

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЕ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра инфекционных болезней и детских инфекций

А. А. Ключарева

**ВРОЖДЕННЫЕ ГЕМОКОНТАКТНЫЕ ИНФЕКЦИИ:
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА**

Часть 1. Перинатальная профилактика гепатита С

Минск, БелМАПО
2020

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЕ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра инфекционных болезней и детских инфекций

А. А. Ключарева

**ВРОЖДЕННЫЕ ГЕМОКОНТАКТНЫЕ ИНФЕКЦИИ:
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА**

Часть 1. Перинатальная профилактика гепатита С

Учебно-методическое пособие

(2-е издание переработанное и дополненное)

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере
дополнительного образования взрослых по профилю образования
«Здравоохранение»

Минск, БелМАПО
2020

УДК 616.98:578.891-07-08-084-053.2(075.9)

ББК 55.144я73

К 52

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 4 от 28.05.2020

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере дополнительного
образования взрослых по профилю образования «Здравоохранение»
от 09 июля 2020 года (протокол № 5)

Автор:

Ключарева А.А., профессор кафедры инфекционных болезней и детских инфекций
БелМАПО, доктор медицинских наук, профессор

Рецензенты:

Ткаченко А.К., доцент 1-ой кафедры детских болезней учреждения образования
«Белорусский государственный медицинский университет», кандидат медицинских
наук

Кафедра детских инфекционных болезней учреждения образования «Белорусский
государственный медицинский университет»

Ключарева, А. А.

К 52

Врожденные гемоконтактные инфекции: диагностика, лечение, профилактика: в 3 ч. Ч. 1. Перинатальная профилактика гепатита С: учеб.-метод. пособие /А.А. Ключарева. – Минск: БелМАПО, 2020. – 88 с.

ISBN 978-985-584-531-8

В учебно-методическом пособии рассмотрены вопросы этиологии, эпидемиологии, естественного течения, перинатальной профилактики и лечения гепатита С (часть 1), гепатита В (часть 2) и ВИЧ-инфекции (часть 3).

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальностям «Инфекционные болезни», «Акушерство и гинекология», «Неонатология», а также повышения квалификации врачей-инфекционистов, врачей-акушеров-гинекологов, врачей-педиатров, врачей-педиатров-неонатологов, врачей-эпидемиологов и врачей других специальностей.

УДК 616.98:578.891-07-08-084-053.2(075.9)
ББК 55.144я73

ISBN 978-985-584-531-8

© Ключарева А.А., 2020

© Оформление БелМАПО, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень сокращений и условных обозначений	5
Введение	7
1. Этиология гепатита С	10
2. Эпидемиология гепатита С	13
3. Диагностика гепатита С	15
4. Естественное течение гепатита С	19
5. Перинатальная трансмиссия гепатита с, неонатальный гепатит С, профилактика	23
6. Показания к противовирусной терапии г С	32
7. Противовирусные лекарственные средства для лечения гепатита С:	38
7.1. Ингибиторы протеазы (NS3/4A) ВГС	39
7.2. Ингибиторы NS5A– белка.	40
7.3. Ингибиторы NS5B - полимеразы вгс.	40
8. Противовирусная терапия гепатита С	43
9. Лечение особых групп взрослых пациентов	46
9.1. Пациенты с компенсированным циррозом печени	46
9.2. Пациенты с декомпенсированным циррозом печени	46
9.3. Пациенты с коинфекция ВИЧ/ВГС	46
9.4. Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВГС	47
9.5. Пациенты с хроническим поражением почек	47
9.6. Активные потребители наркотиков, и пациенты, находящиеся на постоянной заместительной терапии	47
9.7. Пациенты с острым гепатитом С	48
10. Мониторинг лекарственной терапии	49
10.1. Безопасность лечения	49
10.2. Лекарственные взаимодействия	49
10.3. Лекарственная устойчивость	50

10.4. Мониторинг лекарственных взаимодействий	51
11. Лечение гепатита С у детей	51
12. Перспективы профилактики перинатальной трансмиссии гепатита С	57
Приложение:	68
Таблица 1. Схемы лечения хронического вирусного гепатита С лекарственными средствами прямого противовирусного действия	68
Таблица 2. Схемы лечения цирроза печени, вызванного вирусом гепатита С, в стадии компенсации (класса тяжести А по ЧАЙЛД-ПЬЮ) лекарственными средствами прямого противовирусного действия	70
Таблица 3. Схемы повторного противовирусного лечения у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С или циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С, после предшествующего неэффективного лечения, включающего лекарственные средства прямого противовирусного действия	72
Список рекомендуемой литературы	75

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЛС ППД, ЛС ППД	direct-acting antivirals, противовирусные лекарственные средства прямого действия
NS	неструктурные белки вируса гепатита С
RAV	resistance-associated variants (s) резистентные варианты вируса
RealTime PCR	ПЦР в реальном времени
АЛТ	аланинаминотрансфераза
анти-ВГС, анти-НСV	антитела к вирусу гепатита С
АРТ	антиретровирусная терапия
АСТ	аспартатаминотрансфераза
БВО	быстрый вирусологический ответ
ВГ	вирусные гепатиты
ВГС, HCV	вирус гепатита С (Hepatitis C Virus)
ВИЧ, HIV	вирус иммунодефицита человека
ВН	вирусная нагрузка
ГГТП	гамма-глутамилтранспептидаза
ГС	гепатит С
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ИГА	индекс гистологической активности
ИЛ	интерлейкин
ИНФ	интерферон
ИП	ингибиторы протеазы
ИФА	иммуноферментный анализ
ЛС	лекарственные средства
ЛУИН, ПИН	лица, употребляющие инъекционные наркотики
НН	нуклеозидные ингибиторы
ННИ	ненуклеозидные ингибиторы
ОГС	острый гепатит С
ПВТ	противовирусная терапия
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПЭГ-ИФН	пегилированный (соединенный с молекулой

	полиэтиленгликоля) интерферон
РБ	Республика Беларусь
РБВ, RBV	рибавирин
РВО	ранний вирусологический ответ
РНК	рибонуклеиновая кислота
УВО	устойчивый вирусологический ответ
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХГ	хронический гепатит
ХГС	хронический гепатит С
ЦП	цирроз печени
AASL	American Association фили the Study of Liver Diseases Американская ассоциация по изучению заболеваний печени
IDSA	Infectious Diseases Society of America Американское общество по инфекционным болезням
EASL	Европейская ассоциация по изучению заболеваний печени
FDA	U. S.Food and Drug Administration Управление по контролю за продуктами и лекарствами Министерства здравоохранения США
EMA	European Medical Agency Европейское медицинское агентство
NASPGHAN	North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Североамериканское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения

ВВЕДЕНИЕ

Вирусные гепатиты (ВГ) – заболевания, обусловленные вирусами, характеризующиеся паренхиматозным поражением печени и в ряде случаев системными проявлениями. Классификации выделяют 5 гепатотропных вирусов, вызывающих ВГ: А, В, D, С, Е. Эти вирусы, невзирая на то, что принадлежат к различным таксонометрическим группам, в остром периоде вызывают достаточно похожие заболевания, основным проявлением которых является паренхиматозный гепатит. В основу классификации острых ВГ положен эпидемиологический принцип, и они подразделяются на ВГ с энтеральным (гепатит А, гепатит Е) и парентеральным механизмом инфицирования (гепатит В, гепатит D, гепатит С).

Другие вирусы могут способствовать развитию синдрома гепатита, который является одним из проявлений заболевания: вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейн-Барр, ветряной оспы, ВИЧ, краснухи, а также аденовирусы, энтеровирусы, арбовирусы и др. Вовлечение в процесс печени при вышеуказанных вирусных инфекциях – обычно один из синдромов многосистемного вирусного заболевания и поэтому их не относят к ВГ. Основная часть пациентов с такой патологией – это пациенты с иммунодефицитом любой этиологии, а также новорожденные.

Внимание исследователей привлечено к поиску новых вирусов, которые могут быть ассоциированы с гепатитом. Так были идентифицированы вирус гепатита G, TTV, SEN, однако до настоящего времени гепатотропность этих вирусов не доказана.

Вирус гепатита С (ВГС) является одной из основных причин хронических заболеваний печени в мире. Результаты продолжительного воздействия ВГС могут варьировать от минимальных изменений до выраженного фиброза и цирроза печени (ЦП) с или без гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Гепатит С (ГС) часто выявляется у пациентов с ВИЧ-инфекцией, что связано с единым, парентеральным, механизмом заражения. Прогрессирование хронического гепатита С (ХГС) у таких пациентов наблюдается быстрее, и в эпоху антиретровирусной терапии (АРТ) пациенты погибают не от последствий ВИЧ-инфекции, а от ВГС-ассоциированных ЦП и ГЦК. Пациенты с коинфекцией ВИЧ+ГС имеют, как правило, сложный комплекс клинических и психосоциальных факторов, которые нужно учитывать при их ведении.

Количество хронически инфицированных лиц в мире составляет около 170 миллионов, но большинство из них не знает о своей болезни. Целесообразность внедрения расширенных критериев для скрининга ГС, в

особенности групп риска, очевидна, т.к. за последние два десятилетия существенно продвинулись возможности диагностики и эффективного лечения ГС.

Пока в Республике Беларусь не отмечается значимой стабилизации распространенности ВГС-инфекции. Распространенность ХГС в Беларуси: на конец 2018 года – 33 830 человек, относительный показатель – 356,1 на 100 тысяч. По данным обследования отдельных контингентов частота выявления гепатита С в Беларуси составляет: среди доноров крови – 0,3%³, среди беременных – 0,95%⁴, по данным выборочного скрининга ВОЗ – 1,44%. В абсолютных числах это составит 28,5, 90 и 136,5 тысяч.

Данные о многолетней динамике заболеваемости гепатитами С и В представлены в таблице 1.1 и на рисунке 1.2: в последние годы регистрируется около 4 тысяч новых случаев ХГС ежегодно, относительный показатель заболеваемости ХГС в 2018 году составил 41,4 на 100 тысяч.

Среди ЛЖВ высока доля коинфекций с ВГС, например, в Минске в 2017 году состоящие на диспансерном учете ЛЖВ в 40,5% имели ХГС, а в 1,1% – ХГС и ХГВ, что может объясняться высокой долей парентерального пути передачи данных вирусов среди ЛЖВ. Среди ЛЖВ высока частота коинфекции ВИЧ+ВГС, в городе Минске в 2017 году составила 41,6%.

ГС у детей в Европейском регионе и США относительно редкое заболевание – 0,2–0,4%, однако его актуальность не уменьшается в связи с высоким хроническим потенциалом вируса. В настоящее время ГС у детей характеризуется в основном перинатальным инфицированием, при этом риск перинатальной трансмиссии колеблется в пределах 3–7%.

Таблица 1.1. Динамика заболеваемости отдельными нозологическими формами гепатита С в Беларуси за 2014-2018 годы

Нозологическая форма	Абсолютное число					На 100 тыс.
	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2018 г.
ОГС	70	94	102	66	88	0,9
ХГС	4540 (2433/ 2107)	4139 2626/ 1513)	4252 (2918/ 1334)	4159 (3181/ 978)	3935 (3205/ 730)	41,4

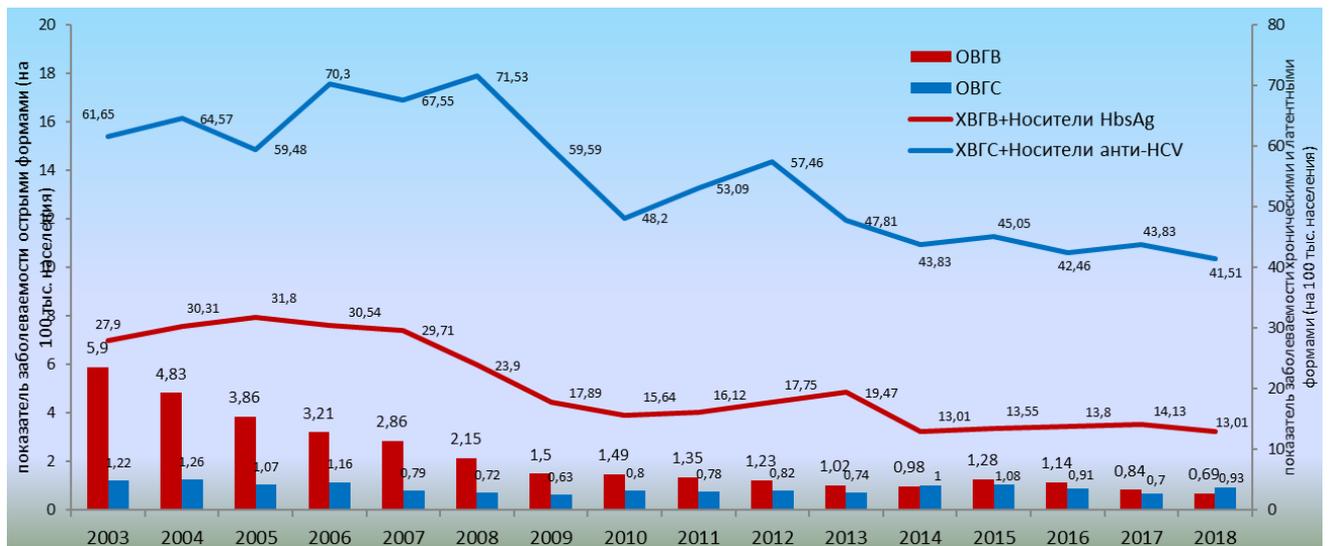


Рис. 1.1. Распространенность ВГС и ВГВ в Республике Беларусь (показатель на 100 тыс. населения) по состоянию на ноябрь 2018г.

В МКБ-10 вирусный гепатит С относится к классу I, рубрике В15-В19, где выделяют:

Класс 1. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни

В17 Другие острые вирусные гепатиты

В 17.1 Острый гепатит С

В 17.3 Другие уточненные острые вирусные гепатиты

Гепатит ни А ни В(острый) (вирусный) НКДР

В18 Хронический вирусный гепатит

В 18.2 Хронический вирусный гепатит С

В 18.8 Другой хронический вирусный гепатит

В 18.9 Хронический вирусный гепатит неуточненный

В 19 Вирусный гепатит неуточненный

В 19.0 Неуточненный вирусный гепатит с комой

В 19.9 Неуточненный вирусный гепатит без печеночной комы

Вирусный гепатит БДУ

Наряду с уточнением этиологии ВГ, для адекватной терапии необходимо выделение форм тяжести заболевания, остроты процесса (острый, затяжной, хронический), осложнений и исходов. Современные особенности инфицирования требуют выделения микст-инфекций, сочетание парентеральных гепатитов (гепатит В+С, гепатит В+Д, гепатит В+С+ Д) и коинфекций (ВГ+ВИЧ, ВГ+сифилис и т.д.).

Классификация клинических проявлений и исходов ВГ

А. Выраженность клинических проявлений:

а) клинические варианты – желтушные, стертые, безжелтушные

б) субклинические варианты

в) инаппарантные варианты

Б. Цикличность течения:

а) острое

б) затяжное

в) хроническое

В. Тяжесть:

а) легкая форма

б) среднетяжелая форма

в) тяжелая форма

г) фульминантная (молниеносная) форма

Г. Осложнения:

острая печеночная недостаточность

Д. Исходы и последствия:

1. Выздоровление

2. Остаточные явления:

а) затянувшаяся реконвалесценция

б) постгепатитная гепатомегалия (гепатоспленомегалия)

в) постгепатитная гипербилирубинемия (манифестация синдрома

Жильбера)

3. *Продолжающееся (прогредиентное) течение инфекционного процесса (хронизация):*

а) затяжной гепатит (течение от 3 до 6 месяцев)

б) хронический гепатит (течение свыше 6 месяцев)

в) цирроз печени

г) первичный рак печени

1. ЭТИОЛОГИЯ ГЕПАТИТА С

Вирус ГС (ВГС, HCV) относится к семейству флавивирусов (Flaviviridae), содержит РНК, покрыт липидорастворимой оболочкой и имеет размеры в диаметре около 50 нм. Геном ВГС кодирует структурные (С, Е1, Е2/NS1) и неструктурные (NS2, NS3, NS4, NS5) белки. К структурным белкам относятся: сердцевинный (С - ядерный, core protein) и два гликопротеина оболочки (Е1, Е2 - envelope protein). Core- белок, входящий в структуру нуклеокапсида, обладает способностью связываться с вирусной РНК, а также выполняет регуляторную роль в репликации вируса. (Рис. 1.1., 1.2). В регионе Е1, и в особенности Е2, ВГС регистрируется значительная генетическая изменчивость РНК и содержится информация о белках

оболочки вируса, участвующих в проникновении вируса в клетку, в развитии иммунитета и ускользании от иммунного ответа организма за счет отбора мутантов, способных уклоняться от действия нейтрализующих антител. p7 играет роль в формировании вирусной частицы. К неструктурным белкам – относят ферменты, играющие роль в репликации вируса (в частности, NS3 - протеаза/геликаза, NS5 - РНК-полимераза). К каждому из этих белков вырабатываются антитела, циркулирующие в крови. Варибельность их соотношения определяет наличие ряда серотипов. Они не обладают вируснейтрализующими свойствами, особенно у лиц с хроническим течением ГС.

NS2 - Неструктурный протеин 2 (p21, 217 aa), NS2 – металлопротеаза, самовысвобождающаяся из NS2/NS3, что ведет к потери ее собственной функции и высвобождению NS3 белка (Lorenz 2006), активирующего сывороточную цистеиновую протеазу и геликазу/АТФазу (Kim 1998, Kim 1996). (Grakoui 1993b, Santolini 1995), (рисунок 1.2.). NS2 участвует в ингибции продукции клеточного IFN β (Kaukinen 2013), ослабляя неспецифический Т-клеточный противовирусный ответ.

NS3. Неструктурный протеин 3 (p70; 631 aa) расщепляется высвобождается в N терминальном участке с помощью NS2/NS3 аутопротеазы. С-концевой участок NS3 (442 aa) обладает АТФазной/геликазной активностью, обеспечивает связывание и раскручивание генома вирусной РНК при репликации (Jin 1995, Kim 1995). Другие вирусные белки (полимераза NS5B) могут функционально взаимодействовать с NS3 геликазой (Jennings 2008). N концевой участок NS3 (189 aa) имеет активность сывороточной протеазы, однако для реализации этой активности необходим кофактор - NS4A (Faila 1994, Bartenschlager 1995, Lin 1995, Tanji 1995, Tomei 1996). NS3 с NS4A кофактором ответственен за расщепление предшественников ВГС полипротеина.

NS4A. Неструктурный протеин NS4A (p4; 54 aa) - полипептид, - кофактор NS3 сывороточной протеазы (Faila 1994, Bartenschlager 1995, Lin 1995, Tanji 1995, Tomei 1996).

NS4B - один из центральных вирусных протеинов, ответственных за создание РНК ВГС репликационного комплекса (Blight 2011).

NS5A белок является РНК-зависимой РНК-полимеразой с молекулярной массой 68 кДа, обеспечивает множественные функции в репликации, транскрипции генома вируса, а также сборке вируса и его высвобождении.

Важной особенностью возбудителя ГС является его генетическая неоднородность. Гетерогенность генома, особенно его структурных участков, является особенностью этого вируса, осложняя серологический диагноз и затрудняя разработку вакцин. Классификация ВГС может быть осуществлена на основании фенотипирования, серотипирования или генотипирования. Обозначение генотипов проводят, как правило, по классификации P.Simmonds. В классификации P.Simmonds предложена номенклатура «типов» (относящаяся к главным ветвям филогенетического дерева из геномных или субгеномных областей генома) и «подтипов» (относящихся к более тесно взаимосвязанным последовательностям внутри основной группы). Известные типы обозначаются от 1 до 7 и подтипы как а, b, с. Настоящая система номенклатуры включает 7 главных генетических групп и несколько подгрупп, число которых варьирует в зависимости от обозначенной системы, однако уже было идентифицировано более 69 подтипов. У заболевших ГС вирус представлен как спектр родственных геномов, обозначаемых как мультиварианты. Циркуляция определенных генотипов обусловлена географическим регионом и путями передачи. Так, для Европы более характерен 1b генотип, для Египта - 4. Для инфицированных при наркопотреблении – 3, медицинским путем – 1. В Беларуси доминирует 1b генотип - 59,8 % и 3a - 27,7 %, 1a, 3a, 2a, 2c, 2k, 4a, 4d выявляются существенно реже.

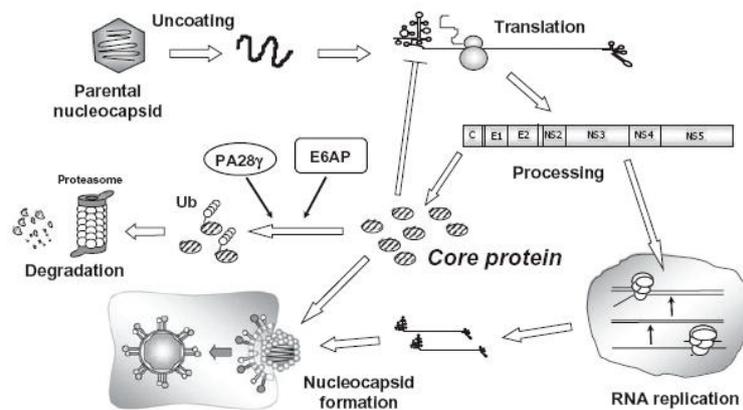
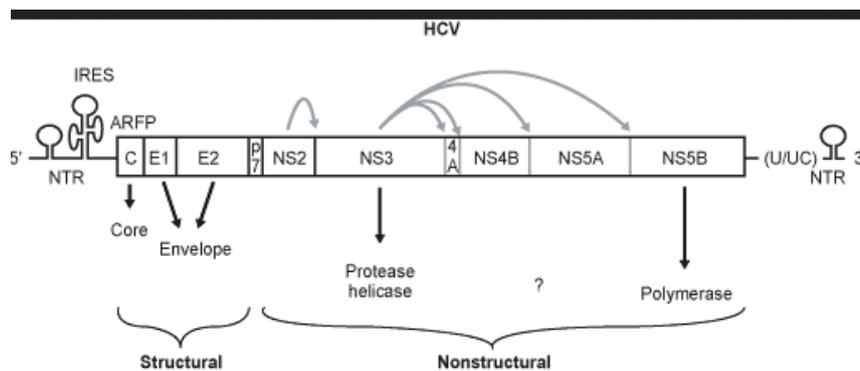


Рис.1.1 Схема морфогенеза вируса гепатита С (Suzuki T. et al., 2007).



Grey arrows denote proteolytic cleavage sites by NS2/NS3.

Рис. 1.2. Высвобождение неструктурных белков под воздействием NS2.

В течении ГС-инфекции имеют значение не только особенности вируса, но и иммунный ответ.

Изменения в кластере генов цитокинов (IL28A, IL28B и IL29), локализованном на 19 хромосоме (19q13) человека являются важным фактором, определяющим особенности противовирусной защиты организма. Наибольшее значение имеет полиморфизм в регионе, примыкающем к гену интерлейкина 28В (IL28В).

Ген ИЛ28В кодирует синтез интерферона- λ -3 и является лигандом цитокинового рецептора II класса. Показано, что полиморфизмы IL28B определяют как вероятность самопроизвольной элиминации ВГС у пациентов с 1 генотипом, так и ответ на терапию интерфероном и рибавирином. Основную роль при инфицировании гепатитом С играют две однонуклеотидные замены:

- замена цитозина на тимин (C>T), имеющая обозначение rs12979860 в базе данных dbSNP национального центра биотехнологической информации США (National Center for Biotechnological Information, NCBI);

- замена тимина на гуанин (T>G), имеющая обозначение rs8099917.

Аллельные варианты CC (rs 12979860) и TT (rs8099917), являются прогностически более благоприятными как в плане терапии гепатита С пегилированным интерфероном и рибавирином, так и в прогнозе заболевания, в отличие от вариантов СТ, ТТ (rs 12979860) и GT, GG (rs8099917), которые являются аллелями риска и ассоциированы с низким уровнем ответа на терапию гепатита С пегилированным интерфероном и рибавирином и прогрессированием заболевания.

2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГЕПАТИТА С

ГС – антропонозная вирусная инфекция с гемоконтактным механизмом передачи возбудителя, под которым понимают передачу вируса с кровью и

другими биологическими жидкостями при повреждении кожных покровов или слизистых оболочек. Источник инфекции – человек. Механизм заражения ГС реализуется с помощью искусственных (различные медицинские и немедицинские манипуляции, связанные с нарушением кожных покровов и слизистых оболочек) и естественных (вертикальный, половой и контактно-бытовой) путей передачи инфекции. Источниками заражения вирусом служат больные различными формами инфекции (преимущественно с бессимптомным течением). К группам высокого риска инфицирования ВГС относятся: лица, употребляющие психоактивные вещества, особенно внутривенно; медицинские работники, имеющие контакт с кровью (прежде всего сотрудники хирургических, реанимационных отделений, гемодиализа, клиничко-диагностических лабораторий); дети, родившиеся от матерей с различными формами ГС; члены семей таких больных; пациенты, получающие множественные парентеральные манипуляции; лица коммерческого секса (таблица 2.1). Пути передачи отличаются в странах с различным экономическим достатком. Для стран с ограниченными ресурсами характерно неадекватное обследование крови и ее компонентов, повторное использование медицинских инструментов.

Таблица 2.1. Пути передачи ВГС

Категория	Характерные пути передачи
ятрогенный	<ul style="list-style-type: none"> • переливание нетестированной крови • переливание факторов свертывания крови или других компонентов крови • пересадка органов • повторное использование медицинских инструментов, используемых при инвазивных процедурах (например, иглы, инфузионные наборы, шприцы, катетеры) • гемодиализ • эндоскопия
внутривенное введение наркотиков	<ul style="list-style-type: none"> • повторное или общее использование шприцов и игл • использование самоприготавливаемых наркотиков (инфицированная посуда), фильтры (хлопок) и др.
половой	<ul style="list-style-type: none"> • данные противоречивы • риск может увеличиться при дополнительных факторах: ИППП, частота и тип половых отношений
от матери ребенку	<ul style="list-style-type: none"> • обычно происходит во время родов, внутриутробная передача дискутируется • факторы риска включают в себя высокий уровень материнской РНК ВГС, коинфекцию ВИЧ • факторы, не приводящие к повышению риска

Категория	Характерные пути передачи
	<i>передачи:</i> вагинальное против кесарева сечения, родоразрешение, амниоцентез (ограниченные данные) и грудное вскармливание
профессиональные контакты	<ul style="list-style-type: none"> • через поврежденную кожу • как правило, происходит в операционных и отделениях неотложной помощи • может произойти во время обычной процедуры, при разбрызгивании крови в медицинских отделениях

Для стран с достаточными ресурсами ведущий путь передачи - внутривенное использование наркотиков. В эпидемиологии ГС также имеет значение миграция населения из районов высокой эндемичности в районы с низкой эндемичностью.

3. ДИАГНОСТИКА ГЕПАТИТА С

Специфическим маркером, определяемым при ГС в любой форме, являются анти-ВГС, выявляемые методом иммуноферментного анализа (ИФА) при использовании рекомбинантных вирусных белков. В зависимости от количества различных вирусных протеинов, входящих в состав коммерческих тест-систем, они подразделяются на 4 поколения. В состав диагностикумов 1-й генерации входит один неструктурный белок С-100-3 (кодируется NS3 областью генома вируса), составляющий лишь 12% полипротеина ВГС и, таким образом, данные определения антител занижены. Тест-системы 2-й генерации включают в себя неструктурные белки С-100-3, С-33с (кодируемые соответственно областями NS3 и NS4 генома вируса), а также структурный белок С-22-3 - внутренний антиген вируса, кодируемый областью Е-1. Тест-системы 3-го поколения дополнены неструктурным белком С-32 (NS5 область генома). Установлено, что применение диагностикумов 3-го поколения для выявления анти-ВГС среди иммунокомпетентного населения (например, доноров крови) оценивается в 98,8-100%. В то же время среди иммунокомпрометированных лиц, например, таких как пациенты после трансплантации почки, костного мозга или лица, инфицированные ВИЧ, этот показатель значительно ниже - 50 - 95%. Анти-ВГС обнаруживаются к 5-6 неделе инфицирования в 80% случаев и к 12 неделе у 90% лиц методом ИФА 3-го поколения. Наличие анти-ВГС не позволяет дифференцировать настоящую инфекцию от предыдущей, а также не позволяет дифференцировать пассивное прохождение анти-ВГС через плаценту от инфицирования ребенка до 18 месяцев (табл.3.1). Поэтому в окончательной диагностике продолжающейся репликации вируса

используют выявление РНК ВГС с помощью молекулярно-биологических методов.

В качестве подтверждающего данные ИФА-теста может быть использован иммуноблот, в состав которого входят те же рекомбинантные белки вируса, что и в ИФА. В связи с низкой концентрацией (титром) вируса (10^2 - 10^4 частиц/мл сыворотки) выявление антигенов ВГС иммунологическими методами сложно - для детекции возбудителя применяются молекулярно-биологические методы, позволяющие определять вирусную РНК. Частота положительных находок доходит до 90-95% и выше у лиц, имеющих анти-ВГС.

Таблица 3.1. Клиническая оценка маркёров ВГС-инфекции

	Анти-ВГС	РНК ВГС
Ранний период острого ГС (до 6-12 нед)	-	+
Острый ГС	+	+
ХГС	+	+
ХГС на фоне иммуносупрессии	+/-	+
Циркуляция материнских анти-ВГС до 18 мес при отсутствии врожденного ГС	+	-
Врожденный ГС	+	+

Выявление РНК ВГС считается «золотым» стандартом в диагностике ГС и подтверждением положительных результатов обнаружения анти-ВГС. В настоящее время для индикации РНК ВГС используется полимеразная цепная реакция (ПЦР) в качественном и количественном варианте. Чувствительность методов определения РНК ВГС повышается с каждым годом, достигая в настоящее время 10-50 копий РНК в 1 мл крови.

Основные молекулярно-генетические методы, применяемые для определения РНК ВГС:

Методы обнаружения РНК ВГС. Все молекулярно - биологические методы выявления РНК ВГС можно разделить на две группы, в основе которых лежит применение принципов гибридизации без амплификации избранного участка нуклеиновой кислоты или с их амплификацией, что позволяет значительно повысить разрешающую способность метода.

Метод гибридизации основан на соединении меченных гибридизационных зондов (генноинженерные или синтетические молекулярные структуры, содержащие в себе нуклеотидные последовательности, комплементарные избранным участкам РНК). Учет результатов осуществляют по интенсивности сигнала, поступающего от метки в составе образовавшегося комплекса. При ГС этот метод выявления РНК ВГС, прежде всего, нашел применение для ее идентификации непосредственно в гепатоцитах, в тестах обозначаемых – *in situ hibidization*. Возможность непосредственной детекции РНК ВГС в ткани позволила

обнаружить ее в моноклеарных клетках крови, клетках слюнных желез и других тканях организма больного ГС. Метод гибридизации, применяемый для детекции РНК ВГС, позволяет продемонстрировать наличие негативных (репликативных) цепей РНК ВГС, что свидетельствует об активной репликации вируса.

Метод полимеразной цепной реакции – в настоящее время наиболее широко применяемый методический прием, лежащий в основе практически всех молекулярно-биологических методов детекции РНК ВГС. Причем определение РНК ВГС возможно как в качественном, так и количественном варианте, что особенно важно для назначения, мониторинга и оценки эффективности применяемой терапии.

В качестве основных вариантов метода можно выделить:

- полимеразную цепную реакцию (ПЦР);
- лигазную цепную реакцию;
- NASBA;
- ТМА (реакция транскрипционно-опосредованной амплификации, Transcription-mediated amplification).

Полимеразная цепная реакция - ОТ-ПЦР (обратная транскрипция полимеразная цепная реакция) / RT-PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction) – метод ферментативной наработки количества копий специфических фрагментов комплиментарной ДНК (кДНК) с предшествующим этапом обратной транскрипции. В его основе метода лежит многоцикловый процесс, напоминающий естественную репликацию нуклеиновой кислоты, причем каждый цикл состоит из последовательных этапов.

Лигазная цепная реакция выявления РНК ВГС (LCR). Метод основан на способности фермента «ДНК-зависимой ДНК-лигазы» сшивать (лигировать) разрывы фосфодиэфирной связи в ДНК в присутствии АТФ и ионов Mg²⁺.

Nucleic Acids Sequencing Amplification - NASBA - метод детекции РНК ВГС основан на одновременном действии трех ферментов: обратной транскриптазы вируса миелобластомы птиц, РНК-азы Н и РНК-полимеразы Т7.

Метод транскрипционно опосредованной амплификации (Transcription-mediated amplification - ТМА) отличается от ПЦР и LCR прежде всего тем, что непосредственно амплифицируются фрагменты РНК ВГС, а не ДНК ВГС.

Сочетание принципов гибридизации и амплификации лежит в основе метода выявления РНК ВГС, обозначенного как «*Метод гибридизации с использованием разветвленных зондов или Branched DNA assay (bDNA)*».

Количественное выявление РНК ВГС. Для оценки концентрации РНК ВГС применяют количественный вариант ПЦР. В настоящее время результаты исследования выражают в количественных единицах: количество копий РНК ВГС или в международных единицах (МЕ/мл). Специальные коэффициенты позволяют пересчитывать полученные показатели концентрации в международные единицы. Следует подчеркнуть, что коэффициенты различны для различных методов. Для определения концентрации РНК ВГС применяют практически все варианты ПЦР. Применение внутренних стандартов с различным содержанием РНК ВГС позволяет избежать многих методических ошибок, которые могут отразиться на конечном результате реакции.

ПЦР в реальном времени («Real-time RT PCR») – один из наиболее перспективных вариантов количественного метода выявления РНК ВГС. Отличительной особенностью «ПЦР в реальном времени» считают возможность получать информацию о наличии РНК ВГС непосредственно в процессе реакции, что позволяет уменьшить время анализа в сочетании с высокой чувствительностью и линейностью получаемых результатов. В настоящее время чувствительность коммерческих тест-систем составляет 10–50 копий РНК в 1 мл крови (15–100 международных единиц (МЕ)/мл).

Определение РНК ВГС является необходимым для верификации диагноза ГС, а также мониторинга эффективности противовирусной терапии, что обуславливает необходимость использования максимально чувствительных тестов.

К специфической лабораторной диагностике относят определение **генотипа и субтипа**, что имеет значение в тактике противовирусной терапии. Из описанных генотипов на территории Беларуси в основном циркулируют 1 (1b) и 3, реже – другие.

Определение полиморфизма гена ИЛ 28В не является обязательным, однако этот показатель может быть рассмотрен среди факторов, определяющих естественное течение ГС, а также может иметь значение при выборе некоторых схем лечения.

Внимания заслуживает метод определения **HCV core антигена**, включая его количественную оценку, являющийся альтернативой молекулярно-генетических методов, его определение проводится методом ИФА, что делает его быстрым и доступным, однако чувствительность теста пока недостаточно высока.

В настоящее время внедряются в практическое здравоохранение экспресс тесты определения анти-ВГС, а также молекулярно-биологические методы для определения РНК ВГС в сухой капле крови.

4. ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ГЕПАТИТА С

Естественное течение ГС, в т. ч. и у детей, характеризуется сменой стадий – от острого ГС (ОГС) до хронического гепатита, ЦП и ГЦК. В исследованиях последних лет важным направлением является выявление факторов, влияющих на исход ГС, среди которых анализируют вирусологические факторы: генотип ВГС, вирусную нагрузку, полиморфизм ИЛ28В и др., исследуют также значение некоторых генов, которые могут детерминировать прогрессирование фиброза (DDX5, СРТ1А и др.).

ОГС диагностируется относительно редко. Инкубационный период ОГС варьирует от нескольких дней до 8 недель, иногда может быть более продолжительным, что подтверждается выявлением РНК ВГС в крови (печени) в эти сроки спустя заражение.

ОГС чаще протекает легко и отличается сравнительно быстрым развитием заболевания. В подавляющем большинстве случаев (до 95%) протекает бессимптомно. Манифестные формы занимают малый удельный вес, однако в последнее время частота их возрастает. При этом у 50-80% инфицированных лиц заболевание хронизируется, а у 20% пациентов ХГС приводит к ЦП.

Преджелтушный период может отсутствовать, может быть типичным для парентеральных гепатитов, однако с менее выраженной клинической симптоматикой. Характерен длительный (в среднем 10-12 дней) продром. Заболевание начинается постепенно. Пациенты жалуются на снижение аппетита вплоть до полной анорексии, слабость, тошноту, часто бывает рвота, запоры, сменяющиеся поносами. Нередко беспокоит чувство тяжести, иногда боли в эпигастрии, в правом подреберье. У 10-20% пациентов наблюдается иммунокомплексный синдром: артралгии, а также зуд кожи и различные сыпи. К концу продрома может выявляться гепато- и спленомегалия, повышается активность индикаторных ферментов (аланинаминотрансфераза, АЛТ, аспартатаминотрансфераза, АСТ) в сыворотке крови. В периферической крови у большинства пациентов наблюдается небольшая лейкопения без существенных изменений в гемограмме.

Желтушный период имеет легкое или среднетяжелое течение, чаще характеризуется легким, но пролонгированным, волнообразным течением. Однако в последнее время нарастает удельный вес тяжелых форм.

Для ОГС характерно 10-15-кратное увеличение аминотрансфераз, при этом характерна флюктуация показателей их активности (до 80% пациентов). Обострения в остром периоде заболевания могут касаться как только синдрома цитолиза, так и всей симптоматики заболевания, включая нарастание желтухи, усиление интоксикации и отрицательную динамику всех клинико-биохимических показателей ОГС. Тяжелые формы ОГС редки, однако описано и фульминантное течение ОГС. Тяжелые формы, в т.ч. с печеночной недостаточностью более характерны для микст-инфекции (гепатит В+С) и коинфекции (ВИЧ+ГС). До 95% ОГС протекает в субклинической и инаппарантной формах.

В периферической крови в остром периоде обнаруживаются лейкопения, реже - нормальное число лейкоцитов. Характерен относительный лимфоцитоз. Иногда регистрируется плазматическая и моноцитарная реакция. Скорость оседания эритроцитов в остром периоде снижена до 2-4 мм/час, в периоде снижения желтухи может увеличиваться до 18-24 мм/час с последующим возвращением к норме.

Только у 20-25% пациентов с ОГС возможна самостоятельная элиминация вируса. Среди факторов, *определяющих хронизацию*, важное значение придается течению ОГС. Желтушный, среднетяжелый или тяжелый ОГС, с одноволновой характеристикой заболевания, имеет шанс на элиминацию вируса в пределах 80%, в то время как при легком, безжелтушном варианте, имеющим волнообразное течение, риск хронизации составляет 75-80%. *Предикторами хронизации* являются иммуносупрессия, коинфекция ВИЧ, полиморфизм гена ИЛ28В при 1 генотипе ВГС (47% для СС, 70,5% - СТ, 76,6% - ТТ) (Gerlach 2003).

Прогрессирование ХГС. Причины прогрессирования ХГС до формирования ЦП и ГЦК еще не полностью определены. Были изучены некоторые факторы, объясняющие наличие таких различий. Тем не менее, и другие факторы, не определенные до настоящего времени, могут оказаться важными.

Возраст и пол. Приобретение ВГС-инфекции в возрасте после 40–55 лет, а также мужской пол могут быть связаны с ускоренным поражением печени. Напротив, дети, по-видимому, имеют относительно низкий риск прогрессирования заболевания. Отсутствие выраженного прогрессирования по результатам биопсии печени описано в когорте 35-летних пациентов, инфицированных ВГС посттрансфузионно в неонатальном периоде, и у зараженных в результате кардиохирургических вмешательств пациентов (средний возраст – 2,8 лет).

Этническое происхождение. У афроамериканцев прогрессирование заболевания печени происходит более медленно и гистологические изменения в печени менее выражены, чем у лиц европейского происхождения.

Факторы хозяина. Генетический полиморфизм некоторых генов может влиять на скорость прогрессирования фиброза. Прогрессирование заболевания зависит от генетических детерминант, таких как HLA, PNPLA3, MERTK фенотипы. Например, фенотип трансформирующего фактора роста В1 (TGFB1) или PNPLA3 (адипонутрин) коррелируют со степенью фиброза. Пациенты с умеренным и тяжелым стеатозом имеют более высокий риск развития фиброза печени. Выраженность активности патологического процесса в печени также повышает темп прогрессирования. Алкоголь усиливает репликацию ВГС, ускоряет повреждение печени и прогрессирование ХГС. Негативно влияет на прогрессирование табакокурение, метаболический синдром, гемохроматоз, трансплантация печени. Кофе относят к факторам, протектирующим развитие фиброза и ГЦК.

Другие вирусные инфекции. Прогрессирование ГС значительно ускоряется у ВИЧ-инфицированных пациентов. Хронический гепатит В может быть связан со снижением репликации ВГС по сравнению с ВГС-моноинфекцией. Тем не менее, поражение печени, как правило, тяжелее, и прогрессирование происходит быстрее у пациентов с микст инфекцией ВГВ/ВГС инфекцией.

География и экологические факторы. Есть некоторые очевидные географические различия в скорости прогрессировании ВГС-инфекции. Например, случаи ГЦК чаще наблюдаются в Японии, чем в США. Причина этого неясна.

Вирусные факторы. Влияние вирусных факторов на прогрессирование заболевания продолжает изучаться. Считается, что нет никакой существенной роли уровня виремии ВГС и прогрессировании заболевания, различных генотипов и квазивидов на прогрессирование фиброза или развитие неблагоприятных исходов. Однако сочетание нескольких генотипов может иметь худший прогноз по сравнению с моноинфекцией. Генотип 3, возможно ассоциирован с более быстрым развитием фиброза, в то время как генотип 1 чаще ассоциирован с развитием ГЦК.

У 40-45% пациентов наряду с печеночными проявлениями наблюдаются разнообразные внепеченочные проявления, нередко

выходящие на первый план в клинической картине и в ряде случаев определяющие прогноз заболевания.

Системность поражения, наблюдаемая при ВГС-инфекции, отражает генерализованный характер ГС с вовлечением в патологический процесс многих органов и тканей, что затрудняет своевременную диагностику и лечение хронического гепатита.

В развитии внепеченочных поражений основное значение имеют иммунные реакции, возникающие в ответ на репликацию ВГС в печени, в тканях лимфоидного и нелимфоидного происхождения. Предположения о наличии внепеченочных мест репликации ВГС возникли в связи с наблюдением случаев быстро развивающегося острого гепатита у пациентов с вирусным ЦП после пересадки здоровой донорской печени. Инфицирование донорского органа у пациентов после ортотопической трансплантации печени объяснялось внепеченочной локализацией вирусов. Помимо иммунных нарушений в возникновении системных поражений имеет значение прямое цитопатическое действие вирусов гепатита. Нередко внепеченочные поражения являются единственным проявлением вирусной инфекции и могут определять прогноз и тактику лечения заболевания. Установлено, что ВГС имеет высокий тропизм к мононуклеарам периферической крови, которые могут служить его резервуаром и местом репликации. Около 30-40% пациентов с ХГС имеют внепеченочные проявления ХГС (Zignego 2008). Среди разнообразной клинической симптоматики внепеченочных проявлений выделяют:

- гематологические: смешанная криоглобулинемия, идиопатическая тромбоцитопения, лимфома;
- ревматологические: криоглобулинемические васкулиты, мембранпролиферативный гломерулонефрит, периферические neuropatii, ревматоидные олиго- поли- артриты, синдром Сикка;
- дерматологические: поздняя кожная порфирия, красный плоский лишай;
- эндокринные: тиреоидит, гипотиреоз, гипертиреоз, сахарный диабет, дефицит гормона роста, дефицит витамина D;
- патология центральной нервной системы (ЦНС): синдром хронической усталости, субклинические когнитивные нарушения, депрессия;
- кардиомиопатия/миокардит;
- интерстициальный легочный фиброз;
- прочие.

Основной особенностью ХГС является частое развитие внепеченочных поражений преимущественно иммунокомплексного генеза, в первую очередь

обусловленных смешанной криоглобулинемией, выявляемой у 19-56% пациентов. Только небольшая группа пациентов с ХГС и смешанной криоглобулинемией (менее 15%) имеет симптомное течение – криоглобулинемический синдром.

Считается доказанной связь с ХГС таких внепеченочных проявлений, как смешанная криоглобулинемия, мембранопролиферативный гломерулонефрит, поздняя кожная порфирия, аутоиммунный тиреоидит. Предположительной считается связь ХГС с идиопатической тромбоцитопенией, красным плоским лишаем, синдромом Шегрена (лимфоцитарным сиалоаденитом) и В-клеточной лимфомой. В отношении других внепеченочных проявлений нет доказательств их тесной взаимосвязи с ВГС-инфекцией, однако необходимы дальнейшие исследования, которые позволят, по-видимому, дополнить представленный перечень.

Из внепеченочных проявлений ХГС смешанная криоглобулинемия обнаруживается наиболее часто, особенно у женщин среднего и пожилого возраста с длительно текущей инфекцией (в среднем в течение 10,7 лет), при наличии ЦП. Клинические проявления криоглобулинемии: слабость, артралгии, пурпура, периферическая полинейропатия, синдром Рейно, артериальная гипертензия, поражение почек. Мембранопролиферативный гломерулонефрит, выявляется в 2-27% случаев ВГС-инфекции, как правило, в рамках смешанной криоглобулинемии II типа. Идиопатическая тромбоцитопения, возможно, обусловлена ВГС-инфекцией в большей части случаев, чем считалось ранее.

Эндокринные нарушения включают различные формы дисфункции щитовидной железы, выявляемые в 7-12% случаев ХГС, - гипотиреоз, гипертиреоз, тиреоидит Хашимото, обнаружение антител к тиреоглобулину в высоком титре. Появились сообщения о частом (до 50%) выявлении сахарного диабета при ЦП, обусловленном ВГС.

5. ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ТРАНСМИССИЯ ГЕПАТИТА С, НЕОНАТАЛЬНЫЙ ГЕПАТИТ С, ПРОФИЛАКТИКА

ГС у детей в Европейском регионе и США относительно редкое заболевание – 0,2–0,4%, однако его актуальность не уменьшается в связи с высоким хроническим потенциалом вируса. В настоящее время ГС у детей характеризуется в основном перинатальным инфицированием, при этом риск перинатальной трансмиссии колеблется в пределах 3–15,2%.

От 1 до 8% беременных в мире ВГС-позитивные, в зависимости от региона выявляемость ВГС-инфекции у детей составляет от 0,05 до 5%. Антенатальная ВГС-инфекция колеблется в пределах от 1 до 2,5% в США и Европе и более 10% в некоторых регионах южнее Сахары, а в Египте - до

40%. В 2010 - 2011гг в г. Минске было проведено выборочное исследование среди беременных для определения распространенности ВГС среди этого контингента (Проект по выявлению распространения ГС среди беременных с учетом факторов риска заражения. Разработка профилактических мероприятий среди беременных и новорожденных. Утвержден КЗ МГИ и МГЦГЭ 30 апреля 2010г.). Было обследовано на анти-ВГС методом ИФА 3665 беременных. Частота распространения анти-ВГС среди беременных составила 0,82%, (вируса гепатита В – 0,35%).

У женщин с ВГС-инфекцией беременность, как правило, не осложняет течение ВГС. Анализ 266 ВГС-позитивных беременных показал снижение показателя аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 3-м триместре беременности, однако у половины из них в течение 6 месяцев после родов показатель АЛТ вернулся к исходному. В ряде исследований показано увеличение вирусной нагрузки (ВН) к концу беременности, а затем ее снижение после родов. До 10% ВГС-позитивных женщин после родов элиминируют РНК ВГС. Этот феномен объясняют физиологической иммунотолерантностью в конце беременности с Т-иммунной активацией после родов.

Существует группа факторов, увеличивающих **риск трансмиссии** (таблица 5.1): сопутствующие инфекции, особенно коинфекция ГС/ВИЧ, и, по-видимому, уровень виремии, генотип.

Анализируют и другие факторы, увеличивающие риск трансмиссии: пол, акушерские факторы, персистенцию ВГС в мононуклеарах, повышение показателей АЛТ у женщины на протяжении года накануне беременности, и пр. В ряде исследований показана более частая вертикальная трансмиссия ВГС у женщин с сопутствующими ВИЧ- (до 18%), вирусом гепатита В, цитомегаловирусом и другими инфекциями, а также внутривенно потребляющих наркотики и, имеющих уровень вирусной нагрузки $>10^5$ - 10^6 копий/мл.

Таблица 5.1. Риск перинатальной трансмиссии ВГС

Путь передачи	Факторы риска перинатальной трансмиссии ВГС
От матери ребенку	<ul style="list-style-type: none"> • Обычно происходит во время родов, внутриутробная передача дискутируется • <i>Факторы риска</i> включают высокий уровень материнской РНК ВГС, коинфекцию ВИЧ • <i>Факторы, не приводящие к повышению риска</i> передачи: вагинальное против кесарева сечения родоразрешение, амниоцентез (ограниченные данные) и грудное вскармливание • <i>Возможные факторы:</i> персистенция ВГС в мононуклеарах, внутривенное использование наркотиков

Мета-анализ риска вертикальной трансмиссии ВГС от РНКВГС+, анти-ВГС+ женщин показал риск перинатальной трансмиссии детям от ВИЧ-негативных беременных –5,8% (95% CI, 4,2%-7,8%) и 10,8% (95% CI, 7,5-15,2%) от ВИЧ-позитивных беременных. Вместе с тем, качественно проведенная антиретровирусная профилактика у коинфицированных нивелирует риск передачи не только ВИЧ, но и ВГС.

Связи частоты трансмиссии с наличием инвазивных исследований плода, со способом родоразрешения и грудным вскармливанием не обнаружено. Эти данные не исключают вертикальную трансмиссию *in utero*: прямую инфекцию трофобластов, или транскинтоз ВГС в трофобласты без их прямого инфицирования и инфицирование плацентарных умбиликальных эндотелиальных клеток.

Течение врожденного ГС отличается возможностью спонтанного клиренса ВГС, частота которого колеблется в пределах 19–24% у детей первых 2–3 лет жизни, 25% – к 7,3 года. Более ранний возраст в начале наблюдения, нормальные показатели АЛТ, генотип могут являться предикторами спонтанного клиренса. По данным Bortolotti F. et. al, проанализировавшими течение ГС у 155 детей, к предикторам спонтанной элиминации ВГС отнесли генотип: при генотипе 1b спонтанная элиминация составляет 2,5%, при 2-м генотипе – 7%, 3-м в сочетании с повышенными показателями АЛТ – 32%. По данным этого исследования, частота элиминации ВГС к 2 годам составляет 17%, к 3-м – 4% и к 5-и – 30%. Однако другие авторы не выявили закономерности во влиянии генотипа на спонтанную элиминацию ВГС.

Распространенность врожденной ВГС-инфекции на территории можно приблизительно рассчитать. Так, в Беларуси по имеющимся оценкам не менее 200 тысяч населения хронически инфицированы ВГС. Если 35% из них – женщины детородного возраста, с ежегодным уровнем фертильности в 2%, то от 20 до 70 новорожденных будут инфицированы ВГС ежегодно.

Данные о клинических исходах инфицирования ВГС у новорожденных носят исключительно спорадический характер. Описано спонтанное исчезновение сывороточной РНК ВГС (до 17% - 50% детей), интерпретируемое как клиренс ВГС инфекции, или транзиторная виремия.

В целом латентное клиничко-биохимическое течение ХГС у детей не исключает прогрессирования патологического процесса в печени с формированием ЦП, ГЦК и других фатальных осложнений.

Учитывая невысокий уровень трансмиссии, отсутствие тератогенности и относительно благоприятное течение ВГС-инфекции у детей, а также отсутствие связи частоты трансмиссии со способом родоразрешения,

выявление ВГС-инфекции у беременной женщины не является показанием к искусственному прерыванию беременности, за исключением ЦП и фиброза 3-4, из-за риска декомпенсации ЦП на фоне беременности.

Не доказано, что кесарево сечение снижает риск интранатального заражения, поэтому большинство специалистов не рекомендуют этот метод, а тактика родоразрешения решается индивидуально в зависимости от клинической ситуации. Однако кесарево сечение показано для коинфицированных ВИЧ/ГС при определяемой вирусемии ВИЧ, поскольку риск трансмиссии в этой группе максимальный. Кроме того, не доказано, что ВГС передается с грудным молоком; следовательно, инфицированным матерям не противопоказано кормление грудью за исключением коинфицированных ВИЧ/ГС.

Профилактика перинатального инфицирования в настоящее время, до разрешения безопасного использования препаратов прямого действия (ЛС ППД) антенатально может быть представлена следующими положениями:

1. Выявление ВГС-инфицированных девочек и женщин детородного возраста с последующим лечением эффективными безопасными ЛС ППД, с тем, чтобы к моменту беременности они не были инфицированы ВГС.

2. Выявление и лечение коинфицированных девочек и женщин детородного возраста.

3. Скрининг беременных, выявление ВГС-позитивных беременных, диспансерное наблюдение детей, рожденных ВГС-позитивными матерями, со своевременной диагностикой врожденного ГС и последующим лечением в возрасте от 3 лет и старше.

Выявление ВГС-инфицированных девочек и женщин детородного возраста проводится, как правило, при обследовании на анти-ВГС по клиническим и эпидемиологическим показаниям.

Обследование беременной на анти-ВГС обязательно проводится при постановке на учет по поводу беременности. В настоящее время в стране используется еще повторный тест в 28-30 недель беременности. Далее используется стандартный алгоритм для подтверждения ГС (выявление РНК ВГС), определение активности и стадии заболевания (см. раздел «Показания к противовирусному лечению»). Алгоритм обследования ребенка представлен в таблице 5.2, рисунке 5.1.

Таблица 5.2. План обследования ребенка, рожденного от ВГС+ матери

Обследование	Возраст ребенка, месяцев		
	3	6-12	12-18
Клинический осмотр	+	+	+
Лабораторные обследования	РНК ВГС в плазме крови	+	
	активность АЛТ в крови	+	
	анти-ВГС в крови		+

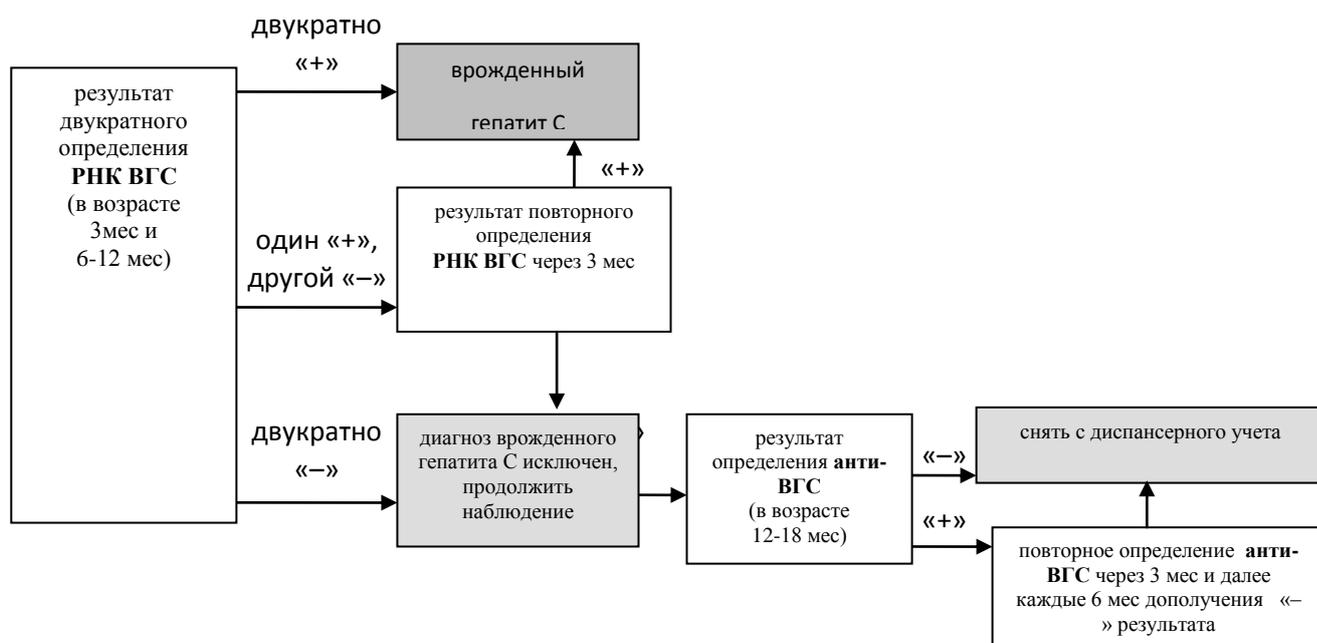


Рис. 5.1. Схема обследования и наблюдения детей, рожденных матерями с ГС обозначения: «+» – положительный результат, «-» – отрицательный результат.

Клинический осмотр, включающий оценку окраски кожных покровов, определение размеров печени и селезенки (пальпаторно и перкуторно) – проводится в возрасте 3, 6-12 и 12-18 месяцев.

Обследование на наличие РНК ВГС в плазме крови методом ПЦР и активность АЛТ в крови двукратно – проводят в возрасте 3 и 6-12 месяцев:

- при обнаружении РНК ВГС в двух обследованиях ребенку устанавливается диагноз врожденного ГС;
- при отсутствии обнаружения РНК ВГС в двух обследованиях у ребенка констатируется отсутствие вертикальной передачи ВГС, и он должен быть обследован на наличие анти-ВГС (методом ИФА) в возрасте 12-18 месяцев: при отсутствии обнаружения анти-ВГС следует прекратить наблюдение ребенка, при наличии анти-ВГС следует повторить их определение через 3 месяца и затем каждые полгода до прекращения обнаружения;

- при получении противоречащих результатов определения РНК ВГС (результат одного из обследований положительный, другого – отрицательный) следует повторить определение РНК ВГС через 3 месяца;
- при определении РНК ВГС у ребенка в возрасте 6 месяцев и старше следует параллельно проводить определение анти-ВГС;
- при выявлении РНК ВГС и одновременно отрицательном результате определения анти-ВГС следует повторить оба анализа.

Следует помнить о том, что материнские анти-ВГС в крови ребенка могут циркулировать до 18 месяцев, хотя их элиминация начинается от 4-6 месяцев, поэтому только после 18 месяцев можно констатировать, что выявленные у ребенка анти-ВГС являются его собственными, выработанными в ответ на свою инфекцию, в то время как до 18 месяцев, это могут быть анти-ВГС, пассивно прошедшие плацентарный барьер, материнские. Наличие анти-ВГС у ребенка может свидетельствовать о персистенции материнских антител, о формировании врожденной ВГС-инфекции или о ВГС-пастинфекции. Выявление анти-ВГС имеет реальную диагностическую значимость в подтверждении врожденной ВГС-инфекции только с возраста 18 месяцев и старше. Определение активности АЛТ у ребенка проводится с целью своевременного назначения патогенетических препаратов, обладающих антицитолитическим действием, в случае выявления повышенной активности АЛТ. Выявление повышенной активности АЛТ у ребенка, рожденного матерью с ГС, не всегда свидетельствует в пользу диагноза врожденного ГС, поскольку может быть связано с воздействием различных перинатальных факторов. Нормальное значение активности АЛТ у ребенка первого месяца жизни в 2 – 2,5 раза превышает нормальное значение для детей старше 1 месяца и взрослых.

Дополнительные обследования назначаются детям с диагнозом врожденного ГС по клиническим показаниям врачом, осуществляющим диспансерное наблюдение.

Расширенный биохимический анализ крови (включающий определение общего билирубина, прямого билирубина, активности АЛТ, ЩФ, ГГТП, протеинограммы) проводится при выявлении повышенной активности АЛТ.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводится, если у ребенка выявлены клинические или лабораторные проявления поражения печени (биохимические синдромы цитолиза и/или холестаза, гепатомегалия, спленомегалия), а также при постановке диагноза врожденного ГС.

Оценка гемодинамики в бассейне воротной вены методом ультразвуковой доплерографии и эластометрии проводятся детям с

хроническим ГС (врожденным) как методы, косвенно позволяющие оценить активность и стадию патологического процесса в печени.

Решение о проведении пункционной биопсии печени у ребенка с врожденным ГС принимается при наличии признаков прогрессирования патологического процесса в печени, при необходимости дополнительного уточнения этиологии клинически выраженного гепатита, дифференциальной диагностики с другими неонатальными гепатитами.

Ребенку с диагностированным ГС, проводится определение генотипа. Определение концентрации РНК ВГС методом ПЦР (количественное определение) рутинно не проводится, но необходимо перед началом противовирусного лечения.

Критерии постановки диагноза детям, рожденным матерями с ГС.

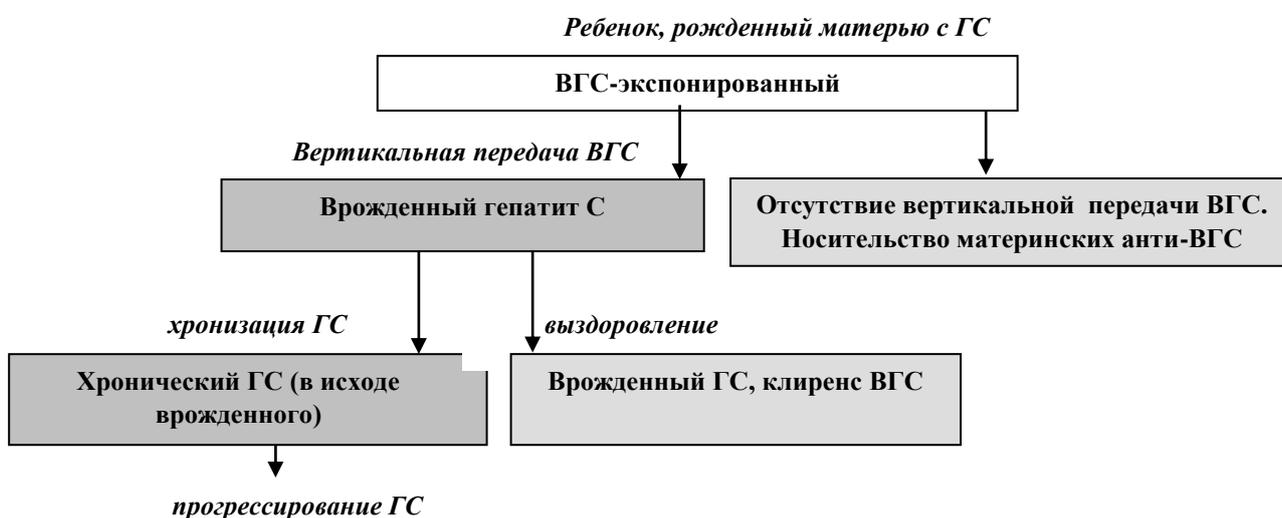


Рис. 5.2. Возможные клинические диагнозы у ребенка, рожденного матерью с ГС

«ВГС-экспонированный» – предварительный диагноз, устанавливается ребенку, рожденному матерью с ГС, находящемуся на этапе обследования (от рождения до подтверждения или исключения вертикальной передачи ВГС – не дольше чем до возраста 18 месяцев).

Снятие диагноза ВГС-экспоненции с формулировкой заключения «отсутствие вертикальной передачи ВГС» следует проводить: 1) при отсутствии выявления анти-ВГС у ребенка старше 9 месяцев в двух обследованиях, проведенных с интервалом 3 месяца, или 2) при отсутствии выявления РНК ВГС в двух обследованиях, проведенных с интервалом 3 месяца, у асимптомного ребенка. Если у ребенка в возрасте до 18 месяцев с отсутствием вертикальной передачи ВГС определяется сохранение анти-ВГС в сыворотке крови, диагноз формулируется как «носительство материнских анти-ВГС». Элиминация материнских анти-ВГС констатируется при

отсутствии выявления анти-ВГС у ребенка старше 9 месяцев в двух обследованиях, проведенных с интервалом 3 месяца.

«Врожденный ГС» – диагноз, отражающий факт произошедшей вертикальной передачи ВГС от матери ребенку, подтверждается при: 1) выявлении РНК ВГС в плазме крови ребенка двукратно с интервалом не менее 3 месяцев, или 2) выявлении анти-ВГС у ребенка старше 18 месяцев. Ребенок с врожденным ГС может быть или асимптомным, или у него могут выявляться клинические, лабораторные или инструментальные проявления поражения печени (биохимические синдромы цитолиза и/или холестаза, гепатомегалия, спленомегалия, наличие гепатита морфологически, ультрасонографически). В диагнозе врожденного ГС указываются имеющиеся данные серологического и ПЦР обследований (наличие анти-ВГС, наличие РНК ВГС, генотип РНК ВГС, концентрация РНК ВГС).

«Хронический ГС (в исходе врожденного)» – диагноз устанавливается ребенку с врожденным ГС, у которого в течение 6 месяцев наблюдения сохраняется персистенция анти-ВГС. В диагнозе указываются имеющиеся данные серологического и ПЦР обследований (наличие анти-ВГС, наличие РНК ВГС, генотип РНК ВГС, концентрация РНК ВГС), а также активность и стадия патологического процесса в печени, оцененные прямым методом (гистологически) или косвенными методами (биохимический синдром цитолиза по активности АЛТ, ультразвуковое исследование брюшной полости с оценкой гемодинамики в бассейне воротной вены, эластографии).

«Врожденный ГС, клиренс ВГС» – диагноз, отражающий факт выздоровления ребенка с врожденным ГС, подтверждается при двукратном отрицательном результате РНК ВГС в плазме крови и двукратном отрицательном результате обследования анти-ВГС, с интервалом 3 месяца. Поскольку около половины детей с хроническим ГС (врожденным) имеют колебания уровня виремии и непостоянное присутствие РНК ВГС в плазме крови, то единичные отрицательные результаты определения РНК ВГС при сохранении анти-ВГС не могут свидетельствовать о клиренсе вируса.

Прекращение диспансерного наблюдения детей, рожденных матерями с ГС.

Диспансерное наблюдение детей с отсутствием вертикальной передачи ВГС прекращается после ухода носительства материнских анти-ВГС.

Диспансерное наблюдение детей с врожденным ГС прекращается в случае констатации клиренса ВГС.

Диспансерное наблюдение ребенка после установления ему диагноза хронического ГС (врожденного) проводится в соответствии с действующими нормативными документами.

Естественное течение ГС, в т.ч. у детей, характеризуется сменой стадий – от ХГС до ЦП и ГЦК. В исследованиях последних лет важным направлением является выявление факторов, влияющих на исход ХГС, среди которых анализируют вирусологические факторы: генотип ВГС, вирусную нагрузку, генотип ИЛ28В и др.

Течение ГС у детей имеет некоторые особенности. Для детей чаще характерно бессимптомное течение, возможное спонтанное излечение, нормальная или почти нормальная активность aminотрансфераз и медленное развитие фиброза. Гистологические изменения в печени у них возникают примерно с той же частотой, что и у взрослых, но, по данным двух исследований, у детей преобладает перипортальный фиброз (70% случаев), который, по-видимому, прогрессирует с возрастом при сохранении инфекции. Большинство авторов склоняются к мнению, что прогрессирование ХГС у детей существенно медленнее, чем у взрослых, и характеризуется низкой частотой конечных стадий заболевания. Однако около 4–6% детей с ХГС имеют конечные стадии фиброза или ЦП, а в США 4–5 детям в год проводится трансплантация печени вследствие терминальных стадий фиброза как исхода ГС.

По данным различных литературных источников частота развития ЦП у детей в исходе ГС колеблется в пределах 0,3%, 1,6%, 8%, 4,7%. В Египетском исследовании минимальный, слабый и умеренный фиброз у детей выявляли соответственно в 8%, 38% и 2% случаев, а у 12% - при патоморфологическом исследовании был диагностирован ЦП. К факторам, ускоряющим прогрессирование заболевания, относят: талассемию, гемохроматоз, химиотерапию, коинфекцию ХГС/ВИЧ, ожирение, инсулинорезистентность, употребление алкоголя подростками, анализируется значение генотипа, другой сопутствующей патологии.

Исследования, проведенные в РБ, демонстрируют возможность прогрессирования ГС у детей и возможность формирования продвинутых стадий фиброза в печени уже в детском возрасте. Так, при первой биопсии у детей с ХГС (n=181) получены следующие данные: отсутствие фиброза – 79 (43,6%); фиброз 1 степени – 82 (45,3%); фиброз 2 степени – 15 (8,3%), фиброз 3 степени – 5 (2,8%), что согласуется с данными W.A. Henderson, R. Shankaret al., выявившими фиброз у 57% обследованных детей. Проанализированы результаты повторных биопсий 37 детей с ХГС: 13 - не получавших ПВТ, 24 – получавших ПВТ. При естественном течении ХГС стабильное течение в межбиопсийном интервале от 33 до 120 месяцев наблюдалось у 4 (30,8%), прогрессирование на 1- 2 стадии - у 9 (69,2%). Темп прогрессирования составил $0,15 \pm 0,17$ стадии фиброза в год. В тоже время у

пациентов с ХГС + внутривенным потреблением психоактивных веществ (n=2) при межбиопсийном интервале 48 месяцев прогрессирование составило 1 стадию в год.

При сравнительном анализе морфологического исследования печеночных биоптатов у детей, в отличие от взрослых, достоверно чаще регистрируется минимальная активность патологического процесса в печени (53,0%) и достоверно реже – слабая и умеренная. Достоверных различий в стадии патологического процесса в печени у взрослых и детей не выявлено.

Выявлены отличия в формировании фиброза в зависимости от возраста детей с ХГС (рис. 5.3). С возрастом снижается доля детей, не имеющих фиброза, растет частота выявления фиброза 1, 2, 3 степени, а также ЦП (рис.5.3). Более поздние исследования отмечают прогрессирование заболевания у детей с ХГС с течением длительного времени (15-20 лет). По данным Р. Jara, M. Restietal при анализе печеночных биоптатов у 94 пациентов было продемонстрировано прогрессирование фиброза с увеличением возраста пациента: стадия фиброза составляла 1,5+/-1,3 у детей <15 лет и 2,3+/-1,2 - > или = 15 лет (P<0,01). Н.В. Голобородько показал, что уже при врожденном ГС в возрасте от 10 до 26 месяцев выявлялся фиброз 1ст.

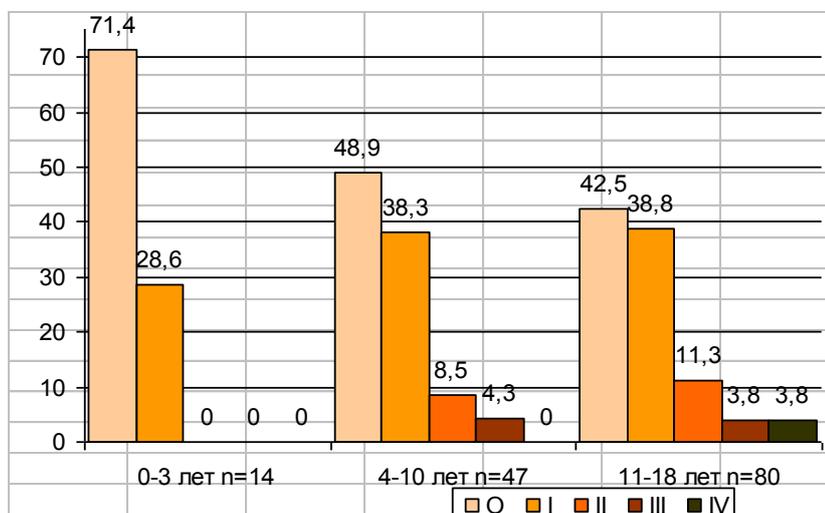


Рис.5.3. Различия в стадии фиброза при ГС у детей в зависимости от возраста. Стадии фиброза при ГС в группах детей разного возраста (каждая группа столбцов включает данные от % детей без фиброза и с фиброзом 1, 2, 3 и 4 (ЦП) соответственно).

6. ПОКАЗАНИЯ К ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ГС

В настоящее время, учитывая эффективность и безопасность современных препаратов прямого действия (direct acting antivirals (ЛС ППД) с одной стороны, и высокий риск и темп хронизации ГС с другой стороны, лечение ГС считается показанным всем. Лечение не рекомендуют только

пациентам с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, обусловленной не связанными с печенью сопутствующими заболеваниями.

В настоящее время используются как брендовые, так и дженерические, сертифицированные ДАА, что делает доступным лечение для всех и дает возможность вернуть бесплатные национальные программы лечения, следуя рекомендациям ВОЗ по элиминации ГС к 2030 году.

Таким образом, подготовка к лечению включает тщательное обследование пациента, в котором необходимо:

- Выявление сопутствующей патологии;
- Исключение или подтверждение ко- и микст- инфекций;
- Верификация диагноза с определением:
 - анти-ВГС;
 - РНК ВГС, качественный и количественный тест;
 - генотипа и субтипа вируса;
 - активности и стадии заболевания;
 - резистентности к ЛС ППД (по показаниям).

Активность и стадия патологического процесса может быть определена исходя из клинико-биохимических показателей: жалобы пациента, гепатоспленомегалия, внепеченочные проявления, признаки портальной гипертензии. В зависимости от кратности повышения АЛТ, процесс, как правило, считается малоактивным (биохимически), если активность АЛТ у обследуемого больного не превышает 3-х нормальных значений (N) АЛТ, умеренноактивным - значения АЛТ находятся в пределах от 3 N до 10 N, и высокоактивным - более 10 N.

Активность патологического процесса может быть определена с помощью морфологического анализа при изучении печеночного биоптата, с оценкой индекса гистологической активности (ИГА).

В классификации Metavir активность воспаления оценивается как A0 = отсутствие гистологической активности; A1 = минимальная активность; A2 = умеренная активность; A3=выраженная активность (табл. 6.1.).

Таблица 6.1. Оценка активности процесса по шкале **METAVIR**

Активность (A)		Внутридольковый некроз		
		отсутствует (0)	умеренный (1)	выраженный (2)
Ступенчатый некроз	отсутствует (0)	A0	A1	A2
	минимальный (1)	A1	A1	A2
	умеренный	A2	A2	A3
	выраженный	A3	A3	A3

Активность процесса по шкале METAVIR

A0: нет гистологической активности
A1: минимальная активность
A2: умеренная активность
A3: высокая активность

Таблица 6.2. Оценка стадии процесса по шкале METAVIR

Фиброз (F)
F0: нет фиброза
F1: портальный фиброз
F2: перипортальный фиброз с небольшим количеством септ
F3: многочисленные септы и порто-портальный мостовидный фиброз
F4: цирроз

Оценка стадии заболевания исходит из определения фиброза. В классификациях Metavir, Knodell и соавт., Sciot и Desmet, Scheuer фиброз прогрессирует от F0 к F4 (таблица 6.2).

Стадия фиброза может быть определена с помощью различных наборов тестов (серологические маркеры фиброза), и с использованием различных индексов. Например, APRI - АСТ/ед x 100) / число тромбоцитов: (при значении 0,7 и выше – высокая вероятность фиброза 3-4 ст). Среди неинвазивных методов определения фиброза и активности заслуживает внимания фибротест и актитест (таблицы 6.3, 6.4, 6.5). Неинвазивные серологические маркеры имеют низкую информативность для пациентов с гемолизом, синдромом Жильбера, острым гепатитом, острым воспалением, подпеченочным холестаазом, невысокая прогностическая ценность отмечается при определении смежных стадий F2/F3.

Для ХГС отсутствуют достоверные вирусологические маркеры активности.

Таблица 6.3. Неинвазивные маркеры фиброза

Маркер	Описание	Значение
(APRI) АСТ/ед x 100)/число тромбоцитов	(АСТ/ед x 100) / число тромбоцитов	При значении 0,7 и выше вероятность фиброза 3-4 ст; (чувствительность 77% и специфичность 72%)
FIB-4 индекс	(возраст (годы) x АСТ (ЕД/мл)) / (тромбоциты (x 1000) x АЛТ(ЕД/мл) ^{1/2})	Индекс > 3,25 вероятность фиброза 3-4 ст (чувствительность и 82% и специфичность 98%)
<i>Fibrotest</i>	Калькуляция на основе показателей: возраст, гаптоглобин, альфа-2- макроглобулин, аполипопротеин А1, ГГТП, и общий билирубин	Чувствительность и специфичность 75% и 85% от 2 ст и выше.

<i>FibroScan</i>	Поперечная эластография для оценки скорости волны сдвига (м/сек) соответствующая плотности печени (килопаскалы) 50 Hz, что коррелирует со стадией фиброза	Для ЦП 12,5 кПа с чувствительностью 87% и специфичностью 91%
------------------	---	--

Таблица 6.4. Интерпретация результатов FibroTest:

FibroTest	METAVIR стадия фиброза	Knodell стадия фиброза	Ishak стадия фиброза
0.75-1.00	F4	F4	F6
0.73-0.74	F3-F4	F3-F4	F5
0.59-0.72	F3	F3	F4
0.49-0.58	F2	F1-F3	F3
0.32-0.48	F1-F2	F1-F3	F2-F3
0.28-0.31	F1	F1	F2
0.22-0.27	F0-F1	F0-F1	F1
0.00-0.21	F0	F0	F0

Таблица 6.5. Сопоставление степени активности в различных шкалах

ActiTest	METAVIR <i>степень активности</i>	Knodell <i>степень активности</i>	Ishak <i>степень активности</i>
0.63-1.00	A3	A5	A4
0.61-0.62	A2-A3	A4	A3
0.53-0.60	A2	A3	A2
0.37-0.52	A1-A2	A1-A3	A1-A2
0.30-0.36	A1	A1	A1
0.18-0.29	A0-A1	A0-A1	A0-A1
0.00-0.17	A0	A0	A0

Некровоспалительная активность может быть определена с помощью **ActiTest** (основывается на расчете с использованием возраста, гаптоглобина, альфа-2-макроглобулина, аполипопротеина A1, ГГТП, общего билирубина и АЛАТ).

При оценке тяжести ЦП используют шкалы – полуколичественная оценка в баллах (по Child – Pugh, таблица 6.6.), MELD, PELD.

Таблица 6.6. Шкала тяжести ЦП по **Child – Pugh**

Показатель	1 балл	2 балла	3 балла
Асцит	нет	лёгкий	выраженный
Энцефалопатия	нет	I-II ст.	III-IV ст.
Сывороточный альбумин, г/л	>35	28-35	<28
Сывороточный билирубин, мкм/л (при первичном билиарном циррозе)	<34 (17-61)	34-51 (68-169)	>51 (>170)
ПТИ	>70	40-70	<40

Класс Child – Pugh	A	5-6 баллов
	B	7-9 баллов
	C	9-15 баллов

MELD (Model for end-stage liver disease) - модель терминальной стадии заболевания печени; позволяет оценить срочность проведения трансплантации печени у взрослых.

MELD баллы вычисляются по формуле:

- $0.957 \times \text{Log}(\text{креатинин мг/дл})$
- $+ 0.378 \times \text{Log}(\text{билирубин мг/дл})$
- $+ 1.120 \times \text{Log}(\text{INR})$
- $+ 0.643$

Полученный показатель умножается на 10 и округляется до целого числа. Чем выше показатель, тем короче лист ожидания (http://transpl.samsmu.net/?page_id=122; <http://www.mdcalc.com/meld-score-model-for-end-stage-liver-disease-12-and-older/>).

PELD (paediatric end-stage liver disease) терминальная стадия заболевания печени у детей, определяемая в баллах, высчитывается по формуле:

- $0.480 \times \text{Log}(\text{билирубин мг/дл})$;
- $+ 1.857 \times \text{Log}(\text{INR})$;
- $- 0.687 \times \text{Log}(\text{альбумин г/дл})$;
- $+ 0.436$, если пациент младше 1 года;
- $+ 0.667$ если пациент отстаёт в развитии (< -2 стандартное отклонение).

Полученный показатель умножается на 10 и округляется до целого числа. Чем выше показатель, тем короче лист ожидания (таблица 6.7.) (<http://www.mdcalc.com/peld-score-pediatric-end-stage-liver-disease-younger-than-12/>).

Таблица 6.7. Продолжительность листа ожидания у детей и взрослых при различных показателях PELD/MELD

ДЕТИ	Переоценка статуса каждые:	Лабораторные данные не старше:
UNOS статус 1A или 1B	7 дней	48 часов
балл PELD/MELD ≥ 25	14 дней	72 часа
балл PELD/MELD 17-24	1 месяц	7 дней
балл PELD/MELD 11-18	3 месяца	14 дней
балл PELD/MELD 0-10	12 месяцев	30 дней
ВЗРОСЛЫЕ	Переоценка статуса каждые:	Лабораторные данные не позднее:
UNOS статус 1A	7 дней	48 часов
балл MELD ≥ 25	7 дней	48 часов
балл MELD 17-24	1 месяц	7 дней
балл MELD 11-18	3 месяца	14 дней
балл MELD 0-10	12 месяцев	30 дней

Заключение о выраженности фиброза можно получить исходя из данных ультразвуковой доплерографии, характеризующих кровотоки в бассейне портальной вены и данных различных вариантов эластометрии.

Шкала гемодинамических нарушений в сосудах системы воротной вены (ВВ) (Раевна ТГ, 2003):

А – отсутствие анатомических и гемодинамических отклонений от нормы;

В – один изолированный симптом: нарушение V_{\max} ВВ или нарушение V_{\max} селезеночной вены (СВ) или расширение диаметра одной из вен;

С – наличие двух симптомов в виде нарушения V_{\max} ВВ и V_{\max} СВ;

Д – наличие двух симптомов в виде увеличения диаметра одной из вен (ВВ или СВ или ВБВ) в сочетании с нарушением V_{\max} в одной из вен;

Е – сочетание увеличенных диаметров более чем одной вены и нарушения V_{\max} более чем в одной вене.

Увеличение стадии фиброза - от А к Е.

Определение генотипа ИЛ28В рутинно не определяется.

Определение резистентности к ЛС ППД перед проведением лечения, как правило, не проводится за исключением случаев с повторным лечением ЛС ППД при отсутствии вирусологического ответа или рецидива после ПВТ.

7. ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА С

В лечении ГС определяющую роль отводят этиотропной ПВТ. Спектр лекарственных средств, применяемых в качестве ПВТ, эффективность которых оценивается в рамках мультицентровых исследований, с позиций доказательной медицины, очень широк и представлен и противовирусными препаратами прямого действия (ЛС ППД, Direct Antivirals Agents, ЛС ППД) и ИФН.

Комбинация ИФН + рибавирин, а затем ПегИФН+рибавирин на протяжении 10 лет была основной схемой лечения пациентов с ГС. Новые противовирусные лекарственные средства, обладающие высокой эффективностью и малым количеством побочных эффектов, практически вытеснили старую схему терапии.

ИФН – это семейство природных белков, которые обладают противовирусными, антипролиферативными и иммуномодулирующими свойствами и продуцируются клетками различных типов, прежде всего В-лимфоцитами и моноцитами. ИФН представляют собой группу низкомолекулярных пептидов, которые подразделяют на типы в связи с различной биологической активностью. К ИФН 1 типа относят альфа, бета и омега ИФН, а ко 2 типу – гамма ИФН. Внутри класса ИФН альфа выделяется по крайней мере 14 различных подклассов, различающихся по аминокислотному составу, наиболее важный среди них - ИФН альфа 2 (а, b, с). Для ИФН альфа и бета более выражен противовирусный эффект, в то время как для ИФН гамма – иммуномодулирующий. ИФН обладают антипролиферативной активностью, ингибируя развитие печеночного фиброза через TGF-бета 1 и другими механизмами.

Комбинация ПегИФН+рибавирин требовала курс лечения продолжительностью 6-12 месяцев, характеризовалась относительно низкой эффективностью: около 50% для 1-го генотипа ВГС и 80% для 3-го генотипа и отличалась большим количеством осложнений.

С внедрением в лечение ГС ДАА препараты ИФН практически перестали использоваться во всех возрастных группах.

В 2011 году лечение ГС пополнилось первым классом противовирусных лекарственных средств – ингибиторами протеазы (NS3/4A), вслед за чем были созданы еще несколько групп ДАА. ДАА могут характеризоваться избирательностью действия (как, правило, не все генотипы), или пангенотипичностью. ДАА отличает высокая эффективность (до 95 % и выше элиминация ВГС), короткий срок лечения (2-6 мес), и даже 4-6 нед. (Grazoprevir/Elbasvir + Sofosbuvir), относительная редкость

нежелательных лекарственных реакций и редкость тяжелых и серьезных нежелательных лекарственных реакций.

Выделяют следующие группы ДАА (табл. 6.1, табл. 6.2, рис. 6.1):

7.1. Ингибиторы протеазы (NS3/4A) ВГС

Ингибиторы протеазы прерывают посттрансляционный процессинг путем блокирования каталитического сайта или взаимодействия NS3/NS4A. Ингибиторы NS3 с NS4A ко-фактором ответственны за расщепление предшественников ВГС-полипротеина: NS3/4A протеаза разрывает связи в полипротеине ВГС и высвобождает NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A и NS5A/NS5B, NS3/4A, которые выполняют роль ферментов, необходимых для репродукции вируса. NS3 интегрируется в РНК ВГС репликационный комплекс, обеспечивая раскручивание спирали РНК. NS3 является фактором, подавляющим неспецифическую резистентность, в частности, продукцию I типа интерферона. Все эти функции блокируются ингибиторами NS3/NS4A протеазы. NS3-4A ингибиторы протеазы обладают высокой противовирусной активностью, но достаточно низким порогом резистентности, что требует использования ИП только в сочетании с препаратами других классов ДАА или ИФН (необходима комбинированная терапия). Большинство лекарственных средств эффективны только в отношении 1 генотипа ВГС. Кроме того, большинство NS3-4A ингибиторов протеазы взаимодействуют с СYP3A4, что ведет к значительному количеству лекарственных взаимодействий (такролимус, циклоспорин, антиретровирусные лекарственные средства, статины, антимикотики и др.), что усложняет их использование в некоторых группах пациентов, в т.ч. коинфицированных (ВИЧ+ГС).

1 поколение 1 класса (wave) NS3-4A ингибиторов протеазы – теллапревир и боцепревир имеют линейную структуру, эффективны только в отношении 1 генотипа ВГС, имеют низкий барьер резистентности и плохую переносимость и в настоящее время не используются.

1 поколение 2 класса (wave) NS3-4A ингибиторов протеазы (макроциклические) Simeprevir, Paritaprevir, Asunaprevir, Vaniprevir, Vedroprevir, Sovaprevir, - активны в отношении 1, 2, и 4, но не 3 генотипа. У них более высокий барьер резистентности. Некоторые из них (Paritaprevir) бустированы ритоновиром, что позволяет удлинять интервал между приемами препарата и повысить активность ИП. 2 поколение 2 класса (wave) NS3-4A ингибиторов протеазы Grazoprevir и др. имеют пангенотипическую активность и более высокий барьер резистентности. Grazoprevir активен в отношении 1, 4, or 6 генотипов, а Voxilaprevir и Glecaprevir пангенотипичны.

В конце названия лекарственного средства всех ИП имеется общее сочетание букв «-превир».

7.2. Ингибиторы NS5A– белка.

Белок NS5A принимает участие в репликации ВГС, являясь компонентом репликационного комплекса. Ингибиторы NS5A– белка обладают высокой противовирусной активностью, однако из-за низкого порога резистентности, не могут использоваться в виде монотерапии, а требуют комбинации с другими классами ДАА, для предупреждения формирования резистентности. 1 поколение: Даклатасвир, Ледипасвир, Омбитасвир имеют пангенотипическую активность и хорошо переносятся. Препараты 2 поколения NS5A белка Elbasvir и др. активны в отношении всех генотипов ВГС, но их барьер резистентности имеет незначительные преимущества по сравнению с препаратами 1 поколения. Названия ингибиторов NS5A– белка заканчиваются на «-асвир». Среди этой группы выделяется Velpatasvir и Ribnasvir, имеющие пангенотипичность, высокий барьер резистентности и высокую противовирусную активность.

7.3. Ингибиторы NS5B - полимеразы ВГС.

Ингибиторы NS5B - полимеразы могут быть подразделены на 2 категории: **Нуклеозидные ингибиторы NS5B (НИ)– полимеразы:** препараты - софосбувир/sofosbuvir и др., и **ненуклеозидные ингибиторы (ННИ) РНК** зависимой РНК полимеразы. Структура полимеразы напоминает правую руку с пальцами, ладонью и большим пальцем. Ингибиторы домена ладони полимеразы: dasabuvir /дазабувир (входит в состав комплекса Viekira Pak, AbbVie) и др. Ингибиторы домена большого пальца полимеразы **NS5B II:** делеобувир/deleobuvir, сетробувир/setrobuvir, АВТ-072, АВТ-333, BMS-791325 и VX-222. НИ имитируют естественные субстраты полимеразы и встраиваются в растущую цепь РНК, останавливая синтез РНК, за счет связывания активных сайтов NS5B. NS5B – высококонсервативный локус ВГС генома, поэтому НИ, как правило, обладают пангенотипичностью. Замена 1 аминокислоты в каждой позиции активного центра может привести к потере активности или значительной потере репликативного фитнеса, что определяет высокий барьер резистентности к НИ. ННИ связываются с аллостерическими (блокирующими) сайтами на NS5B белке и предотвращают эффективный синтез вирусный РНК. Отличаются дифференцированной активностью в отношении различных генотипов и субтипов и более низким барьером резистентности, именно в этой группе относительно чаще регистрируется резистентность ВГС (RAVs).

Названия ингибиторов полимеразы ВГС заканчиваются сочетанием букв «-бувир»

Таблица 7.1. Основные классы и представители прямых противовирусных препаратов

<u>Ингибиторы протеазы (ИП) NS3-4A</u>
1 класс, 1 поколение, в настоящее время не используются
Telaprevir, TPV
Vocseprevir, VOC
2 класс, 1 поколение
Simeprevir, SMV
Paritaprevir/ritonavir-boosted PTV/r
Asunaprevir
2 класс, 2 поколение
Grazoprevir, GSV
Voxilaprevir, VOX
Glecaprevir, GLE
<u>Ингибиторы РНК ВГС-зависимой РНК полимеразы NS5B</u>
Нуклеозидные аналоги (НИ)
Sofosbuvir, SOF
Ненуклеозидные аналоги (ННИ)
Dasabuvir, DSV
Beclabuvir
<u>NS5A ингибиторы</u>
NS5A ингибиторы, 1 поколение
Daclatasvir, DCV
Ledipasvir, LDV
Ombitasvir, OBV
NS5A ингибиторы 2 поколение
Velpatasvir, VEL
Elbasvir, EBV
Pibrentasvir, PIB
<u>Ribavirin, RBV, Рибавирин</u>

Созданы комбинированные лекарственные средства: (Ledipasvir, LDV 90 мг + Sofosbuvir, SOF 400 мг); Виейра Пак (Viekira Pak): омбитасвир (OBV), паритапревир/ритонавир (PTV/r), дасабувир (DSV); и grazoprevir/elbasvir (GSV/EBV). Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB), Sofosbuvir/ Velpatasvir (SOF/VEL/VOX) Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL/VOX). Клинические испытания проходят как лекарственные средства указанных классов, так и их комбинации. Совершенно очевидно, что в будущем лечение ГС пополнится большим ассортиментом новых эффективных ДАА, как брендовых, так и дженерических.

Таблица 7.2. Дозы и режимы использования противовирусных лекарственных средств

Ribavirin (все генотипы), Копегус, Ребетол, Рибавирин таб. 200 мг	Таблетки или капсулы по 200 мг	взрослые 2/3 генотип – 800 мг/сут, 1/4 генотип – <75кг: 1000г, >75кг: 1200мг дети 12-15 мг/кг/сут в 2-3 приема
PegIFN- α 2b (все генотипы) PegIntron ПегИНТРОН	Раствор для инъекций содержащий 50 мкг PegIFN- α 2b 0,5 мл	взрослые 1,5 мкг/кг подкожно 1 р/нед; дети 60 мкг/м ² – 1 р/нед подкожно (или менее при необходимости редукции дозы)
PegIFN- α 2a (все генотипы) Pegasys Пегасис	Раствор для инъекций 180, 135 или 90 мкг PegIFN- α 2a	Взрослые - 180 мкг 1 р/нед подкожно Дети -180 мкг/1,73 м ² – 1 р/нед подкожно (или менее при необходимости редукции дозы)
Speginterferon alfa-2b цепэгинтерферон альфа- 2b Альгерон (все генотипы)	Раствор для подкожного введения, 200 мкг/мл. По 0,4, 0,5, 0,6, 0,8 или 1 мл в трехкомпонентных стерильных	взрослые 1,5 мкг/кг п/кожно 1 раз/неделю
Sofosbuvir (все генотипы)	Табл., содержащие 400 мг sofosbuvir	1 таблетка 1 раз в день (утром)
Simeprevir 1в and 4 генотип	Капсулы, содержащие 150 мг simeprevir	1 капсула 1 раз в день (утром)
Daclatasvir (в Европе приостановлен выпуск) 1, 2, 3 и 4 генотип	Табл., содержащие 30 или 60 мг daclatasvir	1 таблетка 1 раз в день (утром)
Sofosbuvir/ledipasvir 1 генотип	Табл., содержащие 400 мг sofosbuvir и 90 мг ledipasvir	1 таблетка 1 раз в день (утром)
Ravidasvir*		
Paritaprevir/ombitasvir/ Ritonavir 1 генотип	Табл., содержащие 75 мг paritaprevir, 12,5 мг ombitasvir и 50 мг ritonavir	2 таблетки 1 раз в день (утром)
Dasabuvir 1 генотип	Табл., содержащие 250 мг dasabuvir	1 таблетка 2 раза в день (утром и вечером)
grazoprevir/elbasvir 1, 4, and 6 генотипы	Табл., содержащие grazoprevir/elbasvir 100мг/50мг	1 таблетка 1 раз в день (утром)
Viekira Pak, (Viekirax / Exviera) 1 генотип	Табл., содержащие Paritaprevir/ombitasvir/ Ritonavir (PTV/r), (Viekirax) 12,5 мг/75 мг/50 мг и Dasabuvir (DSV, Exviera) 250 мг	две таблетки омбитасвир/паритапревир/ ритонавир 1 раз в день и 1 таблетка дасабувир 2 раза в день
Velpatasvir (VEL) пангенотипичен	Табл., содержащие 100мг Velpatasvir (VEL)	1 таблетка 1 раз в день
Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB), пангенотипичен	Табл., содержащие 100мг Glecaprevir (GLE) /40мг Pibrentasvir(PIB)	300 мг/120 мг (3 табл.) 1 раз/сут во время еды
Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL)	Табл., содержащие 400мг Sofosbuvir (SOF)/100 мг	1 таблетка 1 раз в день

пангенотипичен	Velpatasvir (VEL)	
Sofosbuvir/ Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) пангенотипичен	Табл., содержащие 400мг Sofosbuvir (SOF) /100мг Velpatasvir (VEL) /100мг Voxilaprevir (VOX)	1 таблетка 1 раз в день

*- зарегистрирован в Китае, рекомендован ВОЗ к использованию

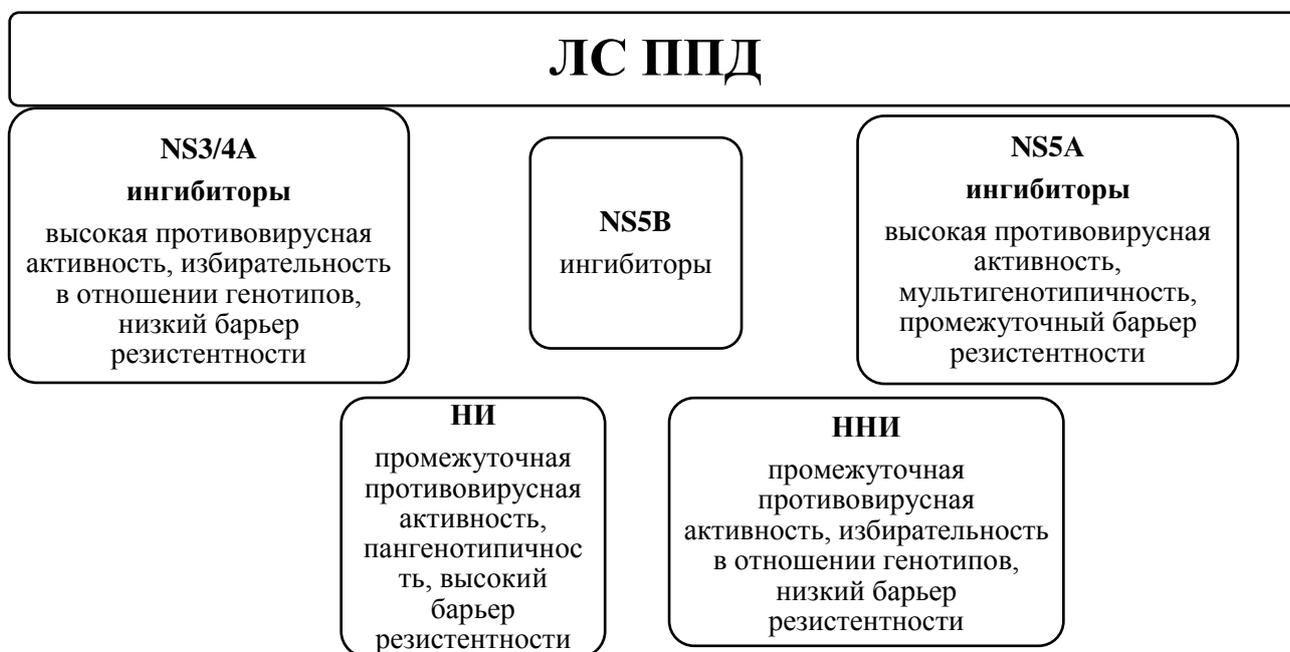


Рис.7.1. Сравнительная характеристика ЛС ППД

К лекарственным средствам, разрешенным к использованию у детей отнесены:

Ribavirin (RBV, Рибавирин) - у детей старше 3 лет

PegIFN- α 2b (PegIntron ПегИНТРОН) - у детей старше 3 лет

PegIFN- α 2a (Pegasys Пегасис) - у детей старше 5 лет

В 2016г FDA, ЕМА одобрили для лечения ГС у детей от 12 лет следующие ЛС ППД: Sofosbuvir/ledipasvir, Sofosbuvir/ribavirin а в 2019 - Glecaprevir/Pibrentasvir.

В 2019 г. FDA изменены ограничения по возрасту: Sofosbuvir/ledipasvir разрешен к использованию от 3-х лет, одобрен для использования от 6 лет Sofosbuvir/Velpatasvir.

8. ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ГЕПАТИТА С

К настоящему времени реальной профилактикой перинатальной трансмиссии ВГС является скрининг девочек и женщин детородного возраста на ВГС с помощью высокочувствительных методов, с последующим

лечением современными эффективными лекарственными средствами с целью элиминации вируса.

Рекомендации по лечению ГС различных профессиональных обществ и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2014-2015 гг. радикально пересмотрены, откорректированы в 2018 – 2019 гг. в целом сопоставимы. Следует резюмировать, что лечение ГС перешло на безинтерфероновые схемы с пероральными лекарственными средствами. По рекомендациям ВОЗ 2018 г., EASL 2018 г., AASLD-IDSА 2018 г. предпочтение отдается пангенотипичным схемам.

Выделены схемы лечения в зависимости от генотипа и субтипа ВГС, особых групп пациентов, у ранее нелеченых (наивных) пациентов и при повторном лечении при рецидивах после схем с ИФН, или после схем с ЛС ППД, а также, в зависимости от сформировавшегося фиброза, цирроза печени и его декомпенсации, коинфекции ГС+ВИЧ, ГС+ГВ. Показания к назначению ПВТ у пациентов с коинфекцией ХГС/ВИЧ идентичны показаниям к применению у пациентов с моноинфекцией ХГС, однако необходимо учитывать лекарственные взаимодействия. В целом высокая эффективность ЛС ППД имеет небольшие ограничения.

Таблица 8.1. Предикторы возможно более низкого ВО ответа на ЛС ППД

Вирусологические факторы	Факторы хозяина	
	Фиксированные	Потенциально изменяемые
<ul style="list-style-type: none"> • Генотип 3 • Субтип (например, 1a ВГС и ингибиторы протеазы) • Мутации (например, Q80K и simeprevir, NS5A RAVs) • Титр РНК ВГС 	<ul style="list-style-type: none"> • Фиброз F3/ЦП • Неответ на предыдущее лечение 	<ul style="list-style-type: none"> • Высокий индекс массы тела • Приверженность

В настоящее время все международные рекомендации отдают предпочтение пангенотипичным схемам

Таблица 8.2 Пангенотипичные ЛС ППД и их комбинации

Даклатасвир	Табл., содержащие 30 или 60 мг даклатасвира	1 таблетка 1 раз в день
Софосбувир	Табл., содержащие 400 мг софосбувира	1 таблетка 1 раз в день
Софосбувир/велпатасвир	Табл., содержащие 400 мг софосбувира и 100 мг велпатасвира	1 таблетка 1 раз в день
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир	Табл., содержащие 400 мг софосбувира, 100 мг велпатасвира и 100 мг воксилапревира	1 таблетка 1 раз в день
Глекапревир/пибрентасвир	Табл., содержащие 100 мг Глекапревира и 40 мг пибрентасвира	3 таблетки 1 раз в день

Рекомендации и схемы лечения пациентов с ВГС-инфекцией, применяемые в Республике Беларусь, приведены в утвержденном постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.03.2019 № 19 клиническом протоколе «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хроническими вирусными гепатитами В и С» (приложение к настоящему учебно-методическому пособию).

Для оценки эффективности лечения ХГС следует использовать методики определения ВН РНК ВГС с самой высокой чувствительностью: ПЦР в режиме реального времени с нижним порогом определения <15 МЕ/мл.

У пациентов, получавших терапию ЛС ППД, РНК ВГС следует контролировать в начале лечения, на 4-й неделе, 12-й или 24-й неделе (в конце лечения у пациентов, получавших лечение в течение 12 или 24 недель соответственно) и через 12 или 24 недели после окончания терапии. На 2-й неделе следует оценить приверженность пациента к терапии.

Отмена лечения проводится при отсутствии эффекта или выявлении тяжелых побочных эффектов ПВТ

Оценка УВО и наблюдение пациентов, достигших УВО, после окончания лечения:

- Устойчивый вирусологический ответ (УВО) - отсутствие РНК ВГС по результатам молекулярно-биологического исследования крови на вирусный гепатит С через 12 недель (далее – УВО12) или 24 недели (далее – УВО24) после завершения противовирусного лечения.

- Для пациентов без ЦП с УВО24 продолжительный мониторинг не обязателен. У пациентов без ЦП, достигших УВО, следует провести повторное определение АЛТ и РНК ВГС через 48 недель после лечения. При нормальном значении АЛТ и отрицательном анализе на РНК ВГС возможно закончить наблюдение.

- Пациенты с ЦП с УВО24 должны мониториться каждые 6 месяцев, а при необходимости и чаще (исключение формирования гепатоцеллюлярной карциномы).

- Лицам с продолжающимся рискованным поведением следует объяснить риск повторного инфицирования.

- После достижения УВО контроль повторного инфицирования ХГС с ежегодным определением РНК ВГС следует проводить среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики, или мужчин, имеющих половые связи с мужчинами, с продолжающимся рискованным поведением.

9. ЛЕЧЕНИЕ ОСОБЫХ ГРУПП ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

9.1. Пациенты с компенсированным циррозом печени

Лечение проводится схемами, аналогичными таковым у пациентов без цирроза печени.

Регулярное обследование и наблюдение за прогрессированием болезни, включая отслеживание признаков развития ГЦК, являются важной частью оказания помощи пациентам с циррозом, обусловленным ВГС. Пациенты с циррозом печени (в том числе и те, у которых был достигнут УВО), подлежат скринингу на ГЦК с проведением ультразвукового исследования и определением уровня альфа-фетопротеина каждые 6 месяцев, а также должны каждые 1–2 года проходить эндоскопическое обследование для исключения варикозного расширения вен пищевода.

9.2. Пациенты с декомпенсированным циррозом печени

В ряде случаев лечение пациентов с декомпенсированным поражением печени вызывает ухудшение основного заболевания. Противовирусное лечение назначают до трансплантации печени пациентам с баллами по шкале MELD менее 18.

Исследования применения даклатасвира, велпатасвира и софосбувира при декомпенсированном циррозе печени продемонстрировали их безопасность и эффективность. В противоположность этому, схемы, которые включают ингибиторы протеазы ВГС (например, глекапревир/пибрентасвир или паритапревир/омбитасвир/ритонавир и дасабувир), не одобрены для применения у лиц с декомпенсированным поражением печени.

Следует подчеркнуть, что усиление схем ПВТ для пациентов с предполагаемым более низким вирусологическим ответом (3 генотип, декомпенсированный цирроз печени, лечение после неответа или рецидива лечения ЛС ППД) рекомендуется путем добавления рибавирина и/или увеличением продолжительности схем до 16–24 недель.

Пациентам с баллами по шкале MELD 18 и более показана трансплантация печени. Противовирусное лечение назначают в случае, если время нахождения в листе ожидания трансплантации печени превышает 6 месяцев или после выполненной трансплантации печени.

9.3. Пациенты с коинфекцией ВИЧ/ВГС

У лиц с коинфекцией ВИЧ/ВГС заболевание, как правило, прогрессирует более высокими темпами, чем у моноинфицированных лиц. Пациенты лица с коинфекцией ВИЧ/ВГС рассматриваются в качестве первоочередных кандидатов на лечение ВГС. Пациентов следует лечить теми же схемами, следуя тем же правилам, что и для пациентов с моноинфекцией

ХГС. Особое внимание уделить оценке лекарственных взаимодействий. При возможности отсрочить лечение ВИЧ-инфекции, целесообразно вначале провести лечение ГС, а затем начать лечение ВИЧ-инфекции. Если АРВ терапию отсрочить нельзя, то у пациента начинают АРВ терапию, а при получении ответа проводят лечение ГС. Применение ЛС ППД для лечения лиц с коинфекцией ВИЧ/ВГС и с моноинфекцией ВГС дает примерно одинаковые результаты.

9.4. Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВГС

Коинфекция ВГВ/ВГС повышает риск ГЦК. Возможна реактивация ВГВ в ходе применения ЛС ППД (определяется как повышение титра ДНК ВГВ свыше 1000 МЕ/мл или выявление HBsAg у лица, у которого раньше этот тест был отрицательным). Для лиц с коинфекцией ВГВ/ВГС следует определять показания к лечению ВГВ и при необходимости начинать такое лечение перед курсом терапии в связи с ВГС или одновременно.

9.5. Пациенты с хроническим поражением почек

Показано, что сочетание ингибиторов протеазы и NS5A ингибиторов может быть не только эффективно, но и не усугублять почечную недостаточность. Комбинация глекапревир/пибрентасвир эффективна и безопасна для лиц с хроническим поражением почек и наличием ВГС-инфекции, вызванной всеми шестью основными генотипами вируса. Viekira Pak (Paritaprevir/ombitasvir/Ritonavir и Dasabuvir) также эффективна и безопасна для лиц с хроническим поражением почек, однако не является пангенотипичной, показана только при первом генотипе вируса.

Схемы на основе софосбувира не показаны у лиц с хронической почечной недостаточностью степени 4 и 5, то есть при наличии тяжелого поражения почек (оценочная скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²).

9.6. Активные потребители наркотиков, и пациенты, находящиеся на постоянной заместительной терапии

- Лица, употребляющие инъекционные наркотики (ЛУИН) должны регулярно и добровольно проходить тестирование на наличие антител к ГС и в случае отрицательного результата повторять тестирование каждые 6-12 месяцев.

- ЛУИН должны быть обеспечены чистым инъекционным инструментарием для потребления наркотиков и доступом к опиоидной заместительной терапии как части широкомасштабных комплексных программ снижения вреда, в том числе в местах заключения.

- При санитарно-просветительной работе до начала лечения должны обсуждаться такие темы, как передача ГС, факторы риска прогрессирования фиброза, лечение, риск повторного инфицирования и стратегии уменьшения вреда.

- ЛУИН необходимо рекомендовать уменьшить или прекратить потребление алкоголя.

- ЛУИН необходимо рекомендовать уменьшить или прекратить потребление каннабиса, если очевидно выраженное поражение печени.

- Лечение ХГС-инфекции у ЛУИН должно рассматриваться на индивидуальной основе и проводиться силами мультидисциплинарной команды специалистов.

- Внутривенное употребление наркотиков в анамнезе и недавнее употребление наркотиков перед началом лечения не связано с уменьшением УВО, и решение о лечении должно приниматься на индивидуальной основе.

- Лица, потребляющие наркотические вещества и алкоголь, или другие пациенты с текущими социальными проблемами и/или психическими заболеваниями в анамнезе, а также с более частым употреблением наркотиков во время лечения, являются группой риска с более низкой приверженностью к лечению и уменьшением вероятности достижения УВО. Они нуждаются в более тщательном мониторинге во время лечения и более интенсивной мультидисциплинарной поддержке.

- ЛУИН, получающих опиоидную заместительную терапию, следует лечить схемой без ИНФ, оценивая лекарственные взаимодействия.

- Для лечения ЛУИН применяются те же схемы терапии ХГС, что и для не-ЛУИН. Специфическая коррекция дозирования метадона и бупренорфина при лечении не требуется, но должен быть предпринят мониторинг признаков опиоидной интоксикации или синдрома. Требуются дополнительные данные относительно даклатасвира.

9.7. Пациенты с острым гепатитом С

Таблица 8.3. Лечение ОГС

AASLD	EASL
<ul style="list-style-type: none"> • Рекомендуется терапия такая же, как при ХГС. • Если лечение предпринимается в острый период, оно может быть отсрочено до 12-16 нед (возможен клиренс ВГС) 	<ul style="list-style-type: none"> • Схемы, аналогичные ХГС, но продолжительность – 8 недель • Данных о целесообразности противовирусной постконтактной профилактики нет

10. МОНИТОРИНГ ЛЕКАРТСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

10.1. Безопасность лечения

- Женщины, способные к деторождению, и/или их партнеры мужского пола должны применять эффективные средства контрацепции во время лечения с содержанием рибавирина и в течение 7 месяцев после окончания лечения.

- У пациентов, получающих софосбувир, следует регулярно проверять функцию почек.

- При использовании софосбувира и ледипасвира может наблюдаться слабость, головная боль, бессонница, тошнота.

- При лечении симепревиrom может наблюдаться фоточувствительность, сыпи и повышение непрямого билирубина без изменения показателя АЛТ.

- При комбинации усиленного ритонавиром паритапревира, омбитасвира и дасабувира может наблюдаться повышение непрямого билирубина (связано с паритапревиром), тошнота, сыпи, бессонница, астения. Диарея регистрируется у 15% пациентов, как побочный эффект ритонавира. Серьезные побочные эффекты выявляются до 2%.

- У пациентов с тяжелым поражением почек, софосбувир и ледипасвир не следует использовать.

- У пациентов с незначительно выраженным, умеренным или тяжелым поражением печени (по шкале Чайлд-Пью) корректировка дозы софосбувира и ледипасвира или даклатавира не требуется.

- ИП следует использовать с осторожностью у пациентов с ЦП, а при декомпенсации следует воздержаться от использования этой группы.

10.2. Лекарственные взаимодействия

- При применении ЛС ППД для лечения ХГС возможны многочисленные и сложные лекарственные взаимодействия, особенно когда ЛС ППД применяются в комбинациях без ИФН. В связи с этим необходимо следовать строгим правилам. По мере накопления данных рекомендации относительно противопоказаний и корректировки доз можно получить на регулярно обновляемом сайте www.hep-druginteractions.org.

- Применение схем на основе кобицистата, эфавиренза, этравирина, невирапина, ритонавира и любых ингибиторов протеазы ВИЧ, усиленных либо не усиленных ритонавиром, не рекомендуется для ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих симепревир.

- Дневная доза даклатасвира должна быть скорректирована до 30 мг/сут у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих атазанавир/ритонавир и до 90 мг/сут у пациентов, получающих эфавиренз.

- Данные о лекарственных взаимодействиях между софосбувиром и антиретровирусными препаратами отсутствуют.

- Комбинация софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе может применяться со всеми антиретровирусными препаратами. Однако данная схема по возможности не должна применяться с комбинациями тенофовир/эмтрицитабин и атазанавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, лопинавир/ритонавир или элвитегравир/кобицистат, или применяться с осторожностью и с частым мониторингом почечной функции.

- Комбинация усиленного ритонавиром паритапревира, омбитасвира и дасабувира не должна применяться с эфавиренцем, этравирином или невирапином. Рилпивирин должен применяться с осторожностью, при условии периодического ЭКГ-мониторинга. Атазанавир и дарунавир должны приниматься без ритонавира. Другие ингибиторы протеазы в данной комбинации противопоказаны. Элвитегравир/кобицистат не должны применяться в данной схеме из-за бустерного эффекта.

- Не используются 2 усиленных ритоновиром ИП (АРВ-препарат) и ДАА, на период лечения 1 из ИП должен применяться без ритоновира.

10.3. Лекарственная устойчивость

К факторам, ассоциированным с неуспехом ПВТ, относят конечные стадии фиброза, не ответ на предыдущие схемы терапии, высокую исходную вирусную нагрузку и субоптимальный ответ вариантов вируса (квазивидов, включая резистентные к терапии) на ЛС ППД (табл. 7.6). В процессе репликации ВГС формируется большое число квазивидов, имеющих небольшие отличия от основного, дикого вируса. При этом еще до лечения может быть формирование лекарственно-резистентных штаммов (resistance-associated variants, RAV), число которых может увеличиваться на фоне неэффективного ЛС ППД лечения. Клиническое значение имеет фитнес (способность репликации) RAV, степень резистентности к ЛС ППД, следует учесть также генотип и субтип ВГС. Например, основной RAV к софосбувиру (S282T RAV) имеет экстремально слабый фитнес и не выявляется ни у одного пациента до начала терапии.

Среди NS3, NS5A и NS5B существует гетерогенность, влияющая на ответ ВГС на ЛС ППД. Вместе с тем, вирусологическая неудача терапии, как правило, имеет место, только при наличии других негативных факторов ответа, в т.ч. недостаточной продолжительности терапии и недостаточной чувствительности вариантов вируса.

Исходный уровень NS3/4A RAVs характерен для 1a генотипа ВГС, фенотип Q80K/R полиморфизма, может существенно отягощать прогноз лечения ИП первого поколения, в первую очередь симепревиrom.

NS5A RAV также более характерны для 1a генотипа ВГС.

Уже сейчас выявлен достаточно широкий спектр RAV, однако их клиническое значение будет оценено в последующем.

10.4. Мониторинг лекарственных взаимодействий

- Эффективность и токсичность лекарственных средств, назначаемых для лечения сопутствующих заболеваний, и потенциальные лекарственные взаимодействия подлежат контролю во время лечения.

- По возможности следует приостановить назначение сопутствующих лекарственных средств на период лечения ХГС или заменить взаимодействующее сопутствующее лекарственное средство на альтернативный, обладающий меньшим потенциалом взаимодействия.

- Лекарственные взаимодействия следует проверить перед началом лечения на сайте <https://www.hep-druginteractions.org/> или <https://reference.medscape.com/>.

11. ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ

К сожалению, безопасность использования ДАА у детей и беременных не доказана, поэтому до последнего времени у детей в лечении использовали только препараты ИФН и рибавирин, а лечение ГС у беременных существующими противовирусными лекарственными средствами противопоказано.

Важная проблема у детей – отбор кандидатов для лечения. Асимптомное заболевание, медленный, как правило, темп прогрессирования у большинства детей в короткие сроки после заражения, а также, безусловно, улучшение методов лечения в будущем склоняют врача воздержаться против обязательного лечения. Однако если допустить, что такому больному предстоит прожить с инфекцией длительную жизнь с неизвестной вероятностью формирования конечных стадий заболевания (ЦП и гепатоцеллюлярная карцинома), лечение представляется вполне оправданным.

Длительное время в качестве противовирусной терапии у детей использовали (ПегИФН + рибавирин). Возраст, начиная с которого возможно использование ПВТ (ПегИФН + рибавирин), – 3 года. Возрастные ограничения связаны с возможной нефротоксичностью у детей раннего возраста. Кроме того, 3 года – это возраст, в течение которого возможна спонтанная элиминация вируса. Однако у детей от 2 до 3 лет с выраженным

фиброзом независимо от генотипа решение должно быть принято в пользу терапии.

В целом, эффективность и переносимость ПегИФН + рибавирин была сопоставима со взрослыми (табл.9.1) Такая терапия должна была проводиться в специализированных центрах и руководствоваться накопленными данными о показаниях к лечению, мониторингу во время терапии с оценкой и коррекцией побочных эффектов, включая как клинические, так и лабораторные показатели. Безопасность лечения должна быть подтверждена параметрами роста, качеством жизни, психологическим здоровьем, а наблюдение за пациентом, завершившим терапию, должно быть длительным, не менее 5 лет.

Таблица 9.1. Частота УВО при лечении детей с ХГС ПегИФН- α + рибавирин

Исследование	Число пациентов	УВО		
		Для всех генотипов	Для генотипа 1	Для генотипа 2–3
Jara P., Hierro L., A. de la Vega et al.	n=30	50%	44%	100%
Wirth S. et al.	n=107	65%	53%	93%
Schwarz K.B. et al.	n=55	53%	47%	80%
Iorio R. et al.	n=30	50%	4%	100%

В целом эффективность лечения сопоставима с таковой у взрослых (табл. 9.5).

Таблица 9.2. Частота УВО на ПВТ ПегИФН+рибавирин в зависимости от генотипа

ВГС генотип	ПегИФН+рибавирин, %		
	УВО	Обострение	Неответ
1	40	20-30	30-40
2	74	21	5
3	69	21	10
4	60	25	15

Кроме невысокой эффективности эти схемы лечения обладали широким спектром побочных эффектов. Наиболее частыми показаниями для отмены ПВТ являлись нейтропения, лихорадка с галлюцинациями, летаргия, развитие гипертиреоза. Кроме того, у детей отмечалась задержка физического развития, что приходило к норме после отмены препаратов.

Новые возможности в лечении ГС у детей появились после оценки безопасности и эффективности ЛС ППД у взрослых. Использование прямых противовирусных лекарственных средств должно повысить эффективность

лечения, обеспечить его безопасность и способствовать исчезновению такой нозологической формы заболевания, как ХГС у детей.

К лекарственным средствам, разрешенным к использованию для лечения ГС у детей от 12 лет (FDA, EMA), отнесены Sofosbuvir/ledipasvir, Sofosbuvir/ribavirin, а в 2019- Glecaprevir/Pibrentasvir (Табл.9.3).

Таблица 9.3. ЛС ППД одобренные для лечения подростков (3-17 лет) FDA и EMA

Схема	Генотип (GT) & Продолжительность лечения	FDA-показания	EMA-дополнительные показания
sofosbuvir/ledipasvir (FDC 400/90 мг) 400/90 мг/день	Генотип 1, 4, 5, 6: 12 нед Генотип 1, с опытом лечения, или с циррозом: 24 нед	- 12-17 лет: ≥ 35 кг - 400/90 мг/день; - 6-11 лет: 200/45 мг/день; - 3-5 лет: 200/45 мг/день, если ≥17 кг; 150/33.75 мг/день, если <17 кг	Генотип 3: 24 нед с рибавирином Генотип 1, наивные к лечению, HCV RNA < 6x10 ⁶ : 8 недель
sofosbuvir + ribavirin SOF: 400 мг/день; RBV: 15 мг/Кг/день	Генотип 2: 12 нед Генотип 3: 24 нед	Sofosbuvir - 12-17 лет: ≥ 35 кг - 400мг/день; - 6-11 лет: 200 мг/день; - 3-5 лет: 200 мг/день, если ≥17 кг; 150 мг/день, если <17 кг; Ribavirin – 15 мг/кг/день в 2 раза	
glecaprevir/pibrentasvir (FDC 100/40 мг) 300/120 мг/день	Все генотипы: 8 нед Все генотипы, цирроз: 12 нед Генотип 3, перелечивание : 16 нед	12-17 лет или масса тела ≥ 45кг	

В 2019 г. FDA изменены ограничения по возрасту: Sofosbuvir/ledipasvir разрешен к использованию от 3-х лет, одобрен для использования от 6 лет Sofosbuvir/Velpatasvir.

Анализ исследований по лечению гепатита С у детей демонстрирует высокую эффективность и безопасность изученных схем (Рис 9.1).

JPGN • Volume 66, Number 3, March 2018

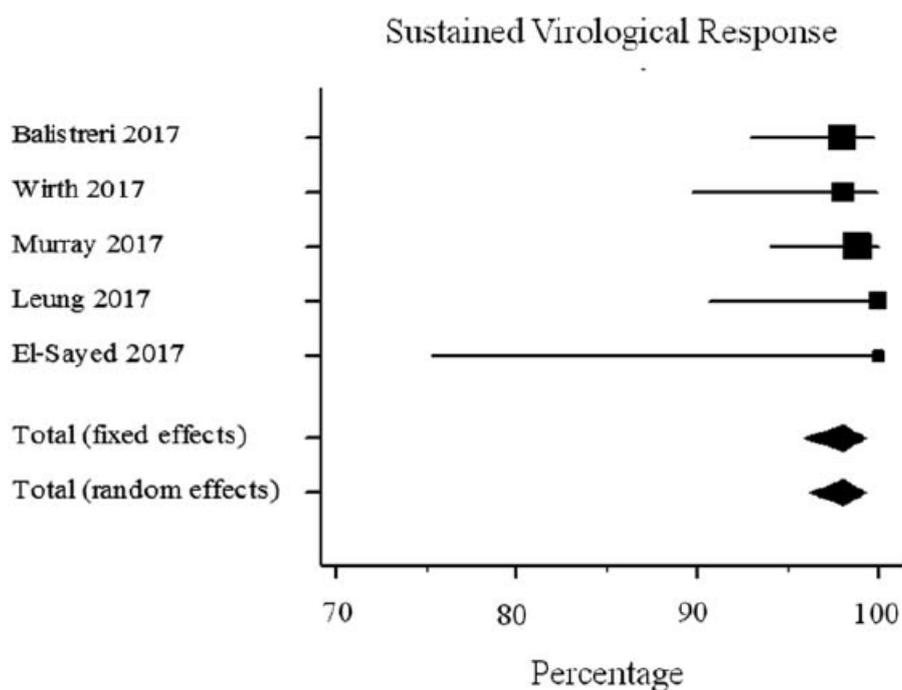


Рис. 9.1 Метаанализ результатов лечения противовирусными препаратами прямого действия детей с хроническим гепатитом С (все генотипы)

Для лечения подростков в возрасте 12–17 лет или с массой тела не менее 35 кг с хронической ВГС-инфекцией ВОЗ, 2018 рекомендует:

софосбувир/ледипасвир в течение 12 недель** для генотипов 1, 4, 5 и 6 (Сильная рекомендация, крайне низкое качество доказательств);

софосбувир/рибавирин в течение 12 недель для генотипа 2 (Сильная рекомендация, крайне низкое качество доказательств);

софосбувир/рибавирин в течение 24 недель для генотипа 3 (Сильная рекомендация, крайне низкое качество доказательств).

* При отсутствии цирроза печени или при компенсированном циррозе.

** Для ранее проходивших лечение и при компенсированном циррозе печени длительность курса – 24 недели.

Для детей младше 12 лет с хроническим гепатитом С при отсутствии цирроза печени или при компенсированном циррозе ВОЗ рекомендует:

отказаться от лечения препаратами на основе интерферона при отсутствии цирроза печени или при компенсированном циррозе (Сильная рекомендация, крайне низкое качество доказательств); отсрочить лечение до достижения возраста 12 лет до получения разрешения на использование ЛС ППД. У детей младше 12 лет в исключительных случаях можно назначать интерферон + рибавирин детям с ВГС с генотипами 2 и 3 и с тяжелым поражением печени. В эту группу могут входить дети, подверженные высокому риску прогрессирования заболевания, например с коинфекцией ВИЧ, большой талассемией или при наличии в анамнезе онкологического заболевания (Условная рекомендация, низкое качество доказательств), а также выраженным фиброзом.

Невзирая на полученное от FDA разрешение использования некоторых ЛС ППД у детей от 3 лет, эксперты NASPGHAN (2020) рекомендуют педиатрам не торопиться с назначением ЛС ППД у детей 3-10 лет, а подождать получения большего количества данных исследований о безопасности и эффективности такой терапии у детей, наличия специальных детских форм ЛС ППД, унифицирования доз и продолжительности лечения, а также интеграции лечения ГС у детей в общие государственные программы здравоохранения с соответствующим финансированием и контролем.

ВОЗ также рекомендует для систем здравоохранения использовать у детей универсальные пангенотипические схемы лечения, без тестирования на генотипы, препараты, адаптированные для детей, доступные по цене.

При лечении ИФН и рибавирином у детей был предложен алгоритм для оценки безопасности лечения и выявления ранних, поздних и отсроченных побочных эффектов к началу терапии, а также в динамике, Wirth S. et al., что имеет значение в клинических исследованиях по использованию ЛС ППД.

Обследование к началу терапии должно было включать:

- клиническое исследование;
 - физические и нейропсихические данные;
 - оценку пубертатной стадии;
 - оценку параметров развития;
 - сопутствующая патология;
 - морфологические данные;
 - ультразвуковое исследование органов брюшной полости;
 - гистологические данные;
 - костный возраст;
- лабораторные тесты:
- гемограмма;

- показатели АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, билирубина, протеинограммы;
- коагулограмма;
- альфа-фетопротеин;
- креатинин;
- иммуноглобулины;
- органонеспецифические антитела, ферритин;
- тироксинсвязывающий глобулин, тироидные антитела;
- индекс НОМА
- тест на беременность;
- анти-ВГС, количественное определение РНК ВГС, генотип.

Таблица 9.4. Мониторинг за терапией ПегИФН-альфа + рибавирин у детей с ХГС

Параметр	Частота обследования
Физические и нейропсихические данные	Каждый визит
Пубертатная стадия	Каждые 3 месяца
Оценка параметров развития	Каждые 3 месяца
Костный возраст	К концу лечения
Лабораторные данные	
Развернутая гемограмма Альбумин, АЛТ, АСАТ, ГГТП, ЩФ, билирубин, протеинограмма Коагулограмма	Каждый месяц в течение первых 3 месяцев, далее – каждые 3 месяца
Ретикулоциты, аммиак, креатинин, иммуноглобулины Аутоиммунные маркеры: ANA, SMA, anti-LKM1 Ферритин, ТСГ, тироидные антитела	Каждые 3–6 месяцев
Количественное определение РНК ВГС	4-я, 8-я, 12-я недели, далее – каждые 3 месяца
Индекс НОМА	К концу лечения

Очевидно, что доказанная безопасность ЛС ППД у взрослых позволит в будущем отменить эту сложную систему наблюдения у детей, оставив ее в некоторых кагортах пациентов, и позволит значительно упростить схему наблюдения за детьми до представленной ниже:

Перед началом лечения: осмотр, данные объективного обследования, рост, вес, выявление сопутствующей патологии, определение активности и стадии заболевания, общий (клинический) анализ крови, развернутый с исследованием уровня тромбоцитов;

анализ крови биохимический (исследование уровня общего билирубина в крови (фракций билирубина), креатинина, мочевины, креатинина, глюкозы, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП; общего белка);

ВГС генотип, ВГС вирусная нагрузка, HBsAg, анти- ВИЧ.

2-я неделя:

проверка приверженности) осмотр, данные объективного обследования, рост, вес, общий (клинический) анализ крови, развернутый с исследованием уровня тромбоцитов;

анализ крови биохимический (исследование уровня общего билирубина в крови (фракций билирубина), креатинина, мочевины, глюкозы, АЛТ, АСТ, ЩФ);

4-я неделя:

ВГС вирусная нагрузка;

общий (клинический) анализ крови развернутый с исследованием уровня тромбоцитов;

анализ крови биохимический (исследование уровня общего билирубина в крови (фракций билирубина), креатинина, мочевины, глюкозы, АЛТ, АСТ, ЩФ);

молекулярно-биологическое исследование крови на вирусный гепатит С.

Конец лечения и 12 и 48 нед после окончания лечения:

(оценка эффективности);

общий (клинический) анализ крови развернутый с исследованием уровня тромбоцитов;

анализ крови биохимический (исследование уровня общего билирубина в крови (фракций билирубина), креатинина, мочевины, глюкозы, АЛТ, АСТ, ЩФ);

молекулярно-биологическое исследование крови на вирусный гепатит С качественным методом (с порогом детекции тест-системы 15 МЕ/мл и менее);

рост и масса тела.

В ближайшем будущем лечение детей будет проводиться ЛС ППД, с помощью унифицированных по продолжительности, универсальных пангенотипических схем лечения, препаратами, адаптированными для детей от 3 лет, будет безопасно, эффективно, доступно по цене.

12. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОФИЛАКТИКИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ТРАНСМИССИИ ГЕПАТИТА С

ВОЗ призывает к элиминации гепатита С (ГС) и гепатита В (ГВ) к 2030 году. Важнейшими контингентами являются беременные и дети. Вирусные гепатиты (ВГ) имеют значение в периоде беременности с точки зрения рисков заболевания и осложнений самой беременности, а также с точки зрения рисков для плода и ребенка в виде перинатальной трансмиссии, а также рисков различных исходов заболевания у новорождённого. Важным

является оценка влияния ВГС на здоровье беременной, воздействие ВГС на плод в различные сроки, оценка возможности и частоты вертикальной трансмиссии, оценка рисков заболевания ГС у новорожденного, возможности противовирусной терапии беременной и перинатальной профилактики и оценка необходимости в обследовании беременной и выборе алгоритма обследования.

Течение ГС у беременных, безусловно, зависит от стадии и остроты заболевания. Существенное значение как для беременной, так и для плода имеет диагностика острого ГС, хронического ГС, при этом важно определить активность и стадию хронического ГС (от F0 до F4). У беременной может быть диагностирован ЦП, компенсированный или декомпенсированный, а также ГЦК.

Как правило, острый ГС протекает субклинически, не оказывает существенного влияния на течение беременности, а беременность не отягощает течение ГС. В течение беременности вследствие физиологической иммуносупрессии ко второму – третьему триместру нарастает титр виремии: повышается показатель вирусной нагрузки РНК ВГС и наряду с этим повышается активность цитолиза: нарастает показатель аланинаминотрансферазы (АЛАТ), однако это не характеризуется каким-либо выраженным обострением заболевания и нарастанием декомпенсации. Этот феномен объясняют физиологической иммунотолерантностью (снижение виремии и показателя АЛАТ) в конце беременности и обострением ГС после родов, обусловленным Т-иммунной активацией. При этом характерна высокая частота хронизации, свойственная ВГС – 50% и выше. Есть данные о более высокой частоте спонтанной элиминации вируса после родов. Так, в ряде исследований, с включением контрольной группы, частота элиминации составила 3,7%. По данным других авторов до 10% ВГС-позитивных женщин после родов элиминируют РНК ВГС. Данные египетских исследований выявили частоту спонтанной элиминации ВГС в 25% случаев среди ВГС-позитивных рожениц с ИЛ 28В аллелью.

Фульминантный ГС (острая печеночная недостаточность) возможен только при коинфекции ВИЧ +ГС, микст инфекции ГВ + ГС, ГВ + ГС + ГД и варианте острый на хронический, при этом хронический гепатит может быть любой этиологии как вирусной так и невирусной. Наличие тератогенного эффекта ВГС не доказано. Вместе с тем, возможны и осложнения беременности. При отсутствии тщательного контроля коагулограммы возможно развитие кровопотери в родах. Возможны преждевременные роды, самопроизвольный аборт. Так, в проспективных исследованиях в Британской Колумбии из 145 ВГС-позитивных беременных осложнения

регистрировались: в 3,4% - внутриматочная фетальная смерть, в 17,9% - досрочные роды, в 11,3% - малый гестационный возраст и в 12,5% - низкая масса тела у новорожденного, что существенно выше, чем в общей популяции (соответственно 0,5%, 7%, и 5%). По данным Karapatou A. и соавт. такая высокая частота осложнений может быть частично объяснена преждевременным старением оплодотворенной яйцеклетки. В шведских исследованиях, выполненных на 2056 родах у ВГС+ женщин, констатировались досрочные роды (95% confidence interval, доверительный интервал (CI): 1,08–1,60) и ранняя неонатальная смертность (на 7–27 день: 95% CI: 1,07–13,39). Однако в этих исследованиях риск преэклампсии не превышал контрольную группу. Lee SM, Park JS, Norwitz ER и соавт. выявили взаимосвязь высокой частоты досрочных родов у ВГС+ и ВГВ+ беременных с вирус-индуцированным воспалением, продукцией воспалительных цитокинов, а высокие показатели воспалительных цитокинов в амниотической жидкости отнесли к предикторам досрочных родов. Следует констатировать необходимость тщательного дизайна исследований. Так, в группе пациенток с ГС чаще реализуются сочетанные риски: табакокурение (46,7%) и алкогольная зависимость (18,9%) по сравнению с ВГС-негативными (соответственно 8,0% и 1,3%), имеет значение и употребление наркотиков. В силу особых свойств вируса и его возможности воздействия на метаболизм констатируется более высокая частота у беременных по сравнению с контрольной группой гестационного диабета и эклампсии.

Течение острого и хронического ГС характеризуется более высокой частотой внутрипеченочного холестаза беременных. При этом очевидно, что внутрипеченочный холестаз ВГС+ беременных будет в свою очередь характеризоваться осложнениями, характерными для внутрипеченочного холестаза. Декомпенсированный цирроз печени, имеющий характеристику класса тяжести по Чайлд-Пью В/С или по шкале MELD ≥ 18 баллов и характеризующийся такими признаками как асцит, варикозно расширенные вены пищевода, и кровотечение из них, гепаторенальный синдром, печеночная энцефалопатия, желтуха, - скорее всего будет препятствием для развития беременности в силу гормональных нарушений, связанных с невозможностью печени инактивации и нормального метаболизма половых гормонов. Однако если беременность развивается, то она ассоциирована с высокой частотой преждевременных родов, самопроизвольным абортom, неразвивающимся плодом, гестационным диабетом, преэклампсией. В числе причин материнской смертности отмечают нарастание портальной гипертензии и кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода во 2-м

и 3-м триместре беременности и острую печеночную недостаточность в любые сроки беременности.

Следует подчеркнуть необходимость дифференциального диагноза между острым ГС и атипичными гестозами (HELLP-синдромом, острой жировой печенью беременных, внутривенным холестаазом беременных), так как тактика ведения и родоразрешения в этих случаях существенно отличается.

В настоящее время ГС у подростков может быть связан с использованием наркотиков и другим рискованным поведением, однако подавляющий удельный вес детского ХГС является исходом врожденного, в результате перинатальной трансмиссии. Частота перинатальной трансмиссии колеблется в пределах 3-15,2%. 5,8% - средняя цифра для женщин с моно-инфекцией ГС (95% CI 4,2–7,8%), и 10,8% (95% CI 7,6–15,2%) - для коинфицированных ВИЧ/ГС. По выборочным исследованиям, проведенным в городе Минске (данные Государственного учреждения «Минский зональный центр гигиены и эпидемиологии») перинатальная трансмиссия вирусы гепатита с в 1997 году составила 4%, в 2007 – 1%, 2009 – 2%, а первое полугодие 2010 года – 4%.

Обсуждается вопрос внутриутробной передачи ВГС. По-видимому, небольшой процент инфицирования следует отнести к внутриматочному, поскольку РНК ВГС выявляется при исследовании плазмы новорожденного в 1 - 3 сутки. Однако основная часть заражения приходится на поздние сроки беременности и, в основном, в родах. Существует группа факторов, увеличивающих риск трансмиссии: сопутствующие инфекции, особенно коинфекция ГС/ВИЧ, и, по-видимому, уровень вирусемии, генотип. К факторам, не приводящим к повышению риска передачи, относят вагинальное против кесарева сечения родоразрешение, грудное вскармливание. Внимание уделяют значению персистенции вируса в мононуклеарах и внутривенному использованию наркотиков. Инвазивные вмешательства: амниоцентез и другие, пролонгированный безводный период могут повысить риск передачи вируса. Так как не доказано, что кесарево сечение снижает риск интранатального заражения, большинство специалистов не рекомендуют этот метод, а тактика родоразрешения решается индивидуально в зависимости от клинической ситуации. Однако кесарево сечение показано для коинфицированных ВИЧ/ГС (при условии отсутствия супрессии ВИЧ, при определяемом ДНК ВИЧ или РНК ВИЧ), поскольку риск трансмиссии в этой группе максимальный. Кроме того, отсутствие доказательств передачи ВГС с грудным молоком; является

основанием для разрешения инфицированным матерям кормление грудью, за исключением коинфицированных ВИЧ/ГС.

Учитывая невысокий уровень трансмиссии, отсутствие тератогенности и относительно благоприятное течение ВГС-инфекции у детей, а также отсутствие связи частоты трансмиссии со способом родоразрешения, выявление ВГС-инфекции у беременной женщины не является показанием к искусственному прерыванию беременности. Исключением может быть незапланированная беременность при декомпенсированном циррозе печени, с портальной гипертензией, которая не была скорректирована до беременности, варикозно расширенными венами пищевода 3-4 степени, хронической печеночной недостаточностью, из-за риска декомпенсации цирроза печени на фоне беременности и высокой вероятности летального исхода от кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и усугубления печеночной недостаточности с ее осложнениями.

Появление эффективных прямых противовирусных лекарственных средств (ЛС ППД) в лечении ГС позволило широко их использовать у различных контингентов с ГС и коинфицированных. В последнее время появились обнадеживающие результаты о безопасном и эффективном противовирусном лечении ГС у детей. FDA разрешено использование комбинаций софосбувира с рибавирином, и глекапревира с пибрентасвиром у детей в возрасте от 12 лет и старше, софосбувира с ледипасвиром от 3 лет, софосбувира с велпаитасвиром от 6 лет.

Проводятся дальнейшие клинические исследования по лечению детей от 3 лет и старше и эти исследования также демонстрируют по предварительным данным безопасность и эффективность. Очевидно, что по аналогии с ВИЧ-инфекцией и ГВ следует рассмотреть вопрос о возможности противовирусной профилактики и лечения ГС у беременных. Безусловно, такие исследования очень сложно организовать, поскольку имеется много ограничений для клинических исследований у беременных.

Использование ПВТ до последнего времени было основано на данных о категории рисков для плода по Food and Drug Administration (FDA) при применении лекарств беременными женщинами, включающих следующие категории:

- **категория А** — надлежащие исследования не выявили риска неблагоприятного воздействия на плод в первом триместре беременности и нет данных о риске во втором и третьем последующих триместрах;

- **категория В** — исследования на животных не выявили риски отрицательного воздействия на плод, надлежащих исследований у беременных женщин не было;

- **категория С** — исследования на животных выявили отрицательное воздействие лекарства на плод, а надлежащих исследований у беременных женщин не было, однако потенциальная польза, связанная с применением данного лекарства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на имеющийся риск;

- **категория D** — получены доказательства риска неблагоприятного действия лекарственного средства на плод человека, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственного средства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на риск;

- **категория N** — данное лекарство ещё не классифицировано FDA;

- **категория X** — выявлены нарушения развития плода или имеются доказательства риска отрицательного воздействия данного лекарства средства на плод человека и, таким образом, риски для плода от данного лекарства превышает возможную пользу для беременной женщины.

Следует подчеркнуть, что ни один из препаратов как старых лекарственных средств, (интерфероны, рибавирин), так и новых ЛС ППД, к настоящему времени не разрешен к использованию у беременных. Значительный тератогенный и эмбриоцидный эффект был продемонстрирован только у рибавирина на испытуемых животных. Кроме того, период полураспада рибавирина составляет 12 дней, он может персистировать в тканях до 6 месяцев. Рибавирин отнесен к категории X в классификации FDA. Пациенты (женщины и мужчины) детородного возраста во время лечения рибавирином и минимум 7 месяцев после его отмены должны использовать эффективные методы контрацепции.

Начиная с 2015 г. FDA постепенно отменяет буквенную классификацию категории рисков для плода и для беременных и требует, чтобы, вместо сведений о категориях, маркировка содержала информацию об определённом медикаменте в соответствующем формате (называемом окончательное правило).

Информация, предписываемая FDA, содержит 3 подраздела:

- **Беременность:** информация о применении препарата у беременных женщин (например, доза, риски для плода) и сведения о том, существует ли регистр, в котором собираются и ведутся данные о влиянии препарата на беременных;

- **Лактация:** информация о применении препарата при грудном вскармливании (например, о степени проникновения лекарственного препарата в грудное молоко, потенциальном воздействии на грудного ребенка);

• **Влияние на репродуктивный потенциал женщин и мужчин:** информация о необходимости проведения теста на беременность, о контрацепции и бесплодии в результате приема препарата.

Подразделы беременность и лактация включают по 3 подзаголовка (краткое описание риска, клинические соображения и данные), которые предоставляют более подробную информацию. Влияние препарата на плод в значительной степени определяется гестационным возрастом плода, материнскими факторами, активностью действующих веществ в препарате и его дозировкой.

Возраст плода влияет на тип воздействия препарата:

• **До 20-го дня после оплодотворения:** при употреблении препаратов в данный период может быть гибель эмбриона или не оказано на него никакого воздействия. На данном сроке тератогенез маловероятен.

• **Во время органогенеза (между 20 и 56 днями после оплодотворения):** тератогенез наиболее вероятен в эти сроки. Лекарства, попадающие в эмбрион на этом этапе, могут привести к самопроизвольному аборту, тяжелому, близкому к смертельному, анатомическому дефекту (истинный тератогенный эффект), скрытой эмбриопатии (постоянный слабо выраженный метаболический или функциональный дефект, который может проявиться позднее в жизни), повышенному риску развития рака в детском возрасте или препараты могут не оказывать ощутимый эффект.

• **После органогенеза (во 2 и 3 триместрах):** тератогенез маловероятен, но лекарства могут нарушать рост и функции нормально сформировавшихся органов и тканей. Поскольку плацентарный метаболизм усиливается, чтобы вызвать эмбриональную токсичность, дозы должны быть выше.

Приемом ЛС обусловлено лишь 2–3% всех пороков развития плода; большинство же пороков развивается из-за генетических, средовых, многофакторных или неизвестных факторов.

Старая маркировка, действовавшая с 1979 года, предусматривала использование степени риска в виде букв (т.е., А, В, С, D, и X), что содержало недостаточную для врачей и пациентов информацию. Теперь к каждому препарату будет прилагаться индивидуальное резюме, основанное на данных регистров, включающее риски использования препарата во время беременности и в период лактации, со ссылкой на исследования (на животных, на людях), с указанием количества препарата в грудном молоке, рисков для женщин и мужчин репродуктивного возраста, необходимости тестирования на беременность, контрацепции и риска бесплодия от препарата. Новая система маркировки лучше обеспечит врачей

информацией, призванной помочь пациентам принимать решения, которые точнее отражают их ценности и толерантность к риску (The new US Food and Drug Administration pregnancy and lactation labeling rules: Their impact on clinical practice).

Таблица 10.1. Эффект новых ЛС ППД во время беременности и FDA категория для беременной (Spera A World J Hepatol. 2016 Apr 28; 8(12): 557-565)

ЛС ППД		Эмбрио-токсичность и /или тератогенность ¹	Эскалация дозы ²	Проникновение через плаценту	Проникновение в молоко	FDA категория для беременной ³
Sofosbuvir		нет	28х	Да	Да	B
Simeprevir		есть	4х	Да	Да	C
Daclatasvir		есть	4х	Да	Да	NA
Ledipasvir		нет	Токсическая материнская доза	Да	Да	B
Viekirax	Ombitasvir	есть	4х	Мини мальню	Да	B
	Paritaprevir		32х			
	Ritonavir		8х			
Dasabuvir		нет	48х	Мини мальню	Да	B

¹Исследования на животных; ²Эскалация дозы выше терапевтической; ³FDA категория для беременной без рибавирина. NA – нет данных:

In vitro исследования ЛС ППД продемонстрировали их безопасность. Доклинические исследования ЛС ППД (на беременных крысах и кроликах), а также спорадические клинические наблюдения в основном отнесли ЛС ППД к категории безопасности B, (табл. 10.1). Абсолютно противопоказанным препаратом для лечения ГС у беременных является рибавирин, обладающий тератогенным эффектом и относящийся к категории X в буквенной классификации FDA. Следует отметить, что до настоящего времени рибавирин присутствует в некоторых схемах лечения ГС, в первую очередь при терапии конечных стадий ХГС. В исследованиях рибавирина на животных выявлены выраженные тератогенные эффекты и способность вызывать смерть плода. Рибавирин противопоказан не только беременным, но и их половым партнерам, так препарат относится к сперматоксичным (вызывает аномалии спермы у мышей).

Анализ исследований софосбувира, показал, что его фармакокинетический профиль не взаимодействует с беременностью, не оказывает негативных эффектов (registry of the European Medical Agency).

Таблица 10.2 Преимущества и риски ПБТ у беременной и плода (Curr HIV/AIDS 2018 Apr;15(2):155-161 Barritt AS 4th, Jhaveri R.)

Группы	Успешность ПВТ	Риски отсроченной терапии
Беременные	Возможность включения в каскад наблюдения	Отсроченное обследование/или диагностика/или лечение
	завершение лечения во время беременности	Потеря из наблюдения
		Возможное негативное влияние ВГС на беременность
	ВГС излечение	Прогрессирующее ВГС-заболевание
		Увеличение стоимости лечения
Плод	Безопасно – новые ЛС ППД могут не быть тератогенными	Досрочные роды, низкая масса тела у новорожденного и малый срок гестации
	ВГС излечение	Риск трансмиссии от матери ребенку
		Необходимость лечения в будущем; воздействие отложенного лечения на качество жизни
Общество	Ближе к ВГС элиминации	Трансмиссия ВГС
	Должно быть экономически эффективно	Прогрессирование до цирроза печени
		Стоимость лечения в конечных стадиях ГС

По данным опроса показаний и противопоказаний к ПВТ у беременной показано, что в целом большее число исследователей склоняется в пользу назначения ПВТ беременным при условии их эффективности и безопасности (таблица 10.2).

Уже получены и опубликованы первые результаты клинических исследований по лечению беременных ЛС ППД. Исследования пока малочисленны: 8 беременных – в египетском исследовании, 15 наблюдений проведено в Индии и 8 – в США (таблица 3). Во всех исследованиях не выявлены побочные эффекты (ПЭ) ПВТ 3-4 ст., что указывает на безопасность ЛС ППД. Эффективность ПВТ по данным устойчивого вирусологического ответа (УВО) через 12 недель после завершения лечения у беременных и трансмиссии ВГС от матери ребенку составила 87 – 100%.

Однако, очевидно, что пока не накопится достаточное количество результатов исследований по безопасности и лечению ЛС ППД беременных большинство клинических рекомендаций будут считать противопоказанием ПВТ у ВГС+ беременных, за исключением особых ситуаций.

Таблица 10.3. Исследования по применению ЛС ППД у беременных (El-Sayed, 2019, С. Yattoo. 2018 A.Chappell, 2019)

Исследование	Египет n=8	Индия n=15	США n=15	Австралия
Дизайн	Ретроспективное	Проспективное	1-я фаза	1 фаза
Генотип	4	-	1	
Начало лечения	До формирования дизайна	2-ой – 3-ий триместр беременности	23 – 24 недели	

Препарат	Sofosbuvir Daclatasvir	Sofosbuvir Ledipasvir 12 недель	Sofosbuvir Ledipasvir 12 недель	Sofosbuvir velpatasvir
Завершение наблюдения	нет	все	все	
УВО 12	1 из 8 пациенток	Все (100%)	Все (100%)	
3-4 ст ПЭ		0%	0%	
% срочных родов		Не указано	Все (100%)	
Невыявляемый вирус к моменту родов	Не указано	Не указано	100%	
ВГС статус новорожденного	1/8 анти-ВГС+	Не указано	Все ВГС-отр	

Возникает вопрос, есть ли смысл в обследовании беременных до наступления беременности или тем более во время беременности, поскольку постановка диагноза ГС не сопровождается терапией. И все же большинство исследователей, а также существующие европейские и американские клинические рекомендации указывают на необходимость обследования беременных. Обследование беременной позволяет удержать ее в каскаде медицинского наблюдения и помощи. Однако эта помощь будет пока оказана в сроки, безопасные (на данном этапе исследований) для беременности и новорождённых. Время лечения - до наступления беременности или после прекращения лактации для женщины. Время лечения ребенка – в соответствии с текущими рекомендациями, в настоящее время ПВТ показана в возрасте от 3-12 лет для некоторых схем и ЛС, хотя очевидно, что старт лечения в ближайшем времени будет в более младшем возрасте.

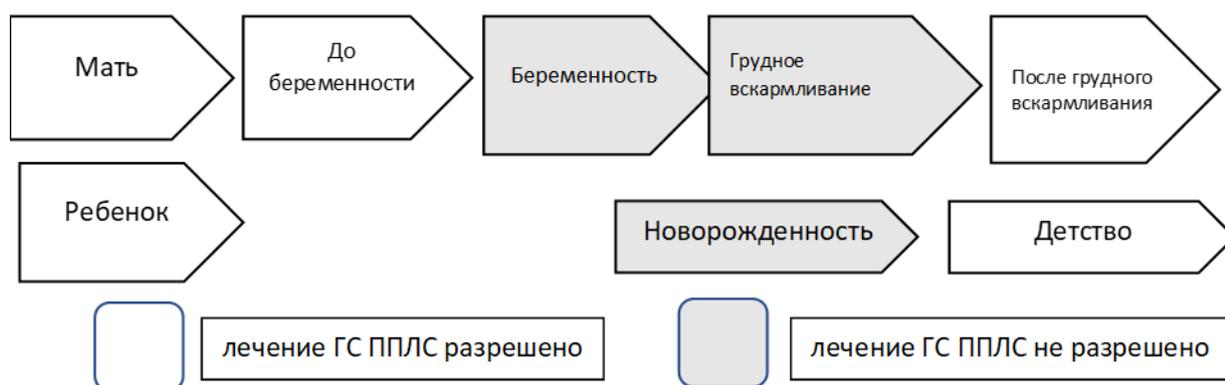


Рис. 10.1 Возможное время лечения ЛС ППД ВГС+ матери и ребенка (Т. Kushner and A. N. Terrault Hepatology Communications, VOL. 3, NO. 1, 2019 21-28 Hepatitis C in Pregnancy)

Профилактика перинатального инфицирования в настоящее время, до разрешения безопасного использования ЛС ППД у беременных антенатально, может быть представлена следующими положениями:

1. Выявление ВГС-инфицированных девочек и женщин детородного возраста с последующим лечением эффективными безопасными ЛС ППД с тем, чтобы к моменту беременности они не были инфицированы ВГС.

2. Выявление и лечение коинфицированных девочек и женщин детородного возраста.

3. Скрининг беременных, выявление ВГС-позитивных беременных, диспансерное наблюдение детей, рожденных ВГС-позитивными матерями, со своевременной диагностикой врожденного ГС и последующим лечением в возрасте от 3 лет и старше. Время лечения матерей – после завершения грудного вскармливания.

Каким образом следует рекомендовать обследование беременных и как организовать их в каскаде медицинского наблюдения/лечения?

Обследование беременной на анти-ВГС целесообразно проводить при постановке на учет по поводу беременности. В рамках нормативных документов в РБ беременные одновременно обследуются на ГС, ГВ и ВИЧ при постановке на учет по беременности. Для ГС показано повторное исследование в 3-м триместре беременности. На антитела или антитела/антигены ВИЧ, HBsAg и анти-ВГС при поступлении в роды обследуются беременные с признаками активного потребления инъекционных психоактивных веществ вне зависимости от отрицательных результатов предыдущих исследований. Далее используется стандартный алгоритм для подтверждения ГС: (выявление РНК ВГС), определение активности и стадии заболевания, генотипа, вирусной нагрузки и сопутствующей патологии. Стадия заболевания – будет отправным пунктом для определения очередности назначения бесплатной ПВТ в зависимости от экономической возможности страны после завершения грудного вскармливания. Следует помнить о необходимости повторного обследования ВГС+ женщин после родов, перед предполагаемым стартом лечения, т.к. у этих пациенток возможна спонтанная элиминация вируса.

Выявление ВГС – позитивных беременных позволяет сохранять женщину и ребенка в каскаде медицинской помощи, а диспансерное наблюдение за ВГС-экспонированным ребенком способствует ранней диагностике и своевременному лечению ГС, что является важной составляющей в элиминации ВГС.

Однако наряду с принятой в настоящее время тактикой очевидно, что в ближайшее время будет использована профилактика перинатальной трансмиссии ГС с помощью ЛС ППД для тех единичных беременных, среди которых вирус будет впервые выявляться во время беременности.

ПРИЛОЖЕНИЕ

(утверждено постановлением
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь от
19.03.2019 № 19 «Об
утверждении клинического
протокола»)

**«ТАБЛИЦА 1. СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ
СРЕДСТВАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ**

Генотип вируса	Анамнез лечения (предшествующий прием стандартного и пегилированного интерферона)	Софосбувир/ледипасвир	Омбитасвир/паритапревир/ритонавир в сочетании с дасабувиром	Софосбувир в сочетании с даклатасвиром	Софосбувир/велпатасвир
Генотип 1a	без предшествующего лечения	8 - 12 недель (без рибавирина)	Не назначают	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)
Генотип 1a	ранее лечившиеся	12 недель (в сочетании с рибавирином) или 24 недели (без рибавирина)	Не назначают	12 недель (в сочетании с рибавирином) или 24 недели (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)
Генотип 1b	без предшествующего лечения	8 - 12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина) (при стадии фиброза печени F0 - F2 возможно сокращение курса до 8 недель, без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)

Генотип вируса	Анамнез лечения (предшествующий прием стандартного и пегилированного интерферона)	Софосбувир/ледипасвир	Омбитасвир/паритапревир/ритонавир в сочетании с дасабувиром	Софосбувир в сочетании с даклатасвиром	Софосбувир/велпатасвир
Генотип 1b	ранее лечившиеся	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)
Генотип 2	без предшествующего лечения	Не назначают	Не назначают	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)
Генотип 2	ранее лечившиеся	Не назначают	Не назначают	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)
Генотип 3	без предшествующего лечения	Не назначают	Не назначают	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)
Генотип 3	ранее лечившиеся	Не назначают	Не назначают	12 недель (в сочетании с рибавирином) или 24 недели (без рибавирина)	12 недель (в сочетании с рибавирином) или 24 недели (без рибавирина)

ТАБЛИЦА 2. СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ, ВЫЗВАННОГО ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С, В СТАДИИ КОМПЕНСАЦИИ (КЛАССА ТЯЖЕСТИ А ПО ЧАЙЛД-ПЬЮ) ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ

Генотип вируса	Анамнез лечения (предшествующий прием стандартного и пегилированного интерферона)	Софосбувир/ледипасвир	Омбитасвир/паритап ревир/ритонавир в сочетании с дасабувиром	Софосбувир в сочетании с даклатасвиром	Софосбувир/вел патасвир
Генотип 1a	без предшествующего лечения	12 недель (без рибавирина)	Не назначают	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)
Генотип 1a	ранее лечившиеся	12 недель (в сочетании с рибавирином) или 24 недели (без рибавирина)	Не назначают	12 недель (в сочетании с рибавирином) или 24 недели (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)
Генотип 1b	без предшествующего лечения	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)
Генотип 1b	ранее лечившиеся	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)
Генотип 2	без предшествующего лечения	Не назначают	Не назначают	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)
Генотип 2	ранее лечившиеся	Не назначают	Не назначают	12 недель (без рибавирина)	12 недель (без рибавирина)

Генотип вируса	Анамнез лечения (предшествующий прием стандартного и пегилированного интерферона)	Софосбувир/ледипасвир	Омбитасвир/паритап ревир/ритонавир в сочетании с дасабувиром	Софосбувир в сочетании с даклатасвиром	Софосбувир/вел патасвир
Генотип 3	без предшествующего лечения	Не назначают	Не назначают	24 недели (в сочетании с рибавирином)	12 недель (в сочетании с рибавирином) или 24 недели (без рибавирина)
Генотип 3	ранее лечившиеся	Не назначают	Не назначают	24 недели (в сочетании с рибавирином)	12 недель (в сочетании с рибавирином) или 24 недели (без рибавирина)

ТАБЛИЦА 3. СХЕМЫ ПОВТОРНОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С ИЛИ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ, ВЫЗВАННЫМ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С, ПОСЛЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО НЕЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ, ВКЛЮЧАЮЩЕГО ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ

Схема предшествующего противовирусного лечения	Генотип вируса	Софосбувир/ ледипасвир	Омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир в сочетании с дасабувиром	Софосбувир в сочетании с даклатасвиром	Софосбувир в сочетании с омбитасвиром/ паритапревиром/ ритонавиром в сочетании с дасабувиром	Софосбувир/ велпатасвир
Пегилированный интерферон и рибавирин в сочетании с боцепревиром (телапревиром, симепревиром)	Генотип 1	12 недель (в сочетании с рибавирином)	Не назначают	12 недель (в сочетании с рибавирином)	Не назначают	12 недель (в сочетании с рибавирином)
Софосбувир (монотерапия); софосбувир в сочетании с рибавирином; софосбувир в сочетании с пегилированным интерфероном и рибавирином	Генотип 1	При F0 - F2 – 12 недель (в сочетании с рибавирином). При F3 - F4 – 24 недели (в сочетании с рибавирином)	При F0 - F2 – 12 недель (в сочетании с рибавирином). При F3 - F4 – 24 недели (в сочетании с рибавирином)	При F0 - F2 – 12 недель (в сочетании с рибавирином). При F3 - F4 – 24 недели (в сочетании с рибавирином)	Не назначают	При F0 - F2 – 12 недель (в сочетании с рибавирином). При F3 - F4 – 24 недели (в сочетании с рибавирином)
Софосбувир (монотерапия); софосбувир в сочетании с	Генотип 2	Не назначают	Не назначают	При F0 - F2 – 12 недель (в сочетании с	Не назначают	При F0 - F2 – 12 недель (в сочетании с

Схема предшествующего противовирусного лечения	Генотип вируса	Софосбувир/ ледипасвир	Омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир в сочетании с дасабувиром	Софосбувир в сочетании с даклатасвиром	Софосбувир в сочетании с омбитасвиром/ паритапревиром/ ритонавиром в сочетании с дасабувиром	Софосбувир/ велпатасвир
рибавирином; софосбувир в сочетании с пегилированным интерфероном и рибавирином				рибавирином). При F3 - F4 – 24 недели (в сочетании с рибавирином)		рибавирином). При F3 - F4 – 24 недели (в сочетании с рибавирином)
Софосбувир (монотерапия); софосбувир в сочетании с рибавирином; софосбувир в сочетании с пегилированным интерфероном и рибавирином	Генотип 3	Не назначают	Не назначают	При F0 - F2 – 12 недель (в сочетании с рибавирином). При F3 - F4 – 24 недели (в сочетании с рибавирином)	Не назначают	При F0 - F2 – 12 недель (в сочетании с рибавирином). При F3 - F4 – 24 недели (в сочетании с рибавирином)
Софосбувир в сочетании с симепревиром	Генотип 1	При F0 - F2 – 12 недель (в сочетании с рибавирином). При F3 - F4 – 24 недели (в сочетании с рибавирином)	Не назначают	При F0 - F2 – 12 недель (в сочетании с рибавирином). При F3 - F4 – 24 недели (в сочетании с рибавирином)	Не назначают	При F0 - F2 – 12 недель (в сочетании с рибавирином). При F3 - F4 – 24 недели (в сочетании с рибавирином)
Схемы, содержащие	Генотип 1a	Не назначают	Не назначают	Не назначают	24 недели (в	Не назначают

Схема предшествующего противовирусного лечения	Генотип вируса	Софосбувир/ ледипасвир	Омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир в сочетании с дасабувиром	Софосбувир в сочетании с даклатасвиром	Софосбувир в сочетании с омбитасвиром/ паритапревиром/ ритонавиром в сочетании с дасабувиром	Софосбувир/ велпатасвир
ледипасвир или омбитасвир, или даклатасвир					сочетании с рибавирином)	
Схемы, содержащие ледипасвир или омбитасвир, или даклатасвир	Генотип 1b	Не назначают	Не назначают	Не назначают	При F0 - F2 – 12 недель (в сочетании с рибавирином). При F3 - F4 – 24 недели (в сочетании с рибавирином)	Не назначают
Схемы, содержащие даклатасвир	Генотип 2	Не назначают	Не назначают	Не назначают	Не назначают	24 недели (в сочетании с рибавирином)
Схемы, содержащие даклатасвир	Генотип 3	Не назначают	Не назначают	Не назначают	Не назначают	24 недели (в сочетании с рибавирином)

».

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

ОСНОВНАЯ:

1. AASLD-IDSА. Recommendations for testing, managing and treating hepatitis C, <http://www.hcvguidelines.org> (2018, accessed 7 December 2018).
2. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018 / Eur. Assoc. for Study of Liver // J. Hepatol. – 2018. – Vol. 69, №2. - P 461–511 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.
3. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection ISBN 978-92-4-155034-5 © World Health Organization 2018 <http://www.who.int/hepatitis/>.
4. Hepatology. A Clinical Textbook / S. Mauss [et al.]. – Sixth ed. – Flying Pub., 2015. – 655 p.
5. In Practice Hepatology [Electronic resource] / eds. N. H. Afdhal, S. Zeuzem. – Mode of access: <http://www.inpractice.com/Textbooks/Hepatology/>.
6. Голобородько, Н.В. Схема диспансерного наблюдения детей, рожденных матерями с ГС / Н.В. Голобородько, А.А. Ключарева // Инструкция по применению № 056-0807, утверждена МЗ РБ 27/12/2007 г.
7. Клинический протокол диагностики и лечения детей с инфекционными заболеваниями при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс] : утв. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 24.08.2012, № 961 // Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/ru/static/spavochno-infirm/protololy_lechenia/protokoly_2012.
8. Клинический протокол профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. Утвержден Приказом МЗ РБ от 24.09.2010 г. № 1008. Режим доступа: http://infectology.bsmu.by/_ld/1/167_1008_24.09.2.pdf.
9. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хроническими вирусными гепатитами В и С». - постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 19.03.2019 №19. - http://pravo.by/upload/docs/op/W21934091p_1557781200.pdf.
10. Ключарева, А. А. Лечение гепатита С у детей / А. А. Ключарева // Рецепт. – 2011. – № 6. – С. 84–99.
11. Мицура, В. М. Гепатит С вирусная инфекция (диагностика, структура клинических проявлений и исходов, молекулярно-генетические и иммунные механизмы патогенеза, лечение в современных условиях) / В. М. Мицура, Е. В. Воропаев, С. В. Жаворонок. – М. : Новое знание, 2014. – 302 с.

12. Цыркунов, В. М. HCV-инфекция : монография / В. М. Цыркунов, Н. В. Матиевская, С. П. Лукашик ; под ред. В. М. Цыркунова. – Минск : Асар, 2012. – 480 с.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ:

Этиология

13. Elbaz, T. New era for management of chronic hepatitis C virus using direct antiviral agents: A review / T. Elbaz, M. El-Kassas, G. Esmat // J. Adv. Res. – 2015. – Vol. 6, № 3. – P. 301–310.
14. Kardashian, A. A. New Direct-Acting Antiviral Therapies for Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection / A. A. Kardashian, P. J. Pockros // Gastroenterol. Hepatol. 2015. – Vol. 11, № 7. – P. 458–466.
15. Thomas, D. L. Perspective Cure of Hepatitis C Virus Infection Without Interferon Alfa: Scientific Basis and Current Clinical Evidence / D. L. Thomas // Top. Antivir. Med. – 2013/2014. – Vol. 21, № 5. – P. 152–156.
16. Быстрова, Т. Н. Молекулярно-генетическая характеристика вируса гепатита С (аналитический обзор) / Т. Н. Быстрова, Ю. В. Михайлова // Медиаль. – 2014. – № 2. – С. 88–102.
17. Михайлов М.И. Лабораторная диагностика гепатита С. Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы. Информационный бюллетень. 2001. № 2 (12). С. 8-18.
18. Структура генотипов вируса гепатита у пациентов с хроническим гепатитом С / С. Н. Кузин [и др.] // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунопатологии. – 2011. – № 3. – С. 33–38.

Эпидемиология

19. Barakat, S. H. Hepatitis C virus infection among healthy Egyptian children: prevalence and risk factors / S. H. Barakat, N. El-Bashir // J. Viral Hepat. – 2011. – Vol. 18, № 11. – P. 779–784.
20. Esteban, J. I. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe / J. I. Esteban, S. Sauleda, J. Quer // J. Hepatol. – 2008. – Vol. 48, № 1. – P. 148–162.
21. Gessoni, G. Prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies among teenagers in the Venetian area: a seroepidemiological study / G. Gessoni, F. Manoni // Eur. J. Med. – 1993. – Vol. 2, № 2. – P. 79–82.
22. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality [Electronic resource] / N. Mühlberger [et al.] // BMC Public Health. – 2009. – Vol. 9. – P. 34. – Mode of access: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/9/34>. – Date of access: 02.05.2013.
23. HIV/HCV-коинфекция: закономерности эпидемического процесса в

- разных регионах Республики Беларусь / Н. В. Матиевская [и др.] // *Здравоохранение*. – 2010. – № 4. – С. 11–18.
24. Indolfi, G. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection / G. Indolfi, M. Resti // *J. Med. Virol.* – 2009. – Vol. 81, № 5. – P. 836–843.
25. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents / C. L. Mack [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2012. – Vol. 54, № 6. – P. 838–855.
26. Shepard, C. W. Global epidemiology of hepatitis C virus infection / C. W. Shepard, L. Finelli, M. J. Alter // *Lancet Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 5, № 9. – P. 558–567.
27. Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: Systematic Review and Meta-analysis / L. Benova [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 59, № 6. – P. 765–773.
28. What's new in hepatitis C virus infections in children? / M. Pawlowska [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 38. – P. 10783–10789.
29. Распространенность вирусных поражений печени у детей со злокачественными новообразованиями / О. Н. Романова [и др.] // *Мед. панорама*. – 2010. – № 1. – С. 59–63.
30. Структура генотипов вируса гепатита у пациентов с хроническим гепатитом С / С.Н. Кузин [и др.] // *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунопатологии*. – 2011. – № 3. – С. 33–38.
31. Шахгильдян, И. В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, Г. Г. Онищенко. – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. – 2003. – 384 с.

Диагностика

32. Barakat, S. H. Hepatitis C virus infection among healthy Egyptian children: prevalence and risk factors / S. H. Barakat, N. El-Bashir // *J. Viral Hepat.* – 2011. – Vol. 18, № 11. – P. 779–784.
33. Buti, M. Management of direct-acting antiviral agent failures / M. Buti, M. Riveiro-Barciela¹, R. Esteban // *J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 63, № 6. – P. 1511–1522.
34. Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience / R. Iorio [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 41, № 10. – P. 1431–1437.
35. Chronic hepatitis C in children: review of natural history at a National Centre / M. Abdel-Hady [et al.] // *J. Viral Hepat.* – 2001. – Vol. 18, № 10. – P. e535–e540.
36. Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum / M. Guido [et al.] // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 115, № 6. – P. 1525–1529.
37. Chronic hepatitis C virus infection in children / N. Mohan [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2010. – Vol. 50, № 2. – P. 123–131.

38. Clinical spectrum and histopathologic features of chronic hepatitis C infection in children / P. Mohan [et al.] // *J. Pediatr.* – 2007. – Vol. 150, № 2. – P. 168–174, e1.
39. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time? / M. Guido [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98, № 3. – P. 660–663.
40. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure / J.-M. Pawlotsky [et al.] // *J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 62, suppl. 1. – P. S87–S99.
41. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus / D. L. Thomas [et al.] // *Nature.* – 2009. – Vol. 461, № 7265. – P. 798–801.
42. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / D. Ge [et al.] // *Nature.* – 2009. – Vol. 461, № 7262. – P. 399–401.
43. Genetics and hepatitis C: it's good to be 'CC' / J. M. Parungao [et al.] // *Cleve Clin. J. Med.* – 2015. – Vol. 82, № 2. – P. 97–104.
44. Gessoni, G. Prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies among teenagers in the Venetian area: a seroepidemiological study / G. Gessoni, F. Manoni // *Eur. J. Med.* – 1993. – Vol. 2, № 2. – P. 79–82.
45. Hepatitis C in children: a quaternary referral center perspective / C. Rumbo [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2006. – Vol. 43, № 2. – P. 209–216.
46. Hepatitis C virus infection acquired in childhood / C. Camarero [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2008. – Vol. 167, № 2. – P. 219–224.
47. Hepatitis C virus infection. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases // *Pediatrics.* – 1998. – Vol. 101, № 3, pt. 1. – P. 481–485.
48. Hepatocellular carcinoma in patients co-infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus / D. Dimitroulis [et al.] // *World J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 5, № 6. – P. 323–327.
49. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection / K. Badizadegan [et al.] // *Hepatology.* – 1998. – Vol. 28, № 5. – P. 1416–1423.
50. HIV/HCV-коинфекция: закономерности эпидемического процесса в разных регионах Республики Беларусь / Н. В. Матиевская [и др.] // *Здравоохранение.* – 2010. – № 4. – С. 11–18.
51. HIV/HCV-коинфекция: закономерности эпидемического процесса в разных регионах Республики Беларусь / Н. В. Матиевская [и др.] // *Здравоохранение.* – 2010. – № 4. – С. 11–18.
52. Interferon-free therapy for hepatitis C: The hurdles amid a golden era / M. Colombo // *Dig. Liver Dis.* – 2015. – Vol. 47, № 9. – P. 727–733.
53. Karnsakul, W. Managing pediatric hepatitis C: current and emerging treatment options / W. Karnsakul, M. K. Alford, K. B. Schwarz, // *Ther. Clin.*

- Risk Manag. – 2009. – Vol. 5, № 3. – P. 651–660.
54. Maasoumy, B. Natural history of acute and chronic hepatitis C / B. Maasoumy, H. Wedemeyer // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 26, № 4. – P. 401–412.
 55. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents / C. L. Mack [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2012. – Vol. 54, № 6. – P. 838–855.
 56. New concepts of sofosbuvir-based treatment regimens in patients with hepatitis C / Z. Mariño [et al.] // *Gut.* – 2014. – Vol. 63, № 2. – P. 207–215.
 57. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis and necroinflammatory activity in Egyptian children with chronic hepatitis C virus infection using FibroTest and ActiTest Mortada / H. El-Shabrawia [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 22, № 8. – P. 946–951.
 58. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial / Z. D. Goodman [et al.] // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 47, № 3. – P. 836–843.
 59. Rau, M. Host genetic variants in the pathogenesis of hepatitis C / M. Rau, K. Baur, A. Geier // *Viruses.* – 2012. – Vol. 4, № 12. – P. 3281–3302.
 60. Seeff, L. B. Natural history of chronic hepatitis C / L. B. Seeff // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36, № 5, suppl. 1. – P. S35–S46.
 61. Symptomatic and pathophysiologic predictors of hepatitis C virus progression in children / W. A. Henderson [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2009. – Vol. 28, № 8. – P. 189–190.
 62. The natural history of hepatitis C virus in pediatric liver transplant recipients / N. R. Barshes, I. W. Udell [et al.] // *Liver Transpl.* – 2006. – Vol. 12, № 7. – P. 1119–1123.
 63. Vertical transmission of hepatitis C virus: Current knowledge and perspectives / C.-Y. Yeung [et al.] // *World J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 6, № 9. – P. 643–651.
 64. Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: Systematic Review and Meta-analysis / L. Benova [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 59, № 6. – P. 765–773.
 65. What's new in hepatitis C virus infections in children? / M. Pawlowska [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 38. – P. 10783–10789.
 66. Yeung, L. T. Current issues in the management of paediatric viral hepatitis / L. T. Yeung, E. A. Roberts // *Liver Int.* – 2010. – Vol. 30, № 1. – P. 5–18.
 67. Zimmer, V. Genetics and epigenetics in the fibrogenic evolution of chronic liver diseases / V. Zimmer, F. Lammert // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 25, № 2. – P. 269–280.
 68. Быстрова, Т. Н. Молекулярно-генетическая характеристика вируса

- гепатита С (аналитический обзор) / Т. Н. Быстрова, Ю. В. Михайлова // Медиаль. – 2014. – № 2. – С. 88–102.
69. Быстрова, Т. Н. Молекулярно-генетическая характеристика вируса гепатита С (аналитический обзор) / Т. Н. Быстрова, Ю. В. Михайлова // Медиаль. – 2014. – № 2. – С. 88–102.
70. Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза при диффузных заболеваниях печени / И. Ю. Пирогова [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – № 4. – С. 48–54.
71. Естественное течение ГС: вирусологические, морфологические, клинико-биохимические критерии прогрессирования : отчет НИР (заключительный) Б03МС-026 / А. А. Ключарева, Н. В. Клецкий [и др.]. – Минск, 2005.
72. Камышников, В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: в 2 т. / В. С. Камышников. – Минск : Интерпрессервис, 2003. – Т. 1. – 495 с.
73. Ключарева, А. А. Новые возможности в лечении гепатита С у детей / А. А. Ключарева, О. Н. Романова // Клин. инфектология и паразитология. – 2012. – № 3/4. – С. 98–119.
74. Ключарева, А. А. Новые возможности в лечении гепатита С у детей / А. А. Ключарева, О. Н. Романова // Клин. инфектология и паразитология. – 2012. – № 3/4. – С. 98–119.
75. Определение маркеров апоптоза, типов коллагена и воспаления *in situ* в ткани печени для выявления патогенетических закономерностей прогрессирования вирусных гепатитов В и С у различных контингентов больных и повышения эффективности лечения : отчет НИР (заключительный) / А. А. Ключарева [и др.]. – Минск, 2007.
76. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С / Н. Д. Ющук [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2010. – № 6. – С. 4–60.
77. Шахгильдян, И. В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, Г. Г. Онищенко. – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. – 2003. – 384 с.

Перинатальная трансмиссия ВГС, врожденный ГС и его профилактика

78. Barakat, S. H. Hepatitis C virus infection among healthy Egyptian children: prevalence and risk factors / S. H. Barakat, N. El-Bashir // J. Viral Hepat. – 2011. – Vol. 18, № 11. – P. 779–784.
79. Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience / R. Iorio [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 41, № 10. – P. 1431–1437.

80. Chronic hepatitis C in children: review of natural history at a National Centre / M. Abdel-Hady [et al.] // *J. Viral Hepat.* – 2001. – Vol. 18, № 10. – P. 535–540.
81. Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum / M. Guido [et al.] // *Gastroenterology.* – 1998. – Vol. 115, № 6. – P. 1525–1529.
82. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children / P. Jara [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 36, № 3. – P. 275–280.
83. Chronic hepatitis C virus infection in children / N. Mohan [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2010. – Vol. 50, № 2. – P. 123–131.
84. Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection / M. Resti [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2003. – Vol. 70, № 3. – P. 373–377.
85. *Clin Infect Dis.* 2017 Sep 15;65(6):999-1005. doi: 10.1093/cid/cix445. Spontaneous Viral Load Decline and Subsequent Clearance of Chronic Hepatitis C Virus in Postpartum Women Correlates With Favorable Interleukin-28B Gene Allele. Hashem M, Jhaveri R, Saleh DA, Sharaf SA, El-Mougy F, Abdelsalam L, Shardell MD, El-Ghazaly H, El-Kamary SS.
86. Clinical spectrum and histopathologic features of chronic hepatitis C infection in children / P. Mohan [et al.] // *J. Pediatr.* – 2007. – Vol. 150, № 2. – P. 168–174, e1.
87. *Eur J Epidemiol* (2017) 32:617–625 DOI 10.1007/s10654-017-0261-z Pregnancy outcome in more than 5000 births to women with viral hepatitis: a population-based cohort study in Sweden Knut Stokkeland Jonas Filip Ludvigsson Rolf Hulcrantz Anders Ekblom Jonas Hoijer Matteo Bottai Olof Stephansson.
88. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time? / M. Guido [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98, № 3. – P. 660–663.
89. Gessoni, G. Prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies among teenagers in the Venetian area: a seroepidemiological study / G. Gessoni, F. Manoni // *Eur. J. Med.* – 1993. – Vol. 2, № 2. – P. 79–82.
90. Guidance for Clinical Trials for Children and Adolescents With Chronic HCV / S. Wirth [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2011. – Vol. 52, № 2. – P. 233–237.
91. Hepatitis C virus infection acquired in childhood / C. Camarero [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2008. – Vol. 167, № 2. – P. 219–224.
92. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection / K. Badizadegan [et al.] // *Hepatology.* – 1998. – Vol. 28, № 5. – P. 1416–1423.

93. Indolfi, G. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection / G. Indolfi, M. Resti // *J. Med. Virol.* – 2009. – Vol. 81, № 5. – P. 836–843.
94. Jhaveri, R. Hepatitis C Virus in Pregnancy and Early Childhood: Current Understanding and Knowledge Deficits / R. Jhaveri, G. K. Swamy // *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* – 2014. – Vol. 3, suppl. 1. – P. S13–S18.
95. Karnsakul, W. Managing pediatric hepatitis C: current and emerging treatment options / W. Karnsakul, M. K. Alford, K. B. Schwarz, // *Ther. Clin. Risk Manag.* – 2009. – Vol. 5, № 3. – P. 651–660.
96. Large-Scale candidate gene analysis of spontaneous hepatitis C virus clearance / T. L Mosbrugger [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 201, № 9. – P. 1371–1380.
97. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease / F. Bortolotti [et al.] ; Italian Observatory for HCV Infection and Hepatitis C in Children // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134, № 7. – P. 1900–1907.
98. Mogul, D. Hepatitis C Viral Infection in Children / D. Mogul, K. B. Schwarz // *Clin. Liver Dis.* – 2012. – Vol. 1, № 3. – P. 77–80.
99. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents / C. L. Mack [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2012. – Vol. 54, № 6. – P. 838–855.
100. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis and necroinflammatory activity in Egyptian children with chronic hepatitis C virus infection using FibroTest and ActiTest Mortada / H. El-Shabrawia [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 22, № 8. – P. 946–951.
101. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial / Z. D. Goodman [et al.] // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 47, № 3. – P. 836–843.
102. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese pediatric and young adult patients: a survey of the Japan Society of Pediatric Hepatology / H. Tajiri [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 21, № 11. – P. 1256–1260.
103. Roberts, E. A. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection / E. A. Roberts, L. Yeung // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36, № 5, suppl. 1. – P. S106–S113.
104. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection / The European Paediatric Hepatitis C Virus Network // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 41, № 1. – P. 45 – 51.
105. Vertical transmission of hepatitis C virus: Current knowledge and perspectives / C.-Y. Yeung [et al.] // *World J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 6, № 9. – P. 643–651.

106. Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: Systematic Review and Meta-analysis / L. Benova [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 59, № 6. – P. 765 – 773.
107. What's new in hepatitis C virus infections in children? / M. Pawlowska [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 38. – P. 10783 – 10789.
108. What's new in hepatitis C virus infections in children? / M. Pawlowska [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 38. – P. 10783–10789.
109. Yeung, L. T. Current issues in the management of paediatric viral hepatitis / L. T. Yeung, E. A. Roberts // *Liver Int.* – 2010. – Vol. 30, № 1. – P. 5–18.
110. Голобородько, Н. В. Врожденный гепатит С: особенности вертикальной передачи, клинических проявлений и исходов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 / Н. В. Голобородько, Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск, 2006. – 20 с.
111. Естественное течение ГС: вирусологические, морфологические, клинико-биохимические критерии прогрессирования : отчет НИР (заключительный) Б03МС-026 / А. А. Ключарева, Н. В. Клецкий [и др.]. – Минск, 2005.
112. Ключарева, А. А. Новые возможности в лечении гепатита С у детей / А. А. Ключарева, О. Н. Романова // *Клин. инфектология и паразитология.* – 2012. – № 3/4. – С. 98–119.

Показания к ПВТ

113. Chronic hepatitis C virus infection in children / N. Mohan [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2010. – Vol. 50, № 2. – P. 123–131.
114. Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection / M. Resti [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2003. – Vol. 70, № 3. – P. 373–377.
115. Hepatocellular carcinoma in patients co-infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus / D. Dimitroulis [et al.] // *World J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 5, № 6. – P. 323–327.
116. HIV/НСV-коинфекция: закономерности эпидемического процесса в разных регионах Республики Беларусь / Н. В. Матиевская [и др.] // *Здравоохранение.* – 2010. – № 4. – С. 11–18.
117. Karnsakul, W. Managing pediatric hepatitis C: current and emerging treatment options / W. Karnsakul, M. K. Alford, K. B. Schwarz // *Ther. Clin. Risk Manag.* – 2009. – Vol. 5, № 3. – P. 651–660.
118. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents / C. L. Mack [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2012. – Vol. 54, № 6. – P. 838–855.

119. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis and necroinflammatory activity in Egyptian children with chronic hepatitis C virus infection using FibroTest and ActiTest Mortada / H. El-Shabrawia [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 22, № 8. – P. 946–951.
120. Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin by IL28B gene variation in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus / J. A. Pineda [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 51, № 7. – P. 788–795.
121. Progression of liver fibrosis in HIV/HCV genotype 1 co-infected patients is related to the T allele of the rs12979860 polymorphism of the IL28B gene / P. Lutz [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* – 2011. – Vol. 16, № 8. – P. 335–341.
122. Rau, M. Host genetic variants in the pathogenesis of hepatitis C / M. Rau, K. Baur, A. Geier // *Viruses.* – 2012. – Vol. 4, № 12. – P. 3281–3302.
123. What's new in hepatitis C virus infections in children? / M. Pawlowska [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 38. – P. 10783–10789.
124. Zimmer, V. Genetics and epigenetics in the fibrogenic evolution of chronic liver diseases / V. Zimmer, F. Lammert // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 25, № 2. – P. 269–280.
125. Голобородько, Н. В. Врожденный гепатит С: особенности вертикальной передачи, клинических проявлений и исходов : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.10 / Н. В. Голобородько, Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск, 2006. – 20 с.
126. Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза при диффузных заболеваниях печени / И. Ю. Пирогова [и др.] // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2009. – № 4. – С. 48–54.

Противовирусные препараты

127. Buti, M. Management of direct-acting antiviral agent failures / M. Buti, M. Riveiro-Barciela1, R. Esteban // *J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 63, № 6. – P. 1511–1522.
128. Buti, M. Management of direct-acting antiviral agent failures / M. Buti, M. Riveiro-Barciela1, R. Esteban // *J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 63, № 6. – P. 1511–1522.
129. Colombo, M. Interferon-free therapy for hepatitis C: The hurdles amid a golden era / M. Colombo // *Dig. Liver Dis.* – 2015. – Vol. 47, № 9. – P. 727–733.
130. Colombo, M. Interferon-free therapy for hepatitis C: The hurdles amid a golden era / M. Colombo // *Dig. Liver Dis.* – 2015. – Vol. 47, № 9. – P. 727–733.
131. Elbaz, T. New era for management of chronic hepatitis C virus using direct

- antiviral agents: A review / T. Elbaz, M. El-Kassas, G. Esmat // J. Adv. Res. – 2015. – Vol. 6, № 3. – P. 301–310.
132. Elbaz, T. New era for management of chronic hepatitis C virus using direct antiviral agents: A review / T. Elbaz, M. El-Kassas, G. Esmat // J. Adv. Res. – 2015. – Vol. 6, № 3. – P. 301–310.
133. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure / J.-M. Pawlotsky [et al.] // J. Hepatol. – 2015. – Vol. 62, suppl. 1. – P. S87–S99.
134. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure / J.-M. Pawlotsky [et al.] // J. Hepatol. – 2015. – Vol. 62, suppl. 1. – P. S87–S99.
135. Genetics and hepatitis C: it's good to be 'CC' / J. M. Parungao [et al.] // Cleve Clin. J. Med. – 2015. – Vol. 82, № 2. – P. 97–104.
136. HIV/НСV-коинфекция: закономерности эпидемического процесса в разных регионах Республики Беларусь / Н. В. Матиевская [и др.] // Здравоохранение. – 2010. – № 4. – С.11–18.
137. Holmes, J. A. Interferon-free combination therapies for the treatment of hepatitis C: current insights / J. A. Holmes, A. J. Thompson // Hepat. Med. – 2015. – Vol. 7. – P. 51–70.
138. Holmes, J. A. Interferon-free combination therapies for the treatment of hepatitis C: current insights / J. A. Holmes, A. J. Thompson // Hepat. Med. – 2015. – Vol. 7. – P. 51–70.
139. Interleukin 28B-related polymorphisms: a pathway for understanding hepatitis C virus infection? / R. F. Garcia [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19, № 42. – P. 7399–7404.
140. Kardashian, A. A. New Direct-Acting Antiviral Therapies for Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection / A. A. Kardashian, P. J. Pockros // Gastroenterol. Hepatol. – 2015. – Vol. 11, № 7. – P. 458–466.
141. Kardashian, A. A. New Direct-Acting Antiviral Therapies for Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection / A. A. Kardashian, P. J. Pockros // Gastroenterol. Hepatol. – 2015. – Vol. 11, № 7. – P. 458–466.
142. Karnsakul, W. Managing pediatric hepatitis C: current and emerging treatment options / W. Karnsakul, M. K. Alford, K. B. Schwarz // Ther. Clin. Risk Manag. – 2009. – Vol. 5, № 3. – P. 651–660.
143. Lange, C. M. Perspectives and challenges of interferon-free therapy for chronic hepatitis C / C. M. Lange, S. Zeuzem // J. Hepatol. – 2013. – Vol. 58, № 3. – P. 583–592.
144. Lange, C. M. Perspectives and challenges of interferon-free therapy for chronic hepatitis C / C. M. Lange, S. Zeuzem // J. Hepatol. – 2013. – Vol. 58, № 3. – P. 583–592.
145. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents / C. L. Mack [et al.] // J. Pediatr.

- Gastroenterol. Nutr. – 2012. – Vol. 54, № 6. – P. 838–855.
146. New concepts of sofosbuvir-based treatment regimens in patients with hepatitis C / Z. Mariño [et al.] // Gut. – 2014. – Vol. 63, № 2. – P. 207–215.
147. New concepts of sofosbuvir-based treatment regimens in patients with hepatitis C / Z. Mariño [et al.] // Gut. – 2014. – Vol. 63, № 2. – P. 207–215.
148. Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group / P. Glue [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 2000. – Vol. 68, № 5. – P. 556–567.
149. Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin by IL28B gene variation in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus / J. A. Pineda [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 51. – P. 788–795.
150. The interferon system / eds. F. Dianzani, G. B. Rossi. – New York : Raven, 1985. – 441 p.
151. Thomas, D. L. Perspective Cure of Hepatitis C Virus Infection Without Interferon Alfa: Scientific Basis and Current Clinical Evidence / D. L. Thomas // Top. Antivir. Med. – 2013/2014. – Vol. 21, № 5. – P. 152–156.
152. Thomas, D. L. Perspective Cure of Hepatitis C Virus Infection Without Interferon Alfa: Scientific Basis and Current Clinical Evidence / D. L. Thomas // Top. Antivir. Med. – 2013/2014. – Vol. 21, № 5. – P. 152–156.
153. Treatment of hepatitis C in children: a systematic review [Electronic resource] / J. Hu [et al.] // PLoS ONE. – 2010. – Vol. 5, № 7. – Mode of access: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0011542>.
154. What's new in hepatitis C virus infections in children? / M. Pawlowska [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21, № 38. – P. 10783–10789.
155. Блохина, Н. П. Особенности фармакологической динамики и кинетики пегилированного α -интерферона (40 kDa) «Пегасис»: новые возможности терапии хронического гепатита С / Н. П. Блохина, И. Г. Никитин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 6. – С. 17–24.
156. Никитин, И. Г. Лечение хронического гепатита С: вчера, сегодня, завтра / И. Г. Никитин, // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 6. – С. 11–16.
157. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С / Н. Д. Ющук [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2010. – № 6. – С. 4–60.

Лечение дети

158. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children / P. Jara [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 36, № 3. – P. 275–280.

159. Chronic hepatitis C virus infection in children / N. Mohan [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2010. – Vol. 50, № 2. – P. 123–131.
160. Comparison of Recommendations for Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children and Adolescents: A Position Paper of the Global Federation of International Societies of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (FISPGHAN) *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, Publish Ahead of Print DOI : 10.1097/MPG.0000000000002710
161. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection / P. Jara [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2008. – Vol. 27, № 2. – P. 142–148.
162. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection / P. Jara [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2008. – Vol. 27, № 2. – P. 142–148.
163. Guidance for Clinical Trials for Children and Adolescents With Chronic HCV / S. Wirth [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2011. – Vol. 52, № 2. – P. 233–237.
164. *Hepatology. A Clinical Textbook* / S. Mauss [et al.]. – Sixth ed. – Flying Pub., 2015. – 655 p.
165. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin / S. Wirth [et al.] // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 52, № 4. – P. 501–507.
166. Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety, and pharmacokinetics / R. Gonzalez-Peralta [et al.] // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42, № 5. – P. 1010–1018.
167. Karnsakul, W. Managing pediatric hepatitis C: current and emerging treatment options / W. Karnsakul, M. K. Alford, K. B. Schwarz // *Ther. Clin. Risk Manag.* – 2009. – Vol. 5, № 3. – P. 651–660.
168. Large-Scale candidate gene analysis of spontaneous hepatitis C virus clearance / T. L Mosbrugger [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 201, № 9. – P. 1371–1380.
169. Mogul, D. Hepatitis C Viral Infection in Children / D. Mogul, K. B. Schwarz // *Clin. Liver Dis.* – 2012. – Vol. 1, № 3. – P. 77–80.
170. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents / C. L. Mack [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2012. – Vol. 54, № 6. – P. 838–855.
171. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese pediatric and young adult patients: a survey of the Japan Society of Pediatric Hepatology / H. Tajiri [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 21, № 11. – P. 1256–1260.

172. Response to interferon therapy in children with chronic hepatitis C / T. Fujisawa [et al.] // *J. Pediatr.* – 1995. – Vol. 127, № 4. – P. 660–662.
173. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C / K. B. Schwarz [et al.] // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 140, № 2. – P. 450–458.
174. The European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – № 41. – P. 45–51.
175. Treatment of hepatitis C in children: a systematic review [Electronic resource] / J. Hu [et al.] // *PLoS ONE.* – 2010. – Vol. 5, № 7. – Mode of access: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0011542>.
176. Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/ G Indolfi [et al.], *JPGN* 2018. – vol. 66– P. 505–515.
177. Use of PEG-interferon alfa-2a plus ribavirine as treatment for chronic HCV hepatitis in a child cured of ALL / L. L. Nigro [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2004. – Vol. 43, № 2. – P. 185.
178. Yeung, L. T. Current issues in the management of paediatric viral hepatitis / L. T. Yeung, E. A. Roberts // *Liver Int.* – 2010. – Vol. 30, № 1. – P. 5–18.
179. Голобородько, Н. В. Врожденный гепатит С: особенности вертикальной передачи, клинических проявлений и исходов : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.10 / Н. В. Голобородько, Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск, 2006. – 20 с.
180. Оскирко, А.Н. Тиреоидная дисфункция у больных хроническим гепатитом С : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 ; 14.00.03 / А. Н. Оскирко ; Гродн. гос. мед. ун-т. – Гродно, 2005. – 21 с.

Учебное издание

Ключарёва Анна Александровна

ВРОЖДЕННЫЕ ГЕМОКОНТАКТНЫЕ ИНФЕКЦИИ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА

Часть 1. Перинатальная профилактика гепатита С

Учебно-методическое пособие

(2-е издание переработанное и дополненное)

В авторской редакции

Подписано в печать 28.05.2020. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 5,5. Уч.- изд. л. 4,19. Тираж 50 экз. Заказ 185.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.