

Венцловайте Н.Д.¹, Горячева Л.Г.^{1,2}, Грешнякова В.А.¹, Ефремова Н.А.¹, Шилова И.В.¹

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Venclovaite N.¹, Goryacheva L.^{1,2}, Greshnyakova V.¹, Efremova N.¹, Shilova I.¹

¹ Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Вирусный гепатит С у детей: ретроспективный анализ и перспективы на будущее

Viral Hepatitis C in Children: A Retrospective Analysis and Future Prospects

Резюме

Введение. Хронический гепатит С (ХГС) занимает лидирующую позицию среди всех хронических гепатитов. Около 71 миллиона человек в мире инфицированы вирусом гепатита С (ВГС), среди них, по разным оценкам, от 2,1 до 5 млн составляют дети до 15 лет. В большинстве случаев заболевание в детском возрасте протекает бессимптомно, однако с возрастом повышается риск развития фиброза и связанных с ним осложнений, что требует динамического контроля и своевременного назначения противовирусной терапии.

Цель исследования. Определить эпидемиологические особенности и характер течения вирусного гепатита С у детей, инфицированных в раннем возрасте; проанализировать эффективность новых схем терапии препаратами прямого противовирусного действия в сравнении с терапией препаратами интерферона.

Материалы и методы. В группу наблюдательного исследования вошли 559 детей с установленным диагнозом ХГС. Диагноз был подтвержден серологически (методом ИФА) и молекулярно-генетически (методом полимеразной цепной реакции – ПЦР). Степень фиброза оценивалась по результатам эластографии печени (Fibroscan).

Результаты. Преобладающее большинство детей были инфицированы ВГС в результате перинатального контакта. Спонтанный клиренс отмечался не более чем в 20% случаев. По полученным данным, девочки заражались чаще мальчиков, однако с большей частотой элиминировали вирус. ХГС в детском возрасте характеризовался гладким, малосимптомным течением, однако 12% пациентов имели начальную стадию фиброза. УВО при использовании интерфероновых (ИФН) схем был достигнут у 40–53% пациентов с 1-м генотипом, у 92–100% пациентов со 2-м и 3-м генотипами. Эффективность терапии α-ИФН с рибавирином (РВ) составила 72%, пег-ИФН с РВ – 81,8%, комбинацией пег-ИФН + РВ в сочетании с каскадной плазмофильтрацией – 89,2%. Применение препаратов интерферона сопровождалось развитием нежелательных явлений, наиболее тяжело переносили введение препарата подростки старше 12 лет. Среди побочных реакций чаще всего наблюдался гриппоподобный, астеновегетативный синдромы (до 97%), несколько реже отмечались диспептические расстройства, снижение массы тела, алопеция, нервно-психические расстройства. В единичных случаях был спровоцирован дебют аутоиммунных заболеваний. На базе нашего центра подтверждено влияние полиморфизма генов rs8099917 и rs12979860 IL28B на вероятность спонтанной элиминации вируса гепатита С, а также на эффективность ПВТ. С 2019 г. начата терапия препаратами прямого

противовирусного действия (ПППД), которая показала 100% эффективность при развитии минимальных нежелательных явлений.

Выводы. Заболеваемость ХГС в настоящее время остается на высоком уровне. Несмотря на малосимптомное течение заболевания у детей, с возрастом значительно повышается риск развития прогрессирующего фиброза печени, жизнеугрожающих осложнений. Применение препаратов прямого противовирусного действия у детей позволяет не только своевременно начать терапию ХГС, но также избежать серьезных нежелательных явлений, связанных с лечением препаратами интерферона.

Ключевые слова: хронический гепатит С, вирусный гепатит С, фиброз печени, фиброэластометрия, препараты прямого противовирусного действия, α -интерферон, пегилированные интерфероны, полиморфизм ИЛ-28В.

Abstract

Introduction. Chronic hepatitis C (CHC) occupies a leading position among all chronic hepatitis. There are about 71 million people in the world infected with the hepatitis C virus (HCV). Among them there are 2.1–5 million children under 15 years of age according to various estimates. In most cases, the disease in childhood is asymptomatic, however, with age, the risk of fibrosis and associated complications increases, that's why requires dynamic control and timely administration of antiviral therapy.

Purpose of the study. To determine the epidemiological features and nature of the course of viral hepatitis C in children infected at an early age; to analyze the effectiveness of new regimens of therapy with direct antiviral drugs in comparison with interferon therapy.

Materials and methods. There are 559 children with an established diagnosis of CHC included in the observational study group. The diagnosis was confirmed serologically (by ELISA) and molecular-genetically (by polymerase chain reaction – PCR). The degree of fibrosis was assessed by the results of liver elastography (Fibroscan).

Results. The vast majority of children were infected with HCV as a result of perinatal contact. Spontaneous clearance was noted in no more than 20% of cases. According to the data obtained, girls became infected more often than boys, but eliminated the virus with a greater frequency. CHC in childhood was characterized by a smooth, low-symptom course, but 12% of patients had an initial stage of fibrosis. SVR after using interferon (IFN) regimens was achieved in 40–53% of patients with genotype 1, 92–100% in patients with genotypes 2 and 3. The effectiveness of therapy for α -IFN with ribavirin (RV) was 72%, peg-IFN with RV – 81.8%, the combination of peg-IFN + RV in combination with cascade plasma filtration – 89.2%. The use of interferon preparations was accompanied by the development of undesirable phenomena; adolescents over 12 years of age hardly tolerated the administration of the drug. More often observed adverse events were flu-like, asthenovegetative syndromes (up to 97%), dyspeptic disorders, weight loss, alopecia, and neuropsychiatric disorders were noted somewhat less frequently. In isolated cases, the debut of autoimmune diseases was provoked. On the basis of our center, the influence of the polymorphism of the rs8099917 and rs12979860 IL28B genes on the probability of spontaneous elimination of the hepatitis C virus, as well as on the effectiveness of the AVT, has been confirmed. Since 2019 therapy when direct antiviral therapy (DAA) was started, it showed 100% efficiency with minimal adverse events.

Conclusions. The incidence of CHC currently remains at a high level. Despite the low-symptomatic course of the disease in children, the risk of developing progressive liver fibrosis and life-threatening complications increases significantly with age. The use of drugs with direct antiviral action in children allows not only to start therapy for CHC in a timely manner, but also to avoid serious adverse events associated with treatment with interferon drugs.

Keywords: chronic hepatitis C, viral hepatitis C, liver fibrosis, fibroelastometry, direct antiviral drugs, α -interferon, pegylated interferons, IL-28B polymorphism.

■ ВВЕДЕНИЕ

Вирусный гепатит С является основной причиной хронического поражения печени. Около 71 миллиона человек по всему миру инфицированы вирусом гепатита С, среди них, по разным оценкам, от 2,1 до 5 миллионов составляют дети до 15 лет [1–3]. За последние 10 лет наблюдается значительное снижение заболеваемости ХГС. Так, с 2010 г. в целом показатели по России сократились в 1,3 раза и составили в 2019 г. 30,82 на 100 тыс. населения. В частности, в городе Санкт-Петербурге спад также весьма показателен: 126 на 100 тыс. населения в 2010 г. и 81,04 в 2019 г., из них 3,11 составили дети до 18 лет. Особенностью 2020 г. явилось снижение заболеваемости всеми привычными инфекциями: вирусным гепатитом А, острыми кишечными инфекциями, сезонными респираторными инфекциями, а также и хроническими вирусными гепатитами. Показатели заболеваемости ХГС составили по Российской Федерации 16,67 на 100 тыс. населения (из них дети – 0,68), а по Санкт-Петербургу – 49,28 на 100 тыс. населения (дети 2,9). Эти цифры практически вдвое меньше в сравнении с предыдущим годом. Вероятно, такое снижение обусловлено разгаром пандемии новой коронавирусной инфекции Covid-19 в 2020 г., что привело к ограничению контактов между людьми и к особому режиму работы медицинских организаций, переориентированных на борьбу с новой инфекцией. Так или иначе, для получения достоверных заключений в отношении динамики заболеваемости ХГС требуется переоценка в последующие годы [4, 5].

Основной механизм передачи инфекции у детей – перинатальная трансмиссия. Частота передачи составляет 3–5% [6–10] среди ВГС-инфицированных матерей и 10,8% при коинфицировании ВГС + ВИЧ (среди женщин, не получающих АРВТ). У 75–80% детей инфекция переходит в хроническую форму. Вероятность спонтанной элиминации не превышает 20%, и она, как правило, происходит до достижения возраста 3 лет [1, 6–10].

Хронический гепатит С у детей характеризуется малосимптомным течением с медленным прогрессированием фиброза печени [2]. Однако у трети этих пациентов по достижении взрослого возраста высока вероятность развития цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы и связанных с ними жизнеугрожающих осложнений. Диагностируются не только тяжелые нарушения функции печени, но и поражения других органов и систем: сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной и прочих [11–14].

Ранняя же элиминация вируса препятствует прогрессированию заболевания, развитию внепеченочных проявлений, аутоиммунных процессов и лимфопрлиферативных заболеваний, а также психологических нарушений у детей. Особое значение отводится профилактике распространения вирусного гепатита, связанного с началом половой жизни в подростковом возрасте [13, 14]. Рост сексуальной активности молодых людей зачастую сопровождается недостаточной осведомленностью о методах контрацепции и профилактики инфекций, передающихся половым путем, в том числе ХГС, что способствует распространению вируса в популяции [15].

Анализ эффективности противовирусной терапии (ПВТ) у взрослых с ХГС показал, что исход лечения намного лучше у пациентов без

прогрессирующего фиброза, в сравнении с пациентами, имеющими признаки фиброза печени [11, 12]. Таким образом, лечение ХГС рационально начинать в максимально ранние сроки.

До 2019 г. в РФ терапия ХГС ограничивалась применением препаратов интерферона, что в большинстве случаев было ассоциировано с возникновением нежелательных явлений различной степени выраженности. Наиболее тяжелые проявления (длительно сохраняющаяся фебрильная лихорадка, снижение массы тела более 10%, цитопения, алоpecia, невротические нарушения, провокация аутоиммунных реакций и т. д.) регистрировались в основном у детей старших возрастов – от 12 до 17 лет [16, 17].

Одним из наиболее значимых клинических достижений последнего десятилетия стало внедрение препаратов прямого противовирусного действия в схемы терапии хронического вирусного гепатита С. Высокая эффективность и простота применения в сочетании с минимальными нежелательными реакциями способствовали принятию ВОЗ в 2014 г. резолюции, призывающей к разработке стратегии по элиминации вирусных гепатитов в странах мира. В дальнейшем, в 2016 г., ВОЗ приняла свою первую «Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусному гепатиту» с общей целью ликвидировать вирусный гепатит как угрозу для здоровья населения к 2030 г. Эта стратегия включает в себя снижение заболеваемости на 90%, снижение показателей смертности от вирусных гепатитов на 60% [18, 19]. Для осуществления глобальной программы элиминации вируса в популяции рекомендовано начинать ликвидацию инфекции с групп повышенного риска, к которым относятся пациенты гемодиализа, пациенты с гемофилией, реципиенты солидных органов и гемопоэтических стволовых клеток, коренное население малых народов, а также дети (программы микроэлиминации) [20].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить эпидемиологические особенности и характер течения вирусного гепатита С у детей, инфицированных в раннем возрасте; проанализировать эффективность новых схем терапии препаратами прямого противовирусного действия в сравнении с терапией препаратами интерферона.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдательное исследование было проведено на базе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней г. Санкт-Петербурга (ДНКЦИБ) в период с января 2004 г. по декабрь 2019 г. Объектом исследования были дети, находившиеся на амбулаторном и стационарном лечении в ДНКЦИБ. В исследование было включено 559 детей с ХГС. Диагноз был подтвержден серологически (методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы иммуноферментной для выявления антител класса G к структурным (core) и неструктурным (NS₃, NS₄, NS₅) белкам вируса гепатита С в сыворотке и плазме крови человека) и молекулярно-генетически (методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией: набор реагентов для выявления РНК вируса гепатита С (HCV) в клиническом материале (крови) «АмплиСенс® HCV-FL»; методом ПЦР

с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени»: набор реагентов для количественного определения РНК вируса гепатита С (HCV) «АмплиСенс HCV-Монитор-FL»); методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени» с уточнением генотипа ВГС: набор реагентов для выявления и дифференциации генотипов (1, 2, 3) вируса гепатита С в клиническом материале (крови) «АмплиСенс HCV-1/2/3-FL», аналитическая чувствительность метода 2,5). Всем пациентам было выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Степень фиброза определялась методом эластометрии на аппарате FibroScan 502 ECHOSENS S.A (125 человек).

Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм» табличного редактора Excel, а также модулей BasicStatistics/Tables (Базовые статистики и таблицы).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Заболеваемость вирусным гепатитом С явилась основной причиной развития хронического поражения печени у детей, состоящих на учете в ДНКЦИБ (55,8% среди хронических гепатитов различной этиологии, рис. 1).

В период с 2004 по 2019 г. в ДНКЦИБ наблюдалось 559 детей с ХГС. В абсолютном большинстве случаев дети инфицировались перинатально (91,1% случаев, рис. 2), в 6,9% случаев заражение произошло вследствие медицинских манипуляций и гемотрансфузий, у 2% пациентов источник инфекции выявить не удалось. По данным ДНКЦИБ, вероятность передачи ВГС ребенку от инфицированной матери составила 7,2%. Риск вертикальной передачи существенно повышался в случае высокой вирусной нагрузки матери во время беременности, также нельзя исключить влияние гинекологической и/или акушерской патологии, выполнение акушерских манипуляций, длительный безводный период.

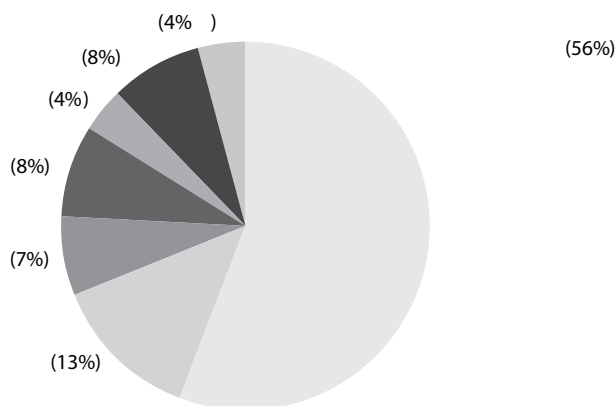


Рис. 1. Этиологическая структура хронических гепатитов у детей (%) (данные ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России)

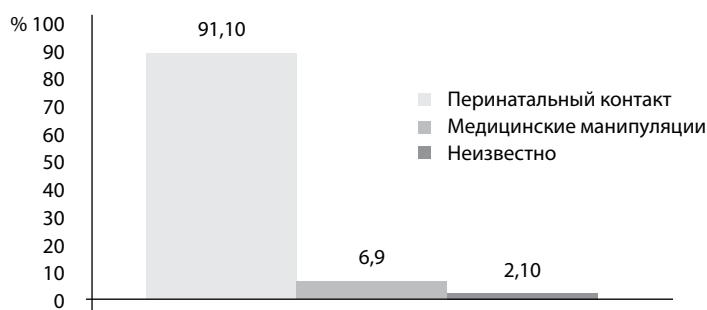


Рис. 2. Источники инфицирования детей гепатитом С (%) (данные ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России)

В возрастной структуре доминировали дети раннего школьного и подросткового возраста: 47,2% составили дети от 6 до 11 лет, 32,1% – от 12 до 17 лет, 13,6% – от 3 до 5 лет, 7,1% – до 2 лет. При этом девочки инфицировались чаще мальчиков. Среди инфицированных детей в возрасте до 1 года 71,4% составляли девочки против 28,6% мальчиков. Однако в дальнейшем наблюдалось снижение удельного веса девочек среди пациентов с ХГС старше 1 года (за счет спонтанной элиминации вируса): 56,1% девочек и 49,9% мальчиков (рис. 3, 4). По данным ДНКЦИБ, частота спонтанного клиренса составила 7,2%, при этом девочки элиминировали вирус вдвое чаще мальчиков [21].

Клиническая картина хронического вирусного гепатита С в детском возрасте характеризовалась малосимптомным течением. Наиболее часто (у 80–85% пациентов) наблюдались такие неспецифические проявления, как диспептический синдром, умеренная гепатомегалия (до 2 см ниже края реберной дуги), чуть реже встречался астеновегетативный синдром (около 55%). Менее 20% детей имели выраженную гепатомегалию (до 3–4 см ниже края реберной дуги) и гепатоспленомегалию, артралгический синдром (у 15% пациентов).

В первые 2 года жизни определялась высокая (более 800 тыс. МЕ/мл) и средняя (200–800 тыс. МЕ/мл) вирусная нагрузка в 55–65% и 30–35% соответственно, умеренная (показатели АЛТ в пределах 2–5 норм) и в редких случаях (менее 5% детей) высокая (АЛТ свыше 5 норм) биохимическая активность. В дальнейшем у большинства детей происходили снижение репликативной активности до средних и низких значений (у 55–70% пациентов), а также нормализация уровня трансфераз либо сохранение минимальной биохимической активности.

Наблюдения нашего центра подтверждают медленное прогрессирование заболевания в детском возрасте. По данным ДНКЦИБ, лишь у 12% детей с ХГС до достижения 18 лет развился фиброз 1-й степени (F1 по METAVIR), у подавляющего большинства пациентов фиброэластометрия не выявила признаков фиброза печени.

За последние 15 лет на базе ДНКЦИБ получили противовирусную терапию 117 детей. В связи с отсутствием до 2019 г. зарегистрированных препаратов прямого противовирусного действия абсолютное

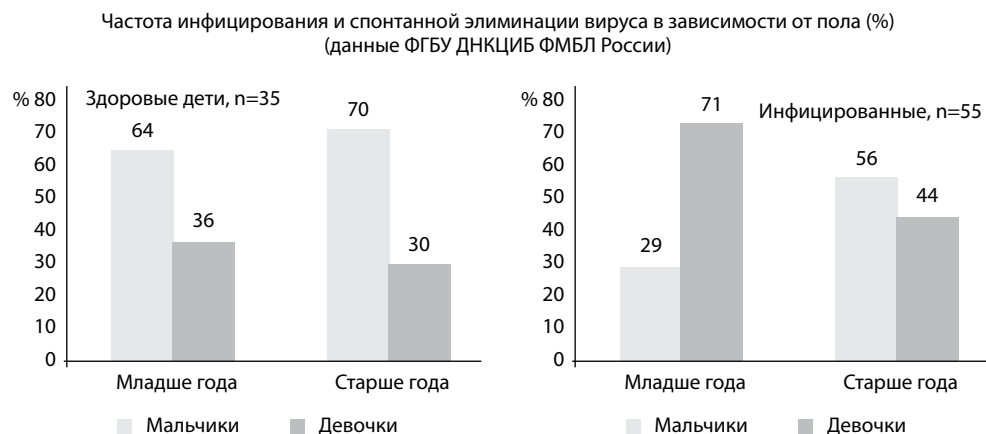


Рис. 3. Гендерная характеристика здоровых детей из перинатального контакта по ХГС. Женский пол повышает риск инфицирования {RR} = 2,75 (95% ДИ: 1,051; 7,197). Данные ДНКЦИБ, 2017 г.

Рис. 4. Гендерная характеристика инфицированных детей из перинатального контакта по ХГС. Снижение количества девочек в возрасте старше 1 г. свидетельствует о высокой частоте элиминации (p<0,05). Данные ДНКЦИБ, 2017 г.

большинство детей получили терапию препаратами интерферона в сочетании с рибавирином (1-я группа – α -ИФН-2b + рибавирин – 37 пациентов, 2-я группа – пег-ИФН + рибавирин – 33 пациента, 3-я группа – пег-ИФН + рибавирин в комбинации с каскадной плазмифiltrацией – 37 детей) и лишь у 10 детей была проведена терапия препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) в рамках клинических исследований (4-я группа). Начиная со второй половины 2019 г. схемы

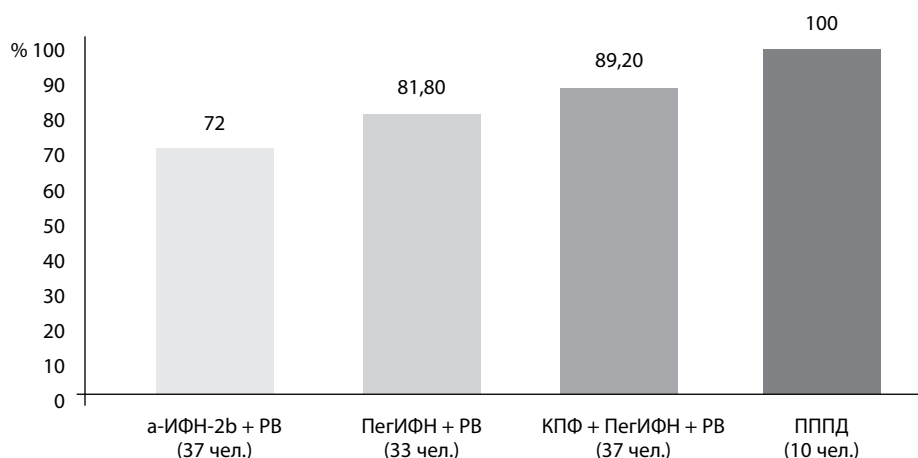


Рис. 5. Эффективность противовирусной терапии ХГС (%) (данные ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России)

ПППД стали доступны для детей, в том числе в рамках региональных льгот, на данный момент курс терапии под наблюдением ДНКЦИБ завершили 50 подростков. Результаты эффективности и безопасности этой терапии будут представлены нами в конце 2021 г.

Чаще всего у инфицированных детей выявлялись 1-й (54,1%) и 3-й (42,3%) генотипы вируса гепатита С, значительно реже встречался 2-й генотип (3,2%). Длительность и эффективность интерферонотерапии варьировала в зависимости от выявленного генотипа ВГС. При инфицировании ВГС 1-го генотипа устойчивый вирусологический ответ (УВО) имел место в 40–53% случаев, при инфицировании ВГС 2-го и 3-го генотипа – у 93–100%. УВО был достигнут у 72% пациентов 1-й группы, у 81,8% – 2-й и у 89,2% – 3-й группы (при применении пегилированных интерферонов в комбинации с рибавирином и КПФ) (рис. 5). Клинические исследования показали, что переносимость ПВТ, в том числе Пег-ИФН-альфа, у детей лучше, чем у взрослых. Наиболее выраженные нежелательные явления наблюдались у детей старшего возраста – от 12 до 17 лет. В большинстве случаев они имели умеренный и преходящий характер и, как правило, не требовали ни коррекции дозы, ни отмены терапии. Практически у всех пациентов (97%) наблюдались гриппоподобный синдром, несколько реже (35–75%) астения, желудочно-кишечные проявления, депрессия, тревожность, снижение массы тела, выпадение волос, нервно-психические нарушения, у 7–12% пациентов нежелательные явления включали гематологические нарушения: лейко- и тромбоцитопению, кожно-аллергические реакции, развитие аутоиммунного тиреоидита. Применение каскадного плазмообмена позволило достичь снижения частоты нежелательных явлений.

Важную роль в предопределении течения заболевания, а также эффективности противовирусной терапии играет генетическая предрасположенность. На базе нашего центра подтверждено влияние

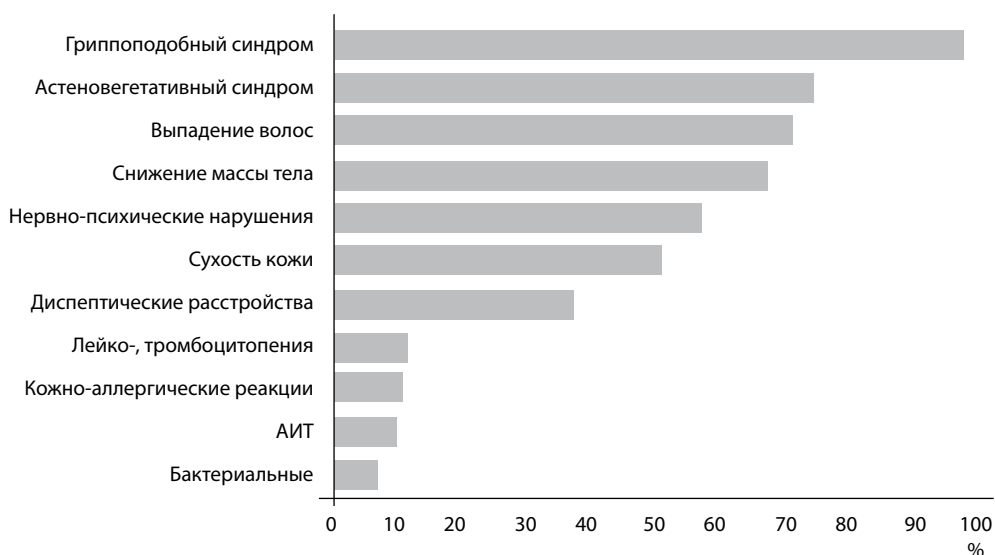


Рис. 6. Нежелательные явления при лечении препаратами интерферона

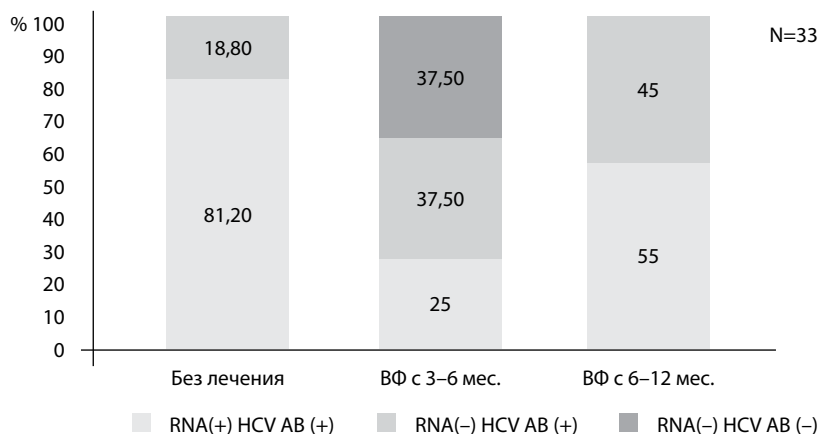


Рис. 7. Регистрация маркеров HCV у детей с перинатальным инфицированием в возрасте 24–36 месяцев (данные 2015 г.)

полиморфизма генов rs8099917 и rs12979860 IL28B на вероятность спонтанной элиминации вируса гепатита С. Худшими в прогностическом плане являются варианты полиморфизма GG, TG гена rs8099917, CC, TT варианты гена rs12979860. Шанс элиминации максимален при генетических вариантах TT (rs8099917), CC (rs12979860). Неблагоприятный вариант полиморфизма повышает риск инфицирования и хронизации в 1,5 раза, достоверно чаще ассоциирован с устойчивостью к противовирусной терапии (среди детей, не ответивших на ПВТ, вариант GG встречался у 80% пациентов) [22].

У детей до 2 лет при перинатальном инфицировании применялся интерферон альфа-2b в суппозиториях, что способствовало элиминации вируса в 58,2% случаев. Эффективность значительно зависела от сроков начала терапии. При старте лечения в возрасте старше 6 месяцев клиренс вируса наблюдался значительно реже по сравнению с детьми, начавшими получать препарат в возрасте 3–6 месяцев (рис. 7).

Терапию препаратами прямого противовирусного действия на базе ДНКЦИБ получили 10 пациентов в рамках клинического исследования. Эффективность лечения составила 100%, неспецифические нежелательные реакции наблюдались менее чем в 10% случаев. В настоящий момент продолжаются клинические исследования комбинаций глекапревир/пибрентасвир для детей с 3 лет.

Внедрение ПППД в педиатрическую практику кардинальным образом поменяло тактику терапии ХГС в детском возрасте. В настоящее время в РФ для лечения ХГС у детей могут быть использованы следующие схемы ПВТ:

- 1) с 3 лет ПегИФН + рибавирин (2-й и 3-й генотип – курс 24 нед., 1-й и 4-й генотип – 48 нед.);
- 2) с 12 лет софосбувир + рибавирин (2-й генотип – курс 12 нед., 3-й генотип – 24 нед.);

- 3) с 12 лет глекапревир/пибрентавир (пангеномный – курс 8 нед.);
- 4) с 12 лет либо для детей, имеющих массу тела более 35 кг, – софосбувир/велпатасвир (также пангенотипный, курс лечения составляет 12 нед.);
- 5) с 12 лет софосбувир + ледипасвир (1-й генотип – 12/24 недели).

Эффективность ПВТ у детей при использовании любых схем терапии выше, чем у взрослых. ВОЗ рекомендует проводить лечение всем лицам старше 12 лет с диагнозом ВГС-инфекции вне зависимости от стадии заболевания. Для детей младшего возраста с хроническим гепатитом С рекомендуется отсрочить лечение до достижения 12 лет, отказаться от терапии препаратами интерферонового ряда в связи с плохой переносимостью и недостаточной эффективностью по сравнению с ПППД.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболеваемость хроническим вирусным гепатитом С на сегодняшний день сохраняется на довольно высоком уровне. Инфицированность ВГС женщин детородного возраста, перинатальный путь передачи вируса обуславливает значительную частоту заболеваемости среди детей. Как правило, до достижения взрослого возраста ХГС имеет медленно прогрессирующее малосимптомное течение, однако развивающийся с годами фиброз печени не всегда является обратимым процессом, он способствует развитию жизнеугрожающих осложнений и снижает эффективность терапии. Более того, внепеченочные проявления ХГС начинают появляться даже в раннем возрасте.

Таким образом, оптимально начинать лечение ХГС в максимально ранние сроки, не дожидаясь достижения взрослого возраста и развития осложнений. Однако единственно доступные ранее схемы терапии с использованием препаратов интерферонового ряда в подавляющем большинстве случаев сопровождались развитием нежелательных явлений, а УВО удается достичь далеко не у всех пациентов. За последние десятилетия значительный прорыв в терапии ХГС (появление препаратов прямого противовирусного действия) позволил разработать и внедрить стратегию элиминации ВГС во всем мире. Своевременно начатая в детском возрасте ПВТ позволяет не только достигнуть УВО, но и предупредить развитие внепеченочных проявлений, тяжелых осложнений, а также распространение HCV-инфекции. Именно с этой группой препаратов будет связана элиминация вируса в популяции, а начало ее – с микроэлиминации в детском возрасте.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. European Association for the Study of the Liver (2018) EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>
2. AASLD HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. *HCV in Children*. Available at: <https://www.hcvguidelines.org/unique-populations/children> (accessed 20.04.2021).
3. Schwarz K.B., Rosenthal P., Murray K.F. (2020) Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 Weeks in Children 3 to <6 Years Old with Chronic Hepatitis C. *Hepatology*, 71 (2), pp. 422–430. doi: 10.1002/hep.30830
4. (2020) *O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2019 godu: Gosudarstvennyj doklad* [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: State report]. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'j i blagopoluchiya cheloveka, 299 p.

5. (2019) *Otchet referens-centra po monitoringu za virusnymi gepatitami v RF «Osobennosti epidemiologii virusnogo gepatita S u detej i podrostkov do 17 let v Rossijskoj Federacii»* [Report of the reference center for monitoring viral hepatitis in the Russian Federation "Peculiarities of the epidemiology of viral hepatitis C in children and adolescents under 17 years of age in the Russian Federation"]. Moscow.
6. Lee C.K., Jonas M.M. (2015) Hepatitis C: Issues in Children. *Gastroenterol Clin North Am.*, 44 (4), pp. 901–909. doi: 10.1016/j.gtc.2015.07.011
7. Conte D., Fraguelli M., Prati D. (2000) Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology*, vol. 31, pp. 751–755.
8. Benova L., Mohamoud Y.A., Calvert C., Abu-Raddad L.J. (2014) Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 59 (6), pp. 765–73. doi: 10.1093/cid/ciu447
9. Kanninen T.T., Dieterich D., Asciutti S. (2015) HCV vertical transmission in pregnancy: New horizons in the era of DAAs. *Hepatology*, 62 (6), pp. 1656–8. doi: 10.1002/hep.28032. Epub 2015 Oct 21. PMID: 26238474.
10. England K., Thorne C., Newell M.L. (2006) Vertically acquired paediatric coinfection with HIV and hepatitis C virus. *Lancet Infect Dis.*, 6, pp. 83–90.
11. Cuadros D.F., Miller F.D., Nagelkerke N., Abu-Raddad L.J. (2015) Association between HCV infection and diabetes type 2 in Egypt: is it time to split up? *Ann Epidemiol.*, 25 (12), pp. 918–923. doi: 10.1016/j.annepidem.2015.09.005
12. Cheng Z., Zhou B., Shi X. (2014) Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection: 297 cases from a tertiary medical center in Beijing, China. *Chin Med J (Engl)*, 127 (7), pp. 1206–1210.
13. Indolfi G., Bartolini E., Olivito B., Azzari C., Resti M. (2012) Autoimmunity and Extrahepatic Manifestations in Treatment-Naïve Children with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Clinical and Developmental Immunology*. doi: 10.1155/2012/785627.
14. El-Guindi M.A. (2016) Hepatitis C Viral Infection in Children: Updated Review. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.*, 19 (2), pp. 83–95. doi: 10.5223/pghn.2016.19.2.83
15. Laricheva E., Meshcheryakov V. (2019) Osobennosti polovogo povedeniya yunoshej i ih osvedomlyonnost' o reproduktivnom zdorov'e v sovremennyh usloviyah [Features of the sexual behavior of young men and their awareness of reproductive health in modern conditions]. *Ural'skij medicinskij zhurnal*, 2 (170), pp. 26–30. doi: 10.25694/URMJ.2019.02.21.
16. Goryacheva L., Rogozina N., Shilova I., Karev V., Greshnyakova V. (2016) *Diagnostika i lechenie hronicheskikh gepatitov u detej. Medicinskoe posobie* [Diagnostics and treatment of chronic hepatitis in children. Medical Benefit].
17. González-Peralta R.P., Kelly D.A., Haber B. (2005) Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Hepatology*, 42 (5), pp. 1010–1018. doi: 10.1002/hep.20884
18. WHO Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?sessionid=FF5103B3A020FB916E39B093B897931F?sequence=1> (accessed 05.2019)
19. (2019) *Programmnoe zayavlenie Evropejskoj Associacii po izucheniyu boleznej pecheni (EASL) o likvidacii gepatita C* [European Association for the Study of the Liver (EASL) Policy Statement on Eliminating Hepatitis C. June 2019]. Available at: https://easl.eu/wp-content/uploads/2019/04/EASL_Policy_Statement_on_Hepatitis_C_Elimination_June2019_RU (accessed 20.04.2021)
20. Lazatus J.V. (2018) The Micro-Elimination Approach to Eliminating Hepatitis C: Strategic and Operational Considerations. *Semin Liver Dis.*, 38 (3), pp. 181–192.
21. Goryacheva L., Venclovajte N., Greshnyakova V., Efremova N., Shilova I. (2019) Retrospektivnyj analiz techeniya gepatita S u detej za period 2004–2019 gg., novye vozmozhnosti terapii [Retrospective analysis of the course of hepatitis C in children for the period 2004–2019, new treatment options for childhood infections]. *Detskije infekcii*, vol. 18, *Specvypusk: Materialy XVIII Kongressa detskikh infekcionistov Rossii* [Vol. 18, Special issue: Proceedings of the XVIII Congress of Pediatric Infectious Diseases of Russia].
22. Greshnyakova V., Goryacheva L. (2017) Vliyaniye geneticheskikh polimorfizmov gena IL 28V na perinatal'noe inficirovaniye virusnym gepatitom C [The influence of genetic polymorphisms of the IL 28B gene on perinatal infection with viral hepatitis C]. *Zhurnal Infekologii*, vol. 9, no 1, p. 57.

Подана/Submitted: 17.05.2021

Принята/Accepted: 22.06.2021

Контакты/Contacts: veramamayeva@gmail.com