

Чернов В.С.<sup>1</sup>, Козлов К.В.<sup>3</sup>, Патлусов Е.П.<sup>1,2</sup>, Кузнецов П.Л.<sup>1,2</sup>УДК 616.36-002.2  
DOI 10.25694/URMJ.2019.09.16

# Хронический гепатит С: обзор современной литературы

1 — 5 Военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации, г. Екатеринбург, 2 — ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет, Минздрава России, г. Екатеринбург

Chernov V.S., Kozlov K.V., Paltusov E.P., Kuznetsov P.L.

## Chronic hepatitis C: a review of the current literature

### Резюме

В обзоре освещены вопросы современного представления о хроническом гепатите С (ХГС). Приведены последние данные по заболеваемости ХГС в мире и России. Обобщена международная информация по проблеме ранней клинической диагностики ХГС, перспективах лечения пациентов новыми группами противовирусных препаратов. Отдельно представлена информация, об иммунологических особенностях HCV-инфекции и нарушениях в метаболизме витамина D у больных с ХГС.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, пункционная биопсия печени, фиброз печени, цирроз, противовирусная терапия

### Summary

The review highlights the issues of the current understanding of chronic hepatitis C (HCV). The latest data on the incidence of HCV in the world and Russia are presented. International information on the problem of early clinical diagnosis of HCV, prospects of treatment of patients with new groups of antiviral drugs is summarized. Information about immunological features of HCV infection and disorders in vitamin D metabolism in patients with HCV is presented separately.

**Key words:** chronic hepatitis C, puncture liver biopsy, liver fibrosis, cirrhosis, antiviral therapy

## Эпидемиология хронического гепатита С.

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в профилактике и лечении вирусных гепатитов (ВГ), их пандемия сопровождается высокой летальностью, нанося существенный ущерб экономике и здравоохранению. Смертность составляет не менее 1,5 миллионов случаев в год в результате острой инфекции, а также рака и цирроза печени (ЦП), связанных с гепатитом, что сопоставимо с показателями смертности от туберкулеза и ВИЧ. Ежегодно, в мире регистрируется около 3–4 млн. новых случаев ВГС, 2,9 миллиона человек, живущих с ВИЧ, инфицированы вирусом гепатита С [64, 70, 72].

По приблизительным оценкам ВОЗ, на сегодняшний день в мире около 70–150 миллионов человек страдают хроническим гепатитом С (ХГС), и их количество постоянно увеличивается, несмотря на наличие новых эффективных методов терапии из них у 10%–15% развивается ЦП и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Во всем мире 25% случаев рака печени ассоциировано с HCV-инфекцией [32, 35, 41, 61, 71].

Большинство людей с ВГС не знают о своём заболевании, так как ХГС чаще протекает бессимптомно. Смертность, связанная с ВГС, возрастает в течение десяти-

летий – это, тенденция которая особенно выражена для HCV-ассоциированного рака печени. С 2013 года число смертей, связанных с ВГС в Соединенных Штатах, превысило число смертей, связанных с ВИЧ, в совокупности 59 другими инфекционными заболеваниями вместе взятыми (такими как туберкулез, пневмококковая инфекция и др.) [50, 58].

Даже в такой экономически развитой стране, как США, ВГС, является значимой проблемой здравоохранения. Неблагоприятные исходы HCV-инфекций – главная причина трансплантаций печени и ГЦК. Из примерно 3 миллионов человек, живущих с ВГС в США, около 11% получают ПВТ в настоящее время, и только 6% излечены. Современные высокоэффективные и хорошо переносящиеся пациентами препараты прямого противовирусного действия перспективны не только для лечения ХГС, но и для достижения элиминации данной инфекции в популяции [53].

Внутривенное употребление наркотиков в настоящее время является основным механизмом передачи ВГС. Тем не менее, с 2000 года половой путь инфицирования HCV часто регистрируется среди ВИЧ-инфицированных мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами

(МСМ), и связан с сексуальным поведением высокого риска. Интересно, что некоторые люди остаются незагрязненными, несмотря на практику поведения высокого риска. Исследования показали, что, в конечном счете, 10-20% потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) не инфицируются, что указывает на наличие биологических причин, определяющих резистентность организма к ВГС [60].

Заражение ВГС может произойти в медицинских учреждениях, при несоблюдении санитарно – эпидемиических правил. Выполнение татуировок в официальных салонах, как правило, не связано с передачей ВГС, в тоже время такой путь инфицирования возможен, при несоблюдении санитарных правил (в местах лишения свободы, в воинских коллективах). Перинатальный путь и профессиональные воздействия также может привести к передаче ВГС, но доля данных сценариев инфицирования крайне низкая [74].

Исследование возможных путей передачи вируса и факторов риска инфицирования гепатита С установило существенное значение медицинских и немедицинских манипуляций. В настоящее время, за счет успешной профилактики, снижено число случаев заражений ВГС, связанных с оказанием медицинской помощи. Частота инфицирования в медицинских учреждениях РФ в 2010 г. составила всего 2,8% [17].

В нашей стране по данным Роспотребнадзора в последние 5 лет, частота регистрации ХГС, стабилизировалась на уровне 38-40 случаев на 100 тысяч населения [34]. Основной контингент инфицированных НСВ, в настоящее время, составляют лица в возрасте от 20 до 39 лет, то есть люди репродуктивного и наиболее трудоспособного возраста. По мнению экспертов, в ближайшие 10-20 лет ХГС станет одной из основных проблем системы здравоохранения в связи со значительным ростом случаев ЦП, ГЦК и преждевременной смерти от последствий ГС [21].

Показатели заболеваемости ГС не полностью отражают социальное бремя. НСВ-инфекция может протекать бессимптомно на протяжении десятилетий. В результате этого во многих странах мира, по разным оценкам, от 40% до 80% инфицированных ВГС лиц в настоящее время не выявлены и не знают о своем статусе [23].

В этой связи, НСВ-инфекция является одной из актуальных проблем у женщин фертильного возраста, так, только по данным Висконсинской электронной системы эпиднадзора за болезнями (WEDSS) и Wisconsin Medicaid за 2011-2015гг. доля женщин в штате Висконсин (США), с маркерами НСВ-инфекции во время беременности увеличилась в два раза. Рост количества женщин детородного возраста с ВГС в этом регионе может привести к увеличению числа детей, подверженных риску вертикальной передачи инфекции [66].

ГС является важной медико-социальной проблемой, ввиду того, что регистрируется у лиц трудоспособного возраста и приводит к инвалидизации и смерти больного. В настоящее время трудно определить истинное число больных ХГС, нуждающихся в ПБТ, так как оценить реальное число пациентов с неблагоприятными исходами

заболевания не представляется возможным ввиду отсутствия регистрации больных данной категории в статистических формах учета инфекционных заболеваний [29].

Молекулярно-генетические исследования ВГС показали, что значительная гетерогенность популяции ВГС (8 генотипов, подразделенных на 88 субтипов) связана как с высокой скоростью мутаций вирусного генома, так и с рекомбинациями, происходящими между «родительскими» геномами некоторых генотипов вируса. Это может приводить к появлению вирусов с рекомбинантным геномом и новыми фенотипическими свойствами [8].

Установить для пациента индивидуальный риск прогрессирования гепатита невозможно, поэтому все больные ХГС (при компенсированной ее функции), ранее не получавшие лечения, вне зависимости от исходной биохимической активности, должны рассматриваться как кандидаты для проведения противовирусной терапии (ПВТ) [19].

Одно из ключевых звеньев в оказании медицинской помощи больным ВГС в РФ — трансплантология — работает недостаточно эффективно. Поэтому именно у российских больных большое значение приобретает возможность получения своевременного (на доцирротических стадиях ХГС) противовирусного лечения, которое предотвратит прогрессирование болезни и, в конечном итоге, окажет благоприятный социально-экономический эффект. Высокая стоимость ПВТ требует оценки ее фармакоэкономической эффективности, поиска путей ее повышения и обоснования выбора оптимальной тактики ведения больных с учетом требований бюджетного здравоохранения [7].

Даже в эпоху противовирусных препаратов прямого действия (ПППД), оценка степени фиброза в ткани печени является необходимым исследованием у всех пациентов с ХГС. От его результатов зависит прогноз течения заболевания, оценка степени безотлагательности терапии, а также выбор тактики лечения. Наличие портального или септального фиброза увеличивает риски развития цирроза — при портальном (F1) в ближайшие 18-20 лет, а при септальном в ближайшие (F2) 8-10 лет. Кроме того, существуют факторы, способствующие прогрессированию фиброза у пациентов с ХГС. При их наличии, необходимо мониторингирование степени фиброза печени [1, 31, 54, 73].

В оценке степени фиброза печени при НСВ-инфекции, биопсия печени является «золотым стандартом», однако эта манипуляция требует высокой квалификации оператора и квалифицированной гистологической интерпретации, которые не всегда доступны [51]. Диагностику степени фиброза печени можно проводить и неинвазивными методами: транзитной или магнитно-резонансной фиброэластометрией и различными вариантами анализа сывороточных биомаркеров. Все перечисленные методы имеют как достоинства, так и недостатки. [18, 30, 36, 57, 73]

Доступ к приемлемой по цене диагностике гепатита ограничен. Лишь немногим людям с вирусным гепатитом поставлен диагноз (20% людей с ВГС, 14 млн). Среди

тех, кому был поставлен диагноз, лечение получает лишь небольшая часть. В 2015 г. лечение начали 7,4% пациентов, с установленным диагнозом ХГС (1,1 млн человек). Тогда как общее число людей, получающих лечение от ВГС, достигло в 2015 г. 5,5 млн человек, только полмиллиона из них пролечено ПППД [33, 62].

Эффективность и безопасность ПВТ ХГС ПППД превосходна. Однако высокая стоимость оригинальных препаратов вызывает обеспокоенность, особенно в отношении социально-экономически неблагополучных групп населения с высокой распространенностью среди них HCV инфекции [49].

Ликвидация HCV-инфекции стала глобальным приоритетом в области здравоохранения. Однако, то количество пациентов с ВГС, которые получают лечение HCV-инфекции, в ближайшее время не позволяют достичь амбициозной цели ВОЗ, по ликвидации заболевания к 2030 году. Приблизительно 20% пациентов с ВГС знают о диагнозе, и менее 10% получают ПВТ [48].

Исторически сложилось так, что больных ХГС (генотипы 1, 2 и 3) базировалась на интерферонах. Интерферонотерапия ассоциируется с неблагоприятными явлениями, в том числе гриппоподобными симптомами и депрессией. Многим пациентам интерферонотерапия противопоказана, как правило, из-за сопутствующих заболеваний [47].

В настоящее время схемы ПВТ, содержащие ИФН, с финансовой точки зрения, доступны большинству HCV-инфицированных пациентов, что определяет сохраняющуюся актуальность обсуждения мер, повышающих их эффективность, безопасность и переносимость. Назначение такой терапии пациентам с ХГС, особенно не имеющим предикторов неблагоприятного ответа на лечение (лицам молодого возраста, с генотипами HCV 2 и 3, отсутствием выраженного фиброза печени, отсутствием метаболического синдрома) является вполне оправданным. Так, у пациентов с фиброзом печени, не превышающим F2 по METAVIR, возможно достижение УВО более чем в 70% случаев при генотипе 1 HCV и у абсолютного большинства при генотипах 2 и 3 [2, 10].

Разработка и внедрение в клиническую практику высокоэффективных противовирусных препаратов обуславливает переход на новые схемы терапии ХГС. В то же время необходимо учитывать региональные особенности, такие как эффективность схем терапии ХГС, включающей интерферон-альфа, доступ к современным ПППД [4, 12, 25]. Введение в практику ПППД заметно улучшило терапевтические результаты у пациентов с хронической HCV-инфекцией [20, 69]. Выбор схемы ПВТ зависит от индивидуальных характеристик пациента, таких как генотип ВГС, предыдущий опыт лечения, наличие цирроза печени (ЦП), возможные взаимодействия препаратов. Перед ее назначением необходимо обследовать пациента на наличие сопутствующих заболеваний, особенно вируса гепатита В (вследствие возможной реактивации инфекции) [5, 42, 44].

Цель противовирусного лечения ХГС – полная элиминация вируса, при этом купируется развитие заболева-

ния, а также снижается риск смерти от ЦП и ГЦК. Учитывая значительный риск развития декомпенсированных форм заболевания печени, современные российские и международные рекомендации по лечению ХГС рассматривают всех пациентов с подтвержденной репликацией ВГС, как кандидатов для ПВТ. Вместе с тем доступность ПВТ остается крайне низкой [16].

Эффективная ПВТ, приводящая к эрадикации HCV-инфекции, снижает риск дальнейшего прогрессирования основного заболевания, а также печеночных и внепеченочных проявлений. В настоящее время в мире наблюдается очевидное доминирование безинтерфероновых схем ПВТ ХГС, характеризующихся коротким курсом применения, высокой эффективностью и практически идеальной безопасностью при грамотном применении противовирусных средств [3, 40].

Эффективность одобренных режимов ПВТ больных ХГС с использованием ПППД в течение 8-24 недель составляет от 94 до 99% [65, 67].

Наличие высокоэффективных и безопасных ПППД позволяет перейти к решению актуальных вопросов в смежных областях здравоохранения. Становится осуществимой трансплантация почек инфицированных - HCV доноров не имеющим ХГС реципиентам с последующим использованием противовирусных агентов прямого действия. Это может обеспечить потенциально превосходную функцию аллотрансплантата после лечения HCV-инфекции [46].

По данным ряда авторов, у некоторых пациентов с HCV-инфекцией на цирротической стадии, на фоне приема ПППД, возможно развитие иммуноопосредованного повреждения печени. В этом случае точный механизм прогрессирования болезни неизвестен. Более того, считается, что у больных на цирротической стадии HCV может сохраняться в строме печени. В таком случае после прекращения ПВТ с использованием ПППД функции печени не улучшаются и может наблюдаться декомпенсация цирроза [55].

По данным ряда авторов, вероятность серьезных побочных эффектов на фоне ПППД составляет менее 5%. Однако в числе них были отмечены эпизоды тяжелой брадиаритмии, которые наблюдались во время лечения с помощью софосбувира совместно с даклатасвиром, симепревином или рибавирином. Патологический механизм, лежащий в основе этого потенциального неблагоприятного события, не ясен. Однако потенциальная сердечная токсичность схем, содержащих софосбувир, предполагает необходимость осторожности с использованием таких режимов, включая обзор других лекарств, рассмотрение факторов риска для брадиаритмии и, возможно, мониторинг сердечного ритма во время начала терапии [43].

Появление эффективных и безопасных комбинаций ПППД для лечения пациентов с ХГС, способных элиминировать вирус, даже у пациентов с продвинутым циррозом, вызвало надежду не только на то, что риск декомпенсации цирроза печени может быть уменьшен, но и на то, что появление гепатоцеллюлярной карциномы можно

предотвратить. Однако в 2016 году появились данные, что у 28% пациентов с ХГС и исходом в ЦП, получавших ПППД, возник рецидив гепатоцеллюлярной карциномы в течение нескольких месяцев после достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО), что было выше, чем ожидалось. Кроме того, были вновь выявлены случаи гепатоцеллюлярной карциномы у 1% пациентов, спустя 1 год после достижения УВО с ПППД, что соответствовало заболеваемости у пациентов с HCV-инфекцией на стадии цирроза печени [56].

Большинство пациентов с ХГС, в настоящее время могут успешно лечиться препаратами, которые непосредственно нацелены на репликацию вируса. Комбинированные схемы с применением ПППД, обеспечивают достижение УВО, превышающие 90%, независимо от генотипа HCV, стадии заболевания или опыта лечения. Доля пациентов, не достигших УВО в результате ПБТ с применением ПППД невелика, но с учетом численности инфицированных ВГС, абсолютное число таких пациентов значительно и будет увеличиваться по мере того, как все больше пациентов начнут получать ПБТ по поводу HCV-инфекции [37].

Несмотря на внедрение в клиническую практику современной безинтерфероновой терапии ХГС, сохраняют свое значение и эффективность комбинированные схемы лечения, включающие пегилированный интерферон, и «субоптимальная» терапия софосбувиром и рибавирином. Достигнутые результаты служат обоснованием использования указанных схем ПБТ в особых группах больных и/или условиях, когда невозможно следовать новейшим рекомендациям, что будет способствовать расширению доступа больных к эффективной противовирусной терапии ХГС [6, 13].

Лечение компенсированного и декомпенсированного ЦП в исходе ХГС широко практикуется в мире, но в РФ представляет значительные трудности, имеет ограниченные возможности и требует обсуждения необходимости незамедлительной регистрации генериков для лечения сложной и довольно многочисленной когорты больных [15].

В настоящее время, в отношении ВГС разработана глобальная стратегия, в которой сформулированы перспективное видение проблемы, общая цель, а также набор глобальных целевых показателей, которые согласованы с повесткой дня в области устойчивого развития на период до 2030 года и с соответствующими резолюциями Всемирной ассамблеи здравоохранения.

Эксперты ВОЗ призывают рассматривать вирусные гепатиты В и С в качестве масштабной угрозы общественному здоровью, таких же как ВИЧ-инфекция, малярия и туберкулез. Особо отмечается, что для разработки национальных программ по борьбе с этими заболеваниями необходимо получить максимально точные данные о бремени вирусного гепатита конкретной этиологии в стране, используя все имеющиеся методы [29].

Учитывая массовость и тяжесть естественного течения ХГС, в 2004 году заболевание внесено в перечень социально-значимых заболеваний и заболеваний, пред-

ставляющих опасность для окружающих, что свидетельствует об актуальности рассматриваемого вопроса и необходимости его решения в государственном масштабе [28].

### Иммунологические особенности ХГС.

Патогенез системных осложнений при вирусных гепатитах связывают не только с репликацией вирусов и их возможным повреждающим воздействием вне гепатоцитов, но и с процессом лимфолиферации, активацией аутоиммунитета и продукцией биологически активных веществ, в результате которых развивается воспалительный процесс в различных органах. У части больных эти механизмы являются триггером онкогенеза [9].

После заражения вирусом гепатита С (HCV) приблизительно 20% людей элиминируют вирус, это зависит от эффективности клеточного (CD4 + и CD8 +Т-лимфоцитарного) ответа.

Считается, что мутации в нейтрализующих эпитопах HCV, или в эпитопах, нацеленных на CD4+ или CD8+ Т-лимфоциты, могут приводить к вирусному уклонению от иммунных ответов хозяина. Кроме того, способность оболочки HCV связываться с клетками крови может оказывать иммуномодулирующее воздействие на вирусологический ответ. Как предполагается, трудность в установлении эффективного иммунного ответа против антигенов HCV-оболочки с сопутствующим вирусным уклонением также может способствовать неэффективности ПБТ [59].

Один из способов предотвратить истощение Т-лимфоцитов или активировать поврежденные Т-клетки состоит в том, чтобы экспрессировать антигены HCV в более «иммуногенных» условиях, чем естественная инфекция, когда появляется массивная антигенная экспрессия [45].

Считается, что потеря менее дифференцированных наивных Т-клеток ослабляет генерацию эффективного иммунного ответа и даже способствует развитию аутоиммунных реакций. У пациентов, инфицированных HCV, наблюдается повышенная активизация наивных CD4-Т-клеток. Эти данные согласуются с изменениями гомеостаза, сходными с изменениями, наблюдаемыми при пролиферации, вызванной лимфопениями [63].

У лиц с ХГС наблюдается повышение активности Т-клеточного звена иммунитета, за счет повышения количества Т-супрессоров, в сравнении со здоровыми донорами. Т- супрессоры могут подавлять продукцию цитокинов и пролиферацию вирусоспецифических Т-эффекторных клеток (Т-хелперы, Т-киллеры). Поэтому, противовирусная терапия более эффективна у пациентов с меньшим уровнем Т-супрессоров. Было отмечено, уровни циркулирующих Т-супрессоров были увеличены в когортах больных, инфицированных ВГС [68].

Высокая частота (50-85 % по различным данным) формирования хронических форм и развития осложнений обусловлена «ускользанием» вируса от иммунного надзора. Механизмы этого феномена до сих пор изучаются. Предполагается, что центральную роль в элиминации

вируса гепатита С играет Т-клеточное звено иммунитета. Существенное значение в поддержании патологического процесса у больных придается недостаточности CD4+Т-хелперов и дисбалансу цитокинов [22].

Участие белков HCV в регуляции такого важного этапа иммунного ответа, как распознавание "сигналов опасности" и патогенассоциированных молекулярных паттернов, может быть рассмотрено как новый механизм "маскировки" вируса и избегания им иммунного ответа хозяина [26].

По некоторым данным, у больных ХГС изменены показатели иммунограммы, по сравнению с нормой. Отмечается снижение абсолютного и относительного числа лимфоцитов, при этом более чем у 20% пациентов повышен уровень субпопуляции лимфоцитов CD3+CD4+, субпопуляции CD3+CD8+ более чем у 15%. В 50,7% случаев обнаружены изменения в клеточном звене иммунитета: более чем у трети больных выявляется снижение иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+)[22].

При исследовании цитокинового профиля больных ЦП с маркерами гепатита С обнаруживаются существенные и разнонаправленные изменения содержания многих лимфокинов в сыворотке крови, входящих в набор иммунорегуляторных молекул, характерных для клона Т-лимфоцитов, что может отражать усиление активности Т-хелперных клеток первого типа. Это закономерно, учитывая то, что вирусная инфекция активирует в первую очередь клеточное звено иммунитета. Уровень секреции провоспалительных цитокинов отражает степень дисфункции печени и активность воспалительного процесса [24].

По данным ряда авторов, имеются разнонаправленные изменения гуморального иммунитета (цитокинов) при ХГС и динамике цитокинового профиля на фоне ПВТ, но эти работы противоречивы. Например, показано, что нарушение структуры печени с развитием в ней некротических и фибротических изменений связано с уровнем продукции провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α). По некоторым сведениям, содержание ФНО-α значимо увеличено у 83% пациентов с ХГС независимо от выраженности клинико-биохимических признаков [27].

## Метаболизм витамина D у пациентов с ХГС.

Известно, что большинство больных ХГС страдают от дефицита витамина D. Недавние клинические данные установили, что более высокий уровень витамина D является независимым прогностическим фактором формирования УВО после ПВТ (Cholongitas, 2012). Регулярный прием витамина D, в силу противовоспалительного и анти-фибротического эффектов, может снизить риск прогрессирования заболевания печени (Рахман, 2013). Пациенты с HCV-инфекцией имеют значительно более высокий риск развития остеопороза и остеопороз-связанных переломов костей. Хроническая HCV-инфекция приводит к уменьшению плотности костной ткани, что объясняется дисбалансом кальция и витамина D, гомеостаза и снижением синтеза инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) (Марек, 2015). Кроме того, было показано, что плотность

костной ткани уменьшается с прогрессированием фиброза печени вследствие ХГС (Lin, 2012). В другом исследовании с относительно молодыми пациентами с гепатитом С (в возрасте 40-60 лет) без фиброза, у 42% наблюдалось снижение плотности костей и остеопороз у 12% (Лай, 2015). Кроме того, в большом когортном исследовании из Тайваня с более чем 10 тыс. пациентов с ВГС в сравнении с 41 тыс. здоровых лиц, отметили увеличение уровня остеопороза в 1,33 раза в группе ВГС (Chen 2015). В другом исследовании, из Дании, сравнили общую частоту переломов костей у 12 тыс. пациентов с ВГС и 60 тыс. сопоставимых по возрасту и полу лицами контрольной группы. Среди пациентов с HCV в 2,15 раза увеличилась частота переломов костей. Не было достоверного различия в крупности костей среди пациентов с ХГС в сравнении с излеченными от данного заболевания (Hansen 2014) [52].

Считается, что при хронических заболеваниях печени нарушается метаболизм витамина D (превращение витамина D в 25(OH)D), которое, в норме, происходит в печени под действием митохондриального и микросомального фермента. При ХГС развивается патологическое состояние, эквивалентное гиповитаминозу D, вследствие нарушения его обмена.

У больных с хронической болезнью печени имеется дефицит витамина D. В метаанализе 11 клинических исследований, проведенном L. VILLar и соавт., показано, что среди 1575 пациентов, инфицированных HCV, у 1117 (71%) уровень витамина D был снижен, а увеличение частоты достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) было связано с более высоким уровнем витамина D в сыворотке крови или с заместительной терапией витамином D [11].

Ряд авторов считает, что HCV нарушает нормальный липидный обмен, вызывая неалкогольную жировую болезнь печени и аномальные уровни липидов, которые могут влиять на резистентность к инсулину. При проведении терапии на основе ППД было показано увеличение ЛПНП со снижением уровня VLDL и триглицеридов во время и после успешного лечения ВГС [38].

## Заключение

Несмотря на появление новых, высокоэффективных препаратов для лечения пациентов с хроническим гепатитом С, заболеваемость во всем мире по-прежнему остается на крайне высоком уровне. Длительное бессимптомное течение инфекции, позволившее ей получить образное наименование «ласковый убийца», приводит к поздней диагностике заболевания, на стадиях продвинутого фиброза и цирроза печени. Доступность оригинальных препаратов прямого противовирусного действия, в нашей стране, остается на низком уровне.

Сохраняется риск развития ГЦК и цирроза печени, даже после достижения УВО после успешной терапии ПППД.

Актуальность темы хронических гепатитов ставит перед исследователями новые диагностические цели и указывает направление дальнейшей научной деятельности в поиске ответов на поставленные вопросы. ■

**Чернов Вячеслав Сергеевич**, подполковник медицинской службы, старший врач-инфекционист инфекционного отделения ФКУЗ «5 ВКГ ВНГ России», член Евро-Азиатского общества инфекционистов; **Козлов Константин Вадимович**, доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ; **Патлусов Евгений Павлович**, полковник медицинской службы, начальник инфекционного отделения ФКУЗ «5 ВКГ ВНГ России», кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, член Евро-Азиатского общества инфекционистов; **Кузнецов Павел Леонидович**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, член Евро-Азиатского общества инфекционистов; Автор, ответственный за переписку — Чернов Вячеслав Сергеевич, 620036, г. Екатеринбург, ул. Соболева, д. 10, Телефон: 8(343)231-93-28, 8(919)397-64-38, medic.tgma@mail.ru

## Литература:

1. Белопальская М.А., Аврутин В.Ю., Денисова О.Д., Личная Е.В., Юшина Е.Ю. [и др.]. Компрессионная эластография и ее использование в клинической практике в сравнении с другими методами оценки степени фиброза в ткани печени у больных с хроническим вирусным гепатитом С. Журнал инфектологии. Том 10, № 3, 2018, с. 84-90.
2. Блохина Н.П., Нурмухаметова Е.А., Русанова М.Г., Газарина И.В., Марьямова Е.С., [и др.]. Эффективность и безопасность применения цепаэгинтерферона альфа 2В в составе двойной (цепаэгинтерферона альфа 2В и рибавирин) и тройной (симепревил, цепаэгинтерферона альфа 2В и рибавирин) схемы противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С. Опыт реальной клинической практики. Журнал инфектологии. Том 8, № 2, 2016. С. 48-55.
3. Бурневич Э.З., Щаницина С.Е.. Противовирусная терапия хронического гепатита С, основанная на интерфероне- α: закономерности и принципы. Клиническая фармакология и терапия. 2016, том 25, № 1, с. 8-13.
4. Дунаева Н.В., Карев В.Е., Воробьева О.А., Мазинг А.В., Лапин С.В., Смирнов А.В., Гусев Д.А. Противовирусная терапия хронического гепатита С, осложненного системным криоглобулинемическим васкулитом. Журнал инфектологии. Том 8, № 2, 2016. С. 40-47.
5. Жаворонок С.В., Гутмане В.Р., Барьяш Т.М., Салдатенко О.В., Зновец Т.В., [и др.]. Результаты использования софосбувира в сочетании с ледипасвиром или даклатасвиром для лечения хронического гепатита С в Республике Беларусь. Журнал инфектологии. Том 10, № 3, 2018, с. 77-83.
6. Жданов К.В., Бакулин И.Г., Гусев Д.А., Морозов В.Г., Козлов К.В. Эффективность и безопасность комбинации рибавирина и пегилированного интерферона альфа 2А у пациентов с хроническим гепатитом С: результаты двух мультицентровых, проспективных, открытых, несравнительных клинических исследований. Журнал инфектологии. Том 9, № 4, 2017 с. 59-68.
7. Жданов К.В., Козлов К.В. Клинические преимуще-
- ства и экономическая эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С в условиях бюджетного здравоохранения. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8. № 2. – С. 77–83.
8. Знойко О.О., Дудина К. Р., Козина А. Н., Шутько С. А., Озарев В. В., Калинина О. В., Ющук Н. Д. Диагностическая тактика и рекомендации по лечению больных хроническим гепатитом С, инфицированных генотипом 2 ВГС. Лечащий врач, 2016.- № 2. С.66-69.
9. Зубкин М.Л., Семененко Т.А., Селькови Е.П., Девяткин А.В., Крюков Е.В., Червинко В.И. Хроническая HCV-инфекция и патология почек. Инфекционные болезни, 2017, т. 15, № 4, с. 68-78.
10. Козлов К.В. Хронические вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение, наблюдение и экспертиза в военно-медицинских учреждениях.: автореф. дис... докт. мед. наук: 14.01.09 / Козлов Константин Вадимович // С-Пб., 2015. 34 с.
11. Крюков Е.В., Поп В. П., Рукавицын О.А. Особенности гематологических нарушений у пациентов при хронической HCV-инфекции и подходы к лечению. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7, № 3. С. 95-101.
12. Лиознов Д.А., Чунг Н.Х., Николаенко С.Л., Трунг Т.Б., Лан Ф.Т., Фонг Н.З. Клинико- лабораторная характеристика хронического гепатита С во Вьетнаме, на примере гепатологической клиники г. Хошимин. Журнал инфектологии. Том 8, № 4, 2016. С. 72-78.
13. Лиознов Д.А., Чунг Н.Х., Николаенко С.Л., Трунг Т.Б., Лан Ф.Т., Фонг Н.З. Оценка эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С, вызванного вирусом генотипа 6. Журнал инфектологии. Том 9, № 1, 2017 с. 85-90.
14. Лисовская Т.В., Мальгина Г.Б., Переплетина Т.А., Даныкова И.В., Киреев Д.Е. Рецидивирующие гиперпластические процессы в эндометрии у пациентки с хроническим гепатитом С. Акушерство и гинекология. 2016. № 12 с. 148-52.
15. Лопаткина Т.Н., Танацук Е.Л., Бурневич Э.З., Абдурахманов Д.Т. Вирусный (HCV) цирроз печени: выбор оптимального лечения. Фарматека, 2017. № 2

- (335). С. 30-34.
16. Мажара О.А., Охрыткова Т.В., Васенькина В.П., Калинина Е.В., Меньшиков А.Ю. Клинически опыт применения современных противовирусных препаратов для лечения хронического гепатита С в Нижегородской области. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017, № 4. С. 113-118.
  17. Мукамалов С.Л., Левакова И.А., Сулягина Л.Г., Синайская Е.В., Болсун Д.Д., Иванова Н.В. Современная эпидемиология гепатита С в России. *Эпидемиология и Инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2012, №6, С. 21-26.
  18. Николаев Л.И., Сапронов Г.В., Куприянов В.В., Шевченко Н.Г., Лейбман Е.А., Махровский П.И., Беляева Н.М. Анализ взаимосвязи между стадиями фиброза печени и вирусологическими, иммунологическими и некоторыми генетическими показателями пациентов с хроническим гепатитом С. *Инфекционные болезни*, 2017, т. 15, № 4, с. 42-48.
  19. Понезева Ж. Б., Семенова И. В. Безинтерфероновая терапия хронического гепатита С. *Лечащий врач*, 2017.- № 2. С. 24-28.
  20. Рудакова А.В., Гусев Д.А., Усков А.Н., Шестакова И.В., Лобзин Ю.В. Эффективность затрат на терапию хронического гепатита С (1 генотип) при фиброзе печени различной степени тяжести. *Журнал инфектологии*. Там 9, № 4, 2017. С. 93-102.
  21. Салман Э.Р., Асатрян М.Н., Гайдаренко А.Д., Ершов, И.Ф., Семененко Т.А. Прогнозная оценка предотвратимой смертности, ассоциированной с хроническим гепатитом С. *Эпидемиология и Инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2016, №6, с. 40-47.
  22. Сахарова Д. А., Витковский Ю. А., Терешков П. П. Клеточный иммунитет у больных хроническим вирусным гепатитом С. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2013.-N 4.-С.21-24.
  23. Соболева Н.В., Карлсен А.А., Кожанова Т.В., Кичатова В.С., Клушкина В.В., [и др.]. Распространенность вируса гепатита С среди условно здорового населения Российской Федерации. *Журнал инфектологии*. Там 9, № 2, 2017. С.56-64.
  24. Фишман Б.Б., Зурабов В.В., Куликов В.Е., Хапман М.Э., Тонеева М.А., Бутримова З.С.Ш. Динамика и взаимосвязи сывороточных концентрации интерлейкина-2, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа при циррозах печени вирусной этиологии. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. – 2017. – Т. 9. № 2. – С. 42–46.
  25. Халезова Н.Б., Боева Е.В., Рассохин В.В., Стасипикис Т.А., Ковеленов А.Ю., Студилко Е.В., Беляков Н.А. Женщины с коинфекцией ВИЧ и вирусный гепатит С. Часть 1. Психосоциальная характеристика и готовность к противовирусной терапии. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*, 2018 г., Т. 10. № 3.- С. 30-39.
  26. Цветков В.В., Киселев О. И., Солозуб Т.В., Слита А.В., Токин И.И., Анхимова Е.С. *Антигенпрезентирующая активность дендритных клеток у больных хроническим гепатитом С 1-го генотипа. Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 20 (6): 26–32.
  27. Щёкотов В. В., Булатова И. А., Щёктова А. П., Насибуллина Н. И., Ларионова Г. Г., Павлов А. И. Влияние противовирусной терапии хронического гепатита С на синтез цитокинов и процессы фиброобразования в печени. *Клиницист*. №2, 2015. С.
  28. Эсауленко Е.В., Сухорук А.А., Понятишина М.В., Ганченко Р.А. Хронический вирусный гепатит С в Северо-Западном федеральном округе. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. – 2017. – Т. 9. № 2. – С. 74–81.
  29. Юцук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р., Белый П.А. Проблема вирусного гепатита С в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. № 10, 2014. С. 77-81.
  30. Юцук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.М., Максимов С.Л., Маев И.В. «Вирусные гепатиты: Клиника, диагностика, лечение» - 3-е издание, перераб. и доп. –М.: ГОЭТАР- Медиа, 2018.- 386 с.
  31. Юцук Н.Д. [и др.]. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С- 3-е издание, испр. и доп. –М.: ГОЭТАР- Медиа, 2017.- 96 с.
  32. Глобальная стратегия сектора здравоохранения ВОЗ по вирусному гепатиту 2016-2021гг. На пути к ликвидации вирусного гепатита. © Всемирная организация здравоохранения, июнь 2016.
  33. Глобальный доклад ВОЗ по гепатиту 2017г., © Всемирная организация здравоохранения, 2017
  34. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 10-й выпуск. Под редакцией В.И. Покровского, А.А. Толояна. Спб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2016, 152 с.
  35. Arain A., Robaey G., Stöber H. Hepatitis C in European prisons: a call for an evidence-informed response. *BMC Infectious Diseases* 2014. Volume 14 (Suppl 6):S17. doi:10.1186/1471-2334-14-S6-S17.
  36. Bonder A, Afdhal NH. Utilization of FibroScan in clinical practice. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014; 16(2):372.
  37. Bourlière M., Gordon S.C., Flamm S.L., Cooper C.L., Ramji A., Tong M., Ravendran N., Vierling J.M., Tran T.T., Pianko S., Bansal M.B., de Ledinghen V. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *The New England Journal of Medicine*. June 1, 2017; 376: Pages 2134-2146. DOI: 10.1056/NEJMoal1613512.
  38. Chaudhury C.S., Sheehan J., Chairez C., Akoth E., Gross C., Silk R., Katakuzhy S., Rosenthal E., Kotttilil S., Masur H., Hadigan C. No Improvement in Hemoglobin A1c Following Hepatitis C Viral Clearance in Patients With and Without HIV. *The Journal of Infectious Diseases*. Volume 217, Issue 1, 1 January 2018, Pages 47–50.
  39. Chou R, Cottrell EB, Wasson N, et al. Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adults [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and

- Quality (US); 2012 Nov. (Comparative Effectiveness Reviews. No. 69.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115423/>
40. Curry M. P., O'Leary J. G., Bzowej N., Muir A. J., Korenblat K. M., Fenkel J. M., Reddy K. R., Lawitz E., Flamm S. L., Schiano T., Teperman L., Fontana R. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *The New England Journal of Medicine*. December 31, 2015. 373: Pages 2618-2628. DOI: 10.1056/NEJMoa1512614
  41. Dougbeh-C.N., Swinson K. L. A method for rapid detection and genotype identification of hepatitis C virus 1–6 by one-step reverse transcription loop-mediated isothermal amplification. *International Journal of Infectious Diseases* 43 (2016) 30–36.
  42. Feld J.J., Jacobson I.M., Hézode C., Asselah T., Ruane P.J., Gruener N., Abergel A., Mangia A., Lai C.-L., Chan H. L.Y., Mazzotta F., Moreno C. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *The New England Journal of Medicine*. December 31, 2015. 373: Pages 2599-2607. DOI: 10.1056/NEJMoa1512610
  43. Fontaine H., Lazarus A., Pecriaux C., Bagate F., Sultanik P [et al.]. Associated with Sofosbuvir Treatment. *The New England Journal of Medicine*. November 5, 2015. 373: Pages 1886-1888. DOI: 10.1056/NEJMc1505967
  44. Foster G. R., Afdhal N., Roberts S. K., Bräu N., Gane E. J., Pianko S., Lawitz E., Thompson A., Shiffman M L., Cooper C., Townner W. J., Conway B. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *The New England Journal of Medicine*. December 31, 2015. 373: Pages 2608-2617. DOI: 10.1056/NEJMoa1512612
  45. Fournillier A., Frelin L., Jacquier E., Ahlén G., Brass A. A Heterologous Prime/Boost Vaccination Strategy Enhances the Immunogenicity of Therapeutic Vaccines for Hepatitis C Virus. *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 208, Issue 6, 15 September 2013. Pages 1008–1019.
  46. Goldberg D.S., Abt P.L., Blumberg E.A., Van Deerlin V.M., Levine M., Reddy K.R., Bloom R.D., Nazarian S.M., Sawinski D., Porrett P., Naji A., Trial of Transplantation of HCV-Infected Kidneys into Uninfected Recipients. *The New England Journal of Medicine*. June 15, 2017. 376: Pages 2394-2395. DOI: 10.1056/NEJMc1705221
  47. Lawitz E. [et al.] Exploratory trial of ombitasvir and ABT-450/r with or without ribavirin for HCV genotype 1, 2, and 3 infection. *Journal of Infection* (2015) 70, 197-205.
  48. Lemoine M., Lacombe K. HCV core antigen: toward elimination of nucleic acid testing? *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, September 28, 2018. Vol. 3, No. 12, Pages 817–818.
  49. Liao J.M., Fischer M.A. Early Patterns of Sofosbuvir Utilization by State Medicaid Programs. *The New England Journal of Medicine*. September 24, 2015. 373: Pages 1279-1281. DOI: 10.1056/NEJMc1506108.
  50. Liang T.J., Ward J.W. Hepatitis C in Injection-Drug Users — A Hidden Danger of the Opioid Epidemic. *The New England Journal of Medicine*. March 29, 2018. 378: Pages 1169-1171. DOI: 10.1056/NEJMp1716871
  51. Luma HN, [et al.] Characteristics of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients in a hospital setting in Douala, Cameroon. *International Journal of Infectious Diseases* (2016), 1-6.
  52. Mauss S., Berg T., Rockstroh J., Sarrazin C., Wedemeyer H. *HEPATOLOGIA / clinical textbook 9th Edition 2018*. P 746.
  53. Mitruka K., Thornton K., Cusick S., Orme C., Moore A., Manch R.A., Box T., Carroll C., Holtzman D., Ward J.W. Expanding Primary Care Capacity to Treat Hepatitis C Virus Infection Through an Evidence-Based Care Model — Arizona and Utah, 2012–2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report / May 9, 2014 / Vol. 63 / No. 18*. Pages 393-417.
  54. Mulazzani L., Salvatore V., Ravaioli F., Allegretti G., Matassoni F., Granata R., Ferrarini A., Stefanescu H., Piscaglia F. Point shear wave ultrasound elastography with Esaote compared to real-time 2D shear wave elastography with supersonic imagine for the quantification of liver stiffness. *J Ultrasound*. 2017 Aug 21;20(3):213-225. doi: 10.1007/s40477-017-0260-7. eCollection 2017 Sep.
  55. Park W., Jung J., Yang S.H., Lee D., Kang H.J. A case with acute-on-chronic liver failure receiving liver transplantation during daclatasvir and asunaprevir therapy in chronic hepatitis C patient. *Gastroenterology Report*, 2018, c.1–3.
  56. Piscaglia F., Granito A., Bolondi L. DAAs for HCV and risk of hepatocellular carcinoma: current standpoint. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, November, 2018. Vol. 3, No. 11. Pages 736–738.
  57. Piscaglia F., Salvatore V., Mulazzani L., Cantisani V., Schiavone C. Ultrasound Shear Wave Elastography for Liver Disease. A Critical Appraisal of the Many Actors on the Stage. *Ultraschall Med*. 2016 Feb;37(1):1-5.
  58. Reilley B., Leston J. A Tale of Two Epidemics — HCV Treatment among Native Americans and Veterans. *The New England Journal of Medicine*. August 31, 2017. 377: Pages 801-803. DOI: 10.1056/NEJMp1705991
  59. Schvoerer E., Moenne-Loccoz R., Murray J.M., Velay A., Turek M., Fojana I., Fafi-Kremer S., Erba A.C., Habersetzer F., Doffoël M., Gut J.-P., Donlin M.J., Tavis J.E., Zeisel M.B., Stoll-Keller F., Baumert T.F. Hepatitis C Virus Envelope Glycoprotein Signatures Are Associated With Treatment Failure and Modulation of Viral Entry and Neutralization. *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 207, Issue 8, 15 April 2013, Pages 1306–1315.
  60. Steba G.S., Koekkoek S.M., Vanhommerig J.W., Brinkman K., Jan D.K., Meer V.D., Prins M., Berkhout B., Tanck M., Paxton W.A., Molenkamp R., Schinkel J. DC-SIGN Polymorphisms Associate with Risk of Hepatitis C Virus Infection Among Men who Have Sex with Men but not Among Injecting Drug Users. *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 217, Issue 3, 17 January 2018, Pages 353–357.



61. Stone J., Fraser H., Lim A.G., Walker J.G., Ward Z., MacGregor L., Incarceration history and risk of HIV and hepatitis C virus acquisition among people who inject drugs: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*, Vol. 18, Issue 12, Pages 1397-1409, December 01, 2018. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30469-9
62. Tilborg M.v. Marzooqi S.H.A. Wong W.W.L., Maan R., Vermehren J., Maasoumy B., et al. HCV core antigen as an alternative to HCV RNA testing in the era of direct-acting antivirals: retrospective screening and diagnostic cohort studies. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, September 28, 2018. Vol. 3, No. 12, Pages 856–864.
63. Yonkers N.L., Sieg S., Rodriguez B., Anthony D.D. Reduced Naive CD4 T Cell Numbers and Impaired Induction of CD27 in Response to T Cell Receptor Stimulation Reflect a State of Immune Activation in Chronic Hepatitis C Virus Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 203, Issue 5, 1 March 2011, Pages 635–645.
64. Yu M.L., Chuang W.L. Treatment of chronic hepatitis C in Asia: when East meets West. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 24(3): 336-345. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.05789.x.
65. Ward J.W., Mermin J.H. Simple, Effective, but Out of Reach? Public Health Implications of HCV Drugs. *The New England Journal of Medicine*. December 31, 2015. 373: Pages 2678-2680. DOI: 10.1056/NEJMe1513245
66. Watts T., Stockman L., Martin J., Guilfoyle S., Vergeront J.M., Increased Risk for Mother-to-Infant Transmission of Hepatitis C Virus Among Medicaid Recipients — Wisconsin, 2011–2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. October 27, 2017 / Vol. 66 / No. 42. Pages 1136-1139.
67. Zeuzem S., Foster G.R., Wang S., Asatryan A., Gane E., Feld J.J., Asselah T., Bourlière M., Ruane P. J., Wedemeyer H., Pol S., Flisiak R. Glecaprevir–Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *The New England Journal of Medicine*. January 25, 2018. 378: Pages 354-369. DOI: 10.1056/NEJMoa1702417
68. Zhiqin Li [et al.] Dynamic changes in CD45RA Foxp3 high regulatory T-cells in chronic hepatitis C patients during antiviral therapy. *International Journal of Infectious Diseases* 45 (2016) 5–12.
69. Zhou N., Hernandez D., Ueland J., Yang X., Yu F. NS5A Sequence Heterogeneity and Mechanisms of Daclatasvir Resistance in Hepatitis C Virus Genotype 4 Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 213, Issue 2, 15 January 2016, Pages 206–215.
70. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of Hepatology*. 2017, vol. 66, Pages 153–194.
71. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *Journal of Hepatology*. Volume 69, Issue 2, August 2018, Pages 461–511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>
72. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C | © 2014-2017 AASLD and IDSA. Last Updated: September 21, 2017. [www.hcvguidelines.org](http://www.hcvguidelines.org)
73. Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected With Hepatitis C Virus AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. *Hepatology*, Vol. 62, No. 3, 2015. Pages 932-954.
74. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports / June 5, 2015. Vol. 64 / No. 3. P -140.*