Исследовательская статья

EASL JOURNAL OF HEPATOLOGY

Время от выявления гепатитов B и C до развития декомпенсированного цирроза и гепатоцеллюлярного рака: популяционное исследование

Maryam Alavi[1,*], Matthew G. Law[1], Jason Grebely[1], Janaki Amin[1], Behzad Hajarizadeh[1], Jacob George[2], Gregory J. Dore[1]

[1] The Kirby Institute, UNSW Australia, Sydney, NSW, Australia; [2] Storr Liver Centre, Westmead Millennium Institute, University of Sydney and Westmead Hospital, Westmead, Australia

Актуальность и цели. Поздняя диагностика гепатитов B и C повышает риск тяжелых осложнений со стороны печени, включая декомпенсированный цирроз (ДЦ) и гепатоцеллюлярный рак (ГЦР). Цель исследования — изучить случаи поздней диагностики гепатитов B и C и тяжелого поражения печени в Новом Южном Уэльсе (Австралия).

Методы. Соотнесены данные регистров гепатитов B и C и регистров по злокачественным новообразованиям и госпитализациям за период с 1995 по 2012 г. Поздней диагностикой гепатита считалось его выявление после, во время или за 2 года до диагноза ДЦ или ГЦР.

Результаты. Число больных гепатитами B и C составило 50 958 и 79 727 человек соответственно. В группе больных с ДЦ (n = 3869) доля случаев позднего выявления гепатита B сократилась с 64 % (88 из 138) в 2001–2002 гг. до 31 % (46 из 149) в 2011–2012 гг. (p < 0,001), а позднего выявления гепатита C — с 52 % (179 из 341) в 2001–2002 гг. до 22 % (134 из 605) в 2011–2012 гг. (p < 0,001). В группе больных ГЦР (n = 1656) доля случаев позднего выявления гепатита B сократилась с 68 % (59 из 87) в 2001–2002 гг. до 29 % (37 из 128) в 2011–2012 гг. (p < 0,001), а гепатита C — с 51 % (40 из 79) в 2001–2002 гг. до 17 % (49 из 288) в 2011–2012 гг. (p < 0,001).

Выводы. Несмотря на значительное сокращение случаев позднего выявления вирусных гепатитов с начала 2000 г., необходимо увеличить усилия по их скринингу, особенно гепатита B. Позднее выявление вирусных гепатитов может использоваться как показатель охвата населения соответствующим скринингом.

Резюме. Поздняя диагностика гепатитов B и C повышает риск тяжелых осложнений со стороны печени, включая ДЦ и ГЦР. Цель настоящего исследования — изучить случаи позднего выявления гепатита в Новом Южном Уэльсе (Австралия). Число таких случаев значительно снизилось с начала 2000-х годов, однако необходимо увеличить усилия по скринингу, особенно гепатита B. Позднее выявление гепатита, как описано в этом исследовании, может использоваться как показатель охвата населения скринингом.

© 2016 European Association for the Study of the Liver.

Ключевые слова: скрининг, позднее выявление гепатита B, позднее выявление гепатита C, декомпенсированный цирроз, гепатоцеллюлярный рак.

Получено 14 сентября 2015 г.; получено с поправками 26 июня 2016 г.; принято в печать 28 июня 2016 г.; доступно онлайн с 8 июля 2016 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: The Kirby Institute, UNSW Australia, Wallace Wurth Building, Sydney, NSW 2052, Australia. Tel.: +61 (2) 9385 0881; fax: +61 (2) 9385 0876.

E-mail: msalehialavi@kirby.unsw.edu.au (M. Alavi).

Сокращения: 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; HBV — вирус гепатита B; HCV — вирус гепатита C; ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; ДЦ — декомпенсированный цирроз; МКИ — межквартильный интервал; НЮУ — Новый Южный Уэльс; СОШ — скорректированное отношение шансов.

Введение

Хронические гепатиты B и C — основные факторы риска декомпенсированного цирроза (ДЦ) и гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) [1–3]. Учитывая высокую заболеваемость и смертность больных с ДЦ и ГЦР [4–6], своевременное и эффективное выявление гепатитов B и C — обязательное условие снижения бремени заболеваний печени [7–9].

Доступность высокоэффективных средств против вируса гепатита B (HBV) [10, 11] и недавняя разработка безынтерфероновых схем терапии гепатита C противовирусными препаратами прямого действия [12] открыли новые возможности в лечении хронических вирусных гепатитов. Реализация этих возможностей зависит от многих факторов, но главное условие — более активная и ранняя диагностика гепатитов B и C.

В Австралии, по оценкам, диагностировано 60 % случаев хронического гепатита B [13] и 75–85 % случаев гепатита C [14, 15]. Обязательная регистрация случаев гепатитов B и C в органах эпиднадзора, введенная в начале 1990-х годов, позволяет отслеживать число новых случаев и другие эпидемиологические данные, на основании которых методами математического моделирования можно оценить общую инфицированность населения. Кроме того, выявляемость гепатитов B и C можно использовать для контроля выполнения стратегических планов по скринингу и лечению хронических вирусных гепатитов.

В настоящем исследовании под поздним выявлением гепатита мы подразумевали случаи выявления гепатита B или C после, во время или за 2 года до постановки диагноза ДЦ или ГЦР (временем выявления гепатита считалась дата извещения органов эпиднадзора). До сих пор определения позднего выявления гепатита не предлагалось. Мы выбрали это определение в контексте «упущенной возможности» противовирусной терапии для предупреждения тяжелых осложнений со стороны печени. Период 2 года выбран в какой-то мере произвольно, но диагноз, поставленный до этого срока, должен позволить начать противовирусную терапию и в результате снизить риск ДЦ и ГЦР [16, 17]. Позднее выявление гепатита у больных с терминальной стадией поражения печени, возможно, не совсем репрезентативно в отношении недиагностированных гепатитов B и C среди населения в целом, но служит показателем недостаточного выявления болезни у лиц с длительной инфекцией и больных старшего возраста [18].

Цель настоящего исследования — изучить случаи позднего выявления гепатитов B и C у больных ДЦ и ГЦР в Новом Южном Уэльсе (НЮУ, Австралия) и оценить тенденции и факторы, связанные с поздней диагностикой вирусных гепатитов.

Материалы и методы

Исследуемая популяция и источники данных

Исследование включало всех лиц с гепатитом B или C, внесенных в регистр состояний, подлежащих обязательном учету в НЮУ. С 1991 г. правительство выпустило закон, обязывающий извещать обо всех случаях гепатитов B и C Департамент здравоохранения НЮУ (Акт об общественном здравоохранении НЮУ 1991 г.) [19]. Случай гепатита B, требующий учета, подразумевает обнаружение поверхностного антигена или ДНК HBV. Случай гепатита C, требующий учета, подразумевает обнаружение РНК вируса гепатита C (HCV) и антител к нему. С 1992 г. регистр содержит индивидуальные идентификационные данные. С этого момента выявление гепатита B или C определяется наличием в крови антител к HBV или HCV соответственно. Данные регистра были доступны с 1 января 1993 г. по 31 декабря 2012 г.

Случаи коинфекции HBV, HCV и ВИЧ выявлялись с помощью Национального регистра ВИЧ-инфекции, управляемого Институтом Кирби. Случаи ВИЧ-инфекции подлежат обязательной регистрации в НЮУ с 1985 г. [20]. Данные Национального регистра ВИЧ-инфекции были доступны с 1 января 1985 г. по 31 декабря 2012 г.

Лица с гепатитом B или C и диагнозом ДЦ выявлялись с помощью регистра госпитализированных пациентов НЮУ. Регистр включает всех пациентов, поступивших в частные и муниципальные стационары НЮУ. Данные собираются по финансовым годам (с 1 июля по 30 июня) госпитализации (выписки, перевода, смерти или изменения типа поступления в ту же самую больницу). По каждой госпитализации собирается демографическая и клиническая информация, включая диагноз согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра в австралийской модификации (МКБ-10-АМ). Диагноз ДЦ учитывался как основной (первый) или дополнительный и уточнялся по таким категориям, как алкогольная печеночная недостаточность (K70.4), асцит (R18), кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода (I85.0, I98.3 и I98.21), хроническая печеночная недостаточность (K72.1 и K72.9) и гепаторенальный синдром (K76.7). Данные регистра госпитализаций были доступны с 1 июля 2000 г. по 31 июля 2014 г.

Случаи ГЦР у больных гепатитом B или C выявляли с помощью регистра госпитализаций и центрального онкологического регистра НЮУ. Подача сведений в центральный онкологический регистр о новых случаях злокачественных новообразований с 1972 г. обязательна для больниц, домов престарелых, органов регистрации гражданских состояний, специалистов по лучевой терапии и патоморфологов (Акт об общественном здравоохранении НЮУ 1991 г.) [19]. Для целей исследования случаи ГЦР выявляли по коду C22.0 МКБ-10-АМ либо в регистре госпитализаций (основной или дополнительные диагностические коды), либо в центральном онкологическом регистре (зарегистрированные новые случаи). Данные центрального онкологического регистра были доступны с 1 января 1994 г. по 31 декабря 2009 г.

Сопоставление данных

Сопоставление данных осуществлялось в два этапа. Сначала были сопоставлены данные о гепатитах B и C для выявления случаев смешанной инфекции. Затем все случаи были сопоставлены со сведениями о диагнозах ДЦ и ГЦР в регистрах госпитализаций и онкологических заболеваний. На этих этапах для сопоставления данных использовался метод вероятностных совпадений демографических данных с помощью программы ChoiceMaker [21]. На следующем этапе, чтобы выявить лиц с гепатитами B и C и ВИЧ-инфекцией, случаи были детерминированно сопоставлены с данными Национального регистра ВИЧ-инфекции, с использованием кодов имени, пола и даты рождения. Все сопоставление данных осуществлялось Центром обработки данных здравоохранения НЮУ [22].

Период исследования

Даты регистрации случаев гепатитов B и C и ВИЧ-инфекции были извлечены из соответствующих регистров за период с 1 января 1995 г. по 31 декабря 2012 г. Данные о ДЦ и ГЦР были извлечены из регистров госпитализаций и злокачественных новообразований за период с 1 января 2001 г. по 31 декабря 2013 г.

Оцениваемые показатели

Целью этого популяционного анализа было изучить случаи позднего выявления гепатита у жителей НЮУ, включая временны́е тенденции и связанные факторы в период с 2001 по 2013 г. Поздним считалось выявление гепатита B или C после, во время или за 2 года до диагноза ДЦ или ГЦР. Такой срок был выбран на основании того, что до этого периода симптомы ДЦ и ГЦР обычно не появляются. Кроме того, у больных гепатитом B или C начало противовирусной терапии за 2 года до появления ДЦ или ГЦР (возможно, во время компенсированного цирроза) может обеспечить более благоприятные исходы.

Статистические методы

Определена доля лиц с ДЦ и ГЦР среди зарегистрированных больных гепатитами B и C. Для оценки случаев позднего выявления гепатита пациентов с ДЦ и ГЦР разделили на пять категорий по времени диагностики гепатита: 1) после или во время постановки диагноза ДЦ или ГЦР; 2) менее 1 года до постановки диагноза ДЦ или ГЦР; 3) 1–2 года до диагноза ДЦ или ГЦР; 4) 2–5 лет до диагноза ДЦ или ГЦР; 5) более 5 лет до диагноза ДЦ или ГЦР.

Доля лиц с поздним выявлением гепатита подсчитывалась за календарный год диагностики ДЦ и ГЦР. Для оценки временны́х изменений в доле случаев позднего выявления гепатита использовался критерий χ^2.

Для оценки факторов, связанных с поздним выявлением гепатита, были проведены скорректированные и нескорректирован-

ные анализы методом логистической регрессии. В анализ, в частности, были включены факторы, которые, как было показано ранее, связаны с ДЦ и ГЦР: возраст, пол, страна рождения, тип извещения о гепатите и место жительства на момент постановки диагноза ДЦ или ГЦР [1, 7, 23, 24]. Также с поздним выявлением гепатита мог быть связан календарный период диагноза ДЦ и ГЦР. После нескорректированных анализов был проведен многофакторный логистический анализ, в который вошли факторы с уровнем значимости 0,2 в нескорректированной модели. Учитывая, что пожилой возраст является фактором риска ДЦ и ГЦР, а анализ факторов, связанных с поздним выявлением гепатита, проводился среди лиц с диагнозами ДЦ и ГЦР, были выполнены дополнительные стратифицированные анализы методом логистической регрессии (по медиане года рождения в группах с гепатитами B и C) для дальнейшей оценки связи между возрастом и поздним выявлением гепатита.

Во всех анализах проведена стратификация по типу гепатита: 1) гепатит B, включая моноинфекцию и смешанные инфекции, вызванные HBV/HCV, HBV/ВИЧ, HBV/HCV/ВИЧ; 2) гепатит C, включая моноинфекцию HCV и смешанные инфекции, вызванные HCV/ВИЧ. Возраст на момент выявления гепатита был включен как категориальная переменная с использованием медианы возраста в качестве порога. Категории по стране рождения включали Австралию, Азиатско-Тихоокеанский регион (включая Новую Зеландию, Океанию и Антарктику, Юго-Восточную Азию, Северо-Восточную Азию, Южную и Центральную Азию) и другие страны (включая Европу, Северную Африку и Ближний Восток, Западную, Экваториальную и Южную Африку и Америку). Категории места жительства на момент диагноза ДЦ или ГЦР определялись границами НЮУ на 2011 г. и включали 8 городских и 7 сельских округов [25]. В нестратифицированных анализах категории по дате рождения не планировалось включать в многофакторную логистическую регрессию, учитывая потенциальную мультиколлинеарность с возрастом на момент выявления гепатита.

Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$; значения p были двусторонними. Все анализы проводились на программном обеспечении Stata версии 12.0 (StataCorp, США).

Результаты

Участники исследования

В исследование вошло 50 958 жителей НЮУ с выявленным в период с 1995 по 2012 г. гепатитом B и 79 727 — с гепатитом C. С января 2001 г. по декабрь 2013 г. 3869 больным был поставлен диагноз ДЦ и 1656 — ГЦР.

Среди лиц с гепатитом B, которым были поставлены диагнозы ДЦ (n = 885) и ГЦР (n = 665), большинство родилось в 1945–1965 гг. (53 и 57 % соответственно) в Азиатско-Тихоокеанском регионе (52 и 74 % соответственно), были мужчины (77 и 83 % соответственно), жили на окраине больших городов НЮУ на момент диагноза ДЦ и ГЦР (46 и 50 % соответственно), диагноз ДЦ или ГЦР им был поставлен в 2007 г. и позже (57 и 60 % соответственно) (табл. 1).

Таблица 1. Демографические характеристики жителей Нового Южного Уэльса с выявленным гепатитом B или C в 1995–2012 гг., *n* = 130 685

	Гепатит B[a]						Гепатит C[a]					
	Нет ГЦР и ДЦ		ДЦ[b]		ГЦР[b]		Нет ГЦР и ДЦ		ДЦ[b]		ГЦР[b]	
	n = 49 699	%	*n* = 885	%	*n* = 665	%	*n* = 76 360	%	*n* = 2984	%	*n* = 991	%
Медиана (МКИ) возраста на момент выявления гепатита, лет[c]	35 (27–45)	—	50 (40–60)	—	53 (44–62)		36 (28–44)	—	45 (39–52)	—	51 (44–59)	
Когорта по году рождения[c]												
≥ 1965 г.	28 965	58	183	21	77	12	42 245	55	543	18	41	4
1945–1965 гг.	17 379	35	472	53	381	57	30 401	40	2061	69	700	71
< 1945 г.	3344	7	230	26	207	31	3687	5	380	13	250	25
Мужской пол[d]	27 250	55	681	77	551	83	47 246	62	2163	73	781	79
Страна рождения[e]												
Австралия	2752	45	125	30	65	10	22 989	85	1003	72	524	54
Азиатско-Тихоокеанский регион	1692	27	218	52	462	74	1108	4	117	8	195	20
Другая	1713	28	78	19	98	16	3067	11	267	19	251	26
Место жительства на момент диагноза[f]												
Большой город	—	—	308	36	268	42	—	—	826	28	321	34
Окраина большого города	—	—	395	46	318	50	—	—	987	34	380	40
Сельская местность	—	—	157	18	50	8	—	—	1098	37	248	26
Другое	—	—	6	1	0	0	—	—	28	1	7	1
Время постановки диагноза												
≥ 2007 г.	—	—	501	57	399	60	—	—	1895	64	721	73
≤ 2006 г.	—	—	384	43	266	40	—	—	1089	36	270	27

[a] 47 218 человек имели моноинфекцию, вызванную HBV; 78 902 — моноинфекцию, вызванную HCV; 3414 — смешанную инфекцию, вызванную HBV/HCV; 1151 — смешанную инфекцию, вызванную HBV или HCV с ВИЧ.
[b] У 899 человек было сочетание ДЦ и ГЦР. Данные о диагнозах ДЦ и ГЦР доступны с 2001 по 2013 г.
[c] Среди участников с доступной информацией. У 38 участников была неизвестна дата рождения.
[d] Среди участников с доступной информацией. У 651 участника был неизвестен пол.
[e] Среди участников с доступной информацией. У 92 738 участников была неизвестна страна рождения.
[f] Информация доступна только у участников с диагнозами ДЦ и ГЦР. У 128 участников неизвестно место жительства на момент постановки диагноза ДЦ или ГЦР.

Среди лиц с гепатитом С, которым были поставлены диагнозы ДЦ (n = 2984) и ГЦР (n = 991), большинство родилось в 1945–1965 гг. (69 и 71 % соответственно) в Австралии (72 и 54 % соответственно), были мужчины (73 и 79 % соответственно), жили в сельской местности и на окраине больших городов на момент диагноза ДЦ и ГЦР (37 и 40 % соответственно), диагноз ДЦ или ГЦР большинству был поставлен в 2007 г. и позже (64 и 73 % соответственно) (см. табл. 1).

Время от выявления гепатита до диагноза ДЦ

У лиц с диагнозом ДЦ, связанным с гепатитом В (n = 885), медиана времени от диагноза гепатита В до диагноза ДЦ составила 3,3 года (межквартильный интервал [МКИ] 0,1–8,6), но выросла с 0,8 года в 2001–2002 гг. (МКИ 0,0–3,5) до 7,3 года в 2011–2012 гг. (МКИ 0,8–11,9). В целом позднее выявление гепатита В имело место у 43 % участников (n = 381); эта доля снизилась с 64 % (88 из 138) в 2001–2002 гг. до 31 % (46 из 149) в 2011–2012 гг. (p < 0,001) (рис. 1).

Среди лиц с диагнозом ДЦ, связанным с гепатитом С (n = 2984), медиана времени от диагноза гепатита С до диагноза ДЦ составила 5,8 года (МКИ 1,4–10,3), но выросла с 1,7 года в 2001–2002 гг. (МКИ 0,0–4,6) до 9,6 года в 2011–2012 гг. (МКИ 3,2–13,2). В целом позднее выявление гепатита С имело место в 29 % случаев (n = 857); эта доля снизилась с 52 % (179 из 341) в 2001–2002 гг. до 22 % (134 из 605) в 2011–2012 гг. (p < 0,001) (см. рис. 1).

Факторы, связанные с поздним выявлением гепатита у лиц с диагнозом ДЦ

В скорректированном анализе позднее выявление гепатита В было связано с более старшим возрастом на момент постановки диагноза (≥ 50 лет) (скорректированное отношение шансов [СОШ] 2,06; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,55–2,75) и диагнозом ДЦ в 2006 г. или раньше (СОШ 2,16; 95% ДИ 1,61–2,78) (табл. 2).

В скорректированном анализе позднее выявление гепатита С было связано с более старшим возрастом на момент постановки диагноза (≥ 45 лет) (СОШ 3,79; 95% ДИ 3,16–4,55), проживанием в сельской местности на момент диагноза ДЦ (СОШ 1,39; 95% ДИ 1,12–1,73) и диагнозом ДЦ в 2006 г. или раньше (СОШ 2,57; 95% ДИ 2,16–3,06) (см. табл. 2).

Факторы, связанные с поздним выявлением гепатита у лиц с диагнозом ДЦ, по возрасту

Среди более молодых людей с диагнозом ДЦ, связанным с гепатитом В (родились в 1954 г. и позже, n = 451) и гепатитом С (родились в 1958 г. и позже, n = 1505), позднее выявление гепатита имело место в 42 (n = 191) и 30 % (n = 454) случаев соответственно. В скорректированных анализах позднее выявление гепатитов В и С было связано с постановкой диагноза ДЦ в 2006 г. и раньше (СОШ 1,77, 95% ДИ 1,20–2,61 и СОШ 2,30, 95% ДИ 1,82–2,91 соответственно) (см. дополнительную табл. 1).

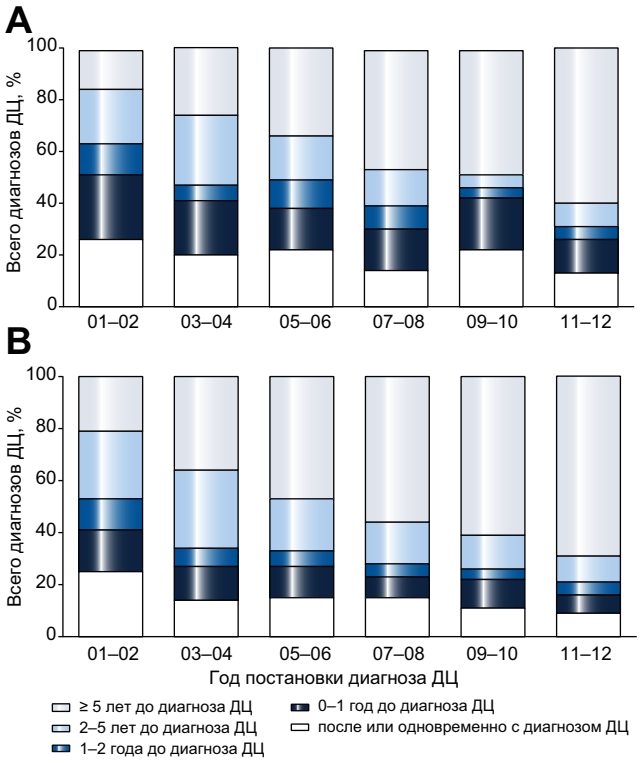

Рис. 1. Время от выявления вирусного гепатита до диагноза декомпенсированного цирроза (ДЦ) у жителей Нового Южного Уэльса в 2001–2012 гг. (*A*) Случаи гепатита В (n = 885). (*B*) Случаи гепатита С (n = 2984).

Среди более старших людей с диагнозом ДЦ, связанным с гепатитом В (родились до 1954 г., n = 434) и гепатитом С (родились до 1958 г., n = 1479), позднее выявление гепатита имело место в 44 (n = 190) и 27 % (n = 403) случаев соответственно. В скорректированных анализах позднее выявление гепатитов В и С было связано с постановкой диагноза ДЦ в 2006 г. и раньше (СОШ 2,62, 95% ДИ 1,78–3,88 и СОШ 2,35, 95% ДИ 1,86–2,97 соответственно) (см. дополнительную табл. 2).

Время от выявления гепатита до диагноза ГЦР

У лиц с диагнозом ГЦР, связанным с гепатитом В (n = 665), медиана времени до диагноза ГЦР составила 4 года (МКИ 0,3–9,0), но выросла с 0,9 года в 2001–2002 гг. (МКИ 0,0–3,3) до 7,1 года в 2011–2012 гг. (МКИ 1,2–11,7). В целом позднее выявление гепатита В имело место в 38 % случаев (n = 252), однако эта доля снизилась с 68 % (59 из 87) в 2001–2002 гг. до 29 % (37 из 128) в 2011–2012 гг. (p < 0,001) (рис. 2).

У лиц с диагнозом ГЦР, связанным с гепатитом С (n = 991), медиана времени до диагноза ГЦР составила 7,1 года (МКИ 2,5–11,5), но выросла с 1,5 года в 2001–2002 гг. (МКИ 0,0–4,5) до 9,9 года в 2011–2012 гг. (МКИ 4,4–13,7). В целом позднее выявление гепатита С имело место в 22 % случаев (n = 220), однако эта доля снизилась с 51 % (40 из 79) в 2001–2002 гг. до 17 % (49 из 288) в 2011–2012 гг. (p < 0,001) (см. рис. 2).

Таблица 2. Факторы, связанные с поздним выявлением гепатитов B и C у жителей Нового Южного Уэльса с диагнозом ДЦ в 2001–2013 гг., *n* = 3869

	Гепатит B							Гепатит C						
	Позднее выявление гепатита		ОШ	*p*	СОШ	*p*	95% ДИ	Позднее выявление гепатита		ОШ	*p*	СОШ	*p*	95% ДИ
	n = 381	%						*n* = 857	%					
Возраст на момент выявления гепатита, лет[a,b]														
< 50/45	156	35	1,00	—	1,00	—		241	17	1,00	—	1,00	—	—
≥ 50/45	225	52	2,05	< 0,001	2,06	< 0,001	1,55–2,75	616	40	3,39	< 0,001	3,79	< 0,001	3,16–4,55
Пол[a]														
Женщины	93	46	1,00	—	—	—	—	216	27	1,00	—	1,00	—	—
Мужчины	287	42	0,85	0,300	—	—	—	640	30	1,16	0,105	1,14	0,192	0,93–1,38
Неизвестен	1	33	0,58	0,659	—	—	—	1	13	0,39	0,385	0,38	0,370	0,04–3,19
Место рождения[a]														
Австралия	47	38	1,00	—	1,00	—	—	239	24	1,00	—	1,00	—	—
Азиатско-Тихоокеанский регион	98	45	1,36	0,185	1,00	0,993	0,61–1,65	27	23	0,96	0,857	0,63	0,058	0,39–1,02
Другое	32	41	1,15	0,626	0,77	0,401	0,41–1,42	58	22	0,89	0,470	0,56	0,001	0,39–0,79
Неизвестно	204	44	1,30	0,202	0,96	0,854	0,61–1,50	533	33	1,60	< 0,001	1,27	0,016	1,04–1,54
Место жительства[a,c]														
Большой город	135	44	1,00	—	1,00	—	—	230	28	1,00	—	1,00	—	—
Окраина большого города	171	43	0,99	0,939	1,01	0,933	0,74–1,38	254	26	0,90	0,312	0,99	0,901	0,79–1,23
Сельская местность	58	37	0,76	0,163	0,84	0,441	0,55–1,30	346	32	1,19	0,082	1,39	0,003	1,12–1,73
Другой штат	2	33	0,65	0,615	0,90	0,905	0,16–5,16	9	32	1,23	0,619	1,55	0,320	0,65–3,68
Неизвестно	15	79	4,84	0,006	6,08	0,002	1,91–19,33	18	40	1,73	0,082	2,32	0,015	1,18–4,57
Время постановки диагноза[a]														
≥ 2007 г.	176	35	1,00	—	1,00	—	—	428	23	1,00	—	1,00	—	—
≤ 2006 г.	205	53	2,11	< 0,001	2,16	< 0,001	1,61–2,78	429	39	2,23	< 0,001	2,57	< 0,001	2,16–3,06

ОШ — отношение шансов.
[a] Включены в одну или обе скорректированные модели.
[b] Медиана возраста на момент выявления гепатитов B и C составила 50 и 45 лет соответственно.
[c] На момент постановки диагноза ДЦ.

Факторы, связанные с поздним выявлением гепатита у лиц с диагнозом ГЦР

В скорректированном анализе позднее выявление гепатита B было связано с более старшим возрастом (≥ 53 лет) (СОШ 2,62; 95% ДИ 1,88–3,64) и диагнозом ГЦР в 2006 г. или раньше (СОШ 2,57; 95% ДИ 1,84–3,58) (табл. 3).

В скорректированном анализе позднее выявление гепатита C было связано с более старшим возрастом (≥ 51 года) (СОШ 5,79; 95% ДИ 3,98–8,42) и диагнозом ГЦР в 2006 г. или раньше (СОШ 2,07; 95% ДИ 1,45–2,96). Кроме того, по сравнению с рожденными в Австралии у участников, рожденных в Азиатско-Тихоокеанском регионе, вероятность позднего выявления гепатита C была ниже (СОШ 0,43; 95% ДИ 0,27–0,69) (см. табл. 3).

Факторы, связанные с поздним выявлением гепатита у лиц с диагнозом ГЦР, по возрасту

Среди более молодых людей с диагнозом ГЦР, связанным с гепатитом B (родились в 1951 г. и позже, *n* = 350) и гепатитом C (родились в 1954 г. и позже, *n* = 508), позднее выявление гепатита имело место в 35 (*n* = 124) и 24 % (*n* = 123) случаев соответственно. В скорректированных анализах позднее выявление гепатита B было связано с диагностикой ГЦР в 2006 г. или раньше (СОШ 2,53; 95% ДИ 1,57–4,09). Кроме того, в скорректированном анализе по сравнению с проживавшими в больших городах на момент диагноза ГЦР, связанного с гепатитом B, у жителей окраин больших городов вероятность позднего выявления гепатита B была ниже (СОШ 0,56; 95% ДИ 0,34–0,92) (см. дополнительную табл. 3).

Среди более старших людей с диагнозом ГЦР, связанным с гепатитом B (родились до 1951 г., *n* = 315) и гепатитом C (родились до 1954 г., *n* = 483), позднее выявление гепатита имело место в 41 (*n* = 128) и 20 % (*n* = 97) случаев соответственно. В скорректированных анализах позднее выявление гепатита B и C было связано с постановкой диагноза ГЦР в 2006 г. и раньше (СОШ 2,91, 95% ДИ 1,81–4,66 и СОШ 2,93, 95% ДИ 1,83–4,67 соответственно) (см. дополнительную табл. 4).

Обсуждение

В настоящем исследовании мы ввели понятие «позднее выявление гепатита», чтобы оценить скрининг населения

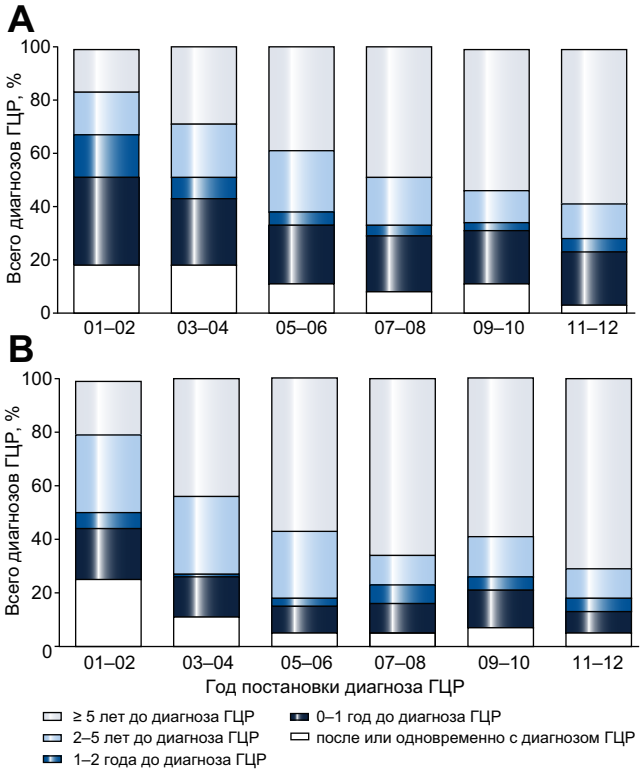

Рис. 2. Время от выявления вирусного гепатита до диагноза гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) у жителей Нового Южного Уэльса в 2001–2012 гг. (*A*) Случаи гепатита B (n = 665). (*B*) Случаи гепатита C (n = 991).

на гепатиты B и C. Частота позднего выявления гепатита у пациентов с ДЦ и ГЦР значительно снизилась в период с 2001–2002 по 2011–2012 гг. В начале 2000-х годов большинство случаев гепатита B и C выявлялось менее чем за 2 года до диагноза ДЦ или ГЦР, тогда как в начале 2010 гг. «поздними» по этому определению считались 17–31 % случаев. Относительно высокий уровень позднего выявления гепатита B, включая ближайший период (29–31 *vs* 17–22 %), означает, что гепатит B часто остается недиагностированным. Это согласуется с недавними оценками более высокого уровня недиагностированности гепатита B у населения Австралии (40 %), чем гепатита C (15–25 %) [14, 15, 26]. Методология исследования может использоваться для дальнейшего отслеживания скрининга гепатитов B и C в Австралии и применима к другим странам, особенно тем, которые ведут учет госпитализаций, регистры ГЦР и вирусных гепатитов.

Последние достижения противовирусной терапии гепатитов B и C дают шанс приостановить развитие осложнений, в т. ч. терминальной стадии поражения печени [10–12]. Даже у пациентов с ДЦ противовирусная терапия гепатита B может улучшить функцию печени [17, 27, 28]. Предварительные данные показывают, что при применении противовирусных препаратов прямого действия это достижимо и в случае гепатита C [29]. Тем не менее смертность от ГЦР остается очень высокой [4], в т. ч. из-за поздней диагностики [30, 31] и отсутствия доступа к трансплантации печени [32, 33]. В связи с ограниченными ресурсами трансплантации основные усилия по снижению бремени терминальной стадии поражения печени должны быть направлены на предупреждение прогрессирования болезни, в частности на противовирусную терапию для снижения риска ДЦ и ГЦР. Например, недавний метаанализ показал, что устойчивый вирусологический ответ после лечения гепатита C уменьшает 5-летний риск ГЦР с 9,3 до 2,9 % у больных хроническим гепатитом C и с 13,9 до 5,3 % у больных с циррозом, вызванным гепатитом C [34].

На популяционном уровне снижение бремени болезней, связанных с гепатитами B и C, потребует устранения множества барьеров к успешному лечению, в частности более активного скрининга на гепатиты, особенно на гепатит B. Усиленный скрининг особенно необходим в группах риска как среди лиц, родившихся в Австралии (главным образом, коренных австралийцев, потребителей инъекционных наркотиков и мужчин, вступающих в половые связи с мужчинами), так и родившихся за пределами страны (главным образом, в Азии и Африке). Высокий уровень скрининга на гепатит C достигнут благодаря целевым государственным программам, бесплатному тестированию, обучению работников первичного звена медицинской помощи и наркологических служб и просветительской работе с населением [35–38]. В то же время в большинстве других стран с высоким доходом и почти всех странах с низким и средним доходом большая часть случаев гепатита C остается недиагностированной [39, 40]. В США недавно были приняты меры по повышению охвата скринингом, в т. ч. выделение соответствующих субсидий [41]. Аналогичная политика в других странах [42] должна повысить долю выявленных случаев гепатита C.

Еще одна группа с высокой частотой поздней диагностики гепатитов — лица старшего возраста. В связи с этим многие люди старшего возраста упускают возможность эффективной противовирусной терапии, которая могла бы предупредить прогрессирование болезни до терминальной стадии поражения печени. По результатам нашего исследования, в последние годы ситуация несколько улучшилась, что означает, что скрининг на гепатиты B и C в Австралии усилился. Особенно высокими оказываются уровни скрининга на гепатит C. Благодаря тому, что группы риска гепатита C четко определены, потребность в широких скрининговых программах по дате рождения (например, «поколения бэби-бума» [41]) в какой-то мере снижается. Тем не менее усиленный скрининг на гепатиты необходим, особенно в группах риска.

В целом большая часть диагнозов ГЦР, связанного с гепатитами B и C, была поставлена людям, родившимся за пределами Австралии (63 %), в особенности в Азиатско-Тихоокеанском регионе. Напротив, большая часть диагнозов ДЦ, связанного с гепатитами B и C, была поставлена людям, родившимся в Австралии (62 %). Относительно ГЦР это связано с преобладанием иммигрантов среди HBV-инфицированного населения и их значительной долей среди HCV-инфицированного населения старшего возраста [26, 43]. То, что статус иммигранта не был фактором риска позднего выявления гепатита C, было несколько неожиданным и позволяет предположить достаточный уровень скрининга в этой группе. Относительно низкая частота позднего выявления гепатита B у жителей

Таблица 3. Факторы, связанные с поздним выявлением гепатитов B и C у жителей Нового Южного Уэльса с диагнозом ГЦР в 2001–2013 гг., *n* = 1656

	Гепатит B							Гепатит C						
	Позднее выявление гепатита		ОШ	*p*	СОШ	*p*	95% ДИ	Позднее выявление гепатита		ОШ	*p*	СОШ	*p*	95% ДИ
	n = 252	%						*n* = 220	%					
Возраст на момент выявления гепатита, лет[a,b]														
< 53/51	92	27	1,00	—	1,00	—	—	58	11	1,00	—	1,00	—	—
≥ 53/51	160	50	2,67	< 0,001	2,62	< 0,001	1,88–3,64	162	33	3,85	< 0,001	5,79	< 0,001	3,98–8,42
Пол														
Женщины	43	38	1,00	—	—	—	—	45	21	1,00	—	—	—	—
Мужчины	209	38	1,00	0,966	—	—	—	175	22	1,06	0,762	—	—	—
Место рождения[a]														
Австралия	24	37	1,00	—	—	—	—	129	25	1,00	—	1,00	—	—
Азиатско-Тихоокеанский регион	184	40	1,13	0,654	—	—	—	44	23	0,89	0,567	0,43	< 0,001	0,27–0,69
Другое	31	32	0,79	0,485	—	—	—	44	18	0,65	0,027	0,31	< 0,001	0,20–0,49
Неизвестно	13	33	0,82	0,645	—	—	—	3	14	0,51	0,287	0,25	0,041	0,07–0,95
Место жительства[a,c]														
Большой город	102	38	1,00	—	—	—	—	69	22	1,00	—	1,00	—	—
Окраина большого города	117	37	0,95	0,752	—	—	—	75	20	0,90	0,566	0,93	0,723	0,63–1,38
Сельская местность	19	38	1,00	0,994	—	—	—	61	25	1,19	0,383	1,26	0,297	0,81–1,97
Другой штат	0	0	—	—	—	—	—	3	43	2,74	0,194	2,19	0,368	0,40–12,04
Неизвестно	14	48	1,52	0,287	—	—	—	12	34	1,91	0,091	1,87	0,138	0,82–4,30
Время постановки диагноза[a]														
≥ 2007 г.	115	29	1,00	—	1,00	—	—	139	19	1,00	—	1,00	—	—
≤ 2006 г.	137	52	2,62	< 0,001	2,57	< 0,001	1,84–3,58	81	30	1,79	< 0,001	2,07	< 0,001	1,45–2,96

ОШ — отношение шансов.
[a] Включены в одну или обе скорректированные модели.
[b] Медиана возраста на момент выявления гепатитов B и C составила 53 и 51 год соответственно.
[c] На момент постановки диагноза ГЦР.

окраин больших городов НЮУ, родившихся после 1954 г., может свидетельствовать о том, что в областях с высокой распространенностью гепатита B представители этой возрастной группы достаточно широко охвачены тестированием [44]. Высокая частота позднего выявления гепатита C у жителей сельских районов может указывать на низкий уровень скрининга на гепатит C из-за труднодоступности тестирования [45, 46]. Роль социально-экономических и других факторов требует дополнительного изучения.

Наше исследование имело несколько ограничений. Во-первых, базы данных были доступны для различных периодов времени, поэтому период исследования был подогнан, чтобы свести к минимуму ошибочные оценки времени до диагнозов ДЦ и ГЦР. Во избежание переоценки частоты позднего выявления гепатитов в начале 2000-х годов в исследовании были учтены случаи гепатита, выявленные с 1995 по 2000 г. В связи с этим данные за первые 4 года обязательной регистрации гепатитов B и C (с 1991 по 1995 г.) учтены не были. Случаи ГЦР до 2000 г. не были включены в анализ, чтобы снизить переоценку позднего выявления гепатита у лиц, у которых гепатит был диагностирован до введения обязательной регистрации. Эти критерии могли внести ошибку, связанную с недооценкой частоты позднего выявления гепатита в начале 2000-х годов. Однако анализ чувствительности, который исключал случаи выявления гепатита до 2000 г., показал аналогичные тенденции в отношении позднего выявления гепатита в начале 2000-х годов (см. дополнительные рис. 1 и 2). Во-вторых, в критерии ДЦ входило ограниченное количество состояний, которые считались явными показателями декомпенсированной стадии цирроза; однако оценка диагнозов ДЦ по записям о госпитализациях пока не валидизирована в НЮУ. В-третьих, случаи ГЦР выявлялись в двух базах данных (регистре злокачественных новообразований и регистре госпитализаций). Анализ чувствительности, сравнивавший количество и даты диагнозов ГЦР между регистром злокачественных новообразований и регистром госпитализаций, показал, что большая часть случаев присутствовала в обоих источниках (89 %, 810 из 914 диагнозов ГЦР за 2001–2009 гг.), причем даты диагнозов колебались между 0 и 6 мес. (см. дополнительный рис. 3). В-четвертых, исследование имело ограниченную мощность для выявления любых статистически значимых связей между смешанной инфекцией HBV/HCV, HBV/ВИЧ, HCV/ВИЧ и HBV/HCV/ВИЧ и прогрессированием поражения печени. В-пятых, хотя подтвержденные случаи гепатита C вводятся в регистр достаточно быстро, точно

разграничить выявленные и подтвержденные случаи по календарным годам невозможно. В-шестых, в Австралии регистрация случаев гепатита В основана на признаках хронической инфекции; тем не менее в настоящем исследовании количество людей с активной репродукцией вируса было неизвестно. Критерии гепатита С опираются в основном на наличие антител к HCV, и примерно у 25 % людей, включенных в группу больных гепатитом С, могла иметь место спонтанная элиминация [47]. Это серьезное ограничение; однако маловероятно, что оно обусловило снижение позднего выявления гепатита С, т. к. критерии за весь период исследования были одинаковыми. Наконец, хотя анализы были стратифицированы по возрасту, случаи позднего выявления гепатитов у лиц с ДЦ и ГЦР предоставляют меньше информации об уровне скрининга у молодых людей, т. к. риск терминальной стадии поражения печени у них низкий.

В заключение отметим, что с начала 2000-х годов доля случаев ДЦ и ГЦР, связанных с поздним выявлением гепатитов В и С, значительно снизилась. Однако необходимы меры по усилению скрининга на гепатиты, особенно на гепатит В. Мы также полагаем, что доля случаев позднего выявления гепатитов В и С (после, во время или за 2 года до постановки диагноза ДЦ и ГЦР) может использоваться как показатель охвата скринингом.

Спонсоры

Институт Кирби спонсируется Министерством здравоохранения Австралии по соглашению 2-D3X513. Эта работа — часть программы BRISE, спонсируемой Министерством здравоохранения НЮУ. Настоящая публикация спонсирована Центром трансляционных исследований рака Западного Сиднея (SW-TCRC) в рамках программы «Улучшения исходов ГЦР посредством трансляционных исследований в Западном Сиднее» (HOTTer-West). Gregory Dore получил стипендию для врачей-исследователей Национального совета Австралии по исследованиям в области медицины и здравоохранения. Jason Grebely получил стипендию по программе развития карьеры Национального совета Австралии по исследованиям в области медицины и здравоохранения. Jacob George получил поддержку в виде гранта по программе Национального совета Австралии по исследованиям в области медицины и здравоохранения (1053206), проектных грантов (632630, 1049857), гранта Центра трансляционных исследований рака Западного Сиднея, спонсируемого Онкологическим институтом НЮУ и завещания Robert W. Storr Сиднейскому медицинскому фонду (Сиднейский университет).

Конфликты интересов

Matthew G. Law получил поддержку исследований и является консультантом компании Gilead Sciences; поддержку исследований от компаний Merck, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Janssen-Cilag и ViiV HealthCare; гонорар Руководящего комитета отслеживания безопасности данных от Sirtex Pty Ltd. Jason Grebely получил поддержку исследований и является консультантом компаний Gilead Sciences и Merck; поддержку исследований от компаний Bristol-Myers Squibb и Abbvie. Jacob George — участник бюро публичных выступлений компаний Gilead Sciences, Merck, Janssen, Roche и Pharmaxis; член консультативных комиссий компаний Gilead Sciences, Merck, Janssen, Bristol-Myers Squibb, Abbvie, Roche, GlaxoSmithKline и Pharmaxis; получил оплату транспортных расходов от компаний Gilead Sciences, Merck, Bristol-Myers Squibb, Abbvie и Roche. Gregory J. Dore получил поддержку исследований и является консультантом компаний Gilead Sciences, Merck и Janssen; поддержку исследований от компаний Bristol-Myers Squibb, Abbvie и Roche; участник бюро публичных выступлений компаний Gilead Sciences, Merck, Janssen и Roche; член консультативных комиссий компаний Gilead Sciences, Merck, Janssen, Bristol-Myers Squibb, Abbvie, Roche, GlaxoSmithKline и Abbott Diagnostics; получил оплату транспортных расходов от компаний Gilead Sciences, Merck, Bristol-Myers Squibb, Abbvie и Roche. Остальные авторы заявили об отсутствии конфликтов интересов в отношении финансирования и написания статьи. Автор, ответственный за корреспонденцию, имеет полный доступ ко всем данным исследования и несет окончательную ответственность за решение подать эту работу на публикацию.

Вклад авторов

Maryam Alavi участвовала в сборе данных, их анализе и интерпретации, а также написании черновика рукописи. Matthew G. Law участвовал в разработке концепции и дизайна исследования, анализе и интерпретации данных. Jason Grebely участвовал в сборе данных, их анализе и интерпретации. Janaki Amin участвовала в разработке концепции и дизайна исследования, анализе и интерпретации данных. Behzad Hajarizadeh участвовал в анализе и интерпретации данных. Jacob George участвовал в анализе и интерпретации данных. Gregory J. Dore участвовал в разработке концепции и дизайна исследования, анализе и интерпретации данных и написании черновика рукописи.

Уведомления

Данные и мнения, изложенные в этой публикации, отражают взгляды авторов и не имеют отношения к позиции правительства Австралии.

Работа одобрена комитетом по этике популяционных и клинических исследований Нового Южного Уэльса.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье представлены в англоязычном приложении на сайте http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.025.

Литература

[1] El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2012;142:1264–1273 e1261.

[2] de Martel C, Maucort-Boulch D, Plummer M, Franceschi S. Worldwide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma. Hepatology 2015;62:1190–1200.

[3] Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. BMC Med 2014;12:145.

[4] Thein HH, Walter SR, Gidding HF, Amin J, Law MG, George J, et al. Survival after diagnosis of hepatocellular carcinoma and potential impact of treatment in a hepatitis B or C infected cohort. Hepatol Res 2012;42:1175–1186.

[5] McDonald SA, Hutchinson SJ, Bird SM, Mills PR, Robertson C, Dillon JF, et al. Hospitalization of hepatitis C-diagnosed individuals in Scotland for decompensated cirrhosis: a population-based record-linkage study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010;22:49–57.

[6] Volk ML, Tocco RS, Bazick J, Rakoski MO, Lock AS. Hospital Re-Admissions among patients with decompensated cirrhosis. Am J Gastroenterol 2012;107:247–252.

[7] Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. J Clin Gastroenterol 2013;47:S2–S6.

[8] Razavi H, Elkhoury AC, Elbasha E, Estes C, Pasini K, Ponyard T, et al. Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States. Hepatology 2013;57:2164–2170.

[9] Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. J Hepatol 2013;58:593–608.

[10] Lampertico P, Liaw YF. New perspectives in the therapy of chronic hepatitis B. Gut 2012;61:i18–i24.

[11] Trepo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. Lancet 2014;384:2053–2063.

[12] Dore GJ, Feld JJ. Hepatitis C virus therapeutic development: in pursuit of "perfectovir". Clin Infect Dis 2015;60:1829–1836.

[13] Kaldor JM, Plant AJ, Thompson SC, Longbottom H, Rowbottom J. The incidence of hepatitis B infection in Australia: an epidemiological review. Med J Aust 1996;165:322–326.

[14] Razali K, Thein HH, Bell J, Cooper-Stanbury M, Dolan K, Dore G, et al. Modelling the hepatitis C virus epidemic in Australia. Drug Alcohol Depend 2007;91:228–235.

[15] Hajarizadeh B, Grebely J, McManus H, Estes C, Razavi H, Gray RT, et al. Chronic hepatitis C burden and care cascade in Australia in the era of interferon-based treatment. J Gastroenterol Hepatol 2016. http://dx.doi.org/10.1111/jgh.13453, [in print].

[16] Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:280–288 e281.

[17] Papatheodoridis GV, Chan HL-Y, Hansen BE, Janssen HL, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. J Hepatol 2015;62:956–967.

[18] Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. Gastroenterology 2004;127:S35–S50.

[19] Notification of Infectious Diseases under the Public Health Act 1991. 2006 [cited June 2016]; Available from: http://www0.health.nsw.gov.au/archive/policies/PD/2006/PD2006_014.html.

[20] McDonald AM, Crofts N, Blumer CE, Gertig DM, Patten JJ, Roberts M, et al. The pattern of diagnosed HIV infection in Australia, 1984–1992. Aids 1994;8:513–519.

[21] ChoiceMaker Technologies, Inc. New York, NY 10010. [cited June 2016]; Available from: http://oscmt.sourceforge.net/.

[22] The Centre for Health Record Linkage (CHeReL) [cited 1/7/2016)]; Available from: http://www.cherel.org.au/.

[23] Alam, N. Chen, W. Baker, D. Bishop, J. Cancer Institute New South Wales, 2009. Liver Cancer in New South Wales. [cited June 2016]; Available from: http://www.cancerinstitute.org.au/media/24473/2009-02_liver_cancer_in_nsw.pdf.

[24] Robotin MC, Kansil MQ, George J, Howard K, Tipper S, Levy M, et al. Using a population-based approach to prevent hepatocellular cancer in New South Wales, Australia: effects on health services utilisation. BMC Health Serv Res 2010;10:215.

[25] NSW Health, Local Health Districts and Specialty Networks. [cited June 2016]; Available from: http://www.health.nsw.gov.au/lhd/pages/default.aspx.

[26] MacLachlan JH, Allard N, Towell V, Cowie BC. The burden of chronic hepatitis B virus infection in Australia, 2011. Aust NZ J Public Health 2013;37:416–422.

[27] Liaw YF, Sheen I, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. Hepatology 2011;53:62–72.

[28] Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, et al. Efficacy and safety of entecavir vs. adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: A randomized, open-label study. Hepatology 2011;54:91–100.

[29] Gambato M, Lens S, Navasa M, Forns X. Treatment options in patients with decompensated cirrhosis, pre-and post-transplantation. J Hepatol 2014;61: S120–S131.

[30] Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. PLoS Med 2014;11 e1001624.

[31] Singal AG, Nehra M, Adams-Huet B, Yopp AC, Tiro JA, Marrero JA, et al. Detection of hepatocellular carcinoma at advanced stages among patients in the HALT-C trial: where did surveillance fail & quest. Am J Gastroenterol 2013;108:425–432.

[32] Wong RJ, Devaki P, Nguyen L, Cheung R, Nguyen MH. Ethnic disparities and liver transplantation rates in hepatocellular carcinoma patients in the recent era: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results registry. Liver Transpl 2014;20:528–535.

[33] Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. Lancet Oncol 2009;10:35–43.

[34] Hill A, Saleem J, Heath K. Effects of Sustained virological response (SVR) on the risk of liver transplant, hepatocellular carcinoma, death and re-infection: meta-analysis of 129 studies in 23,309 patients with Hepatitis C infection. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Liver Meeting. Boston, November 7–11, 2014. Abstract 44. 2014.

[35] Australian Goverment Department of Health. National Hepatitis C Strategy 1999–2000 to 2003–2004. 2000. [cited June 2016]; Available from: http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/46CB4B7FCAF6-ECF9CA257BF0001FA220/$File/hepc_strat9900_0304.pdf.

[36] Australian Goverment Department of Health. National Hepatitis C Strategy 2005–2008. 2005. [cited June 2016]; Available from: http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/0C6C55DFBA7844D3CA257BF-0001FA0B7/$File/strategy-0508.pdf.

[37] Australian Goverment Department of Health. Third National Hepatitis C Strategy 2010–2013. 2010. [cited June 2016]; Available from: https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/ohp-national-strategies-2010-hcv/$File/hcv.pdf.

[38] Australian Goverment Department of Health. Fourth National Hepatitis C Strategy 2014–2017. 2014. [cited June 2016]; Available from: http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/A68444CDED77B3A9-CA257BF0001CFD80/$File/Hep-C-Strategy2014-v3.pdf.

[39] Bruggmann P, Berg T, Ovrehus A, Moreno C, Brandao Mello C, Roudot-Thoraval F, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. J Viral Hepat 2014;21:5–33.

[40] Volk ML, Tocco R, Saini S, Lok ASF. Public health impact of antiviral therapy for hepatitis C in the United States. Hepatology 2009;50:1750–1755.

[41] Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, Falck-Ytter Y, Holtzman D, Ward JW. Hepatitis C virus testing of persons born during 1945–1965: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. Ann Intern Med 2012;157:817–822.
[42] McLeod A, Weir A, Aitken C, Gunson R, Templeton K, Molyneaux 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;68:1182–1188.
[43] Sievert W, Altraif I, Razavi HA, Abdo A, Ahmed EA, AlOmair A, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. Liver Int 2011;31:61–80.
[44] Australasian Society for HIV Medicine (ASHM). Estimates of chronic hepatitis B diagnosis, monitoring and treatment by Medicare Local, 2012/13–National Report. ASHM, Melbourne Health 2015 [cited June 2016]; Available from: http://www.ashm.org.au/resources/Pages/1976963416.aspx.
[45] Monnet E, Collin-Naudet E, Bresson-Hadni S, Minello A, Di Martino V, Carel D, et al. Place of residence and distance to medical care influence the diagnosis of hepatitis C: a population-based study. J Hepatol 2006;44:499–506.
[46] Monnet E, Ramee C, Minello A, Jooste V, Carel D, Di Martino V. Socioeconomic context, distance to primary care and detection of hepatitis C: a French population-based study. Soc Sci Med 2008;66:1046–1056.
[47] Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. J Viral Hepat 2006;13:34–41, [Review 55 refs].