http://www.who.int/hiv/pub/idu/targets\\_universal\\_access/ru/](http://www.who.int/hiv/pub/idu/targets_universal_access/ru/)) (140).

\* УНП ООН, МОТ, ПРООН, ВОЗ, ЮНЭЙДС. HIV prevention, treatment and care in prisons and other closed settings: a comprehensive package of interventions [Профилактика, лечение и оказание помощи в связи с ВИЧ в тюрьмах и других закрытых учреждениях: комплексный пакет вмешательств]. Vienna: UNODC; 2013 ([http://www.who.int/hiv/pub/prisons/interventions\\_package/en/](http://www.who.int/hiv/pub/prisons/interventions_package/en/)) (459).

\* Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections for sex workers in low- and middle-income countries [Профилактика и лечение ВИЧ-инфекции и других инфекций, передаваемых половым путем, у секс-работников в странах с низким и средним уровнем дохода]. Geneva: WHO; 2012. ([https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/9789241504744\\_eng.pdf](https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/9789241504744_eng.pdf)) (27).

\* Реализация комплексных программ по профилактике ВИЧ/ИППП среди секс-работников: практические подходы на основе совместных мероприятий. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/90000/5/9789244506189\\_rus.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/90000/5/9789244506189_rus.pdf?ua=1&ua=1)) (57).

### 18.3. Лица, живущие с ВИЧ

Наличие у пациента сочетанной ВИЧ-инфекции обычно усугубляет тяжесть и ускоряет прогрессирование заболевания печени, увеличивает частоту развития цирроза печени и ГЦК, а также повышает уровень смертности (462–465). Поэтому ВИЧ-инфицированные лица нуждаются в проведении тестирования в приоритетном порядке с целью ранней диагностики коинфекции вирусного гепатита и своевременного назначения АРТ и специфической противовирусной терапии.

#### Соображения в отношении практической реализации

- **Получены сравнимые результаты терапии на основе ПППД при лечении пациентов с коинфекцией ВИЧ и с моноинфекцией ВГС, при этом уровень излеченности превышает 95% даже у пациентов с выраженным фиброзом печени или неудачей терапии ВГС-инфекции в анамнезе (5).** Таким образом, больше нет оснований считать, что лица с коинфекцией ВИЧ/ВГС составляют особую группу пациентов, сложную для лечения.
- **Вакцинация против гепатита В.** Поскольку риск ВГВ-инфекции может быть повышен у ВИЧ-инфицированных взрослых, все лица с вновь диагностированной ВИЧ-инфекцией подлежат скринингу на HBsAg и анти-HBs для выявления ХГВ и проведения вакцинации при

отсутствии иммунитета. У лиц с ВИЧ-инфекцией, особенно при малом количестве клеток CD4, наблюдается менее выраженный ответ на вакцинацию против гепатита В. Схема с четырьмя удвоенными дозами (40 мкг) вакцины обеспечивает более высокий защитный титр анти-НВs, чем обычная схема с тремя дозами (20 мкг) (466).

## 18.4. Пациенты с туберкулезом

Лица из определенных групп повышенного риска инфицирования ВГВ и ВГС (такие как ЛУИН и лица, находящиеся в местах лишения свободы) также относятся к группе риска заражения туберкулезной инфекцией, в основном из-за того, что живут в тех местах и (или) условиях (например, в тюрьмах или регионах мира), которые являются эндемичными для обеих инфекций (467, 468).

### Соображения в отношении практической реализации

- **Оказание поддержки активному выявлению случаев туберкулеза в учреждениях, проводящих тестирование.** Во время клинического обследования пациентов при определении показаний к терапии ВГВ- и (или) ВГС - и ВИЧ-инфекции необходимо также проводить скрининг на активный туберкулез. Для исключения активного туберкулеза ВОЗ рекомендует использовать специальный алгоритм скрининга с оценкой четырех симптомов (412). При отсутствии кашля, похудания, повышения температуры тела и ночной потливости туберкулез можно с уверенностью исключить. Наличие подобных симптомов служит основанием для продолжения обследования на туберкулез.
- **Лекарственные взаимодействия.** У лиц с коинфекцией ВГВ, ВГС или ВИЧ риск медикаментозного повреждения печени на фоне противотуберкулезной терапии повышается в 3–6 раз. Рифампицин взаимодействует со всеми ПППД, входящими в используемые комбинированные схемы противовирусной терапии, однако предполагается, что софосбувир или даклатасвир не вступают во взаимодействие, ведущее к возникновению серьезных неблагоприятных реакций, с противотуберкулезными препаратами, которые применяются в схемах лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) или широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) (469).

## 18.5. Мигранты и мобильные группы населения

В некоторых регионах с низкой распространенностью ВГС- и ВГВ-инфекции, таких как Северная Америка, Европа и Австралия, вирусный гепатит чаще встречается среди выходцев из высоко- и среднеэндемичных

по гепатиту стран, при этом уровень распространенности инфекции в этой группе отражает распространенность заболевания в стране происхождения. Кроме того, особенно уязвимы к заражению ВГВ-, ВГС- и ВИЧ-инфекцией представители кочевых этнических меньшинств и других мобильных групп населения, таких как рабочие-мигранты, беженцы, просители убежища, рыбаки и водители-дальнобойщики. Все эти группы относятся к труднодоступной категории лиц, которым к тому же сложнее получить доступ к клиническим службам, предоставляющим услуги тестирования на ВИЧ или гепатиты, в связи с проявлениями стигматизации, дискриминации, языковыми и юридическими барьерами (53). Еще больше осложняет предоставление услуг тестирования перемещение населения в результате торговли людьми (53).

### Соображения в отношении практической реализации

- Для эффективного осуществления страновых программ необходимо знать уровень распространенности вирусного гепатита и других заболеваний, имеющих потенциальную значимость для общественного здравоохранения, среди мигрантов и беженцев.
- Для того чтобы повысить уровень использования услуг тестирования среди мигрантов необходимо устранить препятствия, мешающие прохождению тестирования, в том числе языковые и культурные барьеры (193). Полученные фактические данные свидетельствуют о том, что проведение тематической информационно-просветительской работы среди мигрантов улучшает их знания о риске, скрининге и мерах профилактики в связи с гепатитом В (470), но не обязательно приводит к повышению уровня использования услуг тестирования.
- Целевое тестирование показано лицам, побывавшим в странах с высокой распространенностью инфекции и перенесшим там инвазивные косметические процедуры, такие как татуировки, акупунктура или пирсинг с возможным использованием плохо простерилизованного инструментария, а также лицам, практиковавшим высокорискованные формы сексуального поведения или употреблявшим инъекционные наркотики.

## 18.6. Медицинские работники

В связи с наличием профессионального риска, обусловленного контактом с кровью и биологическими жидкостями при выполнении служебных обязанностей, медицинские работники попадают в группу риска заражения гепатитами В и С. Контакт с кровью и другими биологическими жидкостями может возникнуть в результате ранения иглами или другими острыми предметами, через царапины, ссадины или ожоги кожи либо при

случайном попадании инфицированной жидкости на слизистую оболочку глаз, носа или рта (68). Самая высокая частота случаев профессионального заражения вирусным гепатитом связана с повреждением кожи иглой при обеспечении сосудистого доступа (66). Риск инфицирования при таком контакте составляет 6–30% для ВГВ и около 1,8% для ВГС (68).

## Соображения в отношении практической реализации

В любых условиях служебной деятельности работников здравоохранения проведение тестирования на гепатит В (и во многих условиях – на гепатит С), а также предложение пройти вакцинацию против гепатита В всем медицинским работникам, не имеющим специфического иммунитета, должно быть обычным явлением, однако в настоящее время такая практика не получила широкого распространения в СНСД.

- **Инфекционный контроль и безопасность инъекций.** При отсутствии эффективных практик инфекционного контроля и надлежащих норм гигиены и безопасности труда следует внедрить инициативы по проведению тестирования, а также усовершенствовать нормы техники безопасности и процедуры, чтобы защитить медицинских работников от возможного контакта с источником инфекции.
- **Постконтактная профилактика.** В случае произошедшего контакта медицинских работников с материалом, инфицированным ВГВ, им необходимо провести постконтактную профилактику с введением вакцины против ВГВ и ИГГВ в тех случаях, если данный работник не был привит или его иммунный ответ на введение вакцины (выработка антител к ВГВ) неизвестен.
- **Ранняя диагностика и лечение** хронических гепатитов В и С должны быть доступны всем медицинским работникам, у которых произошло профессиональное заражение ВГВ или ВГС. Для снижения риска прямой передачи ВГВ и ВГС следует рассмотреть назначение противовирусной терапии ВГВ-инфекции HBsAg-позитивным лицам и терапии на основе ПППД лицам с ВГС-инфекцией в тех случаях, когда они могут стать источником инфекции для других в силу выполнения своих профессиональных обязанностей (к таким медицинским работникам относятся, например, хирурги, гинекологи, медсестры, лица, работающие с донорской кровью, осуществляющие персональный уход, и стоматологи).

## 18.7. Супружеские пары, половые партнеры, члены семьи или домохозяйства инфицированных лиц

Тестирование супружеских пар, половых партнеров, членов семьи и домохозяйства лиц с хроническим гепатитом В – это эффективный и экономичный способ более полного выявления лиц, зараженных ВГВ-инфекцией, которые могут получить пользу от лечения и медицинского наблюдения. Кроме того, такой подход способствует соблюдению профилактических мер обоими партнерами или членами семьи (например, таких как вакцинация против ВГВ, использование презервативов, безопасные практики инъекций) [471]. Хотя риск передачи ВГС членам домохозяйства и половым партнерам от гетеросексуальных лиц и ВИЧ-отрицательных партнеров из группы MSM не высок, отмечается незначительное повышение риска распространения инфекции среди половых партнеров ЛУИН и MSM, которые практикуют высокорискованные формы сексуального поведения или являются ВИЧ-положительными. Растет число стран, в которых парам и половым партнерам предлагают пройти тестирование на ВИЧ [471] в различных условиях, включая учреждения дородовой помощи, противотуберкулезные службы на базе сообщества, службы оказания помощи при ВИЧ-инфекции и проведения АРТ; подобный подход может также стать основой для предоставления услуг тестирования партнеров на вирусные гепатиты.

### Соображения в отношении практической реализации

- **Консультирование пар** требует дополнительной подготовки и развитых навыков консультирования. Медицинские работники должны иметь представление о возможности насилия со стороны интимного партнера и поддерживать решение людей не проходить тестирование совместно с партнерами. Тестирование пар, желающих пройти совместное тестирование, содействует взаимному раскрытию инфекционного статуса и повышает уровень соблюдения профилактических мер, особенно в случае дискордантных пар.

#### *Дополнительная литература*

Guidance on couples HIV testing and counselling including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples: recommendations for a public health approach [Руководство по тестированию на ВИЧ и соответствующему консультированию пар, включая вопросы проведения антиретровирусной терапии для лечения и профилактики серодискордантных пар: рекомендации для подхода с позиций общественного здравоохранения]. Geneva: WHO; 2012 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44646/1/9789241501972\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44646/1/9789241501972_eng.pdf?ua=1)) [471].

## 18.8. Беременные женщины

**Вирусный гепатит В.** Всеобщее тестирование беременных на ВГВ уже принято во многих странах мира, но по-прежнему не достигает оптимального уровня в условиях ограниченных ресурсов (157). Во вставке 18.1 представлен краткий обзор действующих рекомендаций ВОЗ по профилактике ВГВ-инфекции у новорожденных (6), однако самым важным элементом стратегии профилактики является введение первой дозы вакцины против гепатита В как можно раньше (предпочтительно в первые 24 часа) после рождения и затем своевременное введение по крайней мере двух последующих доз. Согласно данным последних исследований можно добиться дальнейшего снижения риска ПИМР в группе беременных, инфицированных ВГВ, посредством проведения противовирусной терапии в третьем триместре беременности (157, 472, 473).

**Вирусный гепатит С.** Несмотря на то что при ВГС-инфекции риск ПИМР значительно ниже, чем при ВГВ-инфекции, перинатальное заражение ВГС наблюдается в 4–8% случаев, а при наличии у матери коинфекции ВИЧ он возрастает в два-три раза (96). Хотя по всей вероятности затраты на внедрение тестирования на ВГС дополнительно к тестированию на ВГВ и ВИЧ будут невысокими, в настоящее время не существует эффективного вмешательства в области общественного здравоохранения, которое могло бы снизить риск передачи ВГС-инфекции от матери к ребенку. Тем не менее выявление беременных с ВГС-инфекцией с последующим исключением из оказания помощи процедур, во время которых происходит смешивание крови матери и плода (таких как амниоцентез и наложение электрода для отведений с черепа), позволяет снизить риск передачи ВГС (98). Кроме того, это дает основание провести тестирование ребенка в 18 месяцев. Самый предпочтительный способ ППИМР состоит в выявлении и лечении инфицированных женщин репродуктивного возраста еще до наступления беременности, однако если будет установлено, что применение ПППД во время беременности эффективно и безопасно, то применение таких схем терапии также будет способствовать предупреждению ПИМР.

### Соображения в отношении практической реализации

- **Интеграция с услугами тестирования на ВИЧ.** ВОЗ рекомендует проводить тестирование на ВИЧ всем беременным женщинам (11). Предложение пройти тестирование на ВГВ в рамках проводимого тестирования на ВИЧ и вмешательств по ППИМР – эффективный и экономичный механизм расширения масштабов тестирования на ВГВ беременных и их партнеров. Женщин следует ознакомить с факторами риска заражения ВГС-инфекцией. При наличии таких факторов или в высокоэндемичных областях следует рассмотреть целесообразность проведения комбинированного тестирования на ВИЧ, ВГВ и ВГС.

- **Сроки проведения тестирования.** Тестирование беременных следует проводить как можно раньше, так это позволит им воспользоваться услугами профилактики, лечения и оказания помощи с максимальной пользой и снизить риск передачи инфекции своему ребенку. Тестирование можно выполнить и на поздних сроках беременности, и в период родов, а если это невозможно, то как можно раньше после родоразрешения.
- **Дотестовое и послетестовое консультирование.** Дотестовое консультирование беременных женщин и тех, кто планирует иметь ребенка, должно содержать следующую информацию: преимущества ранней диагностики ВГВ- или ВГС-инфекции как для их собственного здоровья, так и с точки зрения снижения риска передачи ВГВ или ВГС ребенку; а также важность сопутствующего обследования на ВИЧ-инфекцию и сифилис. Послетестовое консультирование должно освещать следующие вопросы: применение противовирусной терапии для улучшения здоровья матери при наличии соответствующих показаний; меры для снижения риска передачи ВГВ- или ВГС-инфекции от матери ребенку; целесообразность тестирования партнера; консультирование по вопросам родоразрешения и кормления ребенка с рекомендацией в пользу родов в медицинском учреждении для обеспечения доступа к услугам ППИМР; а также тестирование младенцев на ВГВ- и ВГС-инфекцию.
- **Привязка к службам оказания помощи.** В настоящее время значительная часть беременных с положительными результатами теста на ВГС или ВГВ выпадает из системы последующего наблюдения, в то время как они нуждаются в привязке к системе оказания помощи для оценки потребности в противовирусной терапии и постоянном наблюдении. Беременным, у которых не выявлены никакие серологические маркеры ВГВ-инфекции, можно предложить пройти вакцинацию против ВГВ. Последующее наблюдение должно продолжаться до конца периода грудного вскармливания. Это позволяет проследить за тем, чтобы все дети, рожденные от матерей с хроническим гепатитом В, получили рекомендуемые три дозы вакцины, особенно если они не были вакцинированы против ВГВ при рождении.

## 18.9. Дети

Отмечаются значительные пробелы и упущенные возможности в организации диагностики и документирования инфекционного статуса в связи с гепатитом В или С в группе детей, рожденных от родителей, инфицированных ВГВ, или матерей, инфицированных ВГС.

**Вирусный гепатит В.** В эндемичных странах заражение ВГВ-инфекцией происходит в основном перинатально или в раннем детском возрасте. В некоторых условиях до 50% случаев развития инфекций у детей обусловлены горизонтальным путем передачи между членами семьи. В регионах, которые не являются эндемичными по гепатиту, большинство детей с хроническим гепатитом В – это мигранты или дети мигрантов из эндемичных стран. Во вставке 18.1 представлен краткий обзор действующих рекомендаций ВОЗ по профилактике ВГВ-инфекции у новорожденных. Несмотря на то что 70–90% детей, у которых произошел контакт с ВГВ в перинатальном периоде, приобретают хроническую инфекцию, в детском возрасте отмечается низкий уровень заболеваемости, обусловленной заражением ВГВ, так как этот период, как правило, совпадает с иммунотолерантной фазой. Поскольку уровень излеченности на фоне длительных курсов терапии как АН, так и ИФН, остается низким, и с учетом опасений в отношении долгосрочной безопасности и риска развития лекарственной устойчивости в настоящее время рекомендуется придерживаться консервативного (осторожного) подхода к назначению противовирусной терапии, если нет других показаний к началу лечения, таких как цирроз печени или обнаружение признаков текущего тяжелого некрвоспалительного процесса (6). Тенофовир разрешен для лечения ВГВ-инфекции у подростков и детей старше 12 лет (и у детей в возрасте 3 лет и старше для лечения ВИЧ-инфекции), а энтекавир – для лечения детей старше 2 лет.

#### **Вставка 18.1. Рекомендации ВОЗ по профилактике ВГВ-инфекции у новорожденных и детей более старшего возраста**

Все младенцы должны получить первую дозу вакцины против гепатита В как можно раньше после рождения (желательно в течение 24 часов). Позже они получают еще две или три дозы вакцины.

Профилактическое использование ИГГВ в сочетании с вакцинацией против гепатита В может принести дополнительную пользу новорожденным младенцам, чьи матери HBsAg-позитивны, особенно если они также являются HBeAg-позитивными. Защита доношенных новорожденных, родившихся у HBsAg-позитивных, но HBeAg-негативных матерей, от перинатального заражения достигается незамедлительной (в пределах 24 часов) вакцинацией против ВГВ-инфекции, и не может быть существенно улучшена при дополнительном введении ИГГВ.

*Источник:* Руководство по хроническому гепатиту В: профилактика, помощь и лечение. Женева: ВОЗ; 2015 ([http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0007/324277/Guidelines-prevention-care-treatment-persons-chronic-hepatitis-B-infection-ru.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/324277/Guidelines-prevention-care-treatment-persons-chronic-hepatitis-B-infection-ru.pdf?ua=1)) (6).

**Вирусный гепатит С.** В странах, где отмечается высокая распространенность ВГС-инфекции среди взрослого населения, часто отмечается

повышение частоты встречаемости этого заболевания и среди детей. Распространенность ВГС-инфекции особенно высока среди тех, кто подвергался медицинским процедурам и находился на стационарном лечении (101). Дети, рожденные от матерей, инфицированных ВГС, также входят в группу риска, особенно при наличии у матери коинфекции ВИЧ (96–99), при этом ПИМР – это наиболее распространенная причина развития ВГС-инфекции у детей младшего возраста.

Как и при заражении ВГВ-инфекцией, заболевание печени у детей, инфицированных ВГС, обычно прогрессирует медленно. Так как ни один из ПППД еще не был разрешен для применения у детей (для получения одобрения регуляторных органов на использование этих препаратов у детей необходимы данные об их эффективности и безопасности, которые будут доступны после завершения идущих клинических исследований), то единственным утвержденным вариантом терапии остается комбинация пег-ИНФ/рибавирин. Тем не менее, поскольку применение ПППД открывает возможности для излечения детей на ранних стадиях заболевания, до развития прогрессирующего поражения печени, еще более важным становится раннее проведение тестирования на ВГС у детей грудного и более старшего возраста.

## Соображения в отношении практической реализации

- **Подходы к предоставлению услуг тестирования на гепатиты в группе младенцев и детей более старшего возраста.** Во вставке 18.2 представлены подходы к тестированию, направленные на более полное выявление случаев гепатита среди младенцев и детей более старшего возраста. Необходимо осуществлять наблюдение за всеми младенцами, у матерей которых была выявлена ВГВ- или ВГС-инфекция, и проводить их тестирование на плановой основе. В случае, если проведенное тестирование подтверждает диагноз любого из этих заболеваний, необходимо регулярно оценивать состояние ребенка для своевременного обнаружения признаков заболевания печени с последующим назначением лечения при наличии соответствующих показаний. В условиях высокой распространенности вирусного гепатита тестирование младенцев, у которых произошел контакт с ВГС или ВГВ, может проводиться в рамках различных услуг, таких как охрана здоровья детей, иммунизация, услуги в медицинских учреждениях для детей до 5 лет, лечение нарушений питания, уход за здоровым ребенком, оказание педиатрической, в том числе стационарной, помощи, оказание помощи в противотуберкулезных учреждениях, а также в службах помощи сиротам и уязвимым детям. Кроме того, важно, чтобы дети находились под наблюдением на всем протяжении периода грудного вскармливания, так как это дает возможность провести

тестирование на ВГВ и вакцинацию против гепатита В у всех детей, рожденных от матерей с хроническим гепатитом В и не получивших первую дозу вакцины против ВГВ при рождении, а также позволяет проследить, чтобы все эти дети получили рекомендуемые три дозы вакцины. Тем не менее многие младенцы не попадают в систему последующего наблюдения, что повышает роль дополнительного выявления случаев заболевания в педиатрической практике.

- **Проведение тестирования у младенцев и детей в возрасте до 18 месяцев. Гепатит В.** Тестирование младенцев с подозрением на инфекцию в течение первых шести месяцев жизни проблематично, поскольку HBsAg и ДНК ВГВ у них выявляется недостаточно устойчиво. Тестирование таких детей на HBsAg должно быть проведено в возрасте 12 месяцев – при устойчивом обнаружении HBsAg в течение 6 месяцев и более ставится диагноз «хронический гепатит»<sup>(95)</sup>. **Гепатит С.** У детей до 18 месяцев наличие ВГС-инфекции можно подтвердить только путем вирусологического тестирования на РНК ВГС, поскольку до этого возраста трансплацентарные материнские антитела продолжают циркулировать в крови ребенка, что искажает результаты серологических тестов.

#### **Вставка 18.2 Подходы к тестированию, направленные на более полное выявление случаев гепатита среди младенцев и детей более старшего возраста**

- Проводите первоочередное тестирование всех детей, рожденных от матерей с ВГВ- или ВГС-инфекцией (особенно если мать коинфицирована ВГС/ВИЧ), в медицинских учреждениях или посредством тестирования на дому.
- Предлагайте тестирование на гепатиты всем детям и подросткам с симптомами, указывающими на возможность острого вирусного гепатита, в частности такими как анорексия, тошнота, желтуха, дискомфорт в верхнем правом квадранте живота и патологические результаты функциональных печеночных тестов.
- Предлагайте тестирование на вирусные гепатиты всем детям и подросткам, посещающим службы оказания помощи в связи с ТБ, ВИЧ и ИППП.
- Предлагайте пройти первичное или повторное тестирование на вирусные гепатиты матерям и младенцам в прививочных пунктах и медицинских учреждениях для детей до 5 лет.
- Целенаправленное тестирование на ВГС необходимо проводить у детей, которые подвергались медицинским процедурам или перенесли переливание крови и ее компонентов в странах, где не выполняется систематическая проверка крови или не соблюдаются правила надлежащей стерилизации медицинского оборудования.

## 18.10. Подростки

В условиях высокой распространенности ВГВ- или ВГС-инфекции в группе потенциального риска заражения этими заболеваниями попадают две группы подростков (в возрасте от 10 до 19 лет), которые по этой причине могут нуждаться в доступе к услугам тестирования. В эти группы входят следующие категории лиц:

**1. Не проходившие обследование на ВГВ-инфекцию подростки, у которых имелся контакт с ВГВ в перинатальном периоде или в раннем детском возрасте,** проживающие в высокоэндемичной по гепатиту В области и не охваченные вакцинацией против ВГВ. Такие подростки нуждаются в постановке диагноза и назначении лечения при наличии клинических показаний. При отрицательном результате тестирования их необходимо вакцинировать против ВГВ.

**2. Подростки, заразившиеся ВГВ или ВГС половым путем или в результате употребления инъекционных наркотиков** при наличии множества половых партнеров или сексуальных отношениях с МСМ. Для повышения доступа этих подростков к услугам тестирования на ВИЧ и гепатиты их необходимо охватить целенаправленными вмешательствами *(474)*.

### Соображения в отношении практической реализации

- **Предоставление услуг с учетом нужд и особенностей подростков.** Вовлечение подростков в тестирование на ВИЧ и вирусные гепатиты, будь то в рамках услуг медицинской помощи или на уровне сообщества, должно основываться на принципах доброжелательного отношения к подросткам с учетом их психологических и физических потребностей. Услуги должны быть удобны и доступны благодаря обеспечению гибких рабочих часов и возможности записи на прием немедленно или в тот же день. Выделенные часы приема и специальные мероприятия, организованные исключительно для подростков, могут помочь им преодолеть опасения в том, что родственники или соседи увидят, что они посещают службы оказания помощи при ВИЧ или вирусном гепатите.
- **Раскрытие инфекционного статуса.** Особая поддержка может потребоваться подросткам при решении вопроса о том, когда и кому они могут раскрыть свой диагноз *(474)*. По мере целесообразности и только при получении специального согласия от подростка медицинский персонал может вовлекать в поддержку взрослых: членов семьи, учителей, членов местного сообщества.
- **Уязвимые подростки.** Необходимо отдельно рассмотреть ситуацию с особо уязвимыми подростками, включая следующие категории: живущие на улицах; сироты; мальчики, вовлеченные в сексуальные связи

с мужчинами; подростки, возглавляющие семью; девушки, поддерживающих сексуальные отношения со взрослыми мужчинами или состоящие во множественных или параллельных сексуальных отношениях; подростки, подвергающиеся сексуальной эксплуатации (25). В некоторых условиях для улучшения охвата этой группы можно проводить специальные кампании, использовать социальные сети или другие онлайн-подходы, стремиться к общению с подростками на привычном для них языке.

- **Возраст дачи согласия на тестирование.** Минимальный возраст, когда подросток может давать самостоятельное согласие на проведение тестирования на ВИЧ, варьирует от страны к стране, что может препятствовать доступу подростков к услугам тестирования на ВИЧ и вирусный гепатит (474). В любом случае при предоставлении услуг тестирования следует учитывать законы и правила, регулирующие возраст согласия, и разрабатывать соответствующие процедуры на основе имеющейся законодательной базы, для того чтобы обеспечить доступ детей и подростков к тестированию. ВОЗ рекомендует, чтобы дети и подростки в максимально возможной степени участвовали в принятии решений о тестировании (474).

#### Дополнительная литература

HIV and adolescents: guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV [Руководство по тестированию на ВИЧ и консультированию подростков, живущих с ВИЧ]. Geneva: WHO; 2013 (474).

# 19. СТРАТЕГИЧЕСКОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ УСЛУГ И ПОДХОДОВ К ТЕСТИРОВАНИЮ НА ГЕПАТИТЫ

В этой главе описывается стратегическая основа, призванная помочь странам в отборе подходов к тестированию на гепатиты, изложены основные этапы оценки и оптимизации этого отбора. Данный процесс включает определение целевых ориентиров, анализ эффективности проводимых мероприятий в области тестирования и выявление пробелов с последующей корректировкой программы.

## Основные положения

- Существуют различные возможности для предоставления услуг тестирования на вирусные гепатиты как на базе медицинских учреждений, так и на уровне сообщества, на основании которых разработаны соответствующие подходы к проведению тестирования (см. главу 17). Странам необходимо рассмотреть целесообразность стратегического сочетания этих подходов к тестированию с тем, чтобы охватить различные группы населения, выявить на ранней стадии инфекции людей, которые не подозревают о том, что они инфицированы, и обеспечить своевременную привязку к услугам профилактики, помощи и лечения лиц с положительными или отрицательными результатами теста.
- Отбор и сочетание подходов к тестированию, а также применение эффективных приемов реализации программ должны основываться на оценке ситуации с учетом следующих аспектов: национальный контекст и эпидемиологическая ситуация (распространенность, пораженные группы населения и бремя невыявленных случаев); имеющаяся инфраструктура для оказания медицинской помощи и тестирования; текущий уровень использования услуг тестирования и охвата этими услугами (численность и соотношение по численности населения лиц, когда-либо проходивших

тестирование); стоимость программ и экономическая эффективность различных подходов к тестированию на национальном и субнациональном уровнях; имеющиеся финансовые и кадровые ресурсы, а также предпочтения лиц, подлежащих тестированию.

- Для определения приоритетов при выборе определенных территорий, групп населения, видов учреждений и типов услуг необходимо использовать имеющиеся эпидемиологические данные эпиднадзора, опросов и соответствующих программ.
- При осуществлении программ необходимо проводить мониторинг данных работы служб тестирования и в целом отдавать предпочтение тем подходам к тестированию, которые позволяют выявить максимальное число случаев гепатита в приоритетных группах населения.

## Основные этапы оценки и отбора подходов к тестированию на гепатиты

Во вставке 19.1 и на рисунке 19.1 представлены основные этапы оценки и оптимизации отбора подходов к тестированию на гепатиты, а именно: определение целевых ориентиров, анализ эффективности проводимых мероприятий в области тестирования и выявление пробелов с последующей корректировкой программы.

Окончательный отбор и комбинирование подходов к тестированию с максимальным полезным эффектом для общественного здравоохранения должны проводиться на основе ситуационной оценки. При проведении данной оценки необходимо учесть распространенность заболевания, неудовлетворенные потребности (расчетное число невыявленных случаев), приоритетные группы населения в данной стране и предполагаемую долю лиц с положительным результатом теста, неохваченные территории, в которых имеются лица с недиагностированной ВГВ- и (или) ВГС-инфекцией, имеющиеся финансовые и кадровые ресурсы и экономическую эффективность различных подходов. В целом сочетание различных подходов к тестированию на гепатиты, направленное на охват территорий и (или) групп населения с высокой распространенностью ВГВ- или ВГС-инфекции и обеспечивающее максимальный уровень привязки к последующим услугам, принесет наибольшую пользу и, по всей вероятности, будет наиболее эффективным с экономической точки зрения.

### Вставка 19.1. Основные этапы оценки и отбора подходов к тестированию на гепатиты

1. Проанализируйте эпидемиологическую ситуацию на национальном и субнациональном уровне [распространенность, пораженные группы населения и бремя невыявленных случаев].
2. Установите целевые ориентиры охвата услугами тестирования (и лечения).
3. Проанализируйте эффективность имеющихся услуг тестирования на гепатиты и определите пробелы.

Для этого необходимо выполнить следующие действия:

- **схематический обзор имеющихся услуг**, в частности их наличие, масштабы использования (в разбивке по полу, возрасту и группам населения), уровень охвата, источник финансирования и расположение всех действующих пунктов проведения тестирования;
  - **анализ данных о работе служб тестирования** для оценки текущей деятельности в области тестирования и масштабов охвата с использованием конкретных подходов на базе различных пунктов и мест проведения тестирования (например, количество и доля обследованных лиц в разбивке по группам населения, полу и возрасту, число и доля выявляемых случаев заболевания и уровень регистрации в системе оказания помощи);
  - **анализ и выявление пробелов в текущем охвате услугами тестирования на гепатиты** в зависимости от бремени заболевания, географического месторасположения и населения с акцентом на территории с наивысшей распространенностью или частотой новых случаев инфекции, которые не охвачены имеющимися службами;
  - **оценка препятствий для проведения тестирования на гепатиты**, таких как социальные, культурные, географические, психосоциальные и поведенческие факторы, стигма и дискриминация, гендерные и правовые аспекты (в том числе минимальный возраст дачи согласия), а также структурные факторы и характеристики системы здравоохранения, которые ограничивают доступ к услугам тестирования;
  - **оценка привязки услуг тестирования к действующим программам оказания помощи и лечения** после постановки диагноза;
  - **оценка потребности в кадровом обеспечении и материальных ресурсах;**
  - **оценка имеющихся финансовых и кадровых ресурсов.**
4. Оцените стоимость и экономическую эффективность различных подходов к тестированию на гепатиты.
  5. Проведите мониторинг, оценку и корректировку программ тестирования.

**РИСУНОК 19.1. Этапы исходной оценки, отбора и оценки эффективности подходов к тестированию на гепатит**



## **Этап 1. Проанализируйте эпидемиологическую ситуацию на национальном и субнациональном уровне**

Для того чтобы разработать успешные программы тестирования на гепатиты, странам необходимо проанализировать, в каких условиях и группах населения отмечается наиболее высокая распространенность и частота возникновения новых случаев инфицирования ВГС и ВГВ, оценить расчетную численность лиц, инфицированных вирусами гепатитов В и С, в рамках популяции и установить, в каких географических областях и у каких категорий лиц при разбивке по возрасту, полу и группе населения наблюдается максимальное бремя невыявленных случаев инфекции.

Хотя трудно определить точное число людей с хроническим гепатитом В или С или число новых случаев инфицирования на данной территории, оценочные данные могут быть получены путем анализа всех имеющихся эпидемиологических данных из различных источников, в частности данных эпиднадзора, опросов, обследований и соответствующих программ. Так как опросные исследования домохозяйств на уровне популяции редко охватывают или выявляют группы высокого риска и маргинализированные

уязвимые группы населения, для получения данных по этим группам могут потребоваться дополнительные исследования.

Краткий обзор эпидемиологической ситуации содержит нижеперечисленные показатели, информация по которым в обобщенном виде представлена в таблице 19.1.

- **Оценочные данные по распространенности HBsAg и антител к ВГС среди общего населения и в конкретных группах высокого риска**
  - **Оценочные данные по распространенности HBsAg и антител к ВГС среди общего населения** в разбивке по географической территории (если это уместно и имеются соответствующие данные) и возрастной группе (чтобы выявить среди общего населения возрастные категории наиболее высокого риска), а также величина этих показателей в группе беременных женщин, посещающих учреждения дородовой помощи, исходя из данных национальных опросных исследований домохозяйств на уровне популяции и данных эпиднадзора среди беременных;
  - **Для каждой группы высокого риска**, в которой выявлено повышение распространенности инфекции:
    - распространенность хронической инфекции;
    - расчетная доля инфицированных;
    - оценка общей численности данной группы.

После обобщения данных о распространенности инфекции среди общего населения и конкретных групп следует провести анализ ситуации, который позволит отобрать группы, подлежащие целевому тестированию. Хотя тестирование групп населения с более высоким уровнем распространенности гепатита дает лучший удельный результат, в целом такой подход приводит к выявлению меньшей доли лиц, живущих с инфекцией. Тестирование общего населения (или лиц определенного возраста или возрастных когорт) менее эффективно, но оно позволяет выявить более значительную долю лиц, живущих с инфекцией.

- **Уровень использования услуг тестирования на гепатиты** в разбивке по группам населения и подходам к тестированию, а также доля обследованных лиц, у которых выявлен положительный результат, в разбивке по группам населения, подходу к тестированию или типу учреждения.

- **Число и доля лиц, знающих о своем диагнозе в связи с ВГВ- или ВГС-инфекцией.** В зависимости от имеющихся данных, это может быть доля лиц, когда-либо проходивших тестирование на ВГС или ВГВ, или тех, кто был протестирован в течение последних 12 месяцев и получил результаты. Эти данные должны быть разбиты по полу, возрасту, географическим регионам, категориям населения, подходу к проведению тестирования и типу учреждения, где оно осуществляется.
- **Доля лиц с положительным результатом тестирования, которые были зарегистрированы в системах оказания помощи и лечения в связи с гепатитом.**

## **Этап 2. Установите целевые ориентиры охвата услугами тестирования (и лечения)**

**Для каждого типа оказываемых услуг тестирования** можно установить отдельные целевые ориентиры в плане числа людей, подлежащих тестированию и направлению в службы оказания помощи и лечения или же в службы профилактики в случае отсутствия инфицирования, но сохранения высокого риска заражения. Дополнительный целевой ориентир может охватывать долю людей, живущих с вирусным гепатитом, которым был поставлен диагноз. Консолидация целевых ориентиров всех типов услуг позволит определить общий целевой показатель числа людей, подлежащих тестированию и лечению.

**Согласование объемов тестирования с наращиванием масштабов лечения.** Поскольку главная цель выявления людей с хроническим гепатитом В или С заключается в том, чтобы дать им возможность получить пользу от лечения, важно, чтобы целевые ориентиры тестирования и лечения были напрямую связаны между собой. Планы по существенному расширению масштабов лечения невозможно реализовать без адекватного тестирования. Аналогичным образом значительное расширение масштабов тестирования, которое повысит спрос на лечение, принесет лишь ограниченную пользу без параллельного наращивания потенциала для предоставления терапии.

## **Этап 3. Проанализируйте эффективность имеющихся услуг тестирования на гепатиты и определите пробелы**

После проведения эпидемиологического анализа следует выполнить оценку текущего охвата тестированием на гепатиты и схематический обзор имеющихся услуг тестирования с целью определения, насколько полно они удовлетворяют потребности населения. Для этого можно выполнить

нижеперечисленные действия, а полученную информацию в обобщенном виде занести в таблицу 19.1.

- **Схематический обзор имеющихся услуг**, в частности месторасположение всех действующих пунктов и баз проведения тестирования, масштабы использования и уровень охвата (в разбивке по полу, возрасту и группам населения) и источник финансирования. Такой обзор охватывает тестирование на базе служб оказания помощи в связи с ТБ и ИППП, дородовой помощи, служб снижения вреда, амбулаторных и стационарных медицинских учреждений; тестирование в рамках выездных мероприятий (аутрич-программ) для охвата ключевых групп населения, тестирование на уровне сообщества и в передвижных пунктах, тестирование на рабочем месте или в учебных заведениях, а также тестирование на базе частных медицинских учреждений.

Поскольку во многих условиях ВИЧ-инфекция и вирусные гепатиты поражают одни и те же группы населения, необходимо провести тщательную оценку ситуации в отношении услуг тестирования на ВИЧ на предмет возможной интеграции тестирования на гепатиты в действующие модели предоставления услуг тестирования на ВИЧ.

- **Анализ данных о работе служб тестирования на гепатиты** для выяснения того, что достигается применением конкретных подходов в различных местах и пунктах тестирования в плане численности и доли обследованных лиц, частоты выявления новых случаев и регистрации в системах оказания помощи.

- **Анализ и выявление пробелов в текущем охвате услугами тестирования на гепатиты** в зависимости от бремени заболевания, географического месторасположения и населения с акцентом на территории с наивысшей распространенностью или частотой новых случаев инфекции, которые не охвачены имеющимися службами.

- **Оценка сильных и слабых сторон рассматриваемых услуг тестирования с учетом предпочтений относительно подходов к тестированию**, высказанных в ходе собеседований с основными информаторами из числа клиентов и медицинских работников.

- **Оценка препятствий для проведения тестирования на гепатиты**, таких как социальные, культурные, географические, психосоциальные и поведенческие факторы, стигма и дискриминация, гендерные и правовые аспекты (в том числе установленный минимальный возраст дачи согласия), а также структурные факторы и характеристики системы здравоохранения, которые ограничивают доступ к услугам тестирования.

- **Оценка привязки услуг тестирования к действующим программам оказания помощи** и лечения, в частности, после постановки диагноза гепатита.
- **Оценка эффективности работы лабораторного пункта тестирования**, включая качество тестирования.
- **Оценка потребности в кадровом обеспечении и материальных ресурсах**, их наличия и проводимой политики с целью выявления барьеров и возможностей расширения или смещения основного направления программ (например, по наличию наборов для быстрых диагностических тестов или обученных работников без специального образования, а также стратегий в отношении разделения труда), а также анализ требований к обучению, подготовке и сертификации работников, проводящих тестирование. После первоначальной оценки следует провести инвентарный учет необходимых и имеющихся ресурсов для проведения тестирования. К ним относятся: i) оборудование (например, диагностические устройства) и расходные материалы (например, тест-наборы); ii) финансовые ресурсы и iii) кадровые ресурсы.
- **Оценка имеющихся финансовых ресурсов для проведения тестирования на гепатиты**, в том числе инвестиций со стороны государства и финансовых партнеров.

## **Этап 4. Оцените стоимость и экономическую эффективность различных подходов к тестированию на гепатиты**

- **Оценка затрат.** Сравнение затрат, связанных с определенным подходом к тестированию на гепатиты в разных странах, может оказаться сложной задачей. Затраты на оказание аналогичных услуг часто значительно различаются как между странами, так и между выбранными подходами к тестированию внутри страны. Наблюдаемое различие может быть связано с общим различием в стоимости между странами и с тем, какие специальные услуги предусмотрены (например, только выдача направления в соответствующее учреждение клиентам с положительным тестом в сравнении с активным обеспечением привязки к услугам помощи и лечения), какие работники задействованы (например, медсестры в сравнении с ответственными работниками здравоохранения) и насколько просто охватить различные группы населения. Прямое сравнение стоимости различных подходов к тестированию легче интерпретировать при использовании одинаковых стоимостных параметров. Общий подход к оценке затрат заключается в определении расходов по следующим широким категориям:

персонал (например, заработная плата и другие выплаты); текущие расходы (например, тест-наборы и сопутствующие товары, печатные материалы, канцтовары) и капитальные затраты, часто амортизируемые, величина которых ежегодно снижается на 3% (например, офисные помещения, транспортные средства, оборудование). Эти затраты могут быть добавлены для исчисления общей прогнозируемой стоимости программы в год.

- **Оценка экономической эффективности.** При анализе экономической эффективности сравниваются понесенные затраты и полезный эффект различных вариантов вмешательств для определения тех из них, которые обеспечивают хорошее соотношение цены и качества и способствуют оптимизации распределения ресурсов общественного здравоохранения. Медико-санитарные показатели, которые можно использовать в анализе экономической эффективности услуг тестирования на гепатиты: общее число людей, прошедших тестирование; число выявленных случаев гепатита В или С; число предотвращенных инфекций (в результате привязки к услугам вакцинации и профилактики ПИМП); количество потерянных лет «здоровой жизни» (индекс DALY) или сохраненных лет жизни с поправкой на качество (индекс QALY), которые определяются не только своевременной диагностикой, но и привязкой к службам предоставления лечения.

Проведение тестирования способствует улучшению показателей здоровья, но пользу для здоровья приносит не сама процедура тестирования, а проводимые в дальнейшем вмешательства по лечению и профилактике, которые осуществляются при условии эффективной привязки услуг тестирования к услугам лечения. Стоимость программы, и, следовательно, ее относительная экономическая эффективность в значительной степени зависят от характеристик самой программы. Например, программа, предназначенная для охвата ЛУИН путем организации передвижных пунктов тестирования в различных местах, может значительно отличаться по стоимости от программы тестирования, проводимого в конкретном месте, такой как программа лечения наркозависимости. Однако для охвата этой ключевой группы населения могут быть необходимы оба описанных подхода. Для оценки того, какой из подходов к тестированию обеспечивает наиболее эффективное использование ресурсов, требуется глубокое и полное представление об этих подходах, в том числе о том, как и кому будут предоставляться услуги тестирования. Наконец, различные подходы могут быть экономически эффективны при работе с различными группами населения.

## Этап 5. Проводите мониторинг, оценку и корректировку деятельности программ тестирования на гепатиты

Для обеспечения охвата целевых групп программами тестирования на гепатиты и для выявления ранее недиагностированных случаев заболевания требуется постоянный мониторинг и оценка. Для обеспечения долгосрочного успеха необходимо регулярно оценивать и измерять влияние различных подходов к тестированию на уровень использования услуг и долю обследованных лиц с положительными результатами тестирования, а также на величину затрат и изменения в распространенности гепатита В или С в различных группах населения и с учетом вышеперечисленных показателей вносить необходимые коррективы в программы. Кроме того, следует выполнить следующие действия:

- Пересмотреть национальные целевые ориентиры и подходы к тестированию на гепатит, так чтобы лучшим образом охватить лиц, у которых инфекция еще не выявлена, принимая во внимание задачи привязки и регистрации в системах лечения.
- Разработать и согласовать на национальном уровне план расширения и переориентации услуг тестирования на гепатиты в соответствии с планом лечения.
- Оценить внедренные программы с использованием механизмов рутинного мониторинга, специальных оценок конкретных программ, методов эпиднадзора и данных опросов населения.
- Кроме того, необходимо разработать самостоятельную систему мониторинга и оценки работы служб тестирования. В 2016 г. под эгидой ВОЗ был опубликован документ с описанием схемы мониторинга и оценки в рамках глобальной стратегии сектора здравоохранения по гепатитам В и С (Monitoring and evaluation for viral hepatitis B and C: recommended indicators and framework [Мониторинг и оценка действий при гепатите В и С: рекомендуемые показатели и рамочная основа]. Geneva: WHO, 2016), в котором приводятся десять основных индикаторов [22], а также содержатся данные по доле лиц, живущих с ВГВ- или ВГС-инфекцией, которым был поставлен диагноз.

**ТАБЛИЦА 19.1.** Упрощенный шаблон отчета о результатах исходной оценки услуг тестирования

Примеры групп населения	Распространенность инфекции в группе	Доля группы среди общего населения	Оценочная численность группы	Оценочная доля инфицированного населения, входящая в состав группы	Число ежегодно проводимых тестов	Доля населения, знающая о своем статусе	Пункты тестирования в медицинских учреждениях или в сообществе		
							Тип пункта	Сильные стороны	Слабые стороны
Общее население	XX%	100%	XXXXXX	100%	XXXX	XX%	Первичная медико-санитарная помощь		
Беременные	XX%	XX%	XXXXXX	XX%	XXXX	XX%	Стационар		
ЛУИН	XX%	XX%	XXXXXX	XX%	XXXX	XX%	Учреждения дородовой помощи		
МСМ	XX%	XX%	XXXXXX	XX%	XXXX	XX%	Службы ОЗТ		
Пациенты на гемодиализе	XX%	XX%	XXXXXX	XX%	XXXX	XX%	Аутрич		
							Диализные центры		

# БИБЛИОГРАФИЯ

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–71.
2. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015;386(10003):1546–55.
3. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S45–S57.
4. Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, Asselah T. HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-free combinations. *Liver Int*. 2014;34 Suppl 1:69–78.
5. Руководство по скринингу, оказанию помощи и лечению при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С. Обновленная версия, апрель 2016 г. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2016 (<http://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/hepatitis/publications/2016/guidelines-for-the-screening,-care-and-treatment-of-persons-with-chronic-hepatitis-c-infection-updated-version,-april-2016>, по состоянию на 10 июня 2017 г.).
6. Руководство по хроническому гепатиту В: профилактика, помощь и лечение. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2015 (<http://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/hepatitis/publications/2016/guidelines-for-the-prevention,-care-and-treatment-of-persons-with-chronic-hepatitis-b-infection-2015>, по состоянию на 10 июня 2017 г.).
7. Mathurin P. HCV burden in Europe and the possible impact of current treatment. *Dig Liver Dis*. 2013;45(Suppl 5):S314–S317.
8. Mitchell AE, Colvin HM, Palmer Beasley R. Institute of Medicine recommendations for the prevention and control of hepatitis B and C. *Hepatology*. 2010;51(3):729–33.
9. Papatheodoridis G, Sypsa V, Kantzanou M, Nikolakopoulos I, Hatzakis A. Estimating the treatment cascade of chronic hepatitis B and C in Greece using a telephone survey. *J Viral Hepat*. 2015;22(4):409–15.
10. Hatzakis A, Wait S, Bruix J, Buti M, Carballo M, Cavaleri M et al. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference. *J Viral Hepat*. 2011;18 (Suppl 1):1–16.
11. Сводное руководство по услугам тестирования на ВИЧ. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2016 (<http://www.euro.who.int/ru/publications/abstracts/consolidated-guidelines-on-hiv-testing-services-2015>, по состоянию на 10 июня 2017 г.).
12. Technical considerations and case definitions to improve surveillance for viral hepatitis. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://www.who.int/hepatitis/publications/hep-surveillance-guide-pub/en/>, accessed 6 February 2017).
13. Резолюция WHA63.18. Вирусный гепатит. Шестьдесят третья сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2010 ([http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA63-REC1/A63\\_REC1-ru.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63-REC1/A63_REC1-ru.pdf), по состоянию на 10 июня 2017 г.).
14. Резолюция WHA67.6. Вирусный гепатит. Шестьдесят седьмая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2014 ([http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA67-REC1/A67\\_2014\\_REC1-ru.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67-REC1/A67_2014_REC1-ru.pdf), по состоянию на 10 июня 2017 г.).
15. 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 6 February 2017).
16. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту, 2016–2021 гг. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2016 (<http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/ru/>, по состоянию на 10 июня 2017 г.).
17. Гепатит А. Информационный бюллетень. Женева: Всемирная организация здравоохранения; июль 2016 г. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/ru/>, по состоянию на 10 июня 2017 г.).
18. Waterborne outbreaks of hepatitis E: recognition, investigation and control. Geneva: World Health Organization; 2014 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/129448/1/9789241507608\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/129448/1/9789241507608_eng.pdf?ua=1&ua=1), accessed 6 February 2017).
19. Гепатит D. Информационный бюллетень. Женева: Всемирная организация здравоохранения; июль 2016 г. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/hepatitis-d/ru/>, по состоянию на 10 июня 2017 г.).
20. Скрининг донорской крови на гемотрансмиссивные инфекции. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2010 ([http://www.who.int/bloodsafety/publications/bts\\_screendondbloodtrans/ru/](http://www.who.int/bloodsafety/publications/bts_screendondbloodtrans/ru/), по состоянию на 10 июня 2017 г.).

21. HIV self-testing and partner notification. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/251655/1/9789241549868-eng.pdf?ua=1>, accessed 19 January 2017).
22. 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 6 February 2017).
23. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Рекомендации с позиций общественного здравоохранения. Второе издание. Копенгаген; Европейское региональное бюро ВОЗ; 2016 (<http://www.euro.who.int/ru/publications/abstracts/consolidated-guidelines-on-the-use-of-antiretroviral-drugs-for-treating-and-preventing-hiv-infection.-recommendations-for-a-public-health-approach-second-edition-2016>, по состоянию на 10 июня 2017 г.).
24. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;84:405–20.
25. Сводное руководство по ВИЧ-инфекции в ключевых группах населения: профилактика, диагностика, лечение и уход. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/ru/>, по состоянию на 10 июня 2017 г.).
26. Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections among men who have sex with men and transgender people. Geneva: World Health Organization; 2011 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44619/1/9789241501750\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44619/1/9789241501750_eng.pdf), accessed 6 February 2017).
27. Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections for sex workers in low- and middle-income countries: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2012 ([https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/9789241504744\\_eng.pdf](https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/9789241504744_eng.pdf), accessed 6 February 2017).
28. Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. Geneva: World Health Organization; 2012 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75357/1/9789241504041\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75357/1/9789241504041_eng.pdf?ua=1), accessed 18 December 2016).
29. WHO guidelines on hand hygiene in health care. Geneva: World Health Organization; 2009 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906_eng.pdf), accessed 6 February 2017).
30. Universal access to safe blood transfusion. Geneva: World Health Organization; 2008 (<http://www.who.int/bloodsafety/publications/UniversalAccessToSafeBT.pdf?ua=1>, accessed 6 February 2017).
31. WHO guideline on the use of safety-engineered syringes for intramuscular, intradermal and subcutaneous injections in health care settings. Geneva: World Health Organization; 2016.
32. Всеобщая декларация прав человека. Париж: Организация Объединенных Наций; 1948 (<http://www.un.org/ru/universal-declaration-human-rights/index.html>, по состоянию на 10 июня 2017 г.).
33. WHO handbook for guideline development, second edition. Geneva: World Health Organization; 2014 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/145714/1/9789241548960\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/145714/1/9789241548960_eng.pdf), accessed 6 February 2017).
34. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J et al. GRADE guidelines: 1. Introduction – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383–94.
35. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401–6.
36. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):395–400.
37. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):719–25.
38. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ.* 2008;336(7653):1106–10.
39. Gopalakrishna G, Mustafa RA, Davenport C, Scholten RJ, Hyde C, Brozek J et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(7):760–8.
40. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011;155(8):529–36.
41. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coeillo P et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence – study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):407–15.
42. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence – publication bias. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1277–82.
43. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coeillo P, Rind D et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence – imprecision. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1283–93.
44. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence – inconsistency. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1294–302.
45. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence – indirectness. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1303–10.

46. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011;378(9791):571–83.
47. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45(2):507–39.
48. Scheinmann R, Hagan H, Lelutiu-Weinberger C, Stern R, Des Jarlais DC, Flom PL et al. Non-injection drug use and hepatitis C virus: a systematic review. *Drug Alcohol Depen*. 2007;89(1):1–12.
49. El Maerrawi I, Carvalho HB. Prevalence and risk factors associated with HIV infection, hepatitis and syphilis in a state prison of Sao Paulo. *Int J STD AIDS*. 2015;26(2):120–7.
50. Evidence for action technical papers: effectiveness of interventions to address HIV in prisons. Geneva: World Health Organization; 2007 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43806/1/9789241596190\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43806/1/9789241596190_eng.pdf), accessed 6 February 2017).
51. Larney S, Kopinski H, Beckwith CG, Zaller ND, Jarlais DD, Hagan H et al. Incidence and prevalence of hepatitis C in prisons and other closed settings: results of a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2013;58(4):1215–24.
52. Padovese V, Egidi AM, Melillo TF, Farrugia B, Carabot P, Didero D et al. Prevalence of latent tuberculosis, syphilis, hepatitis B and C among asylum seekers in Malta. *J Public Health (Oxf)*. 2014;36(1):22–7.
53. Policy statement on HIV testing and counselling for refugees and other persons of concern to UNHCR. Geneva: United Nations High Commissioner for Refugees; 2014 (<http://www.unhcr.org/53a816729.pdf>, accessed 6 February 2017).
54. Hahne SJ, Veldhuijzen IK, Wiessing L, Lim TA, Salminen M, Laar M. Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening. *BMC Infect Dis*. 2013;13:181.
55. Bloodborne viral and sexually transmissible infections in Aboriginal and Torres Strait Islander people: annual surveillance report 2015. Sydney, Australia: The Kirby Institute for infection and immunity in society 2015 ([https://kirby.unsw.edu.au/sites/default/files/hiv/resources/atsip2015\\_v3.pdf](https://kirby.unsw.edu.au/sites/default/files/hiv/resources/atsip2015_v3.pdf), accessed 8 February 2017).
56. Реализация комплексных программ по профилактике ВИЧ/ИППП среди секс-работников: практические подходы на основе совместных мероприятий. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2015 ([http://www.who.int/hiv/pub/sti/sex\\_worker\\_implementation/ru/](http://www.who.int/hiv/pub/sti/sex_worker_implementation/ru/), по состоянию на 10 июня 2017 г.).
57. Трансгендеры и ВИЧ-инфекция. Аналитическая справка. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2015. (<http://www.who.int/hiv/pub/transgender/transgender-hiv-policy/ru/>, по состоянию на 10 июня 2017 г.).
58. Diamond C, Thiede H, Perdue T, Secura GM, Valleroy L, Mackellar D et al. Viral hepatitis among young men who have sex with men: prevalence of infection, risk behaviors, and vaccination. *Sex Transm Dis*. 2003;30(5):425–32.
59. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology*. 2010;52(4):1497–505.
60. Yaphe S, Bozinoff N, Kyle R, Shivkumar S, Pai NP, Klein M. Incidence of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men with and without HIV infection: a systematic review. *Sex Transm Infect*. 2012;88(7):558–64.
61. Bradshaw D, Matthews G, Danta M. Sexually transmitted hepatitis C infection: the new epidemic in MSM? *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26(1):66–72.
62. Rauch A, Rickenbach M, Weber R, Hirschel B, Tarr PE, Bucher HC et al. Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: The Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2005;41(3):395–402.
63. van de Laar T, Pybus O, Bruisten S, Brown D, Nelson M, Bhagani S et al. Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1609–17.
64. Fierer DS, Uriel AJ, Carriero DC, Klepper A, Dieterich DT, Mullen MP et al. Liver fibrosis during an outbreak of acute hepatitis c virus infection in HIV-infected men: a prospective cohort study. *J Infect Dis*. 2008;198(5):683–6.
65. Danta M, Brown D, Bhagani S, Pybus OG, Sabin CA, Nelson M et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS*. 2007;21(8):983–91.
66. Deuffic-Burban S, Delarocque-Astagneau E, Abiteboul D, Bouvet E, Yazdanpanah Y. Blood-borne viruses in health care workers: prevention and management. *J Clin Virol*. 2011;52(1):4–10.
67. Lee R. Occupational transmission of bloodborne diseases to healthcare workers in developing countries: meeting the challenges. *J Hosp Infect*. 2009;72(4):285–91.
68. Beltrami EM, Williams IT, Shapiro CN, Chamberland ME. Risk and management of blood-borne infections in health care workers. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(3):385–407.
69. Глобальная база данных по безопасности крови. На сайте: Безопасность переливания крови. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2017 ([http://www.who.int/bloodsafety/global\\_database/ru/](http://www.who.int/bloodsafety/global_database/ru/), по состоянию на 10 июня 2017 г.).

70. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Inf Dis.* 2005;5(9):558–67.
71. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet.* 2000;355(9207):887–91.
72. Singh S, Dwivedi SN, Sood R, Wali JP. Hepatitis B, C and human immunodeficiency virus infections in multiply-injected kala-azar patients in Delhi. *Scand J Infect Dis.* 2000;32(1):3–6.
73. Marx MA, Murugavel KG, Sivaram S, Balakrishnan P, Steinhoff M, Anand S et al. The association of health-care use and hepatitis C virus infection in a random sample of urban slum community residents in southern India. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;68(2):258–62.
74. Wang CS, Chang TT, Chou P. Differences in risk factors for being either a hepatitis B carrier or anti-hepatitis C+ in a hepatoma-hyperendemic area in rural Taiwan. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(9):733–8.
75. Ho MS, Hsu CP, Yuh Y, King CC, Tsai JF. High rate of hepatitis C virus infection in an isolated community: persistent hyperendemicity or period-related phenomena? *J Med Virol.* 1997;52(4):370–6.
76. Lin CC, Hwang SJ, Chiou ST, Kuan CL, Chen LW, Lee TC et al. The prevalence and risk factors analysis of serum antibody to hepatitis C virus in the elders in northeast Taiwan. *J Chin Med Assoc.* 2003;66(2):103–8.
77. Saxena R, Thakur V, Sood B, Guptan RC, Gururaja S, Sarin SK. Transfusion-associated hepatitis in a tertiary referral hospital in India. A prospective study. *Vox Sang.* 1999;77(1):6–10.
78. Candotti D, Sarkodie F, Allain JP. Residual risk of transfusion in Ghana. *Br J Haematol.* 2001;113(1):37–9.
79. Ministry of Health and Population [Egypt], El-Zanaty and Associates [Egypt], ICF International. *Egypt Demographic and Health Survey 2014.* Cairo, Egypt and Rockville, Maryland, USA: Ministry of Health and Population and ICF International; 2015.
80. Omar N, Salama K, Adolf S, El-Saeed GS, Abdel Ghaffar N, Ezzat N. Major risk of blood transfusion in hemolytic anemia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011;22(4):280–4.
81. Ghosh K, Joshi SH, Shetty S, Pawar A, Chipkar S, Pujari V et al. Transfusion transmitted diseases in haemophilics from western India. *Indian J Med Res.* 2000;112:61–4.
82. Arababadi MK, Nasiri Ahmadabadi B, Yousefi Daredor H, Kennedy D. Epidemiology of occult hepatitis B infection among thalassemic, hemophilia, and hemodialysis patients. *Hepat Mon.* 2012;12(5):315–9.
83. Nishioka Sde A, Gyorkos TW, Joseph L, Collet JP, Maclean JD. Tattooing and risk for transfusion-transmitted diseases: the role of the type, number and design of the tattoos, and the conditions in which they were performed. *Epidemiol Infect.* 2002;128(1):63–71.
84. Jafari S, Copes R, Baharlou S, Etmiman 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.
85. Karmochkine M, Carrat F, Dos Santos O, Cacoub P, Raguin G. A case control study of risk factors for hepatitis C infection in patients with unexplained routes of infection. *J Viral Hepat.* 2006;13(11):775–82.
86. Ezechi OC, Kalejaiye OO, Gab-Okafor CV, Oladele DA, Oke BO, Musa ZA et al. Sero-prevalence and factors associated with hepatitis B and C co-infection in pregnant Nigerian women living with HIV infection. *Pan Afr Med J.* 2014;17:197.
87. Easterbrook PJ, Platt L, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C et al. Global systematic review and meta-analysis of the seroprevalence of HBV and HCV infection in HIV-infected persons. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 19–22 July 2015. [Abstract No TU PEB254].
88. 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.
89. Karuru JW, Lule GN, Joshi M, Anzala O. Prevalence of HCV and HCV/HIV co-infection among inpatients at the Kenyatta National Hospital. *East Afr Med J.* 2005;82(4):170–2.
90. Quaranta JF, Delaney SR, Alleman S, Cassuto JP, Dellamonica P, Allain JP. Prevalence of antibody to hepatitis C virus (HCV) in HIV-1-infected patients (Nice SEROCO cohort). *J Med Virol.* 1994;42(1):29–32.
91. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajcic N. Hepatitis C virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis.* 2002;34(6):831–7.
92. D'Oliveira A, Jr., Voirin N, Allard R, Peyramond D, Chidiac C, Touraine JL et al. Prevalence and sexual risk of hepatitis C virus infection when human immunodeficiency virus was acquired through sexual intercourse among patients of the Lyon University Hospitals, France, 1992–2002. *J Viral Hepat.* 2005;12(3):330–2.
93. Taylor LE, Swan T, Mayer KH. HIV coinfection with hepatitis C virus: evolving epidemiology and treatment paradigms. *Clin Infect Dis.* 2012;55 (Suppl 1):S33–S42.
94. Shimakawa Y, Toure-Kane C, Mendy M, Thursz M, Lemoine M. Mother-to-child transmission of hepatitis B in sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(1):19–20.

95. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis.* 2004;24 (Suppl 1):17–21.
96. Thomas DL, Villano SA, Riestler KA, Hershow R, Mofenson LM, Landesman SH et al. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. *Women and Infants Transmission Study.* *J Infect Dis.* 1998;177(6):1480–8.
97. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014;59(6):765–73.
98. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis.* 2005;192(11):1880–9.
99. Floreani A. Hepatitis C and pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2013;19(40):6714–20.
100. Camarero C, Martos I, Delgado R, Suarez L, Escobar H, Mateos M. Horizontal transmission of hepatitis C virus in households of infected children. *J Pediatr.* 1993;123(1):98–9.
101. Thursz M, Fontanet A. HCV transmission in industrialized countries and resource-constrained areas. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(1):28–35.
102. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology.* 2013;57(3):881–9.
103. Gupta S, Gupta R, Joshi YK, Singh S. Role of horizontal transmission in hepatitis B virus spread among household contacts in north India. *Intervirology.* 2008;51(1):7–13.
104. Vandelli C, Renzo F, Romano L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(5):855–9.
105. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006;45(4):529–38.
106. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol.* 2005;34(6):1329–39.
107. Yi P, Chen R, Huang Y, Zhou RR, Fan XG. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: propositions and challenges. *J Clin Virol.* 2016;77:32–9.
108. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int.* 2016;10(1):1–98.
109. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat.* 2004;11(2):97–107.
110. Yonghao G, Jin X, Jun L, Pumei D, Ying Y, Xiuhong F et al. An epidemiological serosurvey of hepatitis B virus shows evidence of declining prevalence due to hepatitis B vaccination in central China. *Int J Infect Dis.* 2015;40:75–80.
111. Wasley A, Kruszon-Moran D, Kuhnert W, Simard EP, Finelli L, McQuillan G et al. The prevalence of hepatitis B virus infection in the United States in the era of vaccination. *J Infect Dis.* 2010;202(2):192–201.
112. Head-to-head comparison of two years efficacy of entecavir and tenofovir in patients with treatment naive chronic hepatitis B – the real life data. *Hepatogastroenterology.* 2015;62(140):982–6.
113. Hadziyannis SJ. Update on hepatitis B virus infection: focus on treatment. *J Clin Transl Hepatol.* 2014;2(4):285–91.
114. Rao VB, Johari N, du Cros P, Messina J, Ford N, Cooke GS. Hepatitis C seroprevalence and HIV co-infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(7):819–24.
115. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2095–128.
116. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat.* 2014;21:34–59.
117. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, Quan S, Hatzakis A, Goedert JJ. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med.* 1991;115(10):764–8.
118. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 2001;32(3):492–7.
119. Ministry of Health and Population (Egypt), El-Zanaty and Associates (Egypt), ICF International. *Egypt health issues survey 2015.* Cairo, Egypt and Rockville, Maryland, USA: Ministry of Health and Population and ICF International; 2015.
120. Global database on blood safety. Summary report 2011. Geneva: World Health Organization; 2011 ([http://www.who.int/bloodsafety/global\\_database/GDBS\\_Summary\\_Report\\_2011.pdf?ua=1](http://www.who.int/bloodsafety/global_database/GDBS_Summary_Report_2011.pdf?ua=1), accessed 6 February 2017).

121. Marinovich B, Castilla J, del Romero J, Garcia S, Hernando V, Raposo M et al. Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples. *Sex Transm Infect.* 2003;79(2):160–2.
122. Tseng YT, Sun HY, Chang SY, Wu CH, Liu WC, Wu PY et al. Seroprevalence of hepatitis virus infection in men who have sex with men aged 18–40 years in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2012;111(8):431–8.
123. Price H, Gilson R, Mercey D, Copas A, Parry J, Nardone A et al. Hepatitis C in men who have sex with men in London – a community survey. *HIV Med.* 2013;14(9):578–80.
124. Metwally A, Mohsen A, Saleh R, Fouad W, Ibrahim N, Rabaah T et al. Prioritizing high-risk practices and exploring new emerging ones associated with hepatitis C virus infection in Egypt. *Iranian J Publ Health.* 2014;43(10):1385–94.
125. Rein DB, Smith BD, Wittenborn JS, Lesesne SB, Wagner LD, Roblin DW et al. The cost-effectiveness of birth-cohort screening for hepatitis C antibody in US primary care settings. *Ann Intern Med.* 2012;156(4):263–70.
126. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology.* 2013;57(4):1333–42.
127. Alonso M, Gutzman A, Mazin R, Pinzon CE, Reveiz L, Ghidinelli M. Hepatitis C in key populations in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health.* 2015;60(7):789–98.
128. Chen Y, Shen Z, Morano JP, Khoshnood K, Wu Z, Lan G et al. Bridging the epidemic: a comprehensive analysis of prevalence and correlates of HIV, hepatitis C, and syphilis, and infection among female sex workers in Guangxi Province, China. *PLoS One.* 2015;10(2):e0115311.
129. Hagan H, Jordan AE, Neurer J, Cleland CM. Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men. *AIDS.* 2015;29(17):2335–45.
130. Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J et al. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2014;59(1):109–20.
131. Tong MJ, Elfarra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis-C. *N Engl J Med.* 1995;332(22):1463–6.
132. Tremolada F, Casarin C, Alberti A, Drago C, Tagger A, Ribero ML et al. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol.* 1992;16(3):273–81.
133. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008;48(2):418–31.
134. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2007;132(7):2557–76.
135. Busch MP. Insights into the epidemiology, natural history and pathogenesis of hepatitis C virus infection from studies of infected donors and blood product recipients. *Transfus Clin Biol.* 2001;8(3):200–6.
136. Abdelrahim SS, Khiry RM, Esmail MA, Ragab M, Abdel-Hamid M, Abdelwahab SF. Occult hepatitis C virus infection among Egyptian hemodialysis patients. *J Med Virol.* 2016;88(8):1388–93.
137. El-Shishtawy S, Sherif N, Abdallah E, Kamel L, Shemis M, Saleem AA et al. Occult hepatitis C virus infection in hemodialysis patients; single center study. *Electron Physician.* 2015;7(8):1619–25.
138. Rezaee-Zavareh MS, Hadi R, Karimi-Sari H, Hossein Khosravi M, Ajudani R, Dolatimehr F et al. Occult HCV infection: the current state of knowledge. *Iran Red Crescent Med J.* 2015;17(11):e34181.
139. Blood donor selection: guidelines on assessing donor suitability for blood donation. Geneva: World Health Organization; 2012 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23700651>, accessed 6 February 2017).
140. Техническое руководство ВОЗ, УНП ООН и ЮНЭЙДС для стран по разработке целей в рамках концепции обеспечения всеобщего доступа к профилактике, лечению и уходу в связи с ВИЧ-инфекцией среди потребителей инъекционных наркотиков. Обновление 2012 года. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 ([http://www.who.int/hiv/pub/idu/targets\\_universal\\_access/ru/](http://www.who.int/hiv/pub/idu/targets_universal_access/ru/), по состоянию на 10 июня 2017 г.).
141. Allain JP, Opare-Sem O, Sarkodie F, Rahman R, Owusu-Ofori S. Deferred donor care in a regional hospital blood center in Ghana. *Transfusion.* 2009;49(4):669–75.
142. Pollack H, Wang S, Wyatt L, Peng CH, Wan K, Trinh-Shevrin C et al. A comprehensive screening and treatment model for reducing disparities in hepatitis B. *Health Aff (Millwood).* 2011;30(10):1974–83.
143. Eckman MH, Kaiser TE, Sherman KE. The cost-effectiveness of screening for chronic hepatitis B infection in the United States. *Clin Infect Dis.* 2011;52(11):1294–306.
144. Nayagam S, Conteh L, Sicuri E, Shimakawa Y, Suso P, Tamba S et al. Cost-effectiveness of community-based screening and treatment for chronic hepatitis B in The Gambia: an economic modelling analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4(8):e568–78.
145. Wong WW, Woo G, Jenny Heathcote E, Krahn M. Cost effectiveness of screening immigrants for hepatitis B. *Liver Int.* 2011;31(8):1179–90.
146. Rossi C, Schwartzman K, Oxlade O, Klein MB, Greenaway C. Hepatitis B screening and vaccination strategies for newly arrived adult Canadian immigrants and refugees: a cost-effectiveness analysis. *PLoS One.* 2013;8(10):e78548.

147. Hutton DW, Tan D, So SK, Brandeau ML. Cost-effectiveness of screening and vaccinating Asian and Pacific Islander adults for hepatitis B. *Ann Intern Med.* 2007;147(7):460–9.
148. Veldhuijzen IK, Toy M, Hahne SJ, De Wit GA, Schalm SW, de Man RA et al. Screening and early treatment of migrants for chronic hepatitis B virus infection is cost-effective. *Gastroenterology.* 2010;138(2):522–30.
149. Rein DB, Lesesne SB, Smith BD, Weinbaum CM. Models of community-based hepatitis B surface antigen screening programs in the US and their estimated outcomes and costs. *Public Health Rep.* 2011;126(4):560–7.
150. Jazwa A, Coleman MS, Gazmararian J, Wingate LT, Maskery B, Mitchell T et al. Cost-benefit comparison of two proposed overseas programs for reducing chronic Hepatitis B infection among refugees: is screening essential? *Vaccine.* 2015;33(11):1393–9.
151. Ruggeri M, Cicchetti A, Gasbarrini A. The cost-effectiveness of alternative strategies against HBV in Italy. *Health Policy.* 2011;102(1):72–80.
152. Lemoine M, Shimakawa Y, Nije R, Taal M, Ndow G, Chemin I et al., on behalf of the PROLIFICA investigators. Acceptability and feasibility of a screen-and-treat programme for hepatitis B virus infection in The Gambia: the Prevention of Liver Fibrosis and Cancer in Africa (PROLIFICA) study. *Lancet Glob Health.* 2016;4(8):e559–e567.
153. Easterbrook P, Johnson C, Figueroa C, Baggaley R. HIV and hepatitis testing: global progress, challenges and future directions. *AIDS Rev.* 2016;18:3–14.
154. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine.* 2012;30(12):2212–9.
155. Qvist T, Cowan SA, Graugaard C, Helleberg M. High linkage to care in a community-based rapid HIV testing and counseling project among men who have sex with men in Copenhagen. *Sex Transm Dis.* 2014;41(3):209–14.
156. Hensen B, Baggaley R, Wong VJ, Grabbe KL, Shaffer N, Lo YR et al. Universal voluntary HIV testing in antenatal care settings: a review of the contribution of provider-initiated testing & counselling. *Trop Med Int Health.* 2012;17(1):59–70.
157. Thio CL, Guo N, Xie C, Nelson KE, Ehrhardt S. Global elimination of mother-to-child transmission of hepatitis B: revisiting the current strategy. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(8):981–5.
158. Geue C, Wu O, Xin Y, Heggie R, Hutchinson S, Martin NK et al. Cost-effectiveness of HBV and HCV screening strategies – a systematic review of existing modelling techniques. *PLoS One.* 2015;10(12):e0145022.
159. Castelnuovo E, Thompson-Coon J, Pitt M, Cramp M, Siebert U, Price A et al. The cost-effectiveness of testing for hepatitis C in former injecting drug users. *Health Technol Assess.* 2006;10(32):iii–iv, ix–xii, 1–93.
160. Loubiere S, Rotily M, Moatti JP. Prevention could be less cost-effective than cure: the case of hepatitis C screening policies in France. *Int J Technol Assess Health Care.* 2003;19(4):632–45.
161. Loubiere S, Rotily M, Moatti JP. [Medico-economic assessment of the therapeutic management of patients with hepatitis C]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2000;24(11):1047–51.
162. Nakamura J, Terajima K, Aoyagi Y, Akazawa K. Cost-effectiveness of the national screening program for hepatitis C virus in the general population and the high-risk groups. *Tohoku J Exp Med.* 2008;215(1):33–42.
163. Singer ME, Younossi ZM. Cost effectiveness of screening for hepatitis C virus in asymptomatic, average-risk adults. *Am J Med.* 2001;111(8):614–21.
164. Stein K, Dalziel K, Walker A, Jenkins B, Round A, Royle P. Screening for hepatitis C in genito-urinary medicine clinics: a cost utility analysis. *J Hepatol.* 2003;39(5):814–25.
165. Coffin PO, Scott JD, Golden MR, Sullivan SD. Cost-effectiveness and population outcomes of general population screening for hepatitis C. *Clin Infect Dis.* 2012;54(9):1259–71.
166. McGarry LJ, Pawar VS, Panchmatia HR, Rubin JL, Davis GL, Younossi ZM et al. Economic model of a birth cohort screening program for hepatitis C virus. *Hepatology.* 2012;55(5):1344–55.
167. Eckman MH, Talal AH, Gordon SC, Schiff E, Sherman KE. Cost-effectiveness of screening for chronic hepatitis C infection in the United States. *Clin Infect Dis.* 2013;56(10):1382–93.
168. Liu S, Cipriano LE, Holodniy M, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-effectiveness analysis of risk-factor guided and birth-cohort screening for chronic hepatitis C infection in the United States. *PLoS One.* 2013;8(3):e58975.
169. Lapane KL, Jakiche AF, Sugano D, Weng CS, Carey WD. Hepatitis C infection risk analysis: who should be screened? Comparison of multiple screening strategies based on the National Hepatitis Surveillance Program. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(4):591–6.
170. Wong WW, Tu HA, Feld JJ, Wong T, Krahn M. Cost-effectiveness of screening for hepatitis C in Canada. *CMAJ.* 2015;187(3):E110–21.
171. Ruggeri M, Coretti S, Gasbarrini A, Cicchetti A. Economic assessment of an anti-HCV screening program in Italy. *Value Health.* 2013;16(6):965–72.
172. Honeycutt AA, Harris JL, Khavjou O, Buffington J, Jones TS, Rein DB. The costs and impacts of testing for hepatitis C virus antibody in public STD clinics. *Public Health Rep.* 2007;122 (Suppl 2):55–62.

173. Josset V, Torre JP, Tavolacci MP, Van Rossem-Magnani V, Anselme K, Merle V et al. Efficiency of hepatitis C virus screening strategies in general practice. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004;28(4):351–7.
174. Leal P, Stein K, Rosenberg W. What is the cost utility of screening for hepatitis C virus (HCV) in intravenous drug users? *J Med Screen*. 1999;6(3):124–31.
175. Stein K, Dalziel K, Walker A, Jenkins B, Round A, Royle P. Screening for hepatitis C in injecting drug users: a cost utility analysis. *J Public Health [Oxf]*. 2004;26(1):61–71.
176. Sutton AJ, Edmunds WJ, Gill ON. Estimating the cost-effectiveness of detecting cases of chronic hepatitis C infection on reception into prison. *BMC Public Health*. 2006;6:170.
177. Sutton AJ, Edmunds WJ, Sweeting MJ, Gill ON. The cost-effectiveness of screening and treatment for hepatitis C in prisons in England and Wales: a cost-utility analysis. *J Viral Hepat*. 2008;15(11):797–808.
178. Thompson Coon J, Castelnuovo E, Pitt M, Cramp M, Siebert U, Stein K. Case finding for hepatitis C in primary care: a cost utility analysis. *Fam Pract*. 2006;23(4):393–406.
179. Tramarin A, Gennaro N, Compostella FA, Gallo C, Wendelaar Bonga LJ, Postma MJ. HCV screening to enable early treatment of hepatitis C: a mathematical model to analyse costs and outcomes in two populations. *Curr Pharm Des*. 2008;14(17):1655–60.
180. Schackman BR, Leff JA, Barter DM, DiLorenzo MA, Feaster DJ, Metsch LR et al. Cost-effectiveness of rapid hepatitis C virus (HCV) testing and simultaneous rapid HCV and HIV testing in substance abuse treatment programs. *Addiction*. 2015;110(1):129–43.
181. Cipriano LE, Zaric GS, Holodniy M, Bendavid E, Owens DK, Brandeau ML. Cost effectiveness of screening strategies for early identification of HIV and HCV infection in injection drug users. *PLoS One*. 2012;7(9):e45176.
182. Jusot JF, Colin C. Cost-effectiveness analysis of strategies for hepatitis C screening in French blood recipients. *Eur J Public Health*. 2001;11(4):373–9.
183. Linas BP, Wong AY, Schackman BR, Kim AY, Freedberg KA. Cost-effective screening for acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men who have sex with men. *Clin Infect Dis*. 2012;55(2):279–90.
184. Plunkett BA, Grobman WA. Routine hepatitis C virus screening in pregnancy: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(4):1153–61.
185. Urbanus AT, van Keep M, Matser AA, Rozenbaum MH, Weegink CJ, van den Hoek A et al. Is adding HCV screening to the antenatal national screening program in Amsterdam, the Netherlands, cost-effective? *PLoS One*. 2013;8(8):e70319.
186. Deuffic-Burban S, Abiteboul D, Lot F, Branger M, Bouvet E, Yazdanpanah Y. Costs and cost-effectiveness of different follow-up schedules for detection of occupational hepatitis C virus infection. *Gut*. 2009;58(1):105–10.
187. Miners AH, Martin NK, Ghosh A, Hickman M, Vickerman P. Assessing the cost-effectiveness of finding cases of hepatitis C infection in UK migrant populations and the value of further research. *J Viral Hepat*. 2014;21(9):616–23.
188. 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).
189. Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. *J Hepatol*. 2011;54(6):1137–44.
190. Brogueira P, Costa A, Miranda A, Peres S, Baptista T, Aldir I et al. Improve screening of HCV infection by targeting high prevalence aged groups: analysis of a cohort of HCV and HIV co-infected patients. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(4 Suppl 3):19601.
191. Kim DD, Hutton DW, Raouf AA, Salama M, Hablas A, Seifeldin IA et al. Cost-effectiveness model for hepatitis C screening and treatment: implications for Egypt and other countries with high prevalence. *Glob Public Health*. 2015;10(3):296–317.
192. Asrani SK, Davis GL. Impact of birth cohort screening for hepatitis C. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(4):381.
193. Jones L, Bates G, McCoy E, Beynon C, McVeigh J, Bellis M. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of interventions aimed at raising awareness and engaging with groups who are at an increased risk of hepatitis B and C infection – final report. Liverpool: Centre for Public Health, Faculty of Health and Applied Social Sciences, Liverpool John Moores University; 2012.
194. Suthar AB, Ford N, Bachanas PJ, Wong VJ, Rajan JS, Saltzman AK et al. Towards universal voluntary HIV testing and counselling: a systematic review and meta-analysis of community-based approaches. *PLoS Med*. 2013;10(8):e1001496.
195. Sylvestre DL, Loftis JM, Hauser P, Genser S, Cesari H, Borek N et al. Co-occurring hepatitis C, substance use, and psychiatric illness: treatment issues and developing integrated models of care. *J Urban Health*. 2004;81(4):719–34.
196. Gunn RA, Lee MA, Callahan DB, Gonzales P, Murray PJ, Margolis HS. Integrating hepatitis, STD, and HIV services into a drug rehabilitation program. *Am J Prev Med*. 2005;29(1):27–33.

197. Mvere D, Constantine NT, Katsawde E, Tobaiwa O, Dambire S, Corcoran P. Rapid and simple hepatitis assays: encouraging results from a blood donor population in Zimbabwe. *Bull World Health Organ.* 1996;74(1):19–24.
198. Sato K, Ichijima S, Iinuma Y, Nada T, Shimokata K, Nakashima N. Evaluation of immunochromatographic assay systems for rapid detection of hepatitis B surface antigen and antibody, Dainascreen HBsAg and Dainascreen Ausab. *J Clin Microbiol.* 1996;34(6):1420–2.
199. Abraham P, Sujatha R, Raghuraman S, Subramaniam T, Sridharan G. Evaluation of two immunochromatographic assays in relation to 'RAPID' screening of HBsAg. *Indian J Med Microbiol.* 1998;16(1):23–5.
200. Oh J, Kim T, Yoon H, Min H, Lee H, Choi T. Evaluation of Genedia® HBsAg rapid and Genedia® anti-HBs rapid for the screening of HBsAg and anti-HBs. *Korean J Clin Pathol.* 1999;19(1):114–7.
201. Kaur H, Dhanao J, Oberoi A. Evaluation of rapid kits for detection of HIV, HBsAg and HCV infections. *Indian J Med Sci.* 2000;54(10):432–4.
202. Lien TX, Tien NT, Chanpong GF, Cuc CT, Yen VT, Soderquist R et al. Evaluation of rapid diagnostic tests for the detection of human immunodeficiency virus types 1 and 2, hepatitis B surface antigen, and syphilis in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg.* 2000;62(2):301–9.
203. Raj AA, Subramaniam T, Raghuraman S, Abraham P. Evaluation of an indigenously manufactured rapid immunochromatographic test for detection of HBsAg. *Indian J Pathol Microbiol.* 2001;44(4):413–4.
204. Clement F, Dewint P, Leroux-Roels G. Evaluation of a new rapid test for the combined detection of hepatitis B virus surface antigen and hepatitis B virus e antigen. *J Clin Microbiol.* 2002;40(12):4603–6.
205. Lau DT, Ma H, Lemon SM, Doo E, Ghany MG, Miskovsky E et al. A rapid immunochromatographic assay for hepatitis B virus screening. *J Viral Hepat.* 2003;10(4):331–4.
206. Akanmu AS, Esan OA, Adewuyi JO, Davies AO, Okany CC, Olatunji RO et al. Evaluation of a rapid test kit for detection of HBsAg/eAg in whole blood: a possible method for pre-donation testing. *Afr J Med Med Sci.* 2006;35(1):5–8.
207. Nyirenda M, Beadsworth MB, Stephany P, Hart CA, Hart IJ, Munthali C et al. Prevalence of infection with hepatitis B and C virus and coinfection with HIV in medical inpatients in Malawi. *J Infect.* 2008;57(1):72–7.
208. Lin YH, Wang Y, Loua A, Day GJ, Qiu Y, Nadala ECJ et al. Evaluation of a new hepatitis B virus surface antigen rapid test with improved sensitivity. *J Clin Microbiol.* 2008;46(10):3319–24.
209. Randrianirina F, Carod JF, Ratsima E, Chretien JB, Richard V, Talarmin A. Evaluation of the performance of four rapid tests for detection of hepatitis B surface antigen in Antananarivo, Madagascar. *J Virol Methods.* 2008;151(2):294–7.
210. Ola SO, Otegbayo JA, Yakubu A, Aje AO, Odaibo GN, Shokunbi W. Pitfalls in diagnosis of hepatitis B virus infection among adult Nigerians. *Niger J Clin Pract.* 2009;12(4):350–4.
211. Khan J, Lone D, Hameed A, Munim R, Bhatti M, Khattak A et al. Evaluation of the performance of two rapid immunochromatographic tests for detection of hepatitis B surface antigen and anti HCV antibodies using ELISA tested samples. *Ann King Edw Med Univ.* 2010;16(1):84–7.
212. Davies J, van Oosterhout JJ, Nyirenda M, Bowden J, Moore E, Hart IJ et al. Reliability of rapid testing for hepatitis B in a region of high HIV endemicity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010;104(2):162–4.
213. Bjoerkvoll B, Viet L, Ol HS, Lan NT, Sothy S, Hoel H et al. Screening test accuracy among potential blood donors of HBsAg, anti-HBc and anti-HCV to detect hepatitis B and C virus infection in rural Cambodia and Vietnam. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2010;41(5):1127–35.
214. Geretti AM, Patel M, Sarfo FS, Chadwick D, Verheyen J, Fraune M et al. Detection of highly prevalent hepatitis B virus coinfection among HIV-seropositive persons in Ghana. *J Clin Microbiol.* 2010;48(9):3223–30.
215. Hoffmann CJ, Dayal D, Cheyip M, McIntyre JA, Gray GE, Conway S et al. Prevalence and associations with hepatitis B and hepatitis C infection among HIV-infected adults in South Africa. *Int J STD AIDS.* 2012;23(10):e10–e3.
216. Bottero J, Boyd A, Gozlan J, Lemoine M, Carrat F, Collignon A et al. Performance of rapid tests for detection of HBsAg and anti-HBsAb in a large cohort, France. *J Hepatol.* 2013;58(3):473–8.
217. Chameera E, Noordeen F, Pandithasundara H, Abeykoon A. Diagnostic efficacy of rapid assays used for the detection of hepatitis B virus surface antigen. *Sri Lankan Journal of Infectious Diseases.* 2013;3(2):21–7.
218. Franzek FC, Ngwale R, Msongole B, Hamisi M, Abdul O, Henning L et al. Viral hepatitis and rapid diagnostic test based screening for HBsAg in HIV-infected patients in rural Tanzania. *PLoS One.* 2013;8(3):e58468.
219. Chevaliez S, Challine D, Najia H, Luu TC, Laperche S, Nadala L et al. Performance of a new rapid test for the detection of hepatitis B surface antigen in various patient populations. *J Clin Virol.* 2014;59(2):89–93.
220. Erhabor O, Kwaifa I, Bayawa A, Isaac Z, Dorcas I, Sani I. Comparison of ELISA and rapid screening techniques for the detection of HBsAg among blood donors in Usmanu Danfodiyo University Teaching Hospital Sokoto, North Western Nigeria. *J Blood Lymph.* 2013;4(2):124.

221. Gish RG, Gutierrez JA, Navarro-Cazarez N, Giang K, Adler D, Tran B et al. A simple and inexpensive point-of-care test for hepatitis B surface antigen detection: serological and molecular evaluation. *J Viral Hepat.* 2014;21(12):905–8.
222. Honge B, Jespersen S, Medina C, Te D, da Silva Z, Ostergaard L et al. Hepatitis B virus surface antigen and anti-hepatitis C virus rapid tests underestimate hepatitis prevalence among HIV-infected patients. *HIV Med.* 2014;15(9):571–6.
223. Liu C, Chen T, Lin J, Chen H, Chen J, Lin S et al. Evaluation of the performance of four methods for detection of hepatitis B surface antigen and their application for testing 116,455 specimens. *J Virol Methods.* 2014;196:174–8.
224. Mutocheluh M, Owusu M, Kwofie TB, Akadigo T, Appau E, Narkwa PW. Risk factors associated with hepatitis B exposure and the reliability of five rapid kits commonly used for screening blood donors in Ghana. *BMC Res Notes.* 2014;7:873.
225. Upreti SR, Gurung S, Patel M, Dixit SM, Krause LK, Shakya G et al. Prevalence of chronic hepatitis B virus infection before and after implementation of a hepatitis B vaccination program among children in Nepal. *Vaccine.* 2014;32(34):4304–9.
226. Njai HF, Shimakawa Y, Sanneh B, Ferguson L, Ndow G, Mendy M et al. Validation of rapid point-of-care (POC) tests for detection of hepatitis B surface antigen in field and laboratory settings in the Gambia, Western Africa. *J Clin Microbiol.* 2015;53(4):1156–63.
227. Ol HS, Bjoerkvoll B, Sothy S, Van Heng Y, Hoel H, Husebekk A et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in potential blood donors in rural Cambodia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2009;40(5):963–71.
228. Peng J, Cheng L, Yin B, Guan Q, Liu Y, Wu S et al. Development of an economic and efficient strategy to detect HBsAg: application of 'gray-zones' in ELISA and combined use of several detection assays. *Clin Chim Acta.* 2011;412(23–24):2046–51.
229. Viet L, Lan NT, Ty PX, Bjorkvoll B, Hoel H, Gutteberg T et al. Prevalence of hepatitis B & hepatitis C virus infections in potential blood donors in rural Vietnam. *Indian J Med Res.* 2012;136(1):74–81.
230. Scheiblaue H, El-Nageh M, Diaz S, Nick S, Zeichhardt H, Grunert HP et al. Performance evaluation of 70 hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) assays from around the world by a geographically diverse panel with an array of HBV genotypes and HBsAg subtypes. *Vox Sang.* 2010;98(3 Pt 2):403–14.
231. National HBV testing policy. Sydney: Australasian Society for HIV, Viral hepatitis and Sexual Health Medicine; 2012 [[http://testingportal.ashm.org.au/images/HepB\\_TESTING\\_POLICY\\_MARCH2014\\_V1.1\\_FOR%20PRINT.pdf](http://testingportal.ashm.org.au/images/HepB_TESTING_POLICY_MARCH2014_V1.1_FOR%20PRINT.pdf), accessed 5 February 2017].
232. Gao F, Talbot EA, Loring CH, Power JJ, Dionne-Odom J, Alroy-Preis S et al. Performance of the OraQuick HCV rapid antibody test for screening exposed patients in a hepatitis C outbreak investigation. *J Clin Microbiol.* 2014;52(7):2650–2.
233. Hess KL, Fisher DG, Reynolds GL. Sensitivity and specificity of point-of-care rapid combination syphilis-HIV-HCV tests. *PLoS One.* 2014;9(11):e112190.
234. Hui AY, Chan FK, Chan PK, Tam JS, Sung JJ. Evaluation of a new rapid whole-blood serological test for hepatitis c virus. *Acta Virol.* 2002;46(1):47–8.
235. Lee SR, Kardos KW, Schiff E, Berne CA, Mounzer K, Banks AT et al. Evaluation of a new, rapid test for detecting HCV infection, suitable for use with blood or oral fluid. *J Virol Methods.* 2011;172(1–2):27–31.
236. Al-Tahish G, El-Barrawy MA, Hashish MH, Heddaya Z. Effectiveness of three types of rapid tests for the detection of hepatitis C virus antibodies among blood donors in Alexandria, Egypt. *J Virol Methods.* 2013;189(2):370–4.
237. Buti M, Cotrina M, Chan H, Jardi R, Rodriguez F, Costa X et al. Rapid method for the detection of anti-HCV antibodies in patients with chronic hepatitis C. *Rev Esp Enferm Dig.* 2000;92(3):140–6.
238. Cha YJ, Park Q, Kang ES, Yoo BC, Park KU, Kim JW et al. Performance evaluation of the OraQuick hepatitis C virus rapid antibody test. *Ann Lab Med.* 2013;33(3):184–9.
239. da Rosa L, Dantas-Correa EB, Narciso-Schiavon JL, Schiavon L de L. Diagnostic performance of two point-of-care tests for anti-HCV detection. *Hepat Mon.* 2013;13(9):e12274.
240. Ibrahim S, Al Attas SA, Mansour GA, Ouda S, Fallatah H. Accuracy of rapid oral HCV diagnostic test among a Saudi sample. *Clin Oral Investig.* 2015;19(2):475–80.
241. Jewett A, Smith BD, Garfein RS, Cuevas-Mota J, Teshale EH, Weinbaum CM. Field-based performance of three pre-market rapid hepatitis C virus antibody assays in STAHR (Study to Assess Hepatitis C Risk) among young adults who inject drugs in San Diego, CA. *J Clin Virol.* 2012;54(3):213–7.
242. Kosack CS, Nick S, Shanks L. Diagnostic accuracy evaluation of the ImmunoFlow HCV rapid immunochromatographic test for the detection of hepatitis C antibodies. *J Virol Methods.* 2014;204:6–10.
243. Kim MH, Kang SY, Lee WI. Evaluation of a new rapid test kit to detect hepatitis C virus infection. *J Virol Methods.* 2013;193(2):379–82.
244. Montebugnoli L, Borea G, Miniario R, Sprovieri G. A rapid test for the visual detection of anti-hepatitis C virus antibodies in whole blood. *Clin Chim Acta.* 1999;288(1–2):91–6.

245. Poovorawan Y, Theamboonlers A, Chumdermpadetsuk S, Thong CP. Comparative results in detection of HCV antibodies by using a rapid HCV test, ELISA and immunoblot. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1994;25(4):647-9.
246. Scalon Lde P, Cruz HM, de Paula VS, Miguel JC, Marques VA, Villela-Nogueira CA et al. Performance of rapid hepatitis C virus antibody assays among high- and low-risk populations. *J Clin Virol*. 2014;60(3):200-5.
247. Smith BD, Drobeniuc J, Jewett A, Branson BM, Garfein RS, Teshale E et al. Evaluation of three rapid screening assays for detection of antibodies to hepatitis C virus. *J Infect Dis*. 2011;204(6):825-31.
248. Yaari A, Tovbin D, Zlotnick M, Mostoslavsky M, Shemer-Avni Y, Hanuka N et al. Detection of HCV salivary antibodies by a simple and rapid test. *J Virol Methods*. 2006;133(1):1-5.
249. Daniel HD, Abraham P, Raghuraman S, Vivekanandan P, Subramaniam T, Sridharan G. Evaluation of a rapid assay as an alternative to conventional enzyme immunoassays for detection of hepatitis C virus-specific antibodies. *J Clin Microbiol*. 2005;43(4):1977-8.
250. Drobnik A, Judd C, Banach D, Egger J, Konty K, Rude E. Public health implications of rapid hepatitis C screening with an oral swab for community-based organizations serving high-risk populations. *Am J Public Health*. 2011;101(11):2151-5.
251. Lee SR, Yearwood GD, Guillon GB, Kurtz LA, Fischl M, Friel T et al. Evaluation of a rapid, point-of-care test device for the diagnosis of hepatitis C infection. *J Clin Virol*. 2010;48(1):15-7.
252. Njoum R, Tejiokem MC, Zanga MC, Pouillot R, Ayouba A, Pasquier C et al. A cost-effective algorithm for the diagnosis of hepatitis C virus infection and prediction of HCV viremia in Cameroon. *J Virol Methods*. 2006;133(2):223-6.
253. O'Connell RJ, Gates RG, Bautista CT, Imbach M, Eggleston JC, Beardsley SG et al. Laboratory evaluation of rapid test kits to detect hepatitis C antibody for use in predonation screening in emergency settings. *Transfusion*. 2013;53(3):505-17.
254. Yuen MF, Hui CK, Yuen JC, Young JL, Lai CL. The accuracy of SM-HCV rapid test for the detection of antibody to hepatitis C virus. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):838-41.
255. Lee S, Kardos K, Yearwood G, Kurtz L, Roehler M, Feiss G. Results of a multi-center evaluation of a new rapid test for detection of HCV infection using whole blood, serum, plasma and oral fluid. *J Hepatol*. 2010;52(Suppl. 1):S271.
256. Larrat S, Bourdon C, Baccard M, Garnaud C, Mathieu S, Quesada JL et al. Performance of an antigen-antibody combined assay for hepatitis C virus testing without venipuncture. *J Clin Virol*. 2012;55(3):220-5.
257. Smith BD, Teshale E, Jewett A, Weinbaum CM, Neaigus A, Hagan H et al. Performance of premarket rapid hepatitis C virus antibody assays in 4 national human immunodeficiency virus behavioral surveillance system sites. *Clin Infect Dis*. 2011;53(8):780-6.
258. Mullis CE, Laeyendecker O, Reynolds SJ, Ocamo P, Quinn J, Boaz I et al. High frequency of false-positive hepatitis C virus enzyme-linked immunosorbent assay in Rakai, Uganda. *Clin Infect Dis*. 2013;57(12):1747-50.
259. Barreto AM, Takei K, E CS, Bellesa MA, Salles NA, Barreto CC et al. Cost-effective analysis of different algorithms for the diagnosis of hepatitis C virus infection. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(2):126-34.
260. Bonacini M, Lin HJ, Hollinger FB. Effect of coexisting HIV-1 infection on the diagnosis and evaluation of hepatitis C virus. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;26(4):340-4.
261. George SL, Gebhardt J, Klinzman D, Foster MB, Patrick KD, Schmidt WN et al. Hepatitis C virus viremia in HIV-infected individuals with negative HCV antibody tests. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31(2):154-62.
262. Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Clin Microbiol*. 2000;38(2):575-7.
263. Thomson EC, Nastouli E, Main J, Karayiannis P, Eliahoo J, Muir D et al. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS*. 2009;23(1):89-93.
264. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50(3):661-2.
265. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology*. 2010;139(2):483-90.
266. Chen CJ, Illoeje UH, Yang HI. Long-term outcomes in hepatitis B: the REVEAL-HBV study. *Clin Liver Dis*. 2007;11(4):797-816.
267. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology*. 2003;125(1):80-8.
268. UNITAID. Hepatitis C diagnostic technology landscape. Geneva: World Health Organization; 2015 [[http://unitaid.org/images/marketdynamics/publications/UNITAID-HCV\\_Diagnostic\\_Landscape-1st\\_edition.pdf](http://unitaid.org/images/marketdynamics/publications/UNITAID-HCV_Diagnostic_Landscape-1st_edition.pdf), accessed 5 February 2017].
269. Tanaka E, Kiyosawa K, Matsumoto A, Kashiwakuma T, Hasegawa A, Mori H et al. Serum levels of hepatitis C virus core protein in patients with chronic hepatitis C treated with interferon alfa. *Hepatology*. 1996;23(6):1330-3.

270. Tillmann HL. Hepatitis C virus core antigen testing: role in diagnosis, disease monitoring and treatment. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22):6701–6.
271. Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG, White LF, Ongarello S, Cohn J et al. Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):345–55.
272. Lee SC, Antony A, Lee N, Leibow J, Yang JQ, Soviero S et al. Improved version 2.0 qualitative and quantitative AMPLICOR reverse transcription-PCR tests for hepatitis C virus RNA: calibration to international units, enhanced genotype reactivity, and performance characteristics. *J Clin Microbiol*. 2000;38(11):4171–9.
273. Yu ML, Chuang WL, Dai CY, Chen SC, Lin ZY, Hsieh MY et al. Clinical evaluation of the automated COBAS AMPLICOR HCV MONITOR test version 2.0 for quantifying serum hepatitis C virus RNA and comparison to the quantiplex HCV version 2.0 test. *J Clin Microbiol*. 2000;38(8):2933–9.
274. Sabato MF, Shiffman ML, Langley MR, Wilkinson DS, Ferreira-Gonzalez A. Comparison of performance characteristics of three real-time reverse transcription-PCR test systems for detection and quantification of hepatitis C virus. *J Clin Microbiol*. 2007;45(8):2529–36.
275. Vermehren J, Kau A, Gartner BC, Gobel R, Zeuzem S, Sarrazin C. Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification. *J Clin Microbiol*. 2008;46(12):3880–91.
276. Vermehren J, Susser S, Berger A, Perner D, Peiffer KH, Allwinn R et al. Clinical utility of the ARCHITECT HCV Ag assay for early treatment monitoring in patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection. *J Clin Virol*. 2012;55(1):17–22.
277. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;60(2):392–420. (<http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-revised-version/English-report.pdf>, accessed 5 February 2017).
278. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54(4):1433–44.
279. Loggi E, Cursaro C, Scuteri A, Grandini E, Panno AM, Galli S et al. Patterns of HCV-RNA and HCV core antigen in the early monitoring of standard treatment for chronic hepatitis C. *J Clin Virol*. 2013;56(3):207–11.
280. Fujino T, Nakamuta M, Aoyagi Y, Fukuizumi K, Takemoto R, Yoshimoto T et al. Early decline of the HCV core antigen can predict SVR in patients with HCV treated by pegylated interferon plus ribavirin combination therapy. *J Dig Dis*. 2009;10(1):21–5.
281. Takahashi M, Saito H, Higashimoto M, Atsukawa K, Ishii H. Benefit of hepatitis C virus core antigen assay in prediction of therapeutic response to interferon and ribavirin combination therapy. *J Clin Microbiol*. 2005;43(1):186–91.
282. Feng B, Yang RF, Xie Q, Shang J, Kong FY, Zhang HY et al. Hepatitis C virus core antigen, an earlier and stronger predictor on sustained virological response in patients with genotype 1 HCV infection. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:47.
283. Moscato GA, Giannelli G, Grandi B, Pieri D, Marsi O, Guarducci I et al. Quantitative determination of hepatitis C core antigen in therapy monitoring for chronic hepatitis C. *Intervirology*. 2011;54(2):61–5.
284. Gu J, Yu T, Liang Z. Performances of HCV Ag or HCV RNA kits for screening of HCV-infected samples. *Chinese Journal of Biologicals*. 2014;27(9):1181–4.
285. van Helden J, Weiskirchen R. Hepatitis C diagnostics: clinical evaluation of the HCV-core antigen determination. *Z Gastroenterol*. 2014;52(10):1164–70.
286. Schnuriger A, Dominguez S, Valantin MA, Tubiana R, Duvivier C, Ghosn J et al. Early detection of hepatitis C virus infection using a new combined antigen-antibody detection assay: potential use in HIV co-infected individuals. *Pathol Biol (Paris)*. 2007;54(10):578–86.
287. Okazaki K, Nishiyama Y, Saitou T, Shibata N, Yamamoto C, Oosaga J et al. Fundamental evaluation of HCV core antigen method comparison with Cobas AmpliCor HCV monitor v2.0 (high range method). *Rinsho Byori*. 2008;56(2):95–100.
288. Sidharthan S, Kohli A, Sims Z, Nelson A, Osinusi A, Masur H et al. Utility of hepatitis C viral load monitoring on direct-acting antiviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2015;60(12):1743–51.
289. Snijdewind IJ, van Kampen JJ, Fraaij PL, van der Ende ME, Osterhaus AD, Gruters RA. Current and future applications of dried blood spots in viral disease management. *Antiviral Res*. 2012;93(3):309–21.
290. Grüner N, Stambouli O, Ross RS. Dried blood spots – preparing and processing for use in immunoassays and in molecular techniques. *J Vis Exp*. 2015(97):52619.
291. McDade TW, Williams S, Snodgrass JJ. What a drop can do: dried blood spots as a minimally invasive method for integrating biomarkers into population-based research. *Demography*. 2007;44(4):899–925.
292. Hirtz C, Lehmann S. Blood sampling using “dried blood spot”: a clinical biology revolution underway? *Ann Biol Clin (Paris)*. 2015;73(1):25–37.

293. Ross RS, Stambouli O, Gruner N, Marcus U, Cai W, Zhang W et al. Detection of infections with hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus by analyses of dried blood spots – performance characteristics of the ARCHITECT system and two commercial assays for nucleic acid amplification. *Virology*. 2013;10:72.
294. Greenman J, Roberts T, Cohn J, Messac L. Dried blood spot in the genotyping, quantification and storage of HCV RNA: a systematic literature review. *J Viral Hepat*. 2015;22(4):353–61.
295. Jones L, Bates G, McCoy E, Beynon C, McVeigh J, Bellis MA. Effectiveness of interventions to increase hepatitis C testing uptake among high-risk groups: a systematic review. *Eur J Public Health*. 2014;24(5):781–8.
296. Boa-Sorte N, Purificacao A, Amorim T, Assuncao L, Reis A, Galvao-Castro B. Dried blood spot testing for the antenatal screening of HTLV, HIV, syphilis, toxoplasmosis and hepatitis B and C: prevalence, accuracy and operational aspects. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(6):618–24.
297. Forbi JC, Obagu JO, Gyar SD, Pam CR, Pennap GR, Agwale SM. Application of dried blood spot in the sero-diagnosis of hepatitis B infection (HBV) in an HBV hyper-endemic nation. *Ann Afr Med*. 2010;9(1):44–5.
298. Kania D, Bekale AM, Nagot N, Mondain AM, Ottomani L, Meda N et al. Combining rapid diagnostic tests and dried blood spot assays for point-of-care testing of human immunodeficiency virus, hepatitis B and hepatitis C infections in Burkina Faso, West Africa. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(12):E533–41.
299. Lee CE, Sri Ponnampalavanar S, Syed Omar SF, Mahadeva S, Ong LY, Kamarulzaman A. Evaluation of the dried blood spot (DBS) collection method as a tool for detection of HIV Ag/Ab, HBsAg, anti-HBs and anti-HCV in a Malaysian tertiary referral hospital. *Ann Acad Med Singapore*. 2011;40(10):448–53.
300. Mendeny M, Kirk GD, van der Sande M, Jeng-Barry A, Lesi OA, Hainaut P et al. Hepatitis B surface antigenaemia and alpha-fetoprotein detection from dried blood spots: applications to field-based studies and to clinical care in hepatitis B virus endemic areas. *J Viral Hepat*. 2005;12(6):642–7.
301. Mohamed S, Raimondo A, Penaranda G, Camus C, Ouzan D, Ravet S et al. Dried blood spot sampling for hepatitis B virus serology and molecular testing. *PLoS One*. 2013;8(4):e61077.
302. Villa E, Cartolari R, Bellentani S, Rivasi P, Casolo G, Manenti F. Hepatitis B virus markers on dried blood spots. A new tool for epidemiological research. *J Clin Pathol*. 1981;34(7):809–12.
303. Villar LM, de Oliveira JC, Cruz HM, Yoshida CF, Lampe E, Lewis-Ximenez LL. Assessment of dried blood spot samples as a simple method for detection of hepatitis B virus markers. *J Med Virol*. 2011;83(9):1522–9.
304. Brandao CP, Marques BL, Marques VA, Villela-Nogueira CA, Do OK, de Paula MT et al. Simultaneous detection of hepatitis C virus antigen and antibodies in dried blood spots. *J Clin Virol*. 2013;57(2):98–102.
305. Tuillon E, Mondain AM, Meroueh F, Ottomani L, Picot MC, Nagot N et al. Dried blood spot for hepatitis C virus serology and molecular testing. *Hepatology*. 2010;51(3):752–8.
306. O'Brien J, Kruzel K, Wandell M, Vinogradov I, Sheagren J, Frank A. Detection of hepatitis C antibody with at-home collection kits using an innovative laboratory algorithm. *Infect Disin Clin Pract*. 2001;10(9):474–80.
307. Croom HA, Richards KM, Best SJ, Francis BH, Johnson EI, Dax EM et al. Commercial enzyme immunoassay adapted for the detection of antibodies to hepatitis C virus in dried blood spots. *J Clin Virol*. 2006;36(1):68–71.
308. Marques BL, Brandao CU, Silva EF, Marques VA, Villela-Nogueira CA, Do OK et al. Dried blood spot samples: optimization of commercial EIAs for hepatitis C antibody detection and stability under different storage conditions. *J Med Virol*. 2012;84(10):1600–7.
309. Waterboer T, Dondog B, Michael KM, Michel A, Schmitt M, Vaccarella S et al. Dried blood spot samples for seroepidemiology of infections with human papillomaviruses, *Helicobacter pylori*, hepatitis C virus, and JC virus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(2):287–93.
310. Nandagopal P, Iqbal HS, Saravanan S, Solomon SS, Mehta S, Selvakumar M et al. Evaluation of dried blood spot as an alternative specimen for the diagnosis of anti-HCV in resource-limited settings. *Indian J Med Microbiol*. 2014;32(2):208–10.
311. Dokubo EK, Evans J, Winkelman V, Cyrus S, Tobler LH, Asher A et al. Comparison of hepatitis C virus RNA and antibody detection in dried blood spots and plasma specimens. *J Clin Virol*. 2014;59(4):223–7.
312. Tejada-Strop A, Drobeniuc J, Mixson-Hayden T, Forbi JC, Le NT, Li L et al. Disparate detection outcomes for anti-HCV IgG and HCV RNA in dried blood spots. *J Virol Methods*. 2015;212:66–70.
313. Chevaliez S, Soulier A, Poiteau L, Pawlotsky JM. Dried blood spots (DBS), a promising tool for large-scale hepatitis C screening, diagnosis and treatment monitoring. *International Liver Congress 2014. 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL)*, 9–13 April 2014, London. *J Hepatol*. 2014;60 (1 Suppl):S325–S326. [Abstract P765]
314. Parker SP, Cubitt WD, Ades AE. A method for the detection and confirmation of antibodies to hepatitis C virus in dried blood spots. *J Virol Methods*. 1997;68(2):199–205.

315. Lukacs Z, Dietrich A, Ganschow R, Kohlschutter A, Kruithof R. Simultaneous determination of HIV antibodies, hepatitis C antibodies, and hepatitis B antigens in dried blood spots – a feasibility study using a multi-analyte immunoassay. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(2):141–5.
316. McCarron B, Fox R, Wilson K, Cameron S, McMenamin J, McGregor G et al. Hepatitis C antibody detection in dried blood spots. *J Viral Hepat.* 1999;6(6):453–6.
317. Shepherd SJ, Kean J, Hutchinson SJ, Cameron SO, Goldberg DJ, Carman WF et al. A hepatitis C avidity test for determining recent and past infections in both plasma and dried blood spots. *J Clin Virol.* 2013;57(1):29–35.
318. Alidjinou EK, Moukassa D, Sane F, Twagirimana Nyenyeli S, Akoko EC, Mountou MV et al. Detection of hepatitis B virus infection markers in dried plasma spots among patients in Congo-Brazzaville. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;78(3):229–31.
319. Athusseini N, Abadeer M, El-Taher S. Hepatitis B virus DNA can be amplified directly from dried blood spot on filter paper. *Am J Biochem Biotechnol.* 2012;8(2):143–9.
320. Durgadevi S, Dhodapkar R, Parija S. Serological and molecular diagnosis of hepatitis B virus. *BMC Infect Dis.* 2012;12(Suppl 1):P31.
321. Gupta BP, Jayasuryan N, Jameel S. Direct detection of hepatitis B virus from dried blood spots by polymerase chain reaction amplification. *J Clin Microbiol.* 1992;30(8):1913–6.
322. Halfon P, Raimondo A, Ouzan D, Bourlière M, Khiri H, Cohen-Bacrie S et al. Dried blood spot for hepatitis B virus serology and molecular testing. *International Liver Congress 2012. 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), 18–22 April 2012. Barcelona. J Hepatol.* 2012;56 (Suppl 2):S62. [Abstract 142]
323. Jardi R, Rodriguez-Frias F, Buti M, Schaper M, Valdes A, Martinez M et al. Usefulness of dried blood samples for quantification and molecular characterization of HBV-DNA. *Hepatology.* 2004;40(1):133–9.
324. Lira R, Maldonado-Rodriguez A, Rojas-Montes O, Ruiz-Tachiquin M, Torres-Ibarra R, Cano-Dominguez C et al. Use of dried blood samples for monitoring hepatitis B virus infection. *Viol J.* 2009;6:153.
325. Vinikoor MJ, Zurcher S, Musukuma K, Kachuwaire O, Rauch A, Chi BH et al. Hepatitis B viral load in dried blood spots: a validation study in Zambia. *J Clin Virol.* 2015;72:20–4.
326. Abe K, Konomi N. Hepatitis C virus RNA in dried serum spotted onto filter paper is stable at room temperature. *J Clin Microbiol.* 1998;36(10):3070–2.
327. Bennett S, Gunson RN, McAllister GE, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Cameron SO et al. Detection of hepatitis C virus RNA in dried blood spots. *J Clin Virol.* 2012;54(2):106–9.
328. De Crignis E, Re MC, Cimatti L, Zecchi L, Gibellini D. HIV-1 and HCV detection in dried blood spots by SYBR Green multiplex real-time RT-PCR. *J Virol Methods.* 2010;165(1):51–6.
329. Soulier A, Poiteau L, Rosa I, Hezode C, Roudot-Thoraval F, Pawlowsky JM et al. Dried blood spots: a tool to ensure broad access to hepatitis C screening, diagnosis, and treatment monitoring. *J Infect Dis.* 2016;213(7):1087–95.
330. Santos C, Reis A, Dos Santos CV, Damas C, Silva MH, Viana MV et al. The use of real-time PCR to detect hepatitis C virus RNA in dried blood spots from Brazilian patients infected chronically. *J Virol Methods.* 2012;179(1):17–20.
331. Solmone M, Girardi E, Costa F, Pucillo L, Ippolito G, Capobianchi MR. Simple and reliable method for detection and genotyping of hepatitis C virus RNA in dried blood spots stored at room temperature. *J Clin Microbiol.* 2002;40(9):3512–4.
332. Solmone M, Girardi E, Costa F, Ippolito G, Capobianchi MR. Simple and reliable method for HCV-RNA detection/genotyping in dried blood spots. *J Hepatol.* 2002;36(Suppl 1):131.
333. Craine N, Whitaker R, Perrett S, Zou L, Hickman M, Lyons M. A stepped wedge cluster randomized control trial of dried blood spot testing to improve the uptake of hepatitis C antibody testing within UK prisons. *Eur J Public Health.* 2015;25(2):351–7.
334. Hickman M, McDonald T, Judd A, Nichols T, Hope V, Skidmore S et al. Increasing the uptake of hepatitis C virus testing among injecting drug users in specialist drug treatment and prison settings by using dried blood spots for diagnostic testing: a cluster randomized controlled trial. *J Viral Hepat.* 2008;15(4):250–4.
335. Hutchinson SJ, Dillon JF, Fox R, McDonald SA, Innes HA, Weir A et al. Expansion of HCV treatment access to people who have injected drugs through effective translation of research into public health policy: Scotland's experience. *Int J Drug Policy.* 2015;26(11):1041–9.
336. Hepatitis B and C: ways to promote and offer testing to people at increased risk of infection. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2012 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ph43/resources/hepatitis-b-and-c-ways-to-promote-and-offer-testing-draft-guidance2>, accessed 6 February 2017).
337. McLeod A, Weir A, Aitken C, Gunson R, Templeton K, Molyneux P et al. Rise in testing and diagnosis associated with Scotland's Action Plan on Hepatitis C and introduction of dried blood spot testing. *J Epidemiol Community Health.* 2014;68(12):1182–8.
338. Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C. Saint-Denis La Plaine Cedex: Haute Autorité Sanitaire; 2014 ([http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/place\\_des\\_trod\\_dans\\_la\\_strategie\\_de\\_depistage\\_de\\_vhc\\_-\\_rapport.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/place_des_trod_dans_la_strategie_de_depistage_de_vhc_-_rapport.pdf), accessed 6 February 2017).

339. Bravo MJ, Vallejo F, Barrio G, Brugal MT, Molist G, Pulido J et al. HCV seroconversion among never-injecting heroin users at baseline: no predictors identified other than starting injection. *Int J Drug Policy*. 2012;23(5):415–9.
340. Allen EJ, Palmateer NE, Hutchinson SJ, Cameron S, Goldberg DJ, Taylor A. Association between harm reduction intervention uptake and recent hepatitis C infection among people who inject drugs attending sites that provide sterile injecting equipment in Scotland. *Int J Drug Policy*. 2012;23(5):346–52.
341. Allard NL, MacLachlan JH, Cowie BC. The cascade of care for Australians living with chronic hepatitis B: measuring access to diagnosis, management and treatment. *Aust N Z J Public Health*. 2015;39(3):255–9.
342. Yehia BR, Schranz AJ, Umscheid CA, Lo Re V 3rd. The treatment cascade for chronic hepatitis C virus infection in the United States: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(7):e101554.
343. Govindasamy D, Ford N, Kranzer K. Risk factors, barriers and facilitators for linkage to antiretroviral therapy care: a systematic review. *AIDS*. 2012;26(16):2059–67.
344. Willenbring ML. Integrating care for patients with infectious, psychiatric, and substance use disorders: concepts and approaches. *AIDS*. 2005;19 Suppl 3:S227–37.
345. Ahmed I, Habibi A, Iqbal J, Niaz Z, Naqvi A. Improving outcome in hepatitis C management: a need for dedicated multi-disciplinary service to improve compliance with treatment. *J Gastroenterol Hepatol Res*. 2013;2(8):737–9.
346. Arora S, Thornton K, Murata G, Deming P, Kalishman S, Dion D et al. Outcomes of treatment for hepatitis C virus infection by primary care providers. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2199–207.
347. Asthana A, Choong J, Lubel J. Education does not improve hepatitis B screening uptake in those receiving cytotoxic chemotherapy – time for alternative strategies. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27:162.
348. Bastani R, Glenn BA, Maxwell AE, Jo AM, Herrmann AK, Crespi CM et al. Cluster-randomized trial to increase hepatitis B testing among Koreans in Los Angeles. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(9):1341–9.
349. Bonkovsky HL, Tice AD, Yapp RG, Bodenheimer HC Jr, Monto A, Rossi SJ et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a/ribavirin in methadone maintenance patients: randomized comparison of direct observed therapy and self-administration. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(11):2757–65.
350. Bruce RD, Eiserman J, Acosta A, Gote C, Lim JK, Altice FL. Developing a modified directly observed therapy intervention for hepatitis C treatment in a methadone maintenance program: implications for program replication. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2012;38(3):206–12.
351. Cacoub P, Ouzan D, Melin P, Lang JP, Rotily M, Fontanges T et al. Patient education improves adherence to peg-interferon and ribavirin in chronic genotype 2 or 3 hepatitis C virus infection: a prospective, real-life, observational study. *World J Gastroenterol*. 2008;14(40):6195–203.
352. Carrion JA, Gonzalez-Colominas E, Garcia-Retortillo M, Canete N, Cirera I, Coll S et al. A multidisciplinary support programme increases the efficiency of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C. *J Hepatol*. 2013;59(5):926–33.
353. Chakrabarty G, Rice P, Forton D. Randomized controlled trial of home-based self-administered dried blood spot testing versus written advice for community screening of hepatitis B contacts. *Hepatology*. 2013;58:616A.
354. Chen MS Jr, Fang DM, Stewart SL, Ly MY, Lee S, Dang JH et al. Increasing hepatitis B screening for hmong adults: results from a randomized controlled community-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(5):782–91.
355. Chen JY, Feeney ER, Chung RT. HCV and HIV co-infection: mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(6):362–71.
356. Cioe PA, Stein MD, Promrat K, Friedmann PD. A comparison of modified directly observed therapy to standard care for chronic hepatitis C. *J Community Health*. 2013;38(4):679–84.
357. Craine N, Parry J, O'Toole J, D'Arcy S, Lyons M. Improving blood-borne viral diagnosis; clinical audit of the uptake of dried blood spot testing offered by a substance misuse service. *J Viral Hepat*. 2009;16(3):219–22.
358. Cullen W, Stanley J, Langton D, Kelly Y, Staines A, Bury G. Hepatitis C infection among injecting drug users in general practice: a cluster randomised controlled trial of clinical guidelines' implementation. *Br J Gen Pract*. 2006;56(532):848–56.
359. Curcio F, Di Martino F, Capraro C, Angelucci F, Bulla F, Caprio N et al. Together ... to take care: multidisciplinary management of hepatitis C virus treatment in randomly selected drug users with chronic hepatitis. *J Addict Med*. 2010;4(4):223–32.
360. Drainoni ML, Litwin AH, Smith BD, Koppelman EA, McKee MD, Christiansen CL et al. Effectiveness of a risk screener in identifying hepatitis C virus in a primary care setting. *Am J Public Health*. 2012;102(11):e115–21.
361. Evon DM, Simpson K, Kixmiller S, Galanko J, Dougherty K, Golin C et al. A randomized controlled trial of an integrated care intervention to increase eligibility for chronic hepatitis C treatment. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(10):1777–86.
362. Hagedorn H, Dieperink E, Dingmann D, Durfee J, Ho SB, Isenhardt C et al. Integrating hepatitis prevention services into a substance use disorder clinic. *J Subst Abuse Treat*. 2007;32(4):391–8.

363. Helsper CW, van Essen GA, Bonten MJ, de Wit NJ. A support programme for primary care leads to substantial improvements in the effectiveness of a public hepatitis C campaign. *Fam Pract*. 2010;27(3):328–32.
364. Hirsch AA, Lawrence RH, Kern E, Falck-Ytter Y, Shumaker DT, Watts B. Implementation and evaluation of a multicomponent quality improvement intervention to improve efficiency of hepatitis C screening and diagnosis. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2014;40(8):351–7.
365. Ho SB, Brau N, Cheung R, Liu L, Sanchez C, Sklar M et al. Integrated care increases treatment and improves outcomes of patients with chronic hepatitis C virus infection and psychiatric illness or substance abuse. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(11):2005–14.e3
366. Hsu L, Bowlsu CL, Stewart SL, Nguyen TT, Dang J, Chan B et al. Electronic messages increase hepatitis B screening in at-risk Asian American patients: a randomized, controlled trial. *Dig Dis Sci*. 2013;58(3):807–14.
367. Hussein M, Benner JS, Lee D, Sesti AM, Battleman DS, Brock-Wood C. Propensity score matching in the evaluation of drug therapy management programs: an illustrative analysis of a program for patients with hepatitis C virus. *Qual Manag Health Care*. 2010;19(1):25–33.
368. Juon HS, Lee S, Strong C, Rimal R, Kirk GD, Bowie J. Effect of a liver cancer education program on hepatitis B screening among Asian Americans in the Baltimore-Washington metropolitan area, 2009–2010. *Prev Chronic Dis*. 2014;11:130258.
369. Knott A, Dieperink E, Willenbring ML, Heit S, Durfee JM, Wingert M et al. Integrated psychiatric/medical care in a chronic hepatitis C clinic: effect on antiviral treatment evaluation and outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2254–62.
370. Koruk I, Koruk S, Çopur AC, Simsek Z. A intervention study to improve HBsAg testing and preventive practices for hepatitis B in an obstetrics hospital. *TAF Prev Med Bull*. 2011;10(3):287–92.
371. Krauskopf K, Kil N, Sofianou A, Toribio W, Lyons J, Singer M et al. Evaluation of an electronic health record prompt for hepatitis C antibody screening of baby boomers in primary care – a cluster randomized control trial. *J Gen Intern Med*. 2014;29:S88–S9.
372. Larrey D, Salse A, Ribard D, Boutet O, Hyrailles-Blanc V, Niang B et al. Education by a nurse increases response of patients with chronic hepatitis C to therapy with peginterferon-alpha2a and ribavirin. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(9):781–5.
373. Lee R, Vu K, Bell CM, Hicks LK. Screening for hepatitis B surface antigen before chemotherapy: current practice and opportunities for improvement. *Curr Oncol*. 2010;17(6):32–8.
374. Litwin AH, Smith BD, Drainoni ML, McKee D, Gifford AL, Koppelman E et al. Primary care-based interventions are associated with increases in hepatitis C virus testing for patients at risk. *Dig Liver Dis*. 2012;44(6):497–503.
375. Lubega S, Agbim U, Surjadi M, Mahoney M, Khalili M. Formal hepatitis C education enhances HCV care coordination, expedites HCV treatment and improves antiviral response. *Liver Int*. 2013;33(7):999–1007.
376. Ma GX, Gao W, Tan Y, Chae WG, Rhee J. A community-based participatory approach to a hepatitis B intervention for Korean Americans. *Prog Community Health Partnersh*. 2012;6(1):7–16.
377. Masson CL, Delucchi KL, McKnight C, Hetteema J, Khalili M, Min A et al. A randomized trial of a hepatitis care coordination model in methadone maintenance treatment. *Am J Public Health*. 2013;103(10):e81–e8.
378. Matthews H, McLeod M, Oakes K, McCurdy G, Zuckerman M, Carey I et al. Perinatal hepatitis B in a high prevalence inner city population: direct electronic referral improves care. *Gut*. 2012;61:A79–A80.
379. Merchant RC, Baird JR, Liu T, Taylor LE, Montague BT, Nirenberg TD. Brief intervention to increase emergency department uptake of combined rapid human immunodeficiency virus and hepatitis C screening among a drug misusing population. *Acad Emerg Med*. 2014;21(7):752–67.
380. Mostert MC, Richardus JH, de Man RA. Referral of chronic hepatitis B patients from primary to specialist care: making a simple guideline work. *J Hepatol*. 2004;41(6):1026–30.
381. Neri S, Bertino G, Petralia A, Giancarlo C, Rizzotto A, Calvagno GS et al. A multidisciplinary therapeutic approach for reducing the risk of psychiatric side effects in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon alpha and ribavirin. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(9):e210–7.
382. Ramsey SE, Engler PA, Stein MD, Brown RA, Cioe P, Kahler CW et al. Effect of CBT on depressive symptoms in methadone maintenance patients undergoing treatment for hepatitis C. *J Addict Res Ther*. 2011;2(2):2–10.
383. Reimer J, Schmidt CS, Schulte B, Gansefort D, Golz J, Gerken G et al. Psychoeducation improves hepatitis C virus treatment during opioid substitution therapy: a controlled, prospective multicenter trial. *Clin Infect Dis*. 2013;57 [Suppl 2]:S97–104.
384. Rifai MA, Moles JK, Lehman LP, Van der Linden BJ. Hepatitis C screening and treatment outcomes in patients with substance use/dependence disorders. *Psychosomatics*. 2006;47(2):112–21.
385. Rosenberg SD, Goldberg RW, Dixon LB, Wolford GL, Slade EP, Himelhoch S et al. Assessing the STIRR model of best practices for blood-borne infections of clients with severe mental illness. *Psychiatr Serv*. 2010;61(9):885–91.
386. Sahajian F, Excler G, Bailly F, Caillat-Vallet E, Trepo C, Sepetjan M et al. Hepatitis C screening practices among private practitioners: impact of an information campaign. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004;28(8–9):714–9.

387. Tait JM, McIntyre PG, McLeod S, Nathwani D, Dillon JF. The impact of a managed care network on attendance, follow-up and treatment at a hepatitis C specialist centre. *J Viral Hepat.* 2010;17(10):698–704.
388. Taylor VM, Bastani R, Burke N, Talbot J, Sos C, Liu Q et al. Evaluation of a hepatitis B lay health worker intervention for Cambodian Americans. *J Community Health.* 2013;38(3):546–53.
389. Taylor VM, Gregory Hislop T, Bajdik C, Teh C, Lam W, Acorda E et al. Hepatitis B ESL education for Asian immigrants. *J Community Health.* 2011;36(1):35–41.
390. Taylor VM, Hislop TG, Tu SP, Teh C, Acorda E, Yip MP et al. Evaluation of a hepatitis B lay health worker intervention for Chinese Americans and Canadians. *J Community Health.* 2009;34(3):165–72.
391. van der Veen YJ, van Empelen P, de Zwart O, Visser H, Mackenbach JP, Richardus JH. Cultural tailoring to promote hepatitis B screening in Turkish Dutch: a randomized control study. *Health Promot Int.* 2014;29(4):692–704.
392. Le Lan C, Guillygomarc'h A, Danielou H, Le Dreau G, Laine F, Vedeilhie C et al. A multi-disciplinary approach to treating hepatitis C with interferon and ribavirin in alcohol-dependent patients with ongoing abuse. *J Hepatol.* 2012;56(2):334–40.
393. Impact of Physician Directed Education on Patient Compliance With Hepatitis C Therapy (OPTIMAL). Chronic Liver Disease Foundation; 2014. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01405027>, accessed 6 February 2017).
394. Compliance of HCV genotype 1 infected patients receiving peginteron/rebetol and a patient assistance program (Study P04671). Merck Sharp & Dohme Corp.; 2007.
395. Adherence in patients receiving peginteron pen/rebetol for hepatitis C in conjunction with a patient assistance program (Study P04281). Merck Sharp & Dohme Corp.; 2009.
396. Adherence in patients receiving peginteron/rebetol for hepatitis C in conjunction with a psychotherapy support program (Study P04252). Merck Sharp & Dohme Corp.; 2009.
397. Renou C LP, Pariente A. Impact of therapeutic education on the outcome of chronic hepatitis C treatment. *Hepatology.* 2009;50:729A.
398. Zhou K, Fitzpatrick T, Walsh N, Kim JY, Chou R, Lackey M et al. Interventions to optimise the care continuum for chronic viral hepatitis: a systematic review and meta-analyses. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(12):1409–22.
399. Mwai GW, Mburu G, Torpey K, Frost P, Ford N, Seeley J. Role and outcomes of community health workers in HIV care in sub-Saharan Africa: a systematic review. *J Int AIDS Soc.* 2013;16:18586.
400. Patel V, Weiss HA, Chowdhary N, Naik S, Pednekar S, Chatterjee S et al. Lay health worker led intervention for depressive and anxiety disorders in India: impact on clinical and disability outcomes over 12 months. *Br J Psychiatry.* 2011;199(6):459–66.
401. Joshi R, Alim M, Kengne AP, Jan S, Maulik PK, Peiris D et al. Task shifting for non-communicable disease management in low and middle income countries – a systematic review. *PLoS One.* 2014;9(8):e103754.
402. Kredt T, Adeniyi FB, Bateganya M, Pienaar ED. Task shifting from doctors to non-doctors for initiation and maintenance of antiretroviral therapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(7):CD007331.
403. Glenton C, Colvin CJ, Carlsen B, Swartz A, Lewin S, Noyes J et al. Barriers and facilitators to the implementation of lay health worker programmes to improve access to maternal and child health: qualitative evidence synthesis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(10):CD010414.
404. Mandelblatt JS, Gold K, O'Malley AS, Taylor K, Cagney K, Hopkins JS et al. Breast and cervix cancer screening among multiethnic women: role of age, health, and source of care. *Prev Med.* 1999;28(4):418–25.
405. Green BB, Wang CY, Anderson ML, Chubak J, Meenan RT, Vernon SW et al. An automated intervention with stepped increases in support to increase uptake of colorectal cancer screening: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;158(5 Pt 1):301–11.
406. Norman J, Walsh NM, Mugavin J, Stoope MA, Kelsall J, Austin K et al. The acceptability and feasibility of peer worker support role in community based HCV treatment for injecting drug users. *Harm Reduct J.* 2008;5:8.
407. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L et al., for the STARD Group. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *Clin Chem.* 2015;61(12):1446–52.
408. Guidance for post-market surveillance of in vitro diagnostics. Geneva: World Health Organization; 2015 ([http://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/postmarket/150210\\_pms\\_ivds\\_guidance.pdf?ua=1](http://www.who.int/diagnostics_laboratory/postmarket/150210_pms_ivds_guidance.pdf?ua=1), accessed 02 July 2016, accessed 6 February 2017).
409. Система управления качеством в лабораториях. Пособие. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (<http://www.who.int/ihr/publications/lqms/ru/>, по состоянию на 10 июня 2017 г.).
410. The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST). Manual for use in primary care. Geneva: World Health Organization; 2011 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44320/1/9789241599382\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44320/1/9789241599382_eng.pdf), accessed 23 January 2017).
411. Руководство по вопросам ВИЧ-тестирования и консультирования по инициативе медицинских работников в лечебно-профилактических учреждениях. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2007 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43688/2/9789244595565\\_rus.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43688/2/9789244595565_rus.pdf), по состоянию на 10 июня 2017 г.).

412. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. Geneva: World Health Organization; 2013 (<http://www.who.int/tb/tbscreening/en/>, accessed 6 February 2017).
413. Corneli A, Jarrett NM, Sabue M, Duwall S, Bahati E, Behets F et al. Patient and provider perspectives on implementation models of HIV counseling and testing for patients with TB. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(3 Suppl 1):79–84.
414. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. Geneva: World Health Organization; 2003 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42782/1/9241546263\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42782/1/9241546263_eng.pdf?ua=1), 6 February 2017).
415. Tucker JD, Bien CH, Peeling RW. Point-of-care testing for sexually transmitted infections: recent advances and implications for disease control. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(1):73–9.
416. Dukers-Muijrens NH, Niekamp AM, Vergoossen MM, Hoebe CJ. Effectiveness of an opting-out strategy for HIV testing: evaluation of 4 years of standard HIV testing in a STI clinic. *Sex Transm Infect.* 2009;85(3):226–30.
417. Bruggmann P, Litwin AH. Models of care for the management of hepatitis C virus among people who inject drugs: one size does not fit all. *Clin Infect Dis.* 2013;57 (Suppl 2):S56–S61.
418. Islam MM, Topp L, Conigrave KM, White A, Reid SE, Grummett S et al. Linkage into specialist hepatitis C treatment services of injecting drug users attending a needle syringe program-based primary healthcare centre. *J Subst Abuse Treat.* 2012;43(4):440–5.
419. Kresina TF, Lubran R, Clark HW, McCance-Katz EF. Advancing service integration in opioid treatment programs for the care and treatment of hepatitis C infection. *Int J Clin Med.* 2014;5(3):118–25.
420. HIV indicator conditions: guidance for implementing HIV testing in adults in health care settings. Copenhagen: HIV in Europe; 2012 (<http://hiveurope.eu/Portals/0/Guidance.pdf.pdf>, accessed 6 February 2017).
421. d'Almeida KW, Kierzek G, de Truchis P, Le Vu S, Pateron D, Renaud B et al. Modest public health impact of nontargeted human immunodeficiency virus screening in 29 emergency departments. *Arch Intern Med.* 2012;172(1):12–20.
422. Jones L, Bates G, McCoy E, Beynon C, McVeigh J, Bellis M. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of interventions aimed at raising awareness and engaging with groups who are at an increased risk of hepatitis B and C infection – final report. Liverpool: NICE; 2012 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ph43/evidence/evidence-review-2-69062510>, accessed 6 February 2017).
423. Jack K, Willott S, Manners J, Varnam MA, Thomson BJ. Clinical trial: a primary-care-based model for the delivery of anti-viral treatment to injecting drug users infected with hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(1):38–45.
424. Grebely J, Knight E, Genoway KA, Viljoen M, Khara M, Elliott D et al. Optimizing assessment and treatment for hepatitis C virus infection in illicit drug users: a novel model incorporating multidisciplinary care and peer support. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(3):270–7.
425. Crawford S, Bath N. Peer support models for people with a history of injecting drug use undertaking assessment and treatment for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis.* 2013;57 (Suppl 2):S75–9.
426. Evidence for action: effectiveness of community-based outreach in preventing HIV/AIDS among injecting drug use. Geneva: World Health Organization; 2004 ([http://www.who.int/hiv/pub/prev\\_care/en/evidenceforactioncommunityfinal.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/evidenceforactioncommunityfinal.pdf), accessed 6 February 2017).
427. Hermez J, Petrak J, Karkouri M, Riedner G. A review of HIV testing and counseling policies and practices in the Eastern Mediterranean Region. *AIDS.* 2010;24 (Suppl 2):S25–S32.
428. Corbett EL, Dauya E, Matambo R, Cheung YB, Makamure B, Bassett MT et al. Uptake of workplace HIV counselling and testing: a cluster-randomised trial in Zimbabwe. *PLoS Med.* 2006;3(7):e238.
429. Collier AC, Van der Borgh SF, Rinke de Wit T, Richards SC, Feeley FG. A successful workplace program for voluntary counseling and testing and treatment of HIV/AIDS at Heineken, Rwanda. *International journal of occupational and environmental health.* 2007;13(1):99–106.
430. Charalambous S, Innes C, Muirhead D, Kumaranayake L, Fielding K, Pemba L et al. Evaluation of a workplace HIV treatment programme in South Africa. *AIDS.* 2007;21 (Suppl 3):S73–8.
431. Counselling and testing children for HIV in South Africa. *Lancet.* 2013;381(9865):424.
432. Ford N, Swan T, Beyer P, Hirnschall G, Easterbrook P, Wiktor S. Simplification of antiviral hepatitis C virus therapy to support expanded access in resource-limited settings. *J Hepatol.* 2014;61(1 Suppl):S132–S8.
433. Xia J, Rutherford S, Ma Y, Wu L, Gao S, Chen T et al. Obstacles to the coordination of delivering integrated prenatal HIV, syphilis and hepatitis B testing services in Guangdong: using a needs assessment approach. *BMC Health Serv Res.* 2015;15:117.
434. Chen CH, Yang PM, Huang GT, Lee HS, Sung JL, Sheu JC. Estimation of seroprevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus in Taiwan from a large-scale survey of free hepatitis screening participants. *J Formos Med Assoc.* 2007;106(2):148–55.
435. Community health workers: what do we know about them? The state of the evidence on programmes, activities, costs and impact on health outcomes of using community health workers. Geneva: World Health Organization; 2007 ([http://www.who.int/hrh/documents/community\\_health\\_workers.pdf](http://www.who.int/hrh/documents/community_health_workers.pdf), accessed 6 February 2017).
436. Lewin SA, Dick J, Pond P, Zwarenstein M, Aja G, van Wyk B et al. Lay health workers in primary and community health care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD004015.

437. Laurant M, Reeves D, Hermens R, Braspenning J, Grol R, Sibbald B. Substitution of doctors by nurses in primary care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD001271.
438. Callaghan M, Ford N, Schneider H. A systematic review of task-shifting for HIV treatment and care in Africa. *Hum Resour Health.* 2010;8:8.
439. Task shifting: global recommendations and guidelines. Geneva: World Health Organization; 2007 ([http://www.who.int/healthsystems/task\\_shifting/en/](http://www.who.int/healthsystems/task_shifting/en/), accessed 6 February 2017).
440. Оптимизация роли работников здравоохранения в целях улучшения доступа к ключевым мероприятиям в области охраны здоровья матерей и новорожденных посредством перераспределения обязанностей. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2012 ([http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/978924504843/ru/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/978924504843/ru/), по состоянию на 10 июня 2017 г.).
441. Walensky RP, Reichmann WM, Arbelaez C, Wright E, Katz JN, Seage GR 3rd et al. Counselor- versus provider-based HIV screening in the emergency department: results from the universal screening for HIV infection in the emergency room (USHER) randomized controlled trial. *Ann Emerg Med.* 2011;58(1 Suppl 1):S126-S132. e4.
442. Champenois K, Le Gall JM, Jacquemin C, Jean S, Martin C, Rios L et al. ANRS-COMTEST: description of a community-based HIV testing intervention in non-medical settings for men who have sex with men. *BMJ Open.* 2012;2(2):e000693.
443. Lorente N, Preau M, Vernay-Vaisse C, Mora M, Blanche J, Otis J et al. Expanding access to non-medicalized community-based rapid testing to men who have sex with men: an urgent HIV prevention intervention (the ANRS-DRAG study). *PLoS One.* 2013;8(4):e61225.
444. Fylkesnes K, Sandoy IF, Jurgensen M, Chipimo PJ, Mwangala S, Michelo C. Strong effects of home-based voluntary HIV counselling and testing on acceptance and equity: a cluster randomised trial in Zambia. *Soc Sci Med.* 2013;86:9-16.
445. Molesworth AM, Ndhlovu R, Banda E, Saul J, Ngwira B, Glynn JR et al. High accuracy of home-based community rapid HIV testing in rural Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(5):625-30.
446. Bemelmans M, van den Akker T, Ford N, Philips M, Zachariah R, Harries A et al. Providing universal access to antiretroviral therapy in Thyolo, Malawi through task shifting and decentralization of HIV/AIDS care. *Trop Med Int Health.* 2010;15(12):1413-20.
447. Jackson D, Naik R, Tabana H, Pillay M, Madurai S, Zembe W et al. Quality of home-based rapid HIV testing by community lay counsellors in a rural district of South Africa. *J Int AIDS Soc.* 2013;16:18744.
448. 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.
449. Leon N, Naidoo P, Mathews C, Lewin S, Lombard C. The impact of provider-initiated (opt-out) HIV testing and counseling of patients with sexually transmitted infection in Cape Town, South Africa: a controlled trial. *Implement Sci.* 2010;5:8.
450. Kanal K, Chou TL, Sovann L, Morikawa Y, Mukoyama Y, Kakimoto K. Evaluation of the proficiency of trained non-laboratory health staffs and laboratory technicians using a rapid and simple HIV antibody test. *AIDS Res Ther.* 2005;2(1):5.
451. Lloyd AR, Clegg J, Lange J, Stevenson A, Post JJ, Lloyd D et al. Safety and effectiveness of a nurse-led outreach program for assessment and treatment of chronic hepatitis C in the custodial setting. *Clin Infect Dis.* 2013;56(8):1078-84.
452. Hill WD, Butt G, Alvarez M, Krajdjen M. Capacity enhancement of hepatitis C virus treatment through integrated, community-based care. *Can J Gastroenterol.* 2008;22(1):27-32.
453. UNITAID. Hepatitis C medicines and diagnostics in the context of HIV/HCV co-infection: a scoping report. Geneva: World Health Organization; 2013 ([http://www.unitaid.eu/images/marketdynamics/publications/Hepatitis-C\\_October-2013.pdf](http://www.unitaid.eu/images/marketdynamics/publications/Hepatitis-C_October-2013.pdf), accessed 23 January 2017).
454. Pant Pai N, Sharma J, Shivkumar S, Pillay S, Vadrnais C, Joseph L et al. Supervised and unsupervised self-testing for HIV in high- and low-risk populations: a systematic review. *PLoS Med.* 2013;10(4):e1001414.
455. Krause J, Subklew-Sehume F, Kenyon C, Colebunders R. Acceptability of HIV self-testing: a systematic literature review. *BMC Public Health.* 2013;13:735.
456. Figueroa C, Johnson C, Verster A, Baggaley R. Attitudes and acceptability on HIV self-testing among key populations: a literature review. *AIDS Behav.* 2015;19(11):1949-65.
457. Choko AT, MacPherson P, Webb EL, Willey BA, Feasy H, Sambakunsi R et al. Uptake, accuracy, safety, and linkage into care over two years of promoting annual self-testing for HIV in Blantyre, Malawi: a community-based prospective study. *PLoS Med.* 2015;12(9):e1001873.
458. Профилактика ВИЧ/СПИДа, уход, лечение и поддержка в условиях тюрем. Основа для принятия эффективных мер на национальном уровне. Управление Организации Объединенных Наций по наркотикам и преступности: Нью-Йорк; 2006 ([http://www.who.int/hiv/pub/idu/framework\\_prisons\\_ru.pdf?ua=1](http://www.who.int/hiv/pub/idu/framework_prisons_ru.pdf?ua=1), по состоянию на 10 июня 2017 г.).
459. Краткий аналитический обзор HIV prevention, treatment and care in prisons and other closed settings: a comprehensive package of interventions. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime; 2013 ([https://www.unodc.org/documents/hiv-aids/HIV\\_comprehensive\\_package\\_prison\\_2013\\_eBook.pdf](https://www.unodc.org/documents/hiv-aids/HIV_comprehensive_package_prison_2013_eBook.pdf), accessed 6 February 2017).
460. Grebely J, Bruggmann P, Treloar C, Byrne J, Rhodes T, Dore GJ et al. Expanding access to prevention, care and treatment for hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Int J Drug Policy.* 2015;26(10):893-8.

461. Интеграция совместного оказания услуг в связи с ТБ и ВИЧ во всеобъемлющий пакет помощи для потребителей инъекционных наркотиков. Сводное руководство. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2016 ([http://www.who.int/tb/publications/integrating-collaborative-tb-and-hiv\\_services\\_for\\_pwid/ru/](http://www.who.int/tb/publications/integrating-collaborative-tb-and-hiv_services_for_pwid/ru/), по состоянию на 10 июня 2017 г.).
462. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *The Multivirc Group. Hepatology*. 1999;30(4):1054–8.
463. Di Martino V, Rufat P, Boyer N, Renard P, Degos F, Martinot-Peignoux M et al. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology*. 2001;34(6):1193–9.
464. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2001;33(4):562–9.
465. Lo Re V 3rd, Kallan MJ, Tate JP, Localio AR, Lim JK, Goetz MB et al. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2014;160(6):369–79.
466. Ni JD, Xiong YZ, Wang XJ, Xiu LC. Does increased hepatitis B vaccination dose lead to a better immune response in HIV-infected patients than standard dose vaccination: a meta-analysis? *Int J STD AIDS*. 2013;24(2):117–22.
467. Getahun H, Gunneberg C, Scutler D, Verster A, Raviglione M. Tuberculosis and HIV in people who inject drugs: evidence for action for tuberculosis, HIV, prison and harm reduction services. *Curr Opin HIV AIDS*. 2012;7(4):345–53.
468. Getahun H, Baddeley A, Raviglione M. Managing tuberculosis in people who use and inject illicit drugs. *Bull World Health Organ*. 2013;91(2):154–6.
469. Padmapriyadarsini C, Chandrabose J, Victor L, Hanna LE, Arunkumar N, Swaminathan S. Hepatitis B or hepatitis C co-infection in individuals infected with human immunodeficiency virus and effect of anti-tuberculosis drugs on liver function. *J Postgrad Med*. 2006;52(2):92–6.
470. Liu R, Li Y, Wangen KR, Maitland E, Nicholas S, Wang J. Analysis of hepatitis B vaccination behavior and vaccination willingness among migrant workers from rural China based on protection motivation theory. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(5):1155–63.
471. Guidance on couples HIV testing and counselling including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2012 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44646/1/9789241501972\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44646/1/9789241501972_eng.pdf?ua=1), accessed 6 February 2017).
472. Patton H, Tran TT. Management of hepatitis B during pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(7):402–9.
473. Celen MK, Mert D, Ay M, Dal T, Kaya S, Yildirim N et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy for the prevention of vertical transmission of HBV infection. *World J Gastroenterol*. 2013;19(48):9377–82.
474. HIV and adolescents: guidance for HIV testing and counseling and care for adolescents living with HIV. Recommendations for a public health approach and consideration for policy-makers and managers. Geneva: World Health Organization; 2013 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94334/1/9789241506168\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94334/1/9789241506168_eng.pdf?ua=1), accessed 6 February 2017).



**Глобальная программа по гепатиту**

Отдел ВИЧ/СПИД

20, avenue Appia  
1211 Geneva 27  
Switzerland

Эл. адрес: [hepatitis@who.int](mailto:hepatitis@who.int)

[www.who.int/hepatitis/](http://www.who.int/hepatitis/)

ISBN 978-92-4-454998-8



9 789244 549988