

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

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
(для дистанционного обучения)

Минск БелМАПО
2016

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

ББК 55.144я73

К 52

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 9 от 29.12. 2015

Автор:

заведующий кафедрой инфекционных болезней и детских инфекций БелМАПО
д.м.н., профессор *А.А. Ключарева*

Рецензенты:

доцент кафедры педиатрии 1 БГМУ к.м.н. Ткаченко А.К.
кафедра детских инфекционных болезней БГМУ

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, 2016. – 118с.

ISBN 978-985-499-983-8

В учебно-методическом пособии рассмотрены вопросы этиологии, эпидемиологии, естественного течения, перинатальной профилактики и лечения гепатита В (ГВ), гепатита С (ГС) и ВИЧ-инфекции.

Пособие предназначено для дистанционного обучения врачей-инфекционистов, врачей-акушеров-гинекологов, врачей-педиатров, врачей-неонатологов, эпидемиологов и врачей других специальностей.

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

ББК 55.144я73

ISBN 978-985-499-983-8

© Ключарева А.А., 2016

© Оформление БелМАПО, 2016

Оглавление

Список сокращений	4
Введение	6
Этиология гепатита С	10
Эпидемиология гепатита С	13
Диагностика гепатита С	15
Естественное течение ГС	20
Перинатальная трансмиссия ГС, неонатальный ГС, профилактика	26
Показания к противовирусной терапии ГС	38
Противовирусные препараты для лечения ГС	46
Противовирусная терапия ГС	56
Лечение ГС у детей	72
Приложения	84
Список рекомендуемой литературы	92

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

DAA, ПППД	direct-acting antivirals, противовирусные препараты 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
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 of Physicians 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
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, в т.ч. и 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 на фоне ВИЧ-инфекции, 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 ГС на фоне ВИЧ-инфекции 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. Заболеваемость острым ГС в 2014 г. возросла на 34,4%, составив 0,99 на 100 тыс. населения (2013 г. – 0,74); ХГС – на 8,4 % (с 25,72 до 27,80 на 100 тыс. населения); показатель впервые выявленных носителей анти-ВГС снизился на 28% (с 22,27 до 16,02 на 100 тыс. населения).



Рис. Распространенность ВГС в Республике Беларусь (показатель на 100 тыс. населения) по состоянию на ноябрь 2015г.

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

В МКБ-10 вирусный гепатит С относится к классу I, рубрике B15-B19, где выделяют:

Класс I Некоторые инфекционные и паразитарные болезни

B17 Другие острые вирусные гепатиты

B 17.1 Острый гепатит С

B 17.3 Другие уточненные острые вирусные гепатиты

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

B18 Хронический вирусный гепатит

B 18.2 Хронический вирусный гепатит С

B 18.8 Другой хронический вирусный гепатит

B 18.9 Хронический вирусный гепатит неуточненный

B 19 Вирусный гепатит неуточненный

B 19.0 Неуточненный вирусный гепатит с комой

B 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 ко-инфекций (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 энцефалопатия

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) «бессимптомное» вирусоносительство
 - г) цирроз печени
 - д) 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 [19, 20]. р7 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. Вариабельность их соотношения определяет наличие ряда серотипов. Они не обладают вируснейтрализующими свойствами, особенно у лиц с хроническим течением ГС.

NS2 - Неструктурный протеин 2 (р21, 217 aa), NS2 – металлопротеаза, самовысвобождающаяся из NS2/NS3, что ведет к потере ее собственной функции и высвобождению NS3 белка (Lorenz 2006), активирующего сывороточную цистеиновую протеазу и геликазу/АТФазу (Kim 1998, Kim 1996). (Grakoui 1993b, Santolini 1995), (рис. 1.2.). NS2 участвует в ингибции продукции клеточного IFN β (Kaukinen 2013), ослабляя неспецифический Т-клеточный противовирусный ответ.

NS3. Неструктурный протеин 3 (р70; 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 a, b, c. 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 - 59,9 % и 3a - 27,7 %, 1a, 3a, 2a, 2c, 2k, 4a, 4d выявляются существенно реже.

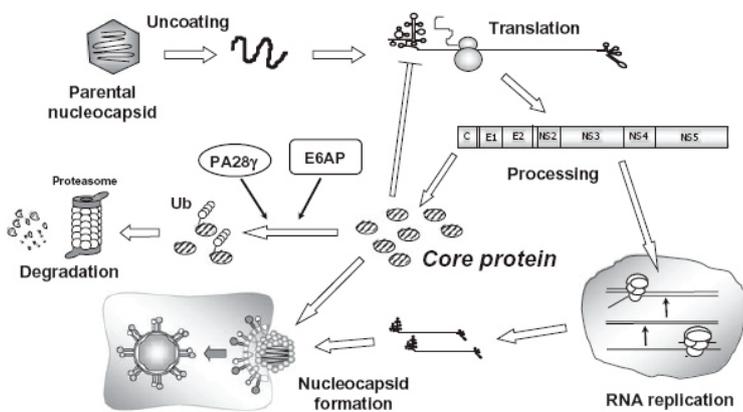


Рис.1.1 Схема морфогенеза вируса гепатита С (Suzuki T. et al., 2007).

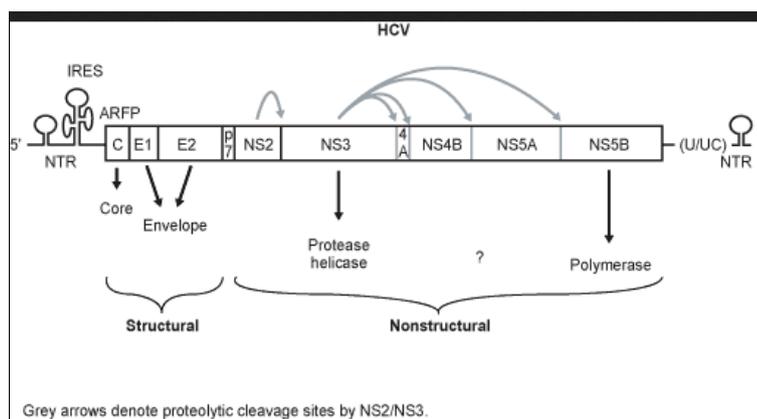


Рис. 1.2. Высвобождение неструктурных белков под воздействием NS2.

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 IL28В кодирует синтез интерферона-λ-3 и является лигандом цитокинового рецептора II класса. Показано, что полиморфизмы IL28В определяют как вероятность самопроизвольной элиминации ВГС у пациентов с I 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 CT, TT (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 (табл. 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: ИПП, частота и тип половых отношений
от матери ребенку	<ul style="list-style-type: none"> • обычно происходит во время родов, внутриутробная передача дискутируется • <i>факторы риска</i> включают в себя высокий уровень материнской РНК ВГС, коинфекцию ВИЧ • <i>факторы, не приводящие к повышению риска 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 многоциклового 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 Sequence 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 7 генотипов на территории Беларуси в основном циркулируют 1 (1b) и 3, реже – другие.

Определение полиморфизма гена ИЛ 28В не является обязательным, однако при лечении препаратами ИНФ пациентов с 1 генотипом ВГС это может быть одним из предикторов ответа на противовирусную терапию, кроме того, этот показатель может быть рассмотрен среди факторов, определяющих естественное течение ГС.

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 ГС

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, CPT1A 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, аспаратаминотрансфераза, 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 ко-инфекции (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, ко-инфекция 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 моноклеарам 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 нейропатии, 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 ГС, неонатальный ГС, 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** (табл.5.1): сопутствующие инфекции, особенно ко-инфекция ГС/ВИЧ, и, по-видимому, уровень виремии, генотип.

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

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.

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 ко-инфицированных 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 трансцинтоз 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 клинико-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 ко-инфицированных ВИЧ/ГС, 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 ко-инфицированных ВИЧ/ГС.

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

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

2. Выявление и лечение ко-инфицированных 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 проводится при постановке на учет по поводу 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 табл.5.2, рис.5.1.

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.

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			+

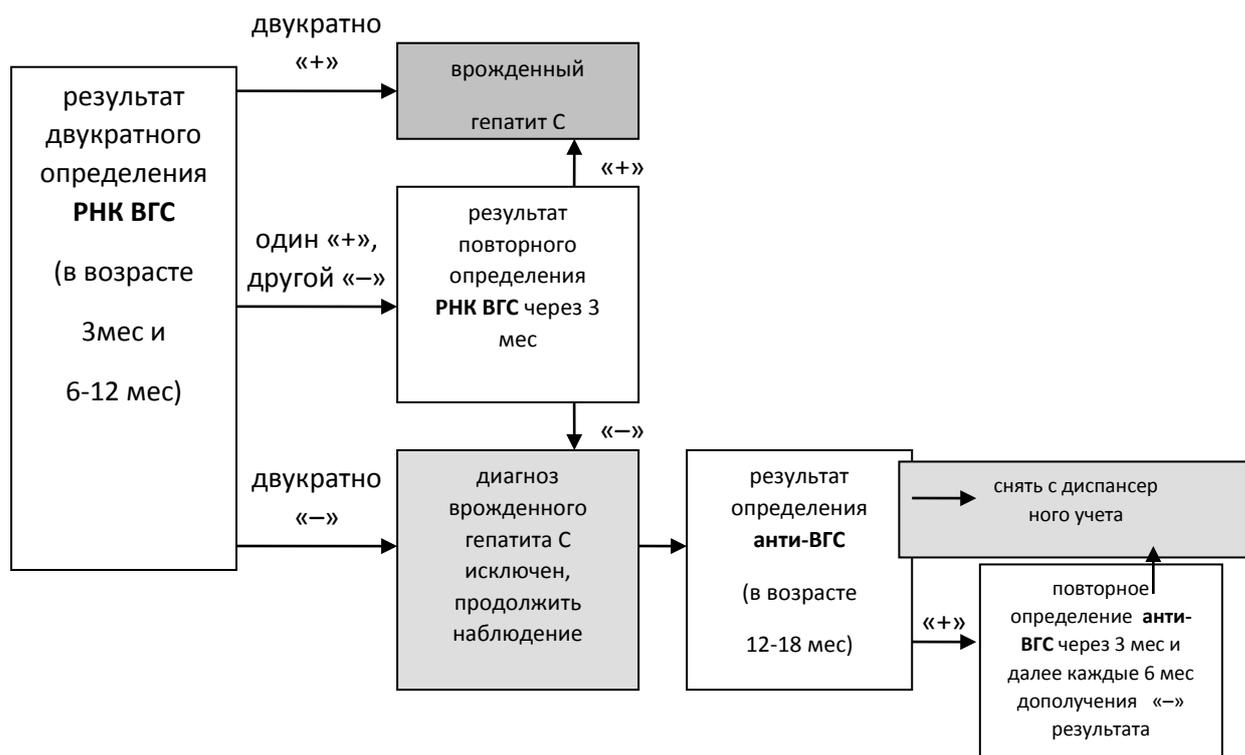


Рис. 5.1. Схема обследования и наблюдения детей, рожденных матерями с ГС обозначения: «+» – положительный результат, «-» – отрицательный результат

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 ультразвуковая доплерографии и эластометрия 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.

В процессе диспансерного наблюдения возможна постановка следующих диагнозов (рис.5.2.).

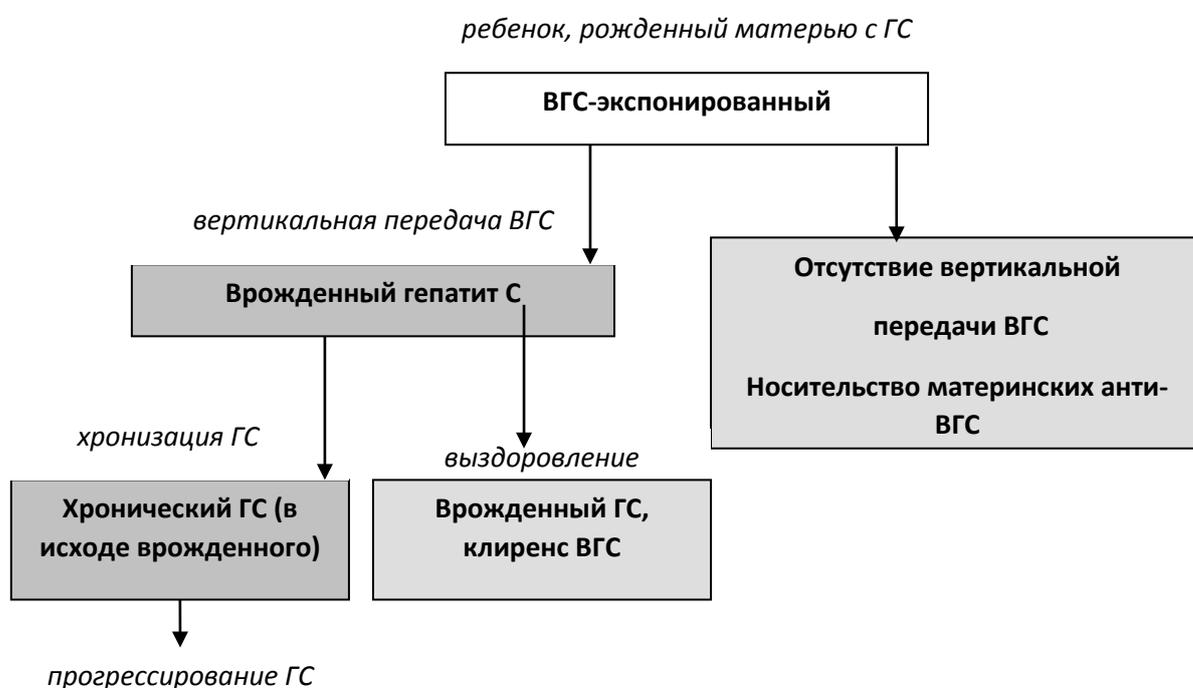


Рис. 5.2. Возможные клинические диагнозы у ребенка, рожденного матерью с ГС

«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 аминотрансфераз 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, ко-инфекцию 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, М. 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.

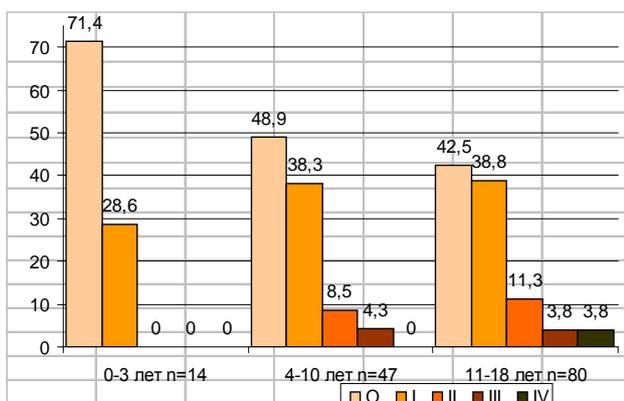


Рис.5.3. Различия в стадии фиброза при ГС у детей в зависимости от возраста. Стадии фиброза при ГС в группах детей разного возраста (каждая группа столбцов включает данные от % детей без фиброза и с фиброзом 1, 2, 3 и 4 (ЦП) соответственно).

6. Показания к противовирусной терапии ГС

В настоящее время, учитывая эффективность и безопасность современных препаратов прямого действия (direct acting antivirals (DAA) с одной стороны, и высокий риск и темп хронизации ГС с другой стороны,

лечение ГС считается показанным всем. Вместе с тем, пока не все препараты являются доступными даже в развитых странах. Кроме того, выбор препаратов, их сочетаний и продолжительности лечения варьирует у различных групп пациентов, в связи с чем выделяются схемы препаратов, предпочтительные для различных групп пациентов. Лечение не рекомендуют только пациентам с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, обусловленной не связанными с печенью сопутствующими заболеваниями.

Нет никаких сомнений в том, что ДАА будут не только брендовыми, но и дженерическими, и их цена будет доступна, поэтому сейчас следует выделять пациентов, для которых терапию не следует откладывать (с выраженным фиброзом или циррозом, ко- и микст-инфекцией, пред- и посттрансплантационных, с клинически значимыми внепеченочными проявлениями (например, криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с ВГС, нефропатия, ассоциированная с иммунным комплексом ХГС и неходжкинская В-клеточная лимфома) и у пациентов с синдромом хронической усталости, в то время как для пациентов с ГС без активности и фиброза, или начальным фиброзом (F0-F1) лечение может быть отсрочено.

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

-фенотипа ИЛ28В (по показаниям)

-резистентности к ДАА (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

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

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

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 (табл 6.3., 6.4, 6.5). Неинвазивные серологические маркеры имеют низкую информативность для пациентов с гемолизом, синдромом Жильбера, острым гепатитом, острым воспалением, подпеченочным холестазом, 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) АСАТ/ед x 100)/число тромбоцитов	(АСАТ/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 АСАТ (ЕД/мл)) / (тромбоциты (x 1000) x АЛАТ(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 (килопаскаля) 50 Нз, 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	META VIR <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 А1, ГГТП, общего билирубина и АЛАТ).

При оценке тяжести ЦП используют шкалы – полуколичественная оценка в баллах (по Child – Pugh, табл. 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 отстает в развитии (< -2 стандартное отклонение)

Полученный показатель умножается на 10 и округляется до целого числа.

Чем выше показатель, тем короче лист ожидания (табл. 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) (Раевнева 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, однако при констатации срочности лечения ХГС 1 генотипа этот тест может быть полезен, как вспомогательный предиктор ответа на лечение ИФН+рибавирин.

Определение резистентности к ДАА перед проведением лечения, как правило, не проводится за исключением определения фенотипа Q80K/R при лечении симепревиrom ХГС 1a генотипа.

7. Противовирусные препараты для лечения ГС

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 ИФН и противовирусными препаратами прямого действия (ПППД, Direct Antivirals Agents, ДАА).

Комбинация ИФН + 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, за исключением некоторых групп пациентов, в первую очередь детей, у которых пока не доказана безопасность ДАА.

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. Изучается также и тау ИФН. Внутри класса ИФН альфа выделяется по крайней мере 14 различных подклассов, различающихся по аминокислотному составу, наиболее важный среди них – ИФН альфа 2 (а, в, с). ИФН альфа продуцируется В лимфоцитами, клетками макрофагально-фагоцитарной системы. Для ИФН альфа и бета более выражен противовирусный эффект, в то время как для ИФН гамма – иммуномодулирующий. Противовирусное действие ИФН обусловлено индукцией и активацией некоторых внутриклеточных противовирусных ферментов, что приводит в конечном итоге к деградации вирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты. Кроме того, под воздействием альфа и бета ИФН синтезируется белок Мх, который блокирует репликацию вируса. Иммунорегулирующий эффект опосредован ИФН-регуляторными белками и увеличением экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости 1 класса, что усиливает презентацию чужеродного антигена и его распознавание иммунокомпетентными клетками. ИФН обладают антипролиферативной активностью, ингибируя развитие печеночного фиброза через TGF-бета 1 и другими механизмами. ИФН альфа и бета начинают вырабатываться клетками-

продуцентами немедленно после встречи с вирусом, пик активности достигается в течение 5 – 8 часов, а элиминация из организма наступает спустя 24 часа. ИНФ бета больше действует локально, в то время как ИНФ альфа – дистанционно, свободно циркулируя в крови и проникая в окружающие ткани, за исключением ЦНС и плаценты. В клинической практике используются в основном пегилированные модификации ИФН-альфа.

ПегИФН-альфа-2в (ПегИнтрон) представляет собой молекулу интерферона-альфа-2в, соединенную с молекулой ПЭГ молекулярной массой 12 kD, а **ПегИФН-альфа-2а (Пегасис)** – молекулу ИФН-альфа-2а, соединенную с молекулой ПЭГ молекулярной массой 40 kDa. Кроме того, соединения отличаются еще и характером связи ПЭГ с нативной молекулой: в ПегИФН-альфа-2в ПЭГ присоединен к нативной молекуле посредством карбоксильной связи в положении гистидина, в ПегИФН-альфа-2а – посредством амидной в положении лейцина. **Альгерон (цепэгинтерферон альфа-2в)** - лекарственное средство пегилированного интерферона альфа российского производства (компании BIOCAD).

В 2011 г. лечение ГС пополнилось первым классом противовирусных лекарственных средств – ингибиторами протеазы (NS3/4A), вслед за чем были созданы еще несколько групп ДАА. Все ДАА отличает избирательность действия (как, правило, не все генотипы), необходимость комбинаций (2 группы ДАА, ДАА+рибавирин, ДАА+рибавирин+ПегИФН), возможность лекарственных взаимодействий, в различной степени выраженная у различных групп и различных лекарственных средств, а также вероятность формирования резистентности. Вместе с тем ДАА отличает высокая эффективность (до 90% 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):

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 CYP3A4, 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. ко-инфицированных (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.

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 также низкий барьер резистентности. Некоторые из них (Paritaprevir) бустрируются 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 (раньше МК-5172) имеет активность в отношении 1a, 1b, 2a, 2b и 3a генотипов.

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

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»

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. НИИ 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.

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
Telaprevir, TPV (Incivo, Инсивек)
Vocseprevir, VOC (Victrelis)
2 класс, 1 поколение
Simeprevir, SMV (Sovriad, Совриад)
Paritaprevir/ritonavir-boosted PTV/r
Asunaprevir
Vaniprevir
Vedroprevir
Sovaprevir
2 класс, 2 поколение
Grazoprevir, GSV
АСН-2684
<u>Ингибиторы РНК ВГС-зависимой РНК полимеразы NS5B</u>
Нуклеозидные аналоги (НИ)
Sofosbuvir, SOF, (Sovaldi, Совалди)
МК-3682
АСН-3422

AL-335
Ненуклеозидные аналоги (ННИ)
Dasabuvir, DSV
Beclabuvir
GS-9669
<u>NS5A ингибиторы</u>
NS5A ингибиторы, 1 поколение
Daclatasvir, DCV, (Daklinza, Даклинза)
Ledipasvir, LDV
Ombitasvir, OBV
NS5A ингибиторы 2 поколение
Elbasvir, EBV
GS-5816
<u>Ribavirin, RBV, Рибавирин</u>

Созданы комбинированные лекарственные средства: Harvoni/Харвони (Ledipasvir, LDV 90 мг + Sofosbuvir, SOF 400 мг); Вике́йра Па́к (Viekira Pak): омбитасвир (OBV), паритапревир/ритонавир (PTV/r), дасабувир (DSV); и grazoprevir/elbasvir (GSV/EBV). 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 таблетки 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 редукации 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 редукации дозы)
Серегинтерферон альфа-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 1b and 4 генотип	Капсулы содержащие 150 мг simeprevir	1 капсула 1 раз в день (утром)
Daclatasvir 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)
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 мультигенотипичен 1, 4, and 6 генотипы	Табл, содержащие grazoprevir/elbasvir 100мг/50мг	1 таблетка 1 раз в день (утром)
Viekira Pak, (Viekirax / Exviera)	Табл, содержащие 100мг/50мг ombitasvir (OBV), Paritaprevir/ombitasvir/Ritonavir (PTV/r), (Viekirax) 12,5 мг/75 мг/50 мг и Dasabuvir (DSV, Exviera) 250 мг	две таблетки омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир один раз в день и одна таблетка дасабувир два раза в день

С 2015г. на рынок выходят дженерики DAA, выпускаемых в Индии, Бангладеш, Непале (Sofosbuvir, Daclatasvir, Ledipasvir, Sofosbuvir/ledipasvir), что значительно снижает цену препаратов и повышает их доступность.

Рис.7.1. Сравнительная характеристика DAA



Использование ПВТ основано на данных о категории рисков для плода по Food and Drug Administration (FDA) при применении лекарств беременными женщинами.

FDA разработало шкалу возможных рисков для плода из-за применения лекарств беременными женщинами, включающую 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 ДАА, не разрешен к использованию у беременных. Значительный тератогенный и эмбриоцидный эффект рибавирина был продемонстрирован у 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.

Исследования по безопасности ДАА для беременных и плода пока не проведены.

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

8. Противовирусная терапия ГС

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, есть некоторые отличия в рекомендациях *AASLD, IDSA, и EASL и др. обществ*. В целом, следует резюмировать, что лечение ГС переходит на безинтерфероновые схемы с пероральными лекарственными средствами. Вместе с тем по рекомендациям ВОЗ 2014г. каждая страна выбирает схемы лечения ГС, как старые, с использованием ИФН, так и новые, основанные на комбинации ДАА, в зависимости от экономических возможностей региона, хода регистрации различных лекарственных средств, включая дженерики, а также новых ДАА, не включенных на момент выхода руководства ВОЗ, но в последствии утвержденных FDA и EMA. Рекомендуемые схемы вошли в клиническую практику после клинических мультицентровых испытаний, с оценкой эффективности, безопасности и уровня доказательности (высокий, средний, низкий), степени А, В, С и рекомендательности (сильная, слабая), степени 1, 2.

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 ДАА, а также в зависимости от сформировавшегося фиброза и его декомпенсации. 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 ДАА имеет небольшие ограничения (табл.7.6).

Рекомендуемые EASL, 2015 схемы лечения для пациентов с ВГС-инфекцией генотипом 1 и 3 (наиболее часто выявляемые генотипы у пациентов в Республике Беларусь), представлены в таблицах 7.3 и 7.4. Кроме того, представлены сводные рекомендации EASL, 2015 по лечению пациентов с ХГС для всех генотипов (табл. 8.1, 8.2), повторном лечении пациентов без ответа на предыдущей схеме с DAA (табл. 8.5).

Рекомендации EASL, 2015 по лечению более редких групп пациентов представлены на сайтах: <http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278%2815%2900208-1/fulltext>, https://www.google.by/?gfe_rd=cr&ei=svx_Vp8RoaHzB5GPP8AL&gws_rd=ssl#q=EASL+%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8+%D0%BF%D0%BE+%D0%BB%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8E+%D0%93%D0%A1

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.025>

Таблица 8.1. Рекомендации по лечению пациентов с моноинфекцией ХГС и пациентов с коинфекцией ХГС/ВИЧ с ХГС без ЦП, включая пациентов, ранее не подвергавшихся лечению, и пациентов, не ответивших на лечение на основе PegIFN- α и рибавирина (EASL, 2015)

Пациенты	PegIFN- α + RBV + sofosbuvir	PegIFN- α + RBV + simeprevir	Sofosbuvir +RBV	Sofosbuvir + ledipasvir	Ritonavir- boosted Paritaprevir+, ombitasvir +dasabuvir	Ritonavir- boosted Paritaprevir+ ombitasvir	Sofosbuvir + simeprevir	Sofosbuvir + daclatasvir
Генотип 1a	12 нед	12 нед (наивные или с обострением) или 24 нед (частичные или неответчики)	Нет	8-12 нед, без RBV	12 нед с RBV	Нет	12 нед без RBV	12 нед без RBV
Генотип 1b		12 нед, без RBV						
Генотип 2	12 нед	Нет	12 нед	Нет	Нет	Нет	Нет	12 нед без RBV

Генотип 3	12 нед	Нет	24 нед	Нет	Нет	Нет	Нет	12 нед без RBV
Генотип 4	12 нед	12 нед (наивные или с обострением) или 24 нед (частичные или неответчики)	Нет	12 нед без RBV	Нет	12 нед с RBV	12 нед без RBV	12 нед без RBV
Генотип 5 или 6	12 нед	Нет	Нет	12 нед без RBV	Нет	Нет	Нет	12 нед без RBV

Таблица 8.2. Рекомендации по лечению пациентов с моноинфекцией ХГС и пациентов с коинфекцией ХГС/ВИЧ с ХГС и компенсированным ЦП (класс А по шкале Чайлд-Пью), включая пациентов, ранее не подвергавшихся лечению, и пациентов, не ответивших на лечение на основе PegIFN- α и рибавирина (EASL, 2015)

Пациенты	PegIFN- α + RBV + sofosbuvir	PegIFN- α + RBV + simeprevir	Sofosbuvir +RBV	Sofosbuvir + ledipasvir	Ritonavir-boosted Paritaprevir+ ombitasvir +dasabuvir	Ritonavir-boosted Paritaprevir+ ombitasvir	Sofosbuvir + simeprevir	Sofosbuvir + daclatasvir
Генотип 1a Генотип 1b	12 нед	12 нед (наивные или с обострением) или 24 нед (частичные или неответчики)	Нет	12 нед с RBV, или 24 нед без RBV, или 24 нед с RBV при отрицательных предикторах ответа	24 нед с RBV	Нет	12 нед с RBV, или 24 нед Genotype cout RBV 12 нед с RBV или	12 нед без RBV или 24 нед без RBV
Генотип 2	12 нед	Нет	16-20 нед	Нет	Нет	Нет	Нет	12 нед без RBV

Генотип 3	12 нед	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	24 нед с RBV
Генотип 4	12 нед	12 нед (наивные или с обострением) или 24 нед (частичные или неответчики)	Нет	12 нед с RBV или 24 нед без RBV, или 24 нед с RBV при отрицательных ответах	Нет	24 нед с RBV	12 нед с RBV или 24 нед без RBV	12 нед с RBV или 24 нед без RBV
Генотип 5 или 6	12 нед	Нет	Нет	12 нед с RBV или 24 нед без RBV, или 24 нед с RBV при отрицательных ответах		Нет	Нет	12 нед с RBV или 24 нед без RBV

Лечение пациентов с 1-м генотипом ХГС (табл. 8.3.)

EASL 2015 г., рекомендует для пациентов с 1-м генотипом ХГС, 6 вариантов лечения, включая 2 схемы с ИФН и 4 схемы без ИФН. Комбинация софосбувира и рибавирина не должна применяться у пациентов, инфицированных 1-м генотипом ХГС. Если ни один из предложенных вариантов недоступен, двойная терапия ПегИФН- α и рибавирином 12 месяцев, или тройная терапия ПегИФН- α , рибавирин и телапревир или боцепревир приемлемы до появления новых доступных ДАА.

Таблица 8.3. Рекомендации по лечению пациентов с ХГС, 1 генотипом (EASL, 2015)

Вариант	Схема	Дополнения
1	Sofosbuvir 400 мг/дн + PegIFN- α + RBV [†] 12 нед	<ul style="list-style-type: none"> • Очень низкий риск формирования резистентности на фоне неэффективного лечения <ul style="list-style-type: none"> • Неизвестна продолжительность лечения у трудных для лечения пациентов (например, неответчики на предыдущие курсы лечения с ЦП)
2	Наивные пациенты ли после обострения на фоне лечения Simeprevir 150 мг/дн + PegIFN- α + RBV [†] 12 нед Без ответа или с частичным ответом на предыдущей схеме Simeprevir 150 мг/дн + PegIFN- α + RBV [†] 24 нед	<ul style="list-style-type: none"> • Simeprevir не рекомендуется для генотип 1a при Q80K мутации • Прекратить лечение при РНК ВГС \geq 25 МЕ/мл на 4 нед, 12 нед, или 24 нед
3	Без ЦП Ledipasvir/sofosbuvir 90 мг/400 мг 8-12 нед Компенсированный ЦП : Ledipasvir/sofosbuvir 90 мг/400 мг с RBV [†] 12 нед или без RBV 24 нед при отрицательных предикторах ответа	<ul style="list-style-type: none"> • 8-нед курс лечения может быть использован с осторожностью у наивных пациентов без ЦП с исходной ВН РНК ВГС < 6 млн МЕ/мл <ul style="list-style-type: none"> • Лечение RBV может быть пролонгировано до 24 нед у получающих лечение повторно с компенсированным ЦП при отрицательных предикторах ответа
4	Без ЦП Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir 150 мг/25 мг/100 мг/дн + dasabuvir 250 мг с RBV [†] (генотип 1a) и без RBV (генотип 1b) 12 нед Компенсированный ЦП : Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir 150 мг/25 мг/100 мг/дн + dasabuvir 250 мг с RBV [†] 24 нед (генотип 1a) или 12 нед (генотип 1b)	<ul style="list-style-type: none"> •

5	Без ЦП Sofosbuvir 400 мг/дн + simeprevir 150 мг/дн 12 нед Компенсированный ЦП : Sofosbuvir 400 мг/дн + simeprevir 150 мг/дн с RBV [†] 12 нед или без RBV фили 24 нед	<ul style="list-style-type: none"> • RBV назначается в стандартных дозах в зависимости от массы тела • Simeprevir не рекомендуется для генотип 1a при Q80K мутации
6	Без ЦП Sofosbuvir 400 мг/дн + daclatasvir* 60 мг/дн 12 нед Компенсированный ЦП : Sofosbuvir 400 мг/дн + daclatasvir [‡] 60 мг/дн с RBV [†] или 12 нед или без RBV 24 нед	<ul style="list-style-type: none"> • RBV назначается в стандартных дозах в зависимости от массы тела •

*Включая наивных пациентов и неотвеччиков на схему PegIFN- α /RBV.

[†]RBV дозируется в зависимости от массы тела; 400 мг утром и 600 мг вечером (1000 мг/дн) при весе < 75 кг или 600 мг утром и 600 мг вечером (1200 мг/дн) при весе \geq 75 кг

[‡]Daclatasvir может быть использован в дозе 30 мг/дн при необходимости снижения дозы.

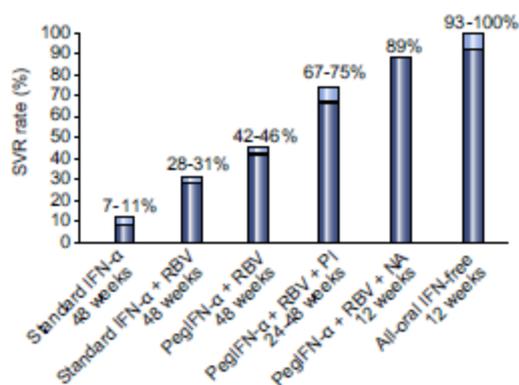


Рис. 8.1. Эффективность лечения ХГС, 1 генотипа, с различными схемами ПВТ.

ИП – ингибиторы протеазы NS3-4A1 класс, 1 поколения теллапревир, боцепревир. NA – нуклеозидный ингибитор РНК полимеразы NS5B софусбувир

Лечение пациентов с 3-м генотипом ХГС (табл. 8.4).

EASL 2015 г., рекомендует для пациентов с 3-м генотипом ХГС три варианта лечения. Однако, двойная терапия софосбувир + рибавирин недостаточно эффективна, особенно у пациентов с ЦП, не ответивших ранее на лечение ИФН и рибавирином (60% УВО при курсе лечения 24 нед), тройная терапия ПегИФН- α , рибавирин и софосбувир более эффективна, но обладает большим количеством побочных эффектов. Безинтерфероновая схема софосбувир и даклатасвир +/- рибавирин продолжает анализироваться. По

полученным данным эффективность такой схемы для наивных пациентов с ХГС, 3 генотипом с/без ЦП составляет 58-97%. В целом пациенты с ВГС ЦП 3 генотипом являются одной из самых сложных групп для лечения ДАА среди пациентов с ВГС-инфекцией.

Комбинация ледипасвир + софосбувир не рекомендуется для лечения пациентов с ХГС 3 генотипом, однако комбинация sofosbuvir + ledipasvir ± RBV для 3-го генотипа продолжает исследоваться, ELECTRON-2 исследование констатирует УВО при 12 нед курсе лечения для наивных пациентов с ХГС, 3 генотипом с/без ЦП - 64–100%, а при повторном лечении с/без ЦП - 73–89%.

В случаях, когда ни один из приведенных вариантов недоступен, приемлемо назначение PegIFN-α и рибавирина, курс лечения 6 мес.

Таблица 8.4. Рекомендации по лечению пациентов с ХГС, 3 генотипом (EASL, 2015)

Вариант	Схема	Дополнения
1	Sofosbuvir 400 мг/дн + PegIFN-α + RBV 12 нед	Возможный вариант для пациентов, не ответивших на схему sofosbuvir + RBV
2	Sofosbuvir 400 мг/дн + RBV* 24 нед	Низкая эффективность для пациентов с ЦП
3	Наивные пациенты: Sofosbuvir 400 мг/дн + daclatasvir 60 мг/дн 12 нед Без ответа на предыдущей схеме: Sofosbuvir 400 мг/дн + daclatasvir 60 мг/дн + RBV* 24 нед	Недостаточно данных Недостаточно данных об эффективности схемы

*†RBV дозируется в зависимости от массы тела; 400 мг утром и 600 мг вечером, всего 1000 мг/дн при весе <75 кг или 600 мг утром и 600 мг вечером, всего 1200 мг/дн при весе ≥ 75 кг

Таблица 8.5. Рекомендации EASL о повторном лечении пациентов без ответа на предыдущей схеме с DAAs*

Предыдущая схема	Повторная схема
Sofosbuvir без или с RBV, или с PegIFN-α/RBV	Генотип 1 или 4: Sofosbuvir + simeprevir Все генотипы: Sofosbuvir + daclatasvir Генотип 1, 4, 5, или 6: Ledipasvir/sofosbuvir Генотип 1: Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir Генотип 4: Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir

Simeprevir, telaprevir или boceprevir как единственный DAA	Sofosbuvir + daclatasvir
Simeprevir + PegIFN- α /RBV	Генотип 1 или 4: Ledipasvir/sofosbuvir или sofosbuvir + daclatasvir
Daclatasvir + PegIFN- α /RBV	Генотип 1 или 4: Sofosbuvir + simeprevir Генотип 2, 3, 5, или 6: Sofosbuvir + daclatasvir Генотип 5 или 6: Ledipasvir/sofosbuvir
Sofosbuvir + simeprevir	Генотип 1 или 4: Ledipasvir/sofosbuvir или sofosbuvir + daclatasvir
Sofosbuvir + daclatasvir или ledipasvir/sofosbuvir	Генотип 1 или 4: Sofosbuvir + simeprevir Генотип 2, 3, 5, или 6: Sofosbuvir + daclatasvir Генотип 5 или 6: Ledipasvir/sofosbuvir
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir	Генотип 1: Ledipasvir/sofosbuvir или sofosbuvir + simeprevir или sofosbuvir + daclatasvir
Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir	Генотип 4: Ledipasvir/sofosbuvir или sofosbuvir + simeprevir или sofosbuvir + daclatasvir

* RBV дозируется во всех схемах в зависимости от массы тела

Продолжительность повторных схем составляет 12 нед для пациентов без ЦП и 24 нед для пациентов с фиброзом 3 по Metavir или ЦП.

Таблица 8.6. Предикторы плохого ответа на DAAs

Вирусологические факторы	Факторы хозяина	
	Фиксированные	Потенциально изменяемые
<ul style="list-style-type: none"> Генотип 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 ИЛ28В генотип (не-СС) 	<ul style="list-style-type: none"> Высокий индекс массы тела Приверженность

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 тройную комбинацию PegIFN- α , рибавирина и софосбувира курсом 12 недель, РНК ВГС следует контролировать в начале лечения, на 4-й неделе и 12-й неделе (конец лечения) и через 12 и 24 недели после окончания терапии

- У пациентов, получавших тройную комбинацию PegIFN- α , рибавирина и симепревира (12 недель плюс 12 или 36 недель PegIFN- α и рибавирина по отдельности), РНК ВГС следует контролировать в начале лечения, на 4-й неделе, 12-й неделе, 24-й неделе (конец лечения у ранее не получавших лечения и пациентов с предыдущим рецидивом), на 48-й неделе (конец лечения при частичном и нулевом ответе в анамнезе) и через 12 или 24 недели после окончания терапии

- У пациентов, получавших безинтерфероновую схему, РНК ВГС следует контролировать в начале лечения, на 2-й неделе (оценка приверженности), 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 недель после окончания терапии

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

Лечение тройной комбинацией пегинтерферона, рибавирина и симепревира должно быть прекращено, если уровень РНК ВГС > 25 МЕ/мл на 4-й, 12-й неделе или 24 неделе лечения. Следует рассматривать возможность перехода на схему лечения с применением ингибитора протеазы и интерферона, или безинтерфероновую схему без ингибитора протеазы. Для других схем лечения правила отмены из-за неэффективности окончательно не определены.

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

- Для пациентов со схемами с ИП – УВО: РНК ВГС < 25 МЕ/мл через 24 нед после завершения лечения

- Для пациентов со схемами, включающими новые ДАА, суррогатный маркер УВО: 12 нед после завершения лечения

- Для пациентов без ЦП с УВО 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 УВО должны мониторироваться каждые 6 месяцев (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

Лечение особых групп пациентов

Коинфекция ВИЧ/ГС (табл. 8.7)

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.

Таблица 7.7 Рекомендации по использованию ДАА у ко-инфицированных ВИЧ/ГС

<ul style="list-style-type: none"> • ВГС/ВИЧ коинфекция
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ledipasvir 90 мг/Sofosbuvir 400 мг в день</i> • Избегать сочетаний с tenofovir/ritonavir, cobicistat, elvitegravir, tipranavir
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Paritaprevir 150 мг/Ritonavir 100 мг/Ombitasvir 25 мг в день + Dasabuvir 250 мг 2 р в день</i> • Использовать с raltegravir, enfuvirtide, tenofovir, emtricitabine, lamivudine, atazanavir • Избегать сочетаний с efavirenz, rilpivirine, darunavir, ritonavir-boosted lopinavir • Может проводиться на АРТ
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Simeprevir</i> • Избегать сочетаний с efavirenz, etravirine, nevirapine, cobicistat, ингибиторами протеазы ВИЧ
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ribavirin</i> • Избегать сочетаний с didanosine, stavudine, zidovudine

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. Требуется дополнительные данные относительно даклатасвира.

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, получавших ПегИФН- α и рибавирин, следует оценивать побочные эффекты при каждом визите, гематологические побочные эффекты должны быть оценены на 2-й и 4-й неделе терапии и в 4-8-недельном интервале после этого

- 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 паритапревиrom), тошнота, сыпи, бессонница, астения. Диарея регистрируется у 15% пациентов, как побочный эффект ритонавира. Серьезные побочные эффекты выявляются до 2%.

- У пациентов с незначительно выраженным, умеренным или тяжелым поражением почек корректировка дозы симепревира, софосбувира и ледипасвира или даклатасвира не требуется. Схемы коррекций продолжают изучаться

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

- Поскольку у пациентов с тяжелым поражением печени наблюдалось увеличение воздействия комбинации усиленного ритонавиром паритапревира, омбитасвира и дасабувира, безопасность применения данной комбинации у указанной группы требует дальнейшего изучения

Лечение острого гепатита С

Таблица 8.8 Лечение ОГС

AASLD	EASL
<ul style="list-style-type: none"> • Рекомендуется терапия такая же, как при ХГС. PegIFN-α \pm RBV может быть использован при ОГС (16 нед для генотипа 2 или 3 и 24 нед для генотипа 1) • Если лечение предпринимается в острый период, оно может быть отсрочено до 12-16 нед (возможен клиренс ВГС) 	<ul style="list-style-type: none"> • PegIFN-α монотерапия 12 нед • PegIFN-α-2a в дозе 180 мкг/нед, PegIFN-α-2b в дозе 1,5 мкг/кг/нед • Для ВИЧ-позитивных пациентов с острой суперинфекцией ВГС – схема - PegIFN-α + RBV • Невзирая на отсутствие данных об использовании ДАА при ОГС, можно предположить эффективность при ОГС тех же схем, что используются для лечения ХГС • Данных о целесообразности противовирусной постконтактной профилактике нет

Лекарственные взаимодействия

- При применении ДАА для лечения ХГС возможны многочисленные и сложные лекарственные взаимодействия, особенно когда ДАА 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 ритонавиром ИП (АРВ-препарат) и ДАА, на период лечения 1 из ИП должен применяться без ритонавира

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

Лекарственная устойчивость

К факторам, ассоциированным с неудачей 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 ДАА (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 ДАА лечения. Клиническое значение имеет фитнес (способность репликации) RAV, степень резистентности к ДАА, 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 ДАА. 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 клинической значение будет оценено в последующем.

9. Лечение ГС у детей

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

Важная проблема у детей, как и у взрослых, – 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 (табл.9.1.).

Таблица 9.1. Аргументы за лечение и против него

За	Против
Предупредить прогрессирование заболевания	Асимптомное заболевание
Избежать печеночные и нейркогнитивные последствия	Медленный темп прогрессирования
Исключить социальную стигму	Низкий ответ при ВГС 1-го генотипа
Дети – оптимальные кандидаты для лечения: <ul style="list-style-type: none"> у них менее выражены гистологические изменения; 	Дорогая терапия

<ul style="list-style-type: none"> • они лучше переносят ПВТ; • приверженность лечению обеспечивают родители; • у них более редка сопутствующая патология 	
–	Токсичность ПВТ

Ранние исследования показали сопоставимую переносимость и эффективность стандартного ИФН- α и комбинации ИФН- α с рибавирином у детей (в отличие от взрослых, комбинированное лечение у которых оказалось более эффективным).

ПегИФН- α -2b (ПегИнtron) был первым ПегИФН в мире, зарегистрированным FDA в 2008 г. для терапии ГС у детей старше 3 лет и подростков в составе комбинированной терапии с рибавирином (Ребетол). В 2009 г. было получено разрешение Европейского медицинского агентства (EMA) на применение ПегИнтрона у детей и подростков в странах Евросоюза, а летом 2011 г. ПегИнtron стал первым ПегИФН, разрешенным в педиатрической практике в России.

22 августа 2011 г. FDA одобрило ПегИФН- α -2a (Пегасис) и рибавирин (Копегус) для ранее не получавших лечения детей и подростков с 5 по 17 лет с ХГС.

Таким образом, оба лекарственных средства ПегИФН в сочетании с рибавирином одобрены для лечения детей с ГС (табл.9.2).

Табл. 9.2. Противовирусные лекарственные средства, разрешенные к использованию у детей.

Ribavirin (все генотипы), Копегус, Ребетол, Рибавирин	таблетки или капсулы по 200 мг	дети 12-15 мг/кг/сут в 2-3 приема
PegIFN- α 2b (все генотипы) PegIntron	Раствор для инъекций, содержащий 50 мкг PegIFN- α 2b в 0,5 мл или	дети 60 мкг/м ² – 1 раз/нед подкожно (или менее при

ПегИНТРОН	лиофилизат для приготовления раствора	необходимости редукции дозы)
PegIFN- α 2a (все генотипы) Pegasys Пегасис	Раствор для инъекций 180, 135 или 90 мкг PegIFN- α 2a	дети 180 мкг/1,73 м ² – 1 раз/нед подкожно (или менее при необходимости редукции дозы)

Результаты исследований по ПВТ у детей постоянно накапливаются и анализируются. Решение об использовании ПегИФН- α в сочетании с рибавирином у детей основывалось на опыте работы с этими лекарственными средствами в педиатрической практике в основном в рамках клинических испытаний. Gonzalez-Peralta R.P. et al. в 2005 г. исследовали фармакокинетику ПегИФН- α -2b и рибавирина и установили, что максимальные пиковые концентрации ПегИФН- α -2b и рибавирина и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» были аналогичными у детей и взрослых с ХГС.

В специализированных детских гепатологических центрах было проведено несколько нерандомизированных исследований по лечению ПегИФН и рибавирином. Самое крупное исследование включало 107 детей, получавших ПегИФН- α -2b (60 мкг/м² один раз в неделю) и рибавирин (15 мг/кг в сутки) 48 недель (пациенты с генотипами 1 и 4) и 24 недели (с генотипом 2 и 3). Отметим, что УВО был констатирован у 65% всех детей и 53% детей с генотипом 1. В табл. 9.3 представлены результаты некоторых исследований.

Таблица 9.3. 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%

Исследование Schwarz K.B. et al. являлось единственным рандомизированным плацебо контролируемым исследованием, в котором оценивались эффективность и безопасность ПегИФН- α -2a в варианте моно- и комбинированной с рибавирином терапии. В исследование были включены 114 ранее не получавших лечения детей и подростков с 5 по 17 лет (55% было младше 12 лет), которые были рандомизированы на получавших комбинированную терапию ПегИФН- α -2a + рибавирин и монотерапию ПегИФН- α -2a + плацебо. Дети, участвующие в исследовании, получали ПегИФН- α -2a в дозе 180 мкг/1,73м² поверхности тела один раз в неделю и рибавирин в дозе 15 мг/кг/сут в два приема. Участники исследования получали лекарственные средства в течение 24 недель, после чего им проводился тест определения РНК ВГС (<50 МЕ/мл). УВО у пациентов, получавших ПегИФН- α -2a + рибавирин, составил 53% по сравнению с 20% в группе, получавшей ПегИФН- α -монотерапию. Пациенты с более трудным для лечения генотипом 1, получающие ПегИФН- α -2a + рибавирин, продемонстрировали УВО в 47%, а в варианте монотерапии ПегИФН – 17%. Таким образом, авторы доказали преимущество комбинированной ПВТ по сравнению с монотерапией.

В этом исследовании были установлены предикторы УВО: женский пол, невертикальная трансмиссия ВГС, генотип не 1-й, низкая вирусная нагрузка ВГС, умеренная или высокая морфологическая активность, отсутствие стеатоза при морфологическом исследовании. Данные предикторы в значительной степени совпадают с таковыми у взрослых. Однако выявлено и существенное отличие: ранний вирусологический ответ на 12-й неделе лечения не коррелировал с УВО. У 3 из 41 ребенка с генотипом 1 был достигнут УВО, невзирая на отсутствие раннего вирусологического ответа. Schwarz K.B. et al. подчеркивают необходимость поиска других более надежных предикторов эффективности ПВТ у детей. Предиктором хорошего ответа при ХГС 1в генотипе является генотип IL28B, как и у взрослых. Следует отметить

тенденцию: с увеличением кумулятивного числа детей с ХГС, получающих ПегИФН + рибавирин, частота УВО растет (рис. 9.1). В целом эффективность лечения сопоставима с таковой у взрослых (табл. 9.5).

Схемы лечения детей с ГС *ПегИФН-альфа + рибавирин*:

ПегИФН- α -2b + рибавирин для ребенка с ГС, достигшим возраста 3 лет и более:

ПегИФН- α -2a + рибавирин для ребенка с ГС, достигшим возраста 5 лет и более:

При 1 и 4 генотипе:

Курс лечения - 12 месяцев (48 недель),

пегилированный интерферона- α -2b (детям с 3-х лет) 60 мкг/м² 1 раз/нед. + рибавирин 12-15 мг/кг/сут в 2-3 приема

или пегилированный интерферона- α -2a (детям с 5-и лет), доза рассчитывается по формуле: (площадь поверхности тела в м² x 180 мкг)/1,73м² 1 раз/нед.+ рибавирин 12-15 мг/кг/сут в 2-3 приема

При 2 и 3 генотипе:

Курс лечения - 6 месяцев (24 недели),

пегилированный интерферона- α -2b (детям с 3-х лет) 60 мкг/м² 1 раз/нед. **или** пегилированный интерферона- α -2a (детям с 5-и лет), доза рассчитывается по формуле: (площадь поверхности тела в м² x 180 мкг)/1,73м² 1 раз/нед. + рибавирин 12-15 мг/кг/сут в 2-3 приема

Оценка эффективности лечения проводится через 3 месяца (табл 9.4). При отсутствии эффекта – отмена ПВТ, с продолжением наблюдения за пациентом, при раннем вирусологическом ответе (РВО) или пролонгированном вирусологическом ответе – лечение продолжается.

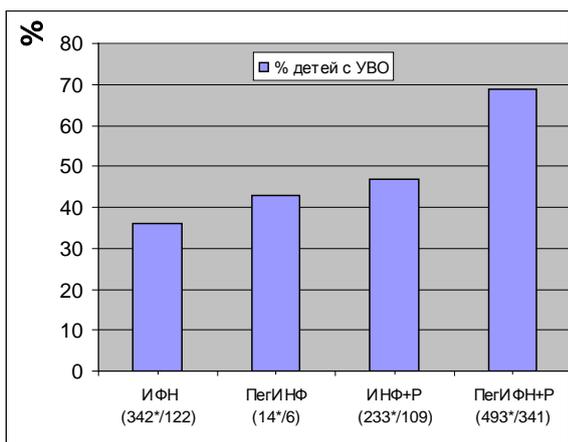


Рис. 9.1. Эффективность различных схем ПВТ кумулятивного числа пролеченных детей с ХГС. Примечание: * – кумулятивное число пациентов данной схемы терапии.

Таблица 9.4. Оценка ответа на ПВТ ПегИФН+рибавирин у детей с ХГС

Вирусологический ответ	Определение
Быстрый вирусологический ответ	РНК ВГС исчезает (неопределяема, менее ≤ 15 МЕ/мл) через 4 нед от начала лечения Имеет высокодостоверное прогностическое значение для устойчивого вирусологического ответа (УВО) с возможностью укорочения продолжительности лечения
Ранний Вирусологический ответ (РВО)	Снижение уровня РНК ВГС на 2 и более десятичных логарифма (частичный РВО) или исчезновение РНК ВГС из крови через 12 нед от начала лечения (полный РВО) Предиктор УВО РНК ВГС определяема на 4 нед., но не определяется на 12 нед
Пролонгированный вирусологический ответ	$> 2 \log_{10}$ снижение, но определяемая РНК ВГС на 12 нед, не определяется на 24 нед
Устойчивый вирусологический ответ (УВО)	РНК ВГС в сыворотке крови не выявляется спустя 24 нед после завершения курса терапии РНК ВГС не определяется (< 15 МЕ/мл), спустя 24 нед после завершения курса терапии
Ответ на момент окончания лечения	РНК ВГС не определяется через 24 или 48 нед лечения (в зависимости от генотипа)

Вирусологическое обострение	Повторное появление РНК ВГС в крови после неопределяемого уровня в любые сроки до окончания лечения или увеличение титра ВН на $1 \log_{10}$ МЕ/мл от исходной
Рецидив	Повторное появление РНК ВГС в крови после окончания лечения
Вирусологический ответ отсутствует	Продолжающееся выявление РНК ВГС в сыворотке крови через 24 нед лечения или снижение уровня РНК ВГС менее чем на 2 десятичных логарифма спустя 12 нед от начала лечения
Частичный ответ	Снижение ВН $> 2 \log_{10}$ МЕ/мл от исходной на 12 нед лечения, но определяемая РНК ВГС на 24 нед

Таблица 9.5. 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

Таблица 9.6. Неблагоприятные предикторы ответа на ПВТ ПегИФН+рибавирин

Вирусологические факторы	Факторы хозяина	
	Фиксированные	Потенциально изменяемые
<ul style="list-style-type: none"> Генотип 1 или 4 Высокая ВН РНК ВГС ($> 600,000$ МЕ/мл) 	<ul style="list-style-type: none"> Старший возраст Мужской пол Раса (афроамериканцы $>$ европейцы $>$ азиаты) Фиброз F3/ЦП генотип ИЛ28В (не-СС) Экспрессия профиля генов (ISG преактивация) IP-10 титр ITPA генотип 	<ul style="list-style-type: none"> Высокий индекс массы тела Приверженность Инсулинорезистентность ВИЧ Употребление кофе Дефицит витамина D

ISG, ИФН-стимулирующие гены; ITPA- инозин трифосфат.

Безопасность лечения ПегИФН + рибавирин у детей сопоставима со взрослыми, а некоторые авторы отмечают и лучшую переносимость у детей. При ПВТ (ИФН- α + рибавирин) у детей с ХГС из-за побочных эффектов терапия отменяется в 7% случаев. Необходимость в отмене терапии из-за нежелательных эффектов при терапии ПегИФН- α -2b возникает редко: у 3 из 30 и у 1 из 107. Наиболее частыми показаниями для отмены ПВТ являются нейтропения, лихорадка с галлюцинациями, летаргия, развитие гипертиреоза. При комбинированном лечении ПегИФН + рибавирин редукции дозы потребовали от 5 до 31%, а отмены – от менее 1 до 10%. Дозозависимая гемолитическая анемия отмечалась реже, чем у взрослых. Значимая нейтропения ($<1000 \times 10^9/\text{л}$) наблюдалась в 30% случаев с необходимостью пролонгированной (более месяца) или временной редукции дозы ПегИФН- α - 2b на 50% у 23% этих пациентов (табл. 9.7). Спектр побочных эффектов при лечении ПегИФН + рибавирин такой же, как при ИФН + рибавирин.

Другие авторы считают, что спектр побочных эффектов более широк и представлен лейкопенией, анемией, тромбоцитопенией, летаргией, головной болью, анорексией, рвотой, абдоминальными болями, стоматитом, депрессией, возбуждением, нарушениями сна, алопецией, гиперемией в местах инъекций, тиреоидной дисфункцией, что требует редукции дозы ПегИФН у 27% пациентов и рибавирина – у 29% (табл. 9.7).

Таблица 9.7. Побочные эффекты при лечении ПегИФН + рибавирин у детей с ХГС

Побочный эффект	Исследование		
		Gonzalez-Peralta R.P., Kelly D.A., Haber B., Molleston J., Murray K.F. et al. N=118	Wirth S., Ribes-Koninckx C., Bortolotti F. et al. N=361
	Частота побочного эффекта (%)		

Гриппоподобный синдром	69	82	100
Слабость	61	–	73
Анорексия	51	21	77
Потеря в весе	25	20	67
Депрессия	13	0	0
Анемия (Hb<100 г/л)	8	5	–
Нейтропения < 1000 × 10 ⁹ /л	22	56	30
Тромбоцитопения <100 000/мкл	Менее 1	2	–
Редукция дозы	31	5	23
Преждевременная отмена лечения	7	Менее 1	10

Легкие побочные эффекты – гриппоподобный синдром, снижение веса и поведенческие проблемы регистрируется часто (табл. 9.7), но, как правило, купируются сами или с минимальными коррекциями. Вес снижается в среднем на 4,8% к 24-й неделе ПВТ, но возвращается к исходному к 48-й неделе. Отмечаемая задержка роста в процессе терапии восстанавливается к возрастной норме в течение 6 месяцев после отмены лекарственных средств.

По данным Осирко А.Н., ПВТ ХГС стандартными препаратами ИФН- α может индуцировать развитие тиреоидной дисфункции, процессов аутоагрессии в щитовидной железе с одинаковой частотой у взрослых и детей. Нарушение функции щитовидной железы с различными клиническими проявлениями развивается у 12,5% детей и подростков и 23,9% взрослых с ХГС ($p>0,05$), получающих препараты ИФН- α . У 45,5% детей и подростков и 15,8% взрослых наблюдается рост концентрации аутоантител к антигенам щитовидной железы (тироглобулину, тиреоидной пероксидазе) ($p>0,05$), у 21,4%

детей и подростков и 46,2% взрослых появляются антитиреоидные аутоантитела ($p > 0,05$). У 6,3% детей и 8,7% взрослых с ХГС препараты ИФН- α индуцируют развитие аутоиммунного тиреоидита ($p > 0,05$). Частота развития тиреоидной дисфункции в процессе терапии ПегИФН- α -2b + рибавирин, по данным Jara P. et al., составила 6,7% ($n=30$) и потребовала отмены лечения, функция щитовидной железы восстановилась без медикаментозной коррекции. Антитиреоидные антитела выявлены в процессе терапии у 13,3%. Изменение уровня тиреотропного гормона выявлено у 23% детей, но клинически манифестную тиреоидную дисфункцию отметили лишь у 3%.

Аутоиммунные маркеры ANA, SMA, anti-LKM1 с различной частотой определяются у детей с ГС как до, так и на фоне терапии, однако клинической интерпретации данным этих лабораторных исследований нет.

Возраст, начиная с которого возможно использование ПВТ (ПегИФН + рибавирин), – 3 года. Возрастные ограничения связаны с возможной нефротокичностью 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, оценка показаний к ПВТ у детей, такая же, как у взрослых, т.е. терапия показана детям с диагностированным ГС при отсутствии противопоказаний. При этом ПВТ не следует откладывать при генотипе 2 и 3 и выраженном фиброзе, в то время как у детей с генотипом 1 возможен более дифференцированный подход с учетом предикторов прогрессирования заболевания, стадии фиброза и оценки предикторов эффективности ПВТ, а также четкого понимания, что при достижении возраста 18 лет, а возможно и раньше, будет доступна эффективная безопасная терапия.

Wirth S. et al. предложены алгоритм для унификации мониторинга за лечением.

Обследование к началу терапии должно 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, тиреоидные антитела;
- индекс НОМА
- тест на беременность;
- анти-ВГС, количественное определение РНК ВГС, генотип.

Мониторинг за терапией рекомендуется проводить в объеме, представленном в табл. 9.8.

Таблица 9.8. 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, АЛАТ, 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

Таким образом, комбинированная ПВТ – ПегИФН + рибавирин – у детей с ХГС является эффективным и достаточно безопасным методом элиминации вируса и предотвращением прогрессирования заболевания. Такая терапия должна 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.

Новые возможности в лечении ГС у детей – уже не далекое будущее. Использование прямых противовирусных лекарственных средств должно повысить эффективность лечения, обеспечить его безопасность и способствовать исчезновению такой нозологической формы заболевания, как ХГС у детей.

Приложения

ОГЛАВЛЕНИЕ

Учебная программа	83
Список рекомендуемой литературы	89
Материалы для итоговой аттестации (образец разбора клинического случая)	102
Тестовые вопросы	106

УЧЕБНАЯ ПРОГРАММА ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ

ВГС-ИНФЕКЦИЯ, ПРОФИЛАКТИКА ПЕРЕДАЧИ

ОТ МАТЕРИ РЕБЕНКУ

ДЛЯ ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ

для врачей-инфекционистов, врачей-акушеров-гинекологов, врачей-педиатров,
врачей-неонатологов, и врачей других специальностей

Разработчики программы:

А.А. Ключарева, заведующий кафедрой инфекционных болезней и детских инфекций государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ

Цель данного курса – повышение квалификации врачей-инфекционистов, врачей-акушеров-гинекологов, врачей-педиатров-неонатологов, врачей-педиатров, и врачей других специальностей по вопросам профилактики перинатальной передачи ВГС-инфекции.

Задачи данного курса повышения квалификации:

- освоить методики составления плана мероприятий, направленных на выявление ВГС-инфекции у девочек, женщин детородного возраста и беременных;
- отработать навыки интерпретации клинических и лабораторных данных у ВГС-инфицированных беременных, детей грудного и младшего возраста;
- освоить методологию составления схем лечения ВГС-инфекции для взрослых
- освоить методологию составления схем лечения ВГС-инфекции для детей
- отработать навыки интерпретации показаний, противопоказаний и мониторинга противовирусной терапии ГС у взрослых и детей
- освоить определение факторов риска перинатальной трансмиссии ВГС-инфекции
- определить методологию снижения риска перинатальной трансмиссии ВГС-инфекции

Объем учебного плана данного курса – 40 учебных часов. Срок получения образования в дистанционной форме по данной программе составляет не более 4 недель.

Слушателю предлагается список основной литературы и нормативных правовых актов для обязательного изучения (размещены в программе курса в виде ссылок), а также список дополнительной литературы.

Курс включает теоретическую и практическую части. Теоретическая часть предполагает самостоятельное изучение слушателями материала по предложенному плану и учебно-методическим материалам. Освоение практических навыков осуществляется посредством составления плана мероприятий, направленного на снижение риска передачи ВГС-инфекции от беременной женщины ребенку; отработку навыков интерпретации клинических и лабораторных данных у ВГС-инфицированных беременных, детей грудного и младшего возраста, освоение методик, направленных на выявление ВГС-

инфекции у девочек, женщин детородного возраста и беременных; приобретение навыков лечения ВГС-инфекции у взрослых и детей.

На начальном этапе и в конце курса для определения степени эффективности обучения проводится тестовый контроль.

В процессе изучения теоретического материала слушателям предлагается тестовый контроль по разделам для самопроверки освоения теоретических знаний, при этом успешным считается результат при 100 % правильных ответов на поставленные вопросы. Успешное прохождение теста по предыдущему разделу дает слушателю возможность перехода к следующему разделу.

Практическая часть курса включает в себя примеры разбора клинических ситуаций по вопросам профилактики перинатальной передачи ВГС-инфекции от матери ребенку.

В процессе обучения слушатель имеет возможность связаться с преподавателями для уточнения интересующих его вопросов в соответствии с содержанием программы курса.

Формой итоговой аттестации является зачет. Зачет предполагает самостоятельный разбор предложенных клинических ситуаций по тематике курса по образцу.

По окончании курса выдается свидетельство о повышении квалификации установленного образца.

СОДЕРЖАНИЕ ПРОГРАММЫ

1. Общий раздел

1.1. Основы идеологии белорусского государства

Стратегия и приоритетные задачи общественного развития Республики Беларусь. Мировоззренческая основа белорусской государственной идеологии. Система идеологической работы. Роль и значение идеологии в государстве и обществе. Республика Беларусь – унитарное демократическое социальное правовое государство. Модель социально-экономического развития Республики Беларусь. Сущностные характеристики социально ориентированной многоукладной рыночной экономики. Здоровье и здравоохранение в системе ценностей и приоритетов белорусского общества и государства. Приоритетные направления развития здравоохранения. Государственные программы в области охраны здоровья населения. Антикоррупционное законодательство.

2. Профильный раздел

2.1. Инфекционные болезни

2.1.1. Общие вопросы ГС-инфекции

2.1.1.1. Этиология и эпидемиология ВГС-инфекции

Таксономия и строение ВГС, генотипы и субтипы.

Патогенез ВГС-инфекции, этапы репликации вируса, возможные точки приложения противовирусных препаратов.

Эпидемиология ВГС-инфекции: распространенность, источник инфекции, механизм и пути передачи, факторы передачи. Группы риска заражения ВГС-инфекцией.

2.1.1.2. Лабораторная диагностика ВГС-инфекции

Серологические методы в диагностике ВГС-инфекции (иммуноферментный анализ, иммуноблотинг, экспресс-тесты), их клиническое значение.

Молекулярно-биологические методы. Качественная и количественная полимеразная цепная реакция. Real-time ПЦР.

Определение генотипов и субтипов.

Практическое занятие. Разбор клинической ситуации.

2.1.1.3. Естественное течение ВГС-инфекции

Стадии ВГС-инфекции. Клиника острого ГС, хронического ГС, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Внепеченочные проявления ГС

Предикторы прогрессирования ГС

2.1.1.4. Особенности течения ВГС-инфекции у детей

Стадии ВГС-инфекции. Возможность спонтанного клиренса ВГС, его частота. Особенности фиброгенеза.

Предикторы прогрессирования ГС

2.1.2. ВГС-инфекция в акушерстве и гинекологии

2.1.2.1. Диагностика ВГС-инфекции у беременных

Обследование беременных на ВГС.

Течение ВГС инфекции на фоне различных сроков беременности. Тактика ведения родов. Показания к грудному вскармливанию.

Практическое занятие. Разбор клинической ситуации.

2.1.2.2. Противовирусные лекарственные средства для лечения ГС

Классификация противовирусных лекарственных средств для лечения ГС.

Характеристика отдельных классов лекарственных средств.

Классификация противовирусных препаратов прямого действия.

Характеристика ингибиторы протеазы (NS3/4A) ВГС, ингибиторов NS5A–белка, ингибиторов NS5B полимеразы

2.1.2.3. Схемы противовирусной терапии, используемые у взрослых

Схемы на основе ИФН

Схемы на основе противовирусных препаратов прямого действия. Правила для комбинации препаратов. Продолжительность курса лечения и выбора комбинаций в зависимости от генотипа, субтипа ВГС и выраженности фиброза.

Мониторинг эффективности и безопасности лечения.

Практическое занятие. Разбор клинической ситуации.

2.1.3 Схемы противовирусной терапии, используемые у детей

ПВТ препараты, разрешенные для лечения ГС у детей.

Тактика лечения ПегИФН и рибавирином, дозы, схемы, продолжительность курса в зависимости от генотипа.

2.1.3.1. Диспансерное наблюдение ВГС-экспонированных детей

Ведение ВГС-экспонированных детей

Организация диспансерного наблюдения ВИЧ-экспонированных детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях здравоохранения. Констатация неинфицирования.

Диспансерное наблюдение детей, рожденных от матерей с ВГС-инфекцией, ко-инфекций (ВИЧ/хронический гепатит С, ВИЧ/хронический гепатит В).

2.1.3.2. Диагностика врожденного ГС у детей

Перинатальная трансмиссия ГС, факторы риска, градация рисков индифферентные факторы.

Предикторы хронизации и темпа хронизации.

Наблюдение за ВГС-экспонированными детьми, тактика диспансеризации, сроки и методы обследования.

Диагностика врожденного ГС. Критерии постановки диагноза ВИЧ-инфекции у детей.

Исключение врожденного ГС, снятие с диспансерного учета

Практическое занятие. Разбор клинической ситуации.

2.1.3.3. Показания и сроки старта противовирусной терапии у детей

Алгоритм обследования пациентов для определения показаний к противовирусному лечению. Возраст, начиная с которого возможна ПВТ.

Определение активности патологического процесса в печени, стадии фиброза.

Выявление сопутствующей патологии.

Противопоказания к лечению препаратами ИФН и рибавирина.

2.1.3.4. Нежелательные лекарственные реакции при лечении ГС у детей

Мониторинг эффективности и безопасности терапии

Нежелательные лекарственные реакции, обусловленные рибавирином, и нежелательные лекарственные реакции, обусловленные ИФН.

Показания к отмене ПВТ.

Приверженность к ПВТ у детей и их родителей.

Практическое занятие. Разбор клинической ситуации.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

ОСНОВНАЯ:

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 / Eur. Assoc. for Study of Liver // J. Hepatol. – 2015. – Vol. 63, № 1. – P. 199–236.
2. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. April 2014 [Electronic resource] / World Health Organization. – Mode of access: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines/en/>.
3. Hepatology. A Clinical Textbook / S. Mauss [et al.]. – Sixth ed. – Flying Pub., 2015. – 655 p.
4. In Practice Hepatology [Electronic resource] / eds. N. H. Afdhal, S. Zeuzem. – Mode of access: <http://www.inpractice.com/Textbooks/Hepatology/>.
5. 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.
6. 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.
7. Ключарева, А. А. Лечение гепатита С у детей / А. А. Ключарева // Рецепт. – 2011. – № 6. – С. 84–99.
8. 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.
9. Постановление МЗ РБ от 4.04.2014 №25 (Национальный правовой интернет-портал Республики Беларусь, 14.05.2014, 8/28653) стр 32.
10. Санитарные нормы и правила МЗ РБ (06.02.2013 № 11) – утвержден алгоритм обследования беременных и диспансерного наблюдения за ВГС-экспонированными детьми.
11. 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

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Быстрова, Т. Н. Молекулярно-генетическая характеристика вируса гепатита С (аналитический обзор) / Т. Н. Быстрова, Ю. В. Михайлова // *Медиаль.* – 2014. – № 2. – С. 88–102.
16. Михайлов М.И. Лабораторная диагностика гепатита С. Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы. Информационный бюллетень. 2001. № 2 (12). С. 8-18.
17. 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

18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. HIV/НСV-коинфекция: закономерности эпидемического процесса в разных регионах Республики Беларусь / Н. В. Матиевская [и др.] // *Здравоохранение.* – 2010. – № 4. – С. 11–18.

23. Indolfi, G. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection / G. Indolfi, M. Resti // *J. Med. Virol.* – 2009. – Vol. 81, № 5. – P. 836–843.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. What's new in hepatitis C virus infections in children? / M. Pawlowska [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 38. – P. 10783–10789.
28. Распространенность вирусных поражений печени у детей со злокачественными новообразованиями / О. Н. Романова [и др.] // *Мед. панорама.* – 2010. – № 1. – С. 59–63.
29. 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.
30. 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

31. 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.
32. 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.
33. Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience / R. Iorio [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 41, № 10. – P. 1431–1437.
34. 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.
35. Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum / M. Guido [et al.] // *Gastroenterology.* – 1998. – Vol. 115, № 6. – P. 1525–1529.
36. Chronic hepatitis C virus infection in children / N. Mohan [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2010. – Vol. 50, № 2. – P. 123–131.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus / D. L. Thomas [et al.] // *Nature.* – 2009. – Vol. 461, № 7265. – P. 798–801.
41. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / D. Ge [et al.] // *Nature.* – 2009. – Vol. 461, № 7262. – P. 399–401.
42. 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.
43. 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.
44. Hepatitis C in children: a quaternary referral center perspective / C. Rumbo [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2006. – Vol. 43, № 2. – P. 209–216.
45. Hepatitis C virus infection acquired in childhood / C. Camarero [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2008. – Vol. 167, № 2. – P. 219–224.
46. Hepatitis C virus infection. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases // *Pediatrics.* – 1998. – Vol. 101, № 3, pt. 1. – P. 481–485.
47. 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.
48. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection / K. Badizadegan [et al.] // *Hepatology.* – 1998. – Vol. 28, № 5. – P. 1416–1423.
49. HIV/НСV-коинфекция: закономерности эпидемического процесса в разных регионах Республики Беларусь / Н. В. Матиевская [и др.] // *Здравоохранение.* – 2010. – № 4. – С. 11–18.
50. HIV/НСV-коинфекция: закономерности эпидемического процесса в разных регионах Республики Беларусь / Н. В. Матиевская [и др.] // *Здравоохранение.* – 2010. – № 4. – С. 11–18.
51. Interferon-free therapy for hepatitis C: The hurdles amid a golden era / M. Colombo // *Dig. Liver Dis.* – 2015. – Vol. 47, № 9. – P. 727–733.
52. 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.
53. 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.
54. 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.

55. New concepts of sofosbuvir-based treatment regimens in patients with hepatitis C / Z. Mariño [et al.] // Gut. – 2014. – Vol. 63, № 2. – P. 207–215.

56. 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.

57. 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.

58. 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.

59. Seeff, L. B. Natural history of chronic hepatitis C / L. B. Seeff // Hepatology. – 2002. – Vol. 36, № 5, suppl. 1. – P. S35–S46.

60. 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.

61. 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.

62. 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.

63. 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.

64. What's new in hepatitis C virus infections in children? / M. Pawlowska [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21, № 38. – P. 10783–10789.

65. 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.

66. 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.

67. Быстрова, Т. Н. Молекулярно-генетическая характеристика вируса гепатита С (аналитический обзор) / Т. Н. Быстрова, Ю. В. Михайлова // Медиаль. – 2014. – № 2. – С. 88–102.

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. 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.

70. Естественное течение
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 // Клинико-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 // Клинико-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

1. 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.
2. Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience / R. Iorio [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 41, № 10. – P. 1431–1437.
3. 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.
4. Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum / M. Guido [et al.] // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 115, № 6. – P. 1525–1529.
5. 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.
6. Chronic hepatitis C virus infection in children / N. Mohan [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2010. – Vol. 50, № 2. – P. 123–131.

7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Hepatitis C virus infection acquired in childhood / C. Camarero [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2008. – Vol. 167, № 2. – P. 219–224.
13. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection / K. Badizadegan [et al.] // *Hepatology.* – 1998. – Vol. 28, № 5. – P. 1416–1423.
14. Indolfi, G. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection / G. Indolfi, M. Resti // *J. Med. Virol.* – 2009. – Vol. 81, № 5. – P. 836–843.
15. 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.
16. 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.
17. Large-Scale candidate gene analysis of spontaneous hepatitis C virus clearance / T. L. Mosbruger [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 201, № 9. – P. 1371–1380.
18. 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.
19. Mogul, D. Hepatitis C Viral Infection in Children / D. Mogul, K. B. Schwarz // *Clin. Liver Dis.* – 2012. – Vol. 1, № 3. – P. 77–80.
20. 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.
21. 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.

22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
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. What's new in hepatitis C virus infections in children? / M. Pawlowska [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 38. – P. 10783–10789.
30. 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.
31. 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.
32. Естественное течение ГС: вирусологические, морфологические, клинико-биохимические критерии прогрессирования : отчет НИР (заключительный) Б03МС-026 / А. А. Ключарева, Н. В. Клецкий [и др.]. – Минск, 2005.
33. 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

1. Chronic hepatitis C virus infection in children / N. Mohan [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2010. – Vol. 50, № 2. – P. 123–131.
2. 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.
3. 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.

4. HIV/НСV-коинфекция: закономерности эпидемического процесса в разных регионах Республики Беларусь / Н. В. Матиевская [и др.] // *Здравоохранение*. – 2010. – № 4. – С. 11–18.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Progression of liver fibrosis in HIV/НСV 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.
10. 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.
11. What's new in hepatitis C virus infections in children? / M. Pawlowska [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 38. – P. 10783–10789.
12. 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.
13. 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.
14. 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

15. 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.

16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. HIV/НСV-коинфекция: закономерности эпидемического процесса в разных регионах Республики Беларусь / Н. В. Матиевская [и др.] // *Здравоохранение.* – 2010. – № 4. – С.11–18.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.

31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. New concepts of sofosbuvir-based treatment regimens in patients with hepatitis C / Z. Mariño [et al.] // *Gut.* – 2014. – Vol. 63, № 2. – P. 207–215.
35. New concepts of sofosbuvir-based treatment regimens in patients with hepatitis C / Z. Mariño [et al.] // *Gut.* – 2014. – Vol. 63, № 2. – P. 207–215.
36. 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.
37. 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.
38. The interferon system / eds. F. Dianzani, G. B. Rossi. – New York : Raven, 1985. – 441 p.
39. 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.
40. 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.
41. 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>.
42. What's new in hepatitis C virus infections in children? / M. Pawlowska [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 38. – P. 10783–10789.
43. 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.
44. Никитин, И. Г. Лечение хронического гепатита С: вчера, сегодня, завтра / И. Г. Никитин, // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2002. – № 6. – С. 11–16.

45. 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

1. 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.

2. Chronic hepatitis C virus infection in children / N. Mohan [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2010. – Vol. 50, № 2. – P. 123–131.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. Hepatology. A Clinical Textbook / S. Mauss [et al.]. – Sixth ed. – Flying Pub., 2015. – 655 p.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. Large-Scale candidate gene analysis of spontaneous hepatitis C virus clearance / T. L. Mosbruger [et al.] // J. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 201, № 9. – P. 1371–1380.

11. Mogul, D. Hepatitis C Viral Infection in Children / D. Mogul, K. B. Schwarz // Clin. Liver Dis. – 2012. – Vol. 1, № 3. – P. 77–80.

12. 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.

13. 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.

14. Response to interferon therapy in children with chronic hepatitis C / T. Fujisawa [et al.] // *J. Pediatr.* – 1995. – Vol. 127, № 4. – P. 660–662.

15. 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.

16. 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.

17. 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>.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. Оскирко, А. Н. Тироидная 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.

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ИТОВОЙ АТТЕСТАЦИИ

Образец клинической ситуации

Задание 1.1

Н, 24 года пришла на консультацию к врачу-инфекционисту (16 недель беременности).

Жалоб нет.

При плановом обследовании в период беременности получен положительный результат ИФА анти-ВГС.

Перенесенные заболевания: ОРВИ, сопутствующих заболеваний нет

Эпиданамнез: Работает медсестрой

Результаты лабораторных исследований:

Общий анализ крови:

	Л	Эр	Нв	Тр	СОЭ
Дата	9	4,49	142	294	4

Биохимический анализ крови:

	белок	АЛТ	АСТ	ГП	Билирубин
Дата	76	18	24	4,1	3

При объективном осмотре печень + 1,5 см, селезенка не увеличена.

Рост – 156 см, вес – 59,5 кг.

Вопросы:

1. Определите план обследования Н.

2. Задание 1.2

После обследования

Анти-ВГС – положительный, HBsAg – отрицательный.

Анти-ВГС – положительный, РНК ВГС (ПЦР) – положительный, 250 000 копий/мл, генотип 3а.

Анти-ВИЧ- отрицательно

Данные фиброэластографии F0

Определите статус Н. в отношении гепатита С. Сформулируйте развернутый клинический диагноз.

1. Каков риск передачи вируса гепатита С ребенку? Каков естественный риск (без проведения мер профилактики) передачи ВГС-инфекции от матери ребенку в данном случае? Имеются ли факторы, повышающие среднестатистический риск?

2. Составьте плана мероприятий, направленных на наблюдение за течением беременности и ГС. Смогут ли данные мероприятия снизить риск передачи инфекции?
3. Показана ли Н. противовирусная терапия ГС?
4. Составьте перечень вопросов, которые Вы обсудите с Н по тактике наблюдения пациентки во время беременности и ребенка после рождения.

Задание 1.2

Роды на 39-й неделе гестации, естественные.

Родилась девочка А с массой тела –3500 г.

Вопросы:

1. Составьте план обследования и диспансерного наблюдения матери
2. Составьте план обследования ребенка.
3. Составьте перечень вопросов, при возможном лечении ребенка при инфицировании.
4. Составьте план диспансерного наблюдения ребенка согласно клиническому протоколу
5. Составьте календарь профилактических прививок ребенку на первый год жизни.
6. Ответьте на вопросы о грудном вскармливании и рисках семейного бытового контакта и их профилактике.

Задание 1.3.

Возраст ребенка А 6 месяцев

Обследования		3 мес	6 мес
Клинический осмотр		+	+
Лабораторные обследования	РНК ВГС в плазме крови	+	+
	активность АЛТ/АСТ в крови	60/45	40/40
	Анти-ВГС в крови	+	+

Вопросы:

1. Сформулируйте диагноз ребенка
2. Каков дальнейший план обследования ребенка
3. Показано ли противовирусное лечение в настоящее время.
4. Составьте план дальнейшего диспансерного наблюдения ребенка согласно клиническому протоколу

Задание 1.4.

Возраст ребенка 3 года

Самочувствие удовл.

Сопутствующих заболеваний не выявлено

Печень+2 см, селезенка не увеличена

Обследования		3 мес	6 мес	12 мес	18 мес	3г.
Клинический осмотр		+	+	+	+	+
Лабораторные обследования	РНК ВГС в плазме крови	+	+	+	+	+
	Генотип					3а
	активность АЛТ/АСТ в крови	60/45	40/40	50/45	60/40	70/40
	ВН					800 000 коп/мл
	Анти-ВГС в крови	+	+	+	+	+

Вопросы:

1. Сформулируйте диагноз ребенка
2. Показано ли противовирусное лечение в настоящее время.
3. Какая схема лечения будет использована
4. Составьте план дальнейшего обследования ребенка согласно клиническому протоколу и план мониторинга на период лечения

Задание 1.5.

Ребенку проведен курс лечения

пегилированный интерферона- α -2в (детям с 3-х лет) 60 мкг/м² 1 раз/нед. + рибавирин 12-15 мг/кг/сут в 2-3 приема
пегилированный интерферона- α -2а (детям с 5-и лет), доза рассчитывается по
Курс лечения - 6 месяцев (24 недели)

Вопросы:

1. Как оценить эффект лечения
2. Как наблюдать ребенка в дальнейшем

Задание 1.6.

Мать Н. завершила грудное вскармливание год назад
В течение ближайшего года беременность не планирует, однако в будущем хочет иметь еще ребенка.

Вопросы:

1. Какие возможности перинатальной профилактики ГС существуют
2. Показана ли ПВТ
3. Какой план обследования и диспансерного наблюдения пациентки

Задание 1.7.

белок	АЛТ	АСТ	ТП	Били рубин	Анти-ВГС в крови	РНК ВГС в плазме крови	Гено тип	ВН	Фибро-эласто-Метрия
76	18	24	4,1	3	+	+	3а	2x10 ⁷ коп/мл	F1

Вопросы:

1. Сформулируйте диагноз
2. Выберите схемы лечения с ПегИФН и варианты беинтерфероновых схем
3. Обсудите преимущества и недостатки схем на основе интерферона и безинтерфероновых схем
4. Составьте план лечения
5. Составьте план мониторингования на период лечения
6. Обсудите возможные побочные эффекты терапии

Вопросы для тестового контроля

1. ВГС относится к:	
1.	пикорновирусам
2.	флавивирусам
3.	содержит РНК
4.	содержит ДНК
2. Геном ВГС кодирует:	
1.	HBsAg
2.	неструктурные белки С, Е1, Е2/NS1
3.	структурные NS2, NS3, NS4, NS5 белки
4.	неструктурные белки NS2, NS3, NS4, NS5
3. Выберите правильные сочетания:	
1.	NS2 - металлопротеаза
2.	NS3 сывороточной протеазы
3.	NS4В репликационного комплекса
4.	NS5А РНК-зависимой РНК-полимеразой
4. ВГС:	
1.	генетически однороден
2.	не имеет лекарственной устойчивости
3.	для РБ характерен 4 генотип
5. ВГС передается через следующие биологические среды:	
1.	кровь и любые жидкости с примесью крови
2.	моча
3.	испражнения
4.	пот (контакт с кожей без повреждения кожных покровов)
6. Пути передачи ВГС:	
1.	ятрогенный
2.	половой
3.	от матери ребенку
4.	профессиональные контакты
5.	внутривенное введение наркотиков
7. К группам высокого риска инфицирования ВГС относятся:	
1.	лица, употребляющие психоактивные вещества, особенно внутривенно
2.	медицинские работники, имеющие контакт с кровью
3.	дети, родившиеся от матерей с ВГС-инфекцией
4.	лица коммерческого секса
5.	работники пищевой промышленности
8. Выявление анти-НСV может свидетельствовать об:	
1.	иммунитете после перенесенного острого ГС
2.	хроническом гепатите С
3.	наличии материнских антител у ребенка в возрасте до 18 месяцев

9. ГС	
1.	антропонозная вирусная инфекция с гемоконтактным механизмом передачи возбудителя
2.	зоонозная инфекция
3.	антропозоонозная инфекция
4.	инфекция с фекально-оральным механизмом передачи
10. Определение полиморфизма гена ИЛ 28В:	
1.	для прогноза эффективности лечения ИФН+рибавирин
2.	для прогноза эффективности лечения ИФН+рибавирин при 1 в генотипе ВГС
3.	для прогноза эффективности лечения ДАА
11. Для диагностики ВГС используют:	
1.	определение анти-ВГС в ИФА
2.	определение РНК ВГС качественным и количественным методом
3.	определение генотипа
4.	перечисленное в пунктах А, В, С
12. Определение генотипа проводится для:	
1.	определения показаний к ПВТ
2.	мониторинга эффективности ПВТ
3.	выбора препаратов ДАА в схемах комбинированной терапии ПВТ
4.	продолжительности лечения ПегИФН+рибавирин
5.	перечисленное в пунктах
13. Количественная ПЦР диагностика с определением ВН проводится для:	
1.	прогнозирования прогрессирования ГС
2.	показаний к ПВТ
3.	мониторирования эффективности ПВТ
4.	выявления побочных эффектов ПВТ
14. Предикторы хронизации ОГС:	
1.	иммуносупрессия,
2.	ко-инфекция ВИЧ
3.	полиморфизм гена ИЛ28В при 1 генотипе ВГС
4.	течение ОГС
15. Предикторы прогрессирования ХГС:	
1.	возраст
2.	этническая группа
3.	ко-инфекция ВИЧ
4.	употребление алкоголя
5.	употребление кофе
6.	уровень вирусемии ВГС
7.	сочетание различных генотипов
8.	генотип

16. Клинические и лабораторные признаки системных проявлений при хроническом ГС:	
1.	поражение других органов и систем (кроме печени)
2.	появление органоспецифических аутоантител
3.	выявление криоглобулинов в крови
17. Максимальный риск перинатальной передачи ВГС наблюдается:	
1.	в антенатальный период
2.	в родах
3.	при грудном вскармливании
18. Факторы риска перинатальной трансмиссии ВГС:	
1.	уровень материнской РНК ВГС
2.	коинфекция ВИЧ
3.	родоразрешение через естественные родовые пути у женщин с определяемой вирусной нагрузкой накануне родов
4.	F2
5.	грудное вскармливание
6.	внутривенное использование наркотиков
7.	кесарево сечение для ко-инфицированных ВИЧ/ГС
19. Какие из перечисленных методов профилактики эффективны профилактике ВГС у детей:	
1.	выявление ВГС-инфицированных девочек и женщин детородного возраста с последующим лечением эффективными безопасными ДАА
2.	выявление и лечение ко-инфицированных 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
4.	все вышеперечисленные
20. Какой из методов профилактики наиболее эффективен:	
1.	выявление ВГС-инфицированных девочек и женщин детородного возраста с последующим лечением эффективными безопасными ДАА
2.	выявление и лечение ко-инфицированных девочек и женщин детородного возраста
3.	скрининг беременных, выявление ВГС-позитивных беременных, диспансерное наблюдение детей, рожденных ВГС-позитивными матерями, со своевременной диагностикой врожденного ГС
21. Врожденный ГС диагностируется при:	
1.	РНК ВГС двукратно: в возрасте 2 и 4 мес
2.	анти-ВГС двукратно в возрасте 18 мес и старше
3.	анти-ВГС двукратно в возрасте 12 мес и старше
4.	РНК ВГС однократно в возрасте до 1 мес

22. К особенностям естественного течения ГС у детей относят:	
1.	быстрое прогрессирование фиброза
2.	возможность спонтанной элиминации ВГС
3.	выраженность цитолитического синдрома
4.	развитие печеночной недостаточности
23. Определение стадии фиброза печени при ГС проводят:	
1.	УЗДГ
2.	с помощью фиброэластографии
3.	морфологическим исследованием печеночного биоптата
4.	определением неинвазивных сывороточных маркеров
5.	определением активности АЛТ
24. Фибротест:	
1.	возраст
2.	гаптоглобин
3.	альфа-2-макроглобулин
4.	аполипопротеин А1
5.	общий билирубин
6.	ГГТП
7.	АСТ
8.	число тромбоцитов
25. APRI:	
1.	возраст
2.	гаптоглобин
3.	альфа-2-макроглобулин
4.	аполипопротеин А1
5.	общий билирубин
6.	ГГТП
7.	АСТ
8.	число тромбоцитов
26. Шкала тяжести цирроза печени по Child-Pugh включает оценку следующих показателей:	
1.	ГГТП
2.	энцефалопатия
3.	уровень общего белка
4.	уровень сывороточного альбумина
5.	уровень сывороточного билирубина
6.	протромбиновый индекс
27. Какая степень фиброза по METAVIR соответствует циррозу печени?	
1.	1
2.	2
3.	3

4.	4
5.	0
28. Лечение ГС показано:	
1.	всем
2.	всем взрослым подросткам и детям от 3 лет и старше
3.	детям до 3-х лет
4.	беременным
29. Лечение ГС не должно быть отсрочено у пациентов:	
1.	с выраженным фиброзом или циррозом
2.	ко- и микст-инфекцией
3.	клинически значимыми внепеченочными проявлениями
4.	без активности и фиброза
5.	начальным фиброзом (F0-F1)
30. Ингибиторы протеазы (ИП) NS3-4A:	
1.	Telaprevir
2.	Воceprevir
3.	Sofosbuvir
4.	Daclatasvir
5.	Ledipasvir
31. Ингибиторы РНК ВГС-зависимой РНК полимеразы NS5B:	
1.	Dasabuvir
2.	Beclabuvir
3.	Daclatasvir
4.	Ledipasvir
5.	Ombitasvir
6.	Ribavirin
32. NS5A ингибиторы:	
1.	Simeprevir
2.	Paritaprevir/ritonavir-boosted PTV/r
3.	Asunaprevir
4.	Daclatasvir
33. NS3/4A ингибиторы:	
1.	высокая противовирусная активность
2.	избирательность в отношении генотипов
3.	низкий барьер резистентности
34. Для какого препарата характерна пангенотипичность:	
1.	Simeprevir
2.	Ledipasvir
3.	Воceprevir
4.	Sofosbuvir
35. Какой из препаратов отнесен к категории риска X по FDA для беременных и плода:	

1.	Simeprevir
2.	Ledipasvir
3.	Ombitasvir
4.	Ribavirin
36. Какие из препаратов разрешены для использования у детей:	
1.	Восепревир
2.	Sofosbuvir
3.	пегелированный интерферон $\alpha 2b$ от 3 лет и старше
4.	рибавирин от 3 лет и старше
5.	пегелированный интерферон $\alpha 2a$ от 5 лет и старше
37. Какие из препаратов разрешены для использования у беременных:	
1.	Восепревир
2.	Sofosbuvir
3.	пегелированный интерферон
4.	рибавирин
5.	даклатасвир
38. Наиболее эффективная комбинированная противовирусная терапия для больного хроническим гепатитом С 1 генотипом:	
1.	пегелированный интерферон + рибавирин
2.	пегелированный интерферон + рибавирин+боцепревир
3.	софосбувир+ледипасвир
4.	пегелированный интерферон + рибавирин+тенофовир
39. Препараты для лечения хронического гепатита С:	
1.	телбувидин
2.	ламивудин
3.	зидовудин
4.	тенофовир
5.	софосбувир
6.	ледипасвир
40. Для этиотропной терапии ГС 1 генотипа применяются:	
1.	Sofosbuvir + PegIFN- α + RBV
2.	Simeprevir + PegIFN- α + RBV
3.	Ledipasvir+sofosbuvir
4.	Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir + dasabuvir
5.	Sofosbuvir + simeprevir
6.	Sofosbuvir + daclatasvir
41. Для этиотропной терапии ГС 3 генотипа применяются:	
1.	PegIFN- α +RBV +sofosbuvir
2.	PegIFN- α +RBV
3.	Ledipasvir+sofosbuvir
4.	Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir + dasabuvir
5.	PegIFN- α +RBV+tenofovir

6.	Sofosbuvir + daclatasvir
42. Показания для лечения ХГС до АРТ при ко-инфекции ВГС+ВИЧ:	
1.	CD4 620, ВН ВИЧ 1 000 к /мкл, 1-я клиническая стадия по ВОЗ, 2012, активность АЛТ 53 МЕ/мл
2.	все ко-инфицированные ВИЧ/ГС
3.	CD4<350, ВН ВИЧ 250 000 к /мкл, повышение активности АЛТ 120 МЕ/мл
43. Схема лечения детей с ГС, 1 генотипом:	
1.	курс лечения - 12 месяцев (48 недель)
2.	пегилированный интерферона- α -2в (детям с 3-х лет) 60 мкг/м ² 1 раз/нед. + рибавирин 12-15 мг/кг/сут в 2-3 приема
3.	пегилированный интерферона- α -2а (детям с 5-и лет), доза рассчитывается по формуле: (площадь поверхности тела в м ² x 180 мкг)/1,73м ² 1 раз/нед.+ рибавирин 12-15 мг/кг/сут в 2-3 приема
4.	курс лечения - 6 месяцев (24 недели)
44. Схема лечения детей с ГС, 3генотипом:	
1.	пегилированный интерферона- α -2в (детям с 3-х лет) 60 мкг/м ² 1 раз/нед. + рибавирин 10 мг/кг/сут в 2-3 приема
2.	пегилированный интерферона- α -2а (детям с 5-и лет), доза рассчитывается по формуле: (площадь поверхности тела в м ² x 180 мкг)/1,73м ² 1 раз/нед.+ рибавирин 12-15 мг/кг/сут в 2-3 приема
3.	курс лечения - 12 месяцев (48 недель)
45. Ранний вирусологический ответ при лечении ХГС интерфероном-α констатируется при:	
1.	исчезновении anti-HCV на фоне лечения
2.	исчезновении сывороточной РНК ВГС или снижении ее концентрации не менее чем на 2 log ₁₀
3.	нормализации активности АЛТ на фоне лечения
4.	отсутствии побочных эффектов интерферона
46. Ранний вирусологический ответ при лечении ХГС интерфероном-α оценивается в срок:	
1.	3 мес от начала терапии
2.	6 мес от начала терапии
3.	за 2 недели до конца курса терапии
47. Ранний вирусологический ответ при лечении ХГС интерфероном-α:	
1.	снижение уровня РНК ВГС на 2 и более десятичных логарифма (частичный РВО) или исчезновение РНК ВГС из крови через 12 нед от начала лечения (полный РВО)
2.	РНК ВГС определяема на 4 нед., но не определяется на 12 нед
3.	предиктор УВО
4.	нормализация показателя АЛТ
48. Устойчивый вирусологический ответ (УВО):	
1.	РНК ВГС не определяется (< 15 МЕ/мл), спустя 24 нед после завершения

	курса терапии
2.	отсутствие маркеров фиброза
3.	отсутствие гепатомегалии
49. Вирусологический ответ отсутствует:	
1.	продолжающееся выявление РНК ВГС в сыворотке крови через 24 нед лечения
2.	снижение уровня РНК ВГС менее чем на 2 десятичных логарифма спустя 12 нед от начала лечения
3.	пормальные показатели АЛТ, АСТ
50. Неблагоприятные предикторы ответа на ПВТ ПегИФН+рибавирин:	
1.	старший возраст
2.	мужской пол
3.	раса (афроамериканцы > европейцы>азиаты)
4.	фиброз F3/ЦП
5.	генотип ИЛ28В (не-СС)
6.	приверженность
7.	дефицит витамина D
8.	инсулинорезистентность
9.	ВИЧ
51. Предикторы ответа на ПВТ ПегИФН+рибавирин:	
1.	старший возраст
2.	мужской пол
3.	раса (афроамериканцы > европейцы>азиаты)
4.	фиброз F3/ЦП
5.	генотип ИЛ28В (не-СС)
6.	приверженность
7.	дефицит витамина D
8.	инсулинорезистентность
9.	ВИЧ
52. Ранние частые побочные эффекты интерферонотерапии:	
1.	гриппоподобный синдром
2.	гипертермия
3.	экзема
4.	артралгии
53. Поздние тяжелые осложнения интерферонотерапии:	
1.	лейкопения
2.	тромбоцитопения
3.	аутоиммунный тиреоидит
4.	депрессия
5.	пневмония
54. Комбинированная противовирусная терапия (препараты интерферона-альфа2b+рибавирин) показана детям с хроническим гепатитом С:	

1.	в любом возрасте при выявлении РНК ВГС методом ПЦР
2.	с 3-х летнего возраста при выявлении РНК ВГС методом ПЦР
3.	с 5-и летнего возраста при выявлении РНК ВГС методом ПЦР
55. Сочетание ХГС и беременность способствуют:	
1.	снижение показателя АЛТ
2.	повышение ВН ВГС в 3-м триместре беременности
3.	тератогенный эффект в сроки до 12 нед беременности
56. Мониторинг лечения ГС ПегИФН+рибавирин включает оценку:	
1.	приверженности
2.	физического развития
3.	развернутую гемограмму
4.	альбумин
5.	АЛТ
6.	АСТ
7.	качественное определение РНК ВГС
57. При лечении детей с ХГС ПегИФН +рибавирин количественное определение РНК ВГС проводят на:	
1.	2-й неделе
2.	8-й неделе
3.	12 неделе и далее каждые 3 месяца
4.	каждые 3 недели
58. При отсутствии РВО:	
1.	лечение отменить
2.	лечение продолжить
3.	лечение продолжить, увеличив дозу рибавирина до 20 мг/кг/сутки
59. Побочные эффекты рибавирина:	
1.	ототоксичность
2.	тератогенность
3.	нарушения сердечного ритма
60. Лечение ГС у беременных проводят:	
1.	с 28 недели беременности
2.	препаратами ПегИФН+рибавирин
3.	после родоразрешения и прекращения грудного вскармливания

Учебное издание

Ключарева Анна Александровна

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

Часть 1. Перинатальная профилактика гепатита С

Учебно-методическое пособие
(для дистанционного обучения)

Ответственная за выпуск А.А. Ключарева

Подписано в печать 29. 12. 2015. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 7,44. Уч.- изд. л. 5,67. Тираж 50 экз. Заказ 68.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

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

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.