

Г.В. Вольнец, А.С. Потапов, Т.А. Скворцова

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Хронический вирусный гепатит С у детей: проблемы и перспективы

Проведен анализ состояния проблемы хронического гепатита С у детей. Представлены данные по первичной заболеваемости хроническим гепатитом С у детского населения как на территории Российской Федерации, так и за рубежом. Рассмотрены проблемы диагностики HCV-инфекции. Проведен обзорный анализ риска инфицированности, освещены возможные пути передачи, показаны особенности течения HCV-инфекции у детей, отображена частота хронизации процесса. Проанализировано состояние проблемы в настоящее время и оценены дальнейшие перспективы в лечении хронического вирусного гепатита С у детей.

Ключевые слова: дети, хронический гепатит С, противовирусная терапия, интерферонотерапия.
(Вестник РАМН. 2014; 11–12: 46–53)

Распространенность HCV-инфекции среди детского населения

46

Заражение вирусом гепатита С (HCV) с последующим развитием хронического гепатита С (ХГС) — проблема здравоохранения, касающаяся 170–180 млн человек по всему миру — около 3% общей численности населения. Распространенность HCV-инфекции в детской популяции развитых стран составляет 0,1–0,4%, при этом отмечается зависимость частоты инфицирования от возраста: в возрастной категории 6–11 лет частота обнаружения анти-HCV-антител составляет 0,1–0,2%, в 12–19 лет — 0,4% [1–3]. В странах с низким социально-экономическим статусом частота HCV-инфекции в детской популяции достигает 1,8–5,0%. В экономически развитых странах HCV является наиболее частой причиной хронических заболеваний печени у детей [4–6].

В настоящее время, по данным центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention), в мире ежегодно регистрируют около 25 тыс. новых случаев заражения HCV-вирусом среди детей и взрослых [5].

В России, по данным медико-статистического анализа частоты встречаемости первичной заболеваемости ХГС детского населения за 2003–2012 гг. (рис.), имеет место нестабильность и разнонаправленность показателей, а в целом по стране за последние 10 лет суммарное аб-

солютное число случаев первичной заболеваемости ХГС детей составило около 13 тыс., что не достигает 0,05% инфицированности населения соответствующего возраста и свидетельствует о необходимости совершенствования работы по раннему выявлению HCV-инфекции у детей и подростков, поскольку диагностика новых случаев заболевания осуществляется в большинстве случаев по обращаемости пациента за медицинской помощью и часто является случайной находкой [7].

Острая HCV-инфекция может трансформироваться в острый и хронический гепатит с возможным развитием цирроза и рака печени [8, 9].

HCV имеет 6 основных генотипов и более 80 подтипов с различной их распространенностью. Генотип 1 HCV и его подтипы (a и b) наиболее распространены в Европе, в т.ч. в России, и США, а вместе с генотипом 2 HCV они наиболее распространены по всему миру. Генотипы HCV 2 и 3 легче поддаются лечению и имеют более высокий уровень спонтанной элиминации [8, 9].

Пути передачи и факторы риска инфицирования ребенка

С 1992 г. доминирующим вариантом инфицирования детей, который составляет до 60% среди детей с ХГС [2, 4, 5], считается вертикальная передача HCV от инфи-

G.V. Volynets, A.S. Potapov, T.A. Skvortsova

Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

Chronic Hepatitis C in Children: Problems and Prospects

The analysis of a problem state of chronic hepatitis C in children was conducted. Data on primary incidence of chronic hepatitis C at the children's population as on the territory of the Russian Federation, and abroad are submitted. Problems of diagnosis of a HCV infection are studied. The survey analysis of risk of contamination is carried out, possible ways of transfer are highlighted, features of a course of a HCV infection in children are shown, synchronising frequency of a process is displayed. The problem is analysed now, and further prospects in treatment of chronic viral hepatitis C in children are estimated.

Key words: children, chronic hepatitis C, antiviral therapy, interferon.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 11–12: 46–53)

цированной матери (около 0,4% беременных являются HCV-инфицированными) к ее новорожденному младенцу, и, несмотря на более глубокое понимание факторов риска, связанных с перинатальной передачей вируса гепатита С, в настоящее время мало что известно о лежащих в ее основе механизмах и сроках инфицирования [1, 10, 11].

Передача HCV-инфекции от матери ребенку может быть осуществлена трансплацентарно, интра- или постнатально. Однако, по данным крупных многоцентровых исследований, посвященных оценке риска передачи HCV от матери ребенку, частота перинатального инфицирования HCV колеблется от 3 до 10%, составляя в среднем 5%, и расценивается как низкая [12–14]. При этом основное значение имеет инфицирование во время родов и в пренатальном периоде, тогда как роль инфицирования в постнатальном периоде крайне мала. Вертикальная передача почти всегда ограничивается женщинами с обнаруживаемой в периферической крови при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) рибонуклеиновой кислоты (РНК) HCV. Факторами, обуславливающими значительное повышение риска вертикальной передачи HCV-инфекции, являются высокая вирусная нагрузка (количество РНК HCV >10⁶ МЕ/мл), сопутствующая ВИЧ-инфекция, внутривенное введение психоактивных средств, активное заболевание печени, обусловленное HCV-инфекцией и сопровождающееся повышением цитолитической активности в течение 1 года до и во время беременности, и длительное инфицирование женщины. Не получено доказательств о существовании взаимосвязи между возрастом матери в период родов и весом новорожденного с риском перинатального инфицирования HCV, но показано, что женский пол плода ассоциируется с более высокой частотой перинатальной HCV-инфекции, чем мужской [15–17].

Обнаруженная в первые часы после рождения ребенка РНК HCV может отражать пассивное попадание материнского вируса в кровь плода во время родов, а не активность внутриутробно приобретенной HCV-инфекции. Показано, что обнаруживаемая после рождения ребенка HCV-виремия, как правило, имеет низкий уровень и нередко носит транзитный характер [10, 13, 14]. Соотношение между частотой вертикального инфицирования и генотипом HCV у матери остается неясным и считается недоказанным вследствие небольшого числа проведенных исследований, посвященных этой проблеме. Однако есть работы, в которых было показано, что какая-либо связь между вертикальной передачей HCV и материнским генотипом HCV отсутствует. Имеются сообщения о развитии HCV-инфекции у детей, родившихся от матерей, имеющих анти-HCV-антитела в сыворотке крови при отсутствии виремии. Для того, чтобы утверждать, что ребенка действительно инфицировала мать, антитела должны циркулировать в крови младенца более 18 мес от момента его рождения, и, что немаловажно, в возрасте от 3 до 6 мес в сыворотке крови ребенка должна определяться РНК HCV. При этом тест должен быть положительным при контрольном исследовании не менее 2–3 раз [18, 19].

У женщин, инфицированных одновременно HCV и ВИЧ (HIV), риск инфицирования ребенка в 3–5 раз выше, чем при моноинфекции HCV [15], что связывают с характерным для таких больных высоким уровнем виремии в условиях HIV-обусловленной иммуносупрессии.

Риск инфицирования ребенка одинаков у первородящих женщин и женщин, имеющих повторные беременности и роды [20].



Рис. Динамика первичной заболеваемости хроническим вирусным гепатитом С детей в Российской Федерации (на 100 тыс. детей соответствующего возраста) за период 2003–2012 гг.

Не подтверждена взаимосвязь между способом родоразрешения (через естественные пути или путем кесарева сечения) и частотой инфицирования ребенка, а также роли планового или экстренного кесарева сечения [10]. Однако в этих же исследованиях установлено, что у матерей с сочетанной HCV-HIV-инфекцией плановое кесарево сечение снижает риск инфицирования ребенка HCV (как и HIV).

Роль таких инвазивных методов исследования, проводимых в пренатальном периоде, как амниоцентез, в увеличении риска инфицирования ребенка не доказана, однако в большинстве исследований рекомендуют избегать таких диагностических процедур у беременных с HCV-инфекцией [13, 14].

Показано, что длительность течения безводного периода родов (более 6 ч с момента разрыва плодного пузыря до окончания второго периода родов), а также применение акушерских щипцов при родах через естественные родовые пути ассоциируются со значительным повышением (в 3 раза) риска инфицирования HCV ребенка во время родов, что может быть связано с большей травматичностью кожи и слизистых оболочек как матери, так и ребенка. Имеются работы, свидетельствующие о возможном влиянии на вертикальную передачу HCV способов родоразрешения (вагинальное или кесарево сечение) и типа кормления ребенка (грудное или искусственное вскармливание), что также обуславливает необходимость изучения роли данных факторов [16]. При наличии акушерских показаний к ускорению родоразрешения предпочтительнее проведение кесарева сечения, чем применение акушерских щипцов [21–23].

РНК HCV может обнаруживаться в очень низких титрах в молозиве и грудном молоке инфицированных HCV матерей. Высказывалось предположение, что наличие РНК HCV в грудном молоке может ассоциироваться с повышением риска инфицирования детей. Однако результаты большинства проведенных исследований, в т.ч. крупных мультицентровых, показали, что грудное вскармливание не увеличивает риск инфицирования новорожденных [24–26]. Влияние на риск инфицирования таких факторов, как длительность грудного вскармливания, концентрация РНК HCV и анти-HCV-антител в молозиве и грудном молоке, а также наличие кровоточащих трещин сосков, недостаточно изучено. У женщин с сочетанной HCV-HIV-инфекцией, вскармливающих детей грудью, частота инфицирования HCV

новорожденных значимо выше, чем при искусственном вскармливании [16].

Сообщалось, что высокая активность аланинаминотрансферазы в течение первого года жизни и генотип 3 HCV связаны с повышенной вероятностью элиминации HCV и биохимической ремиссией [27].

Рассматриваются вопросы о возможности внутрисемейной передачи HCV-инфекции [28]. При этом показано, что ХГС у отца может быть связан с перинатальной передачей инфекции, обусловленной инфицированием женщины, но при этом подчеркивается возможность ее возникновения при внутривенном употреблении наркотиков матерью [29].

Неправильно считать, что факторы риска вертикальной передачи HCV-инфекции, которыми традиционно считаются высокая вирусная нагрузка и коинфекция HIV у матери, могут стать причиной хронической HCV-инфекции у ребенка. Было высказано предположение, что в развитии хронической HCV-инфекции защитную роль играет иммунная система, способная предотвратить хронизацию инфекции. При этом особое внимание уделяют человеческим лейкоцитарным антигенам (HLA), играющим одну из центральных ролей в иммунных реакциях. Показано, что HLA-DR13 может модулировать иммунный ответ на HCV, оказывая защитную роль против вертикального инфицирования [30]. Другие исследования показали, что HLA-DRB1*0701-, HLA-DRB1*10- и DRB1*1401-аллели у ребенка играют предрасполагающую роль к вертикальному инфицированию HCV, в то время как HLA-DRB1*1104-, DRB1*1302- аллели у ребенка и HLA-DRB1*04 у матери, по-видимому, являются защитными [31, 32].

Кроме того, установлена связь между IL28B Rs12979860 CC-генотипом и вероятностью спонтанной элиминации HCV у детей, рожденных от HCV-инфицированных матерей. Многофакторный анализ показал, что у новорожденных генотип IL28B Rs12979860 CC является единственным фактором, связанным с транзитной вирусемией и элиминацией HCV [33–35]. Эти исследования свидетельствуют о том, что необходимо проводить четкую грань между факторами риска вертикального инфицирования и формированием хронической HCV-инфекции. Вирусная нагрузка и коинфекция HIV являются единственными доказанными факторами риска, участвующими в вертикальном инфицировании. С другой стороны, генотипы 2, 3а, 4, 5а, 6 HCV и генный полиморфизм IL28B CC Rs12979860 младенца связаны со спонтанной элиминацией HCV [36–38].

Все представленные данные подчеркивают важность генетического фона в вертикальной передаче HCV и обуславливают необходимость дальнейшего изучения роли генетических факторов в патогенезе HCV-инфекции, а исследования в этой области могут улучшить понимание патогенеза вертикального инфицирования и спонтанной элиминации HCV у детей, а также позволят обнаруживать случаи более высокого риска развития ХГС, что было бы полезно для развития стратегии профилактики.

Особенности течения HCV-инфекции у детей

При парентеральном заражении ребенка HCV спонтанная элиминация инфекции происходит в 35–45% случаев [11]. Это диктует необходимость длительного наблюдения за ребенком, инфицированным парентерально, для установления возможной хронизации HCV-инфекции,

что немаловажно при принятии решения о необходимости проведения противовирусной терапии.

В случае передачи инфекции от матери к ребенку элиминация HCV-инфекции происходит с частотой в диапазоне от 2,4 до 25% случаев и зависит от генотипа HCV. При генотипе 3 элиминация вируса гепатита встречается значительно чаще, чем при генотипе 1 [26, 27, 38].

Не у всех инфицированных HCV детей развивается ХГС. В первые 2–3 года жизни при вертикальном инфицировании HCV спонтанная элиминация происходит в 19–24% случаев, а у 70–80% инфицированных детей, рожденных от инфицированных матерей, развивается ХГС. У детей старше 4 лет спонтанное разрешение HCV-инфекции маловероятно [27].

У преобладающего большинства детей, инфицированных HCV парентеральным путем, ХГС, как правило, характеризуется бессимптомным течением или редкими неспецифическими клиническими симптомами (астения, диспепсия) с нормальной или субнормальной активностью сывороточных аминотрансфераз [27] и редким выявлением гепатомегалии (10%). В связи с этим крайне важен сбор подробного анамнеза как самого ребенка, так и его родственников. У детей, которые были инфицированы вертикальным путем, инфекция также протекает бессимптомно [21, 27]. Кроме того, у детей с ХГС воспаление, фиброз и стеатоз печени менее выражены, чем у взрослых с ХГС, но значительный фиброз и даже цирроз печени может развиваться уже в детском возрасте, и в дальнейшем остается риск прогрессирования заболевания печени до терминальной стадии [39]. Показано, что серьезное заболевание печени, обусловленное HCV-инфекцией, может развиваться у 5% детей [9, 40]. Описано несколько случаев развития гепатоцеллюлярной карциномы у подростков и молодых людей с ХГС, инфицированных в перинатальном периоде [9].

Установлено, что на течение ХГС у детей неблагоприятно влияют хронические активные герпесвирусные инфекции, которые обнаруживают у 55% детей с ХГС, и при которых заболевание сопровождается более выраженным синдромом цитолиза и холестаза [41].

Следует отметить и другие, не менее важные последствия, характеризующие течение ХГС у детей. Хотя заболевание в детском возрасте и протекает в большинстве случаев бессимптомно, нельзя игнорировать негативные психологические моменты и проблемы, возникающие в семье, где есть больной ребенок. На ранних стадиях заболевание ХГС у детей не приводит к значительным нарушениям качества жизни, а также когнитивным, поведенческим и эмоциональным нарушениям [42], но само по себе напряжение окружающих людей, в т.ч. родителей больного ребенка, обуславливает возникновение психологической и материальной нагрузки на семью, что может вызвать изменения когнитивных функций и у ребенка [42, 43].

Современный взгляд на терапию хронического гепатита С у детей: прошлое, настоящее, перспективы будущего

Единого консенсуса в отношении лечения детей с ХГС в настоящее время нет, но проводимое лечение может предотвратить прогрессирование заболевания, помочь избежать серьезных осложнений, а также уменьшить риск распространения инфекции, в т.ч. учитывая вертикальный механизм передачи, заражение следующего поколения [44].

Тем не менее отсутствие клинических и лабораторных симптомов у большинства пациентов, дорогие лекарства, потенциальные побочные эффекты, медленное прогрессирование и неэффективное лечение, особенно у пациентов с генотипом 1, обуславливают необходимость совершенствования подходов к противовирусной терапии и разработке новых лекарственных препаратов [45].

С учетом того, что у 5% детей может развиваться серьезное заболевание печени [9, 40], противовирусное лечение требуется по крайней мере тем, кто инфицирован более «отзывчивыми» на лечение генотипами HCV.

Монотерапия рекомбинантным интерфероном (ИФН) α не позволяет рассчитывать на высокие показатели получения стойкого вирусологического ответа (СВО) (21%) [11, 40, 46], в связи с чем не может использоваться в практике лечения детей и подростков с хроническим гепатитом С [47, 48]. Однако разработан способ повышения эффективности интерферонотерапии рекомбинантным ИФН α хронического гепатита С у детей с помощью введения в схемы лечения рекомбинантного интерлейкина (ИЛ) 2. При этом эффективность лечения повышается более чем в 2 раза (получение СВО при генотипе 1 HCV в 17–25% случаев, и в 43–91% — при генотипах 2 и 3) [49]. Кроме того, отмечено, что рекомбинантный ИЛ 2 значительно нивелирует побочные эффекты интерферонотерапии у детей [50].

Существуют различные мнения по поводу показаний к проведению интерферонотерапии и способов лечения [45, 51]. В настоящее время при ХГС для терапии первой линии используется пегилированный ИФН α в сочетании с рибавирином [13, 44]. Обзор анализа 13 нерандомизированных исследований, касающихся комбинированного лечения пегилированным ИФН и рибавирином детей с ХГС, показал, что при проведении комбинированной терапии замедленный вирусологический ответ регистрируют с частотой от 28,6 до 81,8% [45, 52, 53].

Пегилированный ИФН α усиливает иммунный ответ против HCV, вызывая фагоцитарную активность макрофагов и стимулирование цитотоксической активности лимфоцитов против клеток-мишеней, инфицированных вирусом. В настоящее время доступны 2 разных препарата: пегилированный ИФН α -2а и -2b. Рибавирин является аналогом гуанозина, предотвращающего синтез РНК HCV путем ингибирования РНК-полимеразы. При лечении взрослых он вызывает СВО у 50% пациентов с генотипом 1 и у 80% больных с генотипами 2 и 3 [44, 52, 54].

В крупных педиатрических исследованиях продемонстрировано [44], что комбинированная терапия пегилированным ИФН α и рибавирином приводит к СВО более чем у 1/2 больных с генотипами 1, 4, 5 и 6, и более чем у 90% пациентов с генотипами 2 и 3 [52, 54, 55].

В последние годы при лечении взрослых пациентов разрабатывают способы «индивидуализации» терапии, когда используют прогностические параметры получения СВО [56–58].

У взрослых пациентов с генотипом 1 положительным прогностическим критерием получения СВО является полиморфизм нуклеотида (SNP), расположенного на хромосоме 19 в непосредственной близости с геном ИЛ 28-B, кодирующим ИФН λ -3. При этом особый интерес представляет локус rs 12979860, в котором определяется аллельная гетерогенность SNP (С- или Т-аллель) [59]. Ответ на стандартную терапию у пациентов с генотипом 1 выше у пациентов с СС генотипом, нежели у пациентов

с СТ- и ТТ-генотипами [60–62]. У детей данные этих исследований стали доступны совсем недавно, и они также подтверждают роль этого полиморфизма в плане прогнозирования ответной реакции на интерферонотерапию в детском возрасте [38].

Важным положительным предиктором получения СВО, помимо генотипа HCV (пациенты с генотипами 2 и 3 отвечают на терапию лучше, чем с генотипами 1 и 4), является невысокая вирусная нагрузка, когда элиминация HCV наступает значительно чаще, чем при высокой вирусной нагрузке.

Корреляция между быстрым исчезновением РНК вируса и достижением СВО впервые позволила ввести модель терапии реагирования, связанной с «ранним вирусологическим ответом» (РВО), который характеризуется уменьшением количества РНК HCV $>2 \log^{10}$ по сравнению с исходными показателями (частичный РВО) или исчезновением РНК HCV (полный РВО) через 12 нед терапии. Исходя из этих соображений (проверенных на взрослых пациентах), пациентам с генотипами 1 и 4, получившим полный РВО, можно сократить длительность лечения до 24 нед в отличие от обычных 48 нед [51]. И, наоборот, у лиц, которые не достигают РВО, следует рассматривать вопрос о продлении срока лечения до 72 нед. Пациенты с «благоприятным» генотипом HCV (2 или 3) подвергаются двадцатичетырехнедельному лечению.

Такой модульный подход представляет собой интересную перспективу для педиатрических пациентов, хотя никаких предварительных доказательств этому не имеется [51]. Однако в последние годы в Научном центре здоровья детей (Москва) была проведена работа по поиску предикторов положительного ответа на интерферонотерапию рекомбинантным ИФН α ХГС у детей. Показано, что первичная вирусологическая ремиссия получена в 85% случаев независимо от генотипа HCV при исходном уровне абсолютного числа лимфоцитов ≥ 2500 /мкл, в то время как при исходном уровне абсолютного числа лимфоцитов ≤ 2000 /мкл первичная вирусологическая ремиссия была получена лишь в 5% случаев. Абсолютное число лимфоцитов, находящееся в диапазоне 2000–2500/мкл, служит показанием для повторного исследования через 12 нед от начала лечения: увеличение их числа в сравнении с исходными показателями на 10% и более является положительным предиктором получения СВО. Кроме того, было установлено, что важную роль для получения первичной вирусологической ремиссии на интерферонотерапию имеют антропометрические показатели ребенка на момент начала лечения. Так, у детей с весом ≥ 30 кг и ростом ≥ 134 см первичная вирусологическая ремиссия при проведении интерферонотерапии получена в 81% случаев, в то время как при весе < 30 кг и росте < 134 см — лишь в 20% [58].

В плане дальнейшей перспективы лечения ХГС в последние годы усилия исследователей были сосредоточены на роли ряда новых препаратов, которые препятствуют репликации HCV и в настоящее время проходят клинические испытания у взрослых в лечении данной патологии. Прежде всего, это альбинтерферон α -2b и пегилированный ИФН λ .

Альбинтерферон представляет собой белок, состоящий из ИФН α -2b, генетически связанного с альбумином человека. Пилотные исследования у взрослых пациентов показали хорошую эффективность препарата в качестве пегилированного ИФН α при лечении пациентов с ХГС. Режим дозирования — 1 раз в 2 нед — может оказаться весьма перспективной альтернативой по сравнению

с другими ИФН в лечении ХГС у детей [63]. Проведенные испытания показали, что контролируемое высвобождение ИФН α -2b, наблюдаемое при использовании этого препарата, сопровождается не только сопоставимой эффективностью лечения, но и уменьшает гриппоподобные симптомы при проведении лечения на 50% [64, 65].

Пегилированный ИФН λ ₁ (ИЛ 29), который в отличие от пегилированного ИФН α связывается с более конкретными рецепторами гепатоцитов и, следовательно, имеет потенциал для уменьшения степени выраженности нежелательных явлений терапии, представляет собой новый класс интерферонов. Результаты недавних клинических испытаний показали, пегилированный ИФН λ имеет более высокую скорость получения вирусологического ответа при генотипах 1 и 4. Кроме того, имеются данные об уменьшении частоты появления таких побочных эффектов, как анемия и гриппоподобный синдром [66].

В последние годы большое внимание также уделяют ингибиторам протеаз, способствующим ингибированию репликации HCV [67]. Сериновая протеаза NS3 и ее кофактор NS4A HCV способствуют расщеплению вирусного полипротеина в 4 неструктурных белках HCV. Ингибирование этой системы не только подавляет репликацию вируса, но и способствует восстановлению иммунитета [67, 68].

50 Два препарата из ингибиторов протеаз (телапревир и боцепревир) были одобрены для использования при лечении взрослых с ХГС [67, 68]. Телапревир, вводимый в дополнение к стандартной терапии, увеличивает частоту получения СВО примерно на 20% (до 75–80%) у нелеченных пациентов и на 30% — у пациентов с генотипом 1, не ответивших на интерферонотерапию [69–71]. Боцепревир увеличивает частоту получения СВО у пациентов с генотипом 1, получавших длительную терапию [72–74]. Оба препарата помогают сократить время лечения. Однако при их использовании наблюдали такие нежелательные явления, как сыпь, анемия (иногда требующие коррекции эритропоэтином и/или снижения дозы), зуд, тошнота и диарея после введения теллапревира, анемии и извращение вкуса после использования боцепревира. Использование этих препаратов пока еще не разрешено в педиатрической практике.

Большая серия ингибиторов протеаз 2-го и 3-го поколения в настоящее время находится в стадии клинических испытаний. Среди них имеется ряд новых препаратов, вводимых перорально вместе с комбинированной терапией ИФН и рибавирином (тройная комбинация препаратов, которая в настоящее время находится на различных стадиях клинических испытаний у взрослых), которые значительно увеличивают темпы элиминации РНК HCV при генотипе 1 и приводят к излечению пациентов с генотипами 2 и 3 HCV. Возможно, будут получены рекомендации к применению данных средств и у детей [75–77].

Для стимуляции иммунного ответа против HCV могут использоваться вакцины. Основные проблемы, связанные с их разработкой, заключаются в том, что перикапсидная вирусная оболочка имеет гипервариабельные участки вирусного генома, которые способствуют непрерывному «ускользанию» вируса от иммунного ответа хозяина [78].

В настоящее время изучают 2 основные категории вакцин. Во-первых, это профилактическая вакцина для неинфицированных лиц. Она способна ингибировать проникновение HCV в клетку или устранить HCV после первого контакта с ним. Во-вторых, «терапевти-

ческая» вакцина для монотерапии или в комбинации с противовирусной терапией инфицированных лиц, которая способна стимулировать иммунный ответ с целью ускорения элиминации HCV. Среди этих вакцин имеются перспективные в плане стимуляции специфической Т-опосредованной реакции. Наконец, использование вакцин, состоящих из гена 3/4a NS в сочетании с ИФН и рибавирином, является перспективным в стимулировании элиминации HCV [78, 79].

Заключение

Инфицирование детского населения Российской Федерации HCV, по результатам анализа государственной статистики по первичной заболеваемости ХГС, не превышает 0,05%, что требует интенсификации работы по активному выявлению зараженных детей. В настоящее время установлено, что основным источником инфицирования детей HCV является вертикальный путь. Факторами риска вертикальной передачи HCV-инфекции являются высокая вирусная нагрузка у матери, сопутствующая HIV-инфекция, парентеральное использование наркотиков, активное заболевание печени, обусловленное HCV-инфекцией и сопровождающееся повышением цитолитической активности в течение 1 года до и во время беременности, длительное инфицирование женщины. У 24% детей, инфицированных вертикальным путем, до четырехлетнего возраста происходит спонтанная элиминация вируса. Фактором, связанным с транзитной вирусемией и элиминацией HCV у новорожденных, является генотип IL28B Rs12979860 CC.

При решении вопроса о лечении ХГС у детей важно учитывать, что тяжелое заболевание печени, обусловленное HCV-инфекцией, лишь у 5% развивается в детском возрасте, но при отсутствии лечения цирроз печени формируется у еще молодых и трудоспособных лиц. Препаратами выбора для лечения ХГС у детей в настоящее время являются интерфероны α и ингибиторы нуклеозидов. Эффективность монотерапии ХГС рекомбинантным ИФН α не превышает 23%, что обуславливает целесообразность комбинирования этих препаратов с рекомбинантным ИЛ 2 и позволяет повысить эффективность лечения более чем в 2 раза. Значительно более эффективна комбинированная терапия пегилированным ИФН α и рибавирином.

Выбор схемы лечения должен быть индивидуализирован и учитывать обнаруженные предикторы положительного ответа на интерферонотерапию: антропометрические показатели, данные иммунофенотипа лимфоцитов, получение быстрого или раннего вирусологического ответа на интерферонотерапию. Однако большое число побочных эффектов интерферонотерапии, а также невысокая эффективность лечения при генотипе 1 HCV обуславливают необходимость поиска более действенных способов лечения и разработки новых лекарственных препаратов, наиболее перспективными среди которых являются ингибиторы протеаз альбинтерферон α -2b и пегилированный ИФН λ .

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brook G., Soriano V., Bergin C. European guideline for the management of hepatitis B and C virus infections. *Inter. J. STD & AIDS*. 2010; 21 (10): 669–678.
2. Cornberg M., Razavi H.A., Alberti A., Bernasconi E., Buti M., Cooper C., Dalgard O., Dillion J.F., Flisiak R., Forns X., Frankova S., Goldis A., Goulis I., Halota W., Hunyady B., Lagging M., Largen A., Makara M., Manolakopoulos S., Marcellin P., Marinho R.T., Pol S., Poynard T., Puoti M., Sagalova O., Sibbel S., Simon K., Wallace C., Young K., Yurdaydin C., Zuckerman E., Negro F., Zeuzem S. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int*. 2011; 31 (2): 30–60.
3. Indolfi G., Bartolini E., Casavola D., Resti M. Chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents: Epidemiology, natural history, and assessment of the safety and efficacy of combination therapy. *Adolesc. Health, Med. & Ther*. 2010; 1: 115–128.
4. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin. microbial. infect*. 2011; 17 (2): 107–115.
5. Vajro P., Veropalumbo C., Maddaluno S., Salerno M., Parenti G., Pignata C. Treatment of children with chronic viral hepatitis: what is available and what is in store. *World J. Pediatr*. 2013; 9 (3): 212–220.
6. WHO. Hepatitis C.
7. URL: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsr-lyo2003/en/index1.html> (available: 15.11.2010).
8. Заболеваемость хроническими вирусными гепатитами детского населения в Российской Федерации за период с 2003–2011 гг. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой и др. СПб: *Ультра Принт*. 2012. 46 с.
9. Bortolotti F., Verucchi G., Cammà C., Cabibbo G., Zancan L., Indolfi G., Giacchino R., Marcellini M., Marazzi M.G., Barbera C., Maggiore G., Vajro P., Bartolacci S., Balli F., Maccabruni A., Guido M. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology*. 2008; 134 (7): 1900–1907.
10. González-Peralta R.P., Langham M.R., Andres J.M., Mohan P., Colombani P.M., Alford M.K., Schwarz K.B. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2009; 48 (5): 630–635.
11. Indolfi G., Azzari C., Resti M. Perinatal Transmission of Hepatitis C Virus. *J. Pediatr*. 2013; 163 (6): 1549–1552.
12. Indolfi G., Bartolini E., Resti M. Spontaneous clearance of hepatitis C virus in vertically infected children: any clue for treatment? *Eur. J. Pediatr*. 2011; 170 (12): 1621.
13. Galoppo M., Galoppo C. Management of hepatitis C virus infection in childhood. *Ann. Hepatol*. 2010; 9 (1): 98–102.
14. Mohan N., González-Peralta R.P., Fujisawa T., Chang M.H., Heller S., Jara P., Kelly D., Mieli-Vergani G., Shah U., Murray K.F. Chronic hepatitis C virus infection in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2010; 50 (2): 123–131.
15. Murakami J., Nagata I., Iitsuka T., Okamoto M., Kaji S., Hoshika T., Matsuda R., Kanzaki S., Shiraki K., Suyama A., Hino S. Risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Maternal high viral load and fetal exposure in the birth canal. *Hepatol. Res*. 2012; 42 (7): 648–657.
16. Thomas S.L., Newell M.L., Peckham C.S., Ades A.E., Hall A.J. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risk of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. *Int. J. Epidemiol*. 1998; 27 (1): 108–117.
17. Zanetti A.R., Tanzi E., Semprini A.E. Hepatitis C in pregnancy and mother-to-infant transmission of HCV. Congenital and other related infectious disease of the newborn. Ed. I.K. Mushahwar. 2007. P. 153–171.
18. Сенягина Н.Е., Лаврова А.Е., Зорин В.В., Галова Е.А. Факторы риска перинатальной передачи вирусного гепатита С. *Медицинский альманах*. 2011; 4 (17): 34–36.
19. Pembrey L., Newel M.L., Tovo P.A. the EPHN Collaborators. The management of HCV infected pregnant women and their children. European Paediatric HCV Network. *J. Hepatol*. 2005; 43 (3): 515–525.
20. Polywka S., Pembrey L., Tovo P., Newel M. Accuracy of HCV RNA PCR tests for diagnosis or exclusion of vertically acquired infection. *J. Med. Virol*. 2006; 78 (2): 305–310.
21. Resti M., Bortolotti F., Azzari C., Giacchino R., Zancan L., Gussetti N., Vierucci A. Transmission of hepatitis C virus from infected mother to offspring during subsequent pregnancies. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2000; 30 (5): 491–493.
22. Boxall E., Baumann K., Price N., Sira J., Brown M., Kelly D. Discordant outcome of perinatal transmission of hepatitis C in twin pregnancies. *J. Clin. Virol*. 2007; 38 (2): 91–95.
23. Inui A., Fujisawa T., Sogo T., Komatsu H., Isozaki A., Sekine I. Different outcomes of vertical transmission of hepatitis C virus in a twin pregnancy. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2002; 17 (5): 617–619.
24. Poiraud S., Cohen J., Amiot X., Berkane N., Flahault A., Dussaix E. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: a case-control study of risk factors. The American Gastroenterological Association and Digestive Disease Week. *Atlanta*. 2001. Abstract № 1879.
25. Kumar R.M., Shabul S. Role of breast feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. *J. Hepatol*. 1998; 29 (2): 191–197.
26. Polywka S., Schröter M., Feucht H.H., Zöllner B., Laufs R. Low risk of vertical transmission of hepatitis C virus by breast milk. *Clin. Infect. Dis*. 1999; 29 (5): 1327–1329.
27. Ghamar Chehreh M.E., Tabatabaei S.V., Khazanehdari S., Alavian SM. Effect of cesarean section on the risk of perinatal transmission of hepatitis C virus from HCV-RNA+/HIV-mothers: a meta-analysis. *Arch. Gynecol Obstet*. 2011; 283 (2): 255–260.
28. Indolfi G., Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. *J. Med. Virol*. 2009; 81 (5): 836–843.
29. Indolfi G., Nesi A., Resti M. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus. *J. Med. Virol*. 2013; 85 (4): 608–614.
30. Indolfi G., Bartolini E., Azzari C., Beccioli L., Moriondo M., de Martino M., Resti M. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: infection of the father predicts the risk of perinatal transmission. *J. Med. Virol*. 2008; 80 (11): 1907–1911.
31. Bosi I., Ancora G., Mantovani W., Miniero R., Verucchi G., Attard L., Venturi V., Papa I., Sandri F., Dallacasa P., Salvioli G.P. HLA DR13 and HCV vertical infection. *Pediatr. Res*. 2002; 51 (6): 746–749.
32. Bevilacqua E., Fabris A., Floreano P., Pembrey L., Newell M.L., Tovo P.A., Amoroso A. Genetic factors in mother-to-child transmission of HCV infection. *Virology*. 2009; 390 (1): 64–70.
33. Martinetti M., Pacati I., Cuccia M., Badulli C., Pasi A., Salvaneschi L., Minola E., De Silvestri A., Iannone A.M., Maccabruni A. Hierarchy of baby-linked immunogenetic risk factors in the vertical transmission of hepatitis C virus. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol*. 2006; 19 (2): 369–378.
34. Indolfi G., Mangone G., Calvo P.L., Bartolini E., Nebbia G., Calvo P.L., Moriondo M., Tovo P.-A., de Martino M., Azzari C., Resti M. Comparative Analysis of rs12979860 SNP of the IFNL3 Gene in Children with Hepatitis C and Ethnic Matched Controls Using 1000 Genomes Project Data. *PLoS ONE*. 2014; 9 (1): 85899.
35. Indolfi G., Mangone G., Calvo P.L., Bartolini E., Regoli M., Ser-ranti D., Calitri C., Tovo P. A., de Martino M., Azzari C., Resti M. Interleukin 28B rs12979860 Single-Nucleotide Polymorphism Predicts Spontaneous Clearance of Hepatitis C Virus in Children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2014; 58 (5): 666–668.
36. Indolfi G., Sambrotta M., Moriondo M., Azzari C., Resti M. Genetic variation in interleukin-28B locus is associated with spontaneous clearance of HCV in children with non-1 viral genotype infection. *J. Hepatology*. 2011; 54 (4): 1490–1491.

37. Ruiz-Extremera Á., Muñoz-Gámez JA., Salmerón-Ruiz MA., Muñoz de Rueda P., Quiles-Pérez R., Gila-Medina A., Casado J., Martín A.B., Sanjuan-Nuñez L., Carazo Á., Pavón E.J., Ocete-Hita E., León J., Salmerón J. Genetic Variation in IL28B with respect to Vertical Transmission of Hepatitis C Virus and Spontaneous Clearance in HCV Infected Children. *J. Hepatology*. 2011; 53 (6): 1830–1838.
38. Saito T., Mizuno K., Katsumi T., Tomita K., Sato C., Okumoto K., Nishise Y., Watanabe H., Shao L., Ueno Y. Transmission of Hepatitis C Virus From a Mother to a Child Carrying IL28B Heterozygote rs8099917 Among Three Brothers: A Long-Term Follow Up. *J. Med. Cases*. 2014; 5 (4): 227–231.
39. Shaker O.G., Nassar Y.H., Nour Z.A., El-Razki M. Single Nucleotide Polymorphisms of IL-10 and IL-28B as predictors to the response of interferon therapy in HCV genotype 4 infected children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2013; 57 (2): 155–160.
40. Goodman Z.D., Makhoulouf H.R., Liu L., Balistreri W., Gonzalez-Peralta R.P., Haber B., Jonas M.M., Mohan P., Molleston J.P., Murray K.F., Narkewicz M.R., Rosenthal P., Smith L.J., Robuck P.R., Schwarz K.B. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. *J. Hepatology*. 2008; 47 (3): 836–843.
41. Munir S., Saleem S., Idrees M., Tariq A., Butt S., Rauff B., Hussain A., Badar S., Naudhani M., Fatima Z., Ali M., Ali L., Akram M., Aftab M., Khubaib B., Awan Z. Hepatitis C treatment: current and future perspectives. *Virol. J.* 2010; 7: 296.
42. Nydegger A., Srivastava A., Wake M., Smith A.L., Hardikar W. Health-related quality of life in children with hepatitis C acquired in the first year of life. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 23 (2): 226–230.
43. Rodrigue J.R., Balistreri W., Haber B., Jonas M.M., Mohan P., Molleston J.P., Murray K.F., Narkewicz M.R., Rosenthal P., Smith L.J., Schwarz K.B., Robuck P., Barton B., González-Peralta R.P. Impact of hepatitis C virus infection on children and their caregivers: quality of life, cognitive, and emotional outcomes. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009; 48 (3): 341–347.
44. Ward J.W., Lok A.S., Thomas D.L., El-Serag H.B., Kim W.R. Report on a single topic conference on «chronic viral hepatitis-strategies to improve effectiveness of screening and treatment». *J. Hepatology*. 2012; 55 (1): 307–315.
45. Wirth S., Kelly D., Sokal E., Socha P., Mieli-Vergani G., Dhawan A., Lacaille F., Saint Raymond A., Olivier S., Taminau J. Guidance for clinical trials for children and adolescents with chronic hepatitis C. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011; 52 (2): 233–237.
46. Mack C.L., Gonzalez-Peralta R.P., Gupta N., Leung D., Narkewicz M.R., Roberts E.A., Rosenthal P., Schwarz K.B. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 54 (6): 838–855.
47. Druyts E., Thorlund K., Wu P., Kanters S., Yaya S., Cooper C.L., Mills E.J. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56 (7): 961–967.
48. Hu J., Doucette K., Hartling L., Tjosvold L., Robinson J. Treatment of hepatitis C in children: a systematic review. *PLoS One*. 2010; 5 (7): 11542.
49. Потапов А.С., Пахомовская Н.Л., Вольнец Г.В., Четкина Т.С. Интерферонотерапия хронического вирусного гепатита С у детей. *Фарматека*. 2009; 13: 67–71.
50. Вольнец Г.В., Потапов А.С., Пахомовская Н.Л. Повышение эффективности интерферонотерапии хронического гепатита С у детей с помощью рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина). *Российский педиатрический журнал*. 2011; 6: 9–14.
51. Delgado-Borrego A. Treating hepatitis C: are children the same as adults? *Gastroenterology*. 2011; 140 (2): 389–392.
52. Sokal E.M., Bourgeois A., Stéphenne X., Silveira T., Porta G., Gardovska D., Fischler B., Kelly D. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J. Hepatology*. 2010; 52 (6): 827–831.
53. Swain M.G., Lai M.Y., Shiffman M.L., Cooksley W.G., Zeuzem S., Dieterich D.T., Abergel A., Pessôa M.G., Lin A., Tietz A., Connell E.V., Diago M. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology*. 2010; 139 (5): 1593–1601.
54. Craxi A., Koutsounas S., Ogurtsov P., Chemello L., Maticic M., Torras J., Diago M., Tartaglione M.T., Witthoef T., Yu X., Faruqi R., Chaudhri E., Pedicone L.D., Zuckerman E. Peginterferon alfa-2b plus weightbased ribavirin for 24 weeks in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 with low viral load who achieve rapid viral response. *J. Viral Hepat.* 2012; 19 (2): 120–125.
55. Tsubota A., Fujise K., Namiki Y., Tada N. Peginterferon and ribavirin treatment for hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17: 419–432.
56. Thompson A.J., Muir A.J., Sulkowski M.S., Ge D., Fellay J., Shianna K.V., Urban T., Afdhal N.H., Jacobson I.M., Esteban R., Poordad F., Lawitz E.J., McCone J., Shiffman M.L., Galler G.W., Lee W.M., Reindollar R., King J.W., Kwo P.Y., Ghalib R.H., Freilich B., Nyberg L.M., Zeuzem S., Poynard T., Vock D.M., Pieper K.S., Patel K., Tillmann H.L., Noviello S., Koury K., Pedicone L.D., Brass C.A., Albrecht J.K., Goldstein D.B., McHutchison J.G. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology*. 2010; 139 (1): 120–129.
57. Лопаткина Т.Н. Индивидуализированная противовирусная терапия хронического вирусного гепатита С сегодня. *Клиническая фармакология и терапия*. 2011; 4: 15–20.
58. Скворцова Т.А., Вольнец Г.В., Семикина Е.Л. Персонализированный подход к лечению хронического гепатита С у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 2: 66–71.
59. Rauch A., Kutalik Z., Descombes P., Cai T., Di Iulio J., Mueller T., Bochud M., Battegay M., Bernasconi E., Borovicka J., Colombo S., Cerny A., Dufour J.F., Furrer H., Günthard H.F., Heim M., Hirschel B., Malinverni R., Moradpour D., Müllhaupt B., Witteck A., Beckmann J.S., Berg T., Bergmann S., Negro F., Telenti A., Bochud P.Y. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology*. 2010; 138 (4): 1338–1345.
60. Suppiah V., Moldovan M., Ahlenstiel G., Berg T., Weltman M., Abate M.L., Bassendine M., Spengler U., Dore G.J., Powell E., Riordan S., Sheridan D., Smedile A., Fragomeli V., Müller T., Bahlo M., Stewart G.J., Booth D.R., George J. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat. Genet.* 2009; 41 (10): 1100–1104.
61. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M., Kurosaki M., Matsuura K., Sakamoto N., Nakagawa M., Korenaga M., Hino K., Hige S., Ito Y., Mita E., Tanaka E., Mochida S., Murawaki Y., Honda M., Sakai A., Hiasa Y., Nishiguchi S., Koike A., Sakaida I., Imamura M., Ito K., Yano K., Masaki N., Sugauchi F., Izumi N., Tokunaga K., Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat. Genet.* 2009; 41 (10): 1105–1109.
62. Ge D., Fellay J., Thompson A.J., Simon J.S., Shianna K.V., Urban T.J., Heinzen E.L., Qiu P., Bertelsen A.H., Muir A.J., Sulkowski M., McHutchison J.G., Goldstein D.B. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009; 461 (7262): 399–401.
63. Nelson D.R., Rustgi V., Balan V., Sulkowski M.S., Davis G.L., Muir A.J., Lambiase L.R., Dickson R.C., Weisner R.H., Fiscella M., Cronin P.W., Pulkstenis E., McHutchison J.G., Subramanian G.M. Safety and antiviral activity of albinterferon alfa-2b in prior interferon nonresponders with chronic hepatitis C. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7 (2): 212–218.

64. Krastev S., Stoynov R., Balabanska E., Lawitz Z., Younossi R., Ghalib E., Zuckerman R., Safadi R., Tur-Kaspa N., Assy Y., Lurie L. Q2 week controlled-release-interferon-alpha2B + ribavirin reduces flu-like symptoms >50% and provides equivalent efficacy in comparison to weekly pegylated-interferonalpha2B + ribavirin in treatment-naive-Genotype-1-chronichepatitis-C: results from empower, a randomized-open-label-12-week-comparison in 133 patients. *J. Hepatology*. 2010; 52: 467.
65. Lawitz E., Younossi Z., Mehra R., Rigney A., Krastev Z., Tchernev K., Takov D., Long W.A. 444 SVR for controlled-release interferon alpha-2B (CR2B) + ribavirin compared to pegylated interferon alpha-2B (PEG2B) + ribavirin in treatment-naive Genotype-1 (G1) Hepatitis C: final results from select-2. *J. Hepatology*. 2011; 54: 180–181.
66. Lee L.Y., Tong C.Y., Wong T., Wilkinson M. New therapies for chronic hepatitis C infection: a systematic review of evidence from clinical trials. *Int. J. Clin. Pract.* 2012; 66 (4): 342–355.
67. Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G., Di Bisceglie A.M., Reddy K.R., Bzowej N.H., Marcellin P., Muir A.J., Ferenci P., Flisiak R., George J., Rizzetto M., Shouval D., Sola R., Terg R.A., Yoshida E.M., Adda N., Bengtsson L., Sankoh A.J., Kieffer T.L., George S., Kauffman R.S., Zeuzem S. ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (25): 2405–2416.
68. Kwong A.D., Kauffman R.S., Hurter P., Mueller P. Discovery and development of telaprevir: an NS3-4A protease inhibitor for treating genotype 1 chronic hepatitis C virus. *Nat. Biotechnol.* 2011; 29 (11): 993–1003.
69. Marcellin P., Forns X., Goeser T., Ferenci P., Nevens F., Carosi G., Drenth J.P., Serfaty L., De Backer K., Van Heeswijk R., Luo D., Picchio G., Beumont M. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011; 140 (2): 459–468.
70. Sherman K.E., Flamm S.L., Afdhal N.H., Nelson D.R., Sulkowski M.S., Everson G.T., Fried M.W., Adler M., Reesink H.W., Martin M., Sankoh A.J., Adda N., Kauffman R.S., George S., Wright C.I., Poordad F. Illuminate Study Team. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (11): 1014–1024.
71. Zeuzem S., Andreone P., Pol S., Lawitz E., Diago M., Roberts S., Focaccia R., Younossi Z., Foster G.R., Horban A., Ferenci P., Nevens F., Müllhaupt B., Pockros P., Terg R., Shouval D., van Hoek B., Weiland O., Van Heeswijk R., De Meyer S., Luo D., Boogaerts G., Polo R., Picchio G., Beumont M. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (25): 2417–2428.
72. Bacon B.R., Gordon S.C., Lawitz E., Marcellin P., Vierling J.M., Zeuzem S., Poordad F., Goodman Z.D., Sings H.L., Boparai N., Burroughs M., Brass C.A., Albrecht J.K., Esteban R. HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (13): 1207–1217.
73. Kwo P.Y., Lawitz E.J., McCone J., Schiff E.R., Vierling J.M., Pound D., Davis M.N., Galati J.S., Gordon S.C., Ravendhran N., Rossaro L., Anderson F.H., Jacobson I.M., Rubin R., Koury K., Pedicone L.D., Brass C.A., Chaudhri E., Albrecht J.K. SPRINT-1 investigators. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2010; 376 (9742): 705–716.
74. Poordad F., McCone J., Bacon B., Bruno S., Manns M.P., Sulkowski M.S., Jacobson I.M., Reddy K.R., Goodman Z.D., Boparai N., DiNubile M.J., Sniukiene V., Brass C.A., Albrecht J.K., Bronowicki J.P. SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (13): 1195–1206.
75. Gane E.J., Stedman C.A., Hyland R.H., Ding X., Svarovskaia E., Symonds W.T., Hinds R.G., Berrey M.M. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (1): 34–44.
76. Jacobson I.M., Gordon S.C., Kowdley K.V., Yoshida E.M., Rodriguez-Torres M., Sulkowski M.S., Shiffman M.L., Lawitz E., Everson G., Bennett M., Schiff E., Al-Assi M.T., Subramanian G.M., An D., Lin M., McNally J., Brainard D., Symonds W.T., McHutchison J.G., Patel K., Feld J., Pianko S., Nelson D.R. POSITRON Study. FUSION Study. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (20): 1867–1877.
77. Lawitz E., Mangia A., Wyles D., Rodriguez-Torres M., Hassanein T., Gordon S.C., Schultz M., Davis M.N., Kayali Z., Reddy K.R., Jacobson I.M., Kowdley K.V., Nyberg L., Subramanian G.M., Hyland R.H., Arterburn S., Jiang D., McNally J., Brainard D., Symonds W.T., McHutchison J.G., Sheikh A.M., Younossi Z., Gane E.J. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (20): 1878–1887.
78. Lapierre P., Troesc M., Alvarez F., Soudeyns H. Structural basis for broad neutralization of hepatitis C virus quasispecies. *PLoS One*. 2011; 6 (10): 26981.
79. Torresi J., Johnson D., Wedemeyer H. Progress in the development of preventive and therapeutic vaccines for hepatitis C virus. *J. Hepatol.* 2011; 54 (6): 1273–1285.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вольнец Галина Васильевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 134-06-97, **e-mail:** volynec_g@mail.ru

Потапов Александр Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 134-06-93, **e-mail:** apotap@mail.ru

Скворцова Тамара Андреевна, аспирант гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 134-15-82, **e-mail:** skvortcova.tamara@ya.ru