

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМ. П.Л. ШУПИКА
ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ІНФЕКЦІОНІСТІВ
АСОЦІАЦІЯ ПЕДІАТРІВ УКРАЇНИ
АСОЦІАЦІЯ ПЕДІАТРІВ–ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІВ ТА НУТРИЦІОЛОГІВ УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ПО ВИВЧЕННЮ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ
УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ
ВСЕУКРАЇНСЬКА ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ «ЗУПИНИМО ГЕПАТИТ»
МІЖНАРОДНИЙ БЛАГОДІЙНИЙ ФОНД «АЛЬЯНС ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я»
ФУНДАЦІЯ АНТИСНІД США В УКРАЇНІ

ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С У ДІТЕЙ
АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

СКЛАД РОБОЧОЇ ГРУПИ З ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ В 2016 РОЦІ

Крамарьов Сергій Олександрович	завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитячі інфекційні хвороби»;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н., ст.н.с.;
Бацюра Ганна Володимирівна	доцент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.мед.н.;
Березенко Валентина Сергіївна	завідувач відділення дитячої гепатології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України», учений секретар інституту, д.мед.н.;
Гетьман Лариса Іванівна	заступник директора з питань організації медичної допомоги ВЛІ-інфікованим, Державної установи «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами Міністерства охорони здоров'я України»;
Голуб Оксана Борисівна	директор Комунального закладу Київської обласної ради «Київський обласний центр профілактики і боротьби зі СНІДом»;
Демчишина Ірина Вікторівна	завідувач лабораторією вірусології та СНІД, референс-лабораторії МОЗ з діагностики грипу та ГРВІ Центральної Санітарно-епідеміологічної станції МОЗ України;
Денисова Маргарита Федорівна	завідувач відділення захворювань органів травлення у дітей Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України, д.мед.н., професор;
Диба Марина Борисівна	старший науковий співробітник відділення дитячої гепатології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України, к.мед.н.;
Євтушенко Віталій В'ячеславович	доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, к.мед.н.; головний позаштатний спеціаліст з дитячих інфекційних хвороб Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика-сімейна медицина»;

Мостовенко Раїса Василівна	завідувач інфекційно-боксованого діагностичного відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, к.мед.н.;
Незгода Ірина Іванівна	завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету, д.мед.н., професор;
Патратій Марина Володимирівна	доцент кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, к.мед.н., доцент, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я Чернівецької обласної державної адміністрації за фахом «Гастроентерологія»;
Самогальська Олена Євгенівна	завідувач кафедри клінічної фармації Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичного університету імені І.Я.Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України», д.мед.н., професор;
Сергєєва Тетяна Анатоліївна	завідувач лабораторії епідеміології парентеральних вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції, заступник директора з наукової роботи Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В.Громашевського Національної академії медичних наук України», д.мед.н.;
Федорченко Сергій Валерійович	завідувач відділу ВІЛ-інфекції та вірусних гепатитів Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В.Громашевського», д.мед.н., ст.н.с.;
Чернишова Людмила Іванівна	завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, д.мед.н., професор;
Шадрін Олег Геннадійович	завідувач відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України», д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча гастроентерологія»;
Швець Світлана Вікторівна	асистент кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», к.мед.н.;
Шевченко Тетяна Миколаївна	завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара, д.мед.н, професор;
Шостакович- Корецька Людмила Романівна	завідувач кафедри інфекційних хвороб Дніпропетровської медичної академії, д.мед.н., професор.

Щербиніна Марина Борисівна	професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара, д.мед.н, професор;
Ященко Юрій Борисович	завідувач наукового відділу організації медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, професор кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія».

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович	начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.;
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник відділу доказової медицини Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Мігель Олександр Володимирович	завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

Державний експертний центр МОЗ України є членом
 Guidelines International Network
 (Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
 (Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



Рецензенти

Дудник Вероніка Михайлівна	завідувач кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, д.мед.н., професор;
Мороз Лариса Василівна	завідувач кафедри інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, д.мед.н., професор.

Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2019 рік

ЗМІСТ

Зміст	6
Скорочення.....	8
Передмова робочої групи з адаптації клінічної настанови «Вірусний гепатит С у дітей»..	9
Підбірка тем і пацієнтів.....	10
Пошук літератури	11
Рівень обґрунтованості	11
Епідеміологія.....	11
Визначення	11
Патобіологія ВГС	12
Гістологія печінки і позапечінкові прояви хронічного ВГС у дітей.....	14
Епідеміологія ХГС у дітей	14
Природний перебіг ВГС у немовлят	15
Природний перебіг ВГС у дітей та підлітків.....	16
Діагностика.....	17
Кого необхідно тестувати на предмет ВГС	17
Діагностичні тести	17
На підставі антитіл (IgG).....	17
Якісний і кількісний аналіз РНК ВГС.....	18
Генотипи ВГС.....	18
Моніторинг і попередні рекомендації	21
Моніторинг дітей, які не отримують лікування.....	21
Скринінг гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК)	21
Моніторинг інфікованих ВГС дітей молодше 3-х років	21
Попередні рекомендації і скринінг	22
Розкриття інформації.....	23
Лікування гепатиту С	23
Побічні ефекти лікування та моніторинг побічних реакцій.....	25
Особливі групи населення і результати.....	29
Молодший вік.....	30
Наркотична залежність в анамнезі	30
Психіатричні розлади	30
Неповнолітні, які перебувають в дитячих колоніях	30
Коінфекція: ВІЛ.....	31
Коінфекція: ВГВ.....	31
Пацієнти з гематологічними порушеннями, які перенесли багато трансфузій	31

Трансплантація (печінки або нирки).....	32
Хвороби нирок (діаліз)	32
Рекомендації щодо пацієнтів з цирозом	32
Результати лікування.....	33
Майбутні можливості лікування і напрямки досліджень	33
Список літератури, що була використана при розробці прототипу настанови.....	36

СКОРОЧЕННЯ

AASLD	Американська Асоціація з вивчення хвороб печінки
FDA	Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів (США)
HLA	Людський лейкоцитарний антиген
IgG	Імуноглобулін G
IgM	Імуноглобулін M
IL	Інтерлейкін
NASPGHAN	Північно-Американське товариство спеціалістів у галузі дитячої гастроентерології, гепатології та харчування
АКН	Адаптована клінічна настанова
АЛТ	Аланінамінотрансфераза
ВГВ	Вірусний гепатит В/ вірус гепатиту В
ВГС	Вірусний гепатит С/ вірус гепатиту С
ВІЛ	Вірус імунодефіциту людини
ГКСФ	Гранулоцитарний колоніестимулюючий фактор
ГЦК	Гепатоцелюлярна карцинома
ДІ	Довірчий інтервал
ЕЕП	Ендогенний еритропоетин
ЗАК	Загальний аналіз крові
ІФА	Імуно-ферментний аналіз
ІФН	Інтерферон
МКХ-10	Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду
МО	Міжнародна одиниця
Пег-ІФН	Пегільований інтерферон
ПЛР-ЗТ	Полімеразна ланцюгова реакція зворотної транскрипції
РБВ	Рибавірин
РВВ	Рання вірусологічна відповідь
РНК	Рибонуклеїнова кислота
СВВ	Стійка вірусологічна відповідь
СІН	Споживання ін'єкційних наркотиків/ споживачі ін'єкційних наркотиків
США	Сполучені Штати Америки
ТТГ	Тиреотропний гормон
ХГЛ	Хоріонічний гонадотропін людини
ХГС	Хронічний вірусний гепатит С
ШВВ	Швидка вірусологічна відповідь

ПЕРЕДМОВА РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ «ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С У ДІТЕЙ»

Проблема вірусних гепатитів, вірусного гепатиту С (ВГС) зокрема, є однією з важливих проблем в педіатрії в зв'язку з неухильним зростанням поширеності інфекції та захворюваності на ВГС в усьому світі та Україні. На сьогодні в Україні немає достовірних офіційних статистичних даних щодо поширеності та захворюваності на ВГС у дітей, що значною мірою зумовлено малосимптомним або безсимптомним перебігом хвороби. За даними офіційної статистики «Звіт про захворювання, зареєстровані у хворих, які проживають у районі обслуговування лікувально-профілактичного закладу, за 2015 рік» в 2015 році зареєстровано захворювань на хронічний вірусний гепатит С (код МКХ-10: В18.2): серед дітей віком до 14-ти років – 451; серед дітей віком 15–17 років – 141. На кінець 2015 року перебувало під диспансерним наглядом (з хронічним вірусним гепатитом С) 393 дитини віком до 14-ти років та 88 дітей віком 15–17 років, що не відображає реальний стан проблеми ВГС у дітей в Україні.

За основу адаптованої клінічної настанови (АКН), заснованої на доказах, «**Вірусний гепатит С у дітей**» було обрано сучасний документ «[NASPGHAN Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatitis C Infection in Infants, Children, and Adolescents](#)». В Адаптованій клінічній настанові, заснованій на доказах (оновленій) «**Вірусний гепатит С**» також представлені фрагменти, що стосуються ведення вірусного гепатиту С у дітей Ці настанови доступні в Реєстрі медико-технологічних документів (<http://www.dec.gov.ua/mtd/normdoc.html>).

Лікарі загальної практики-сімейні лікарі в більшості випадків є лікарями першого контакту для дітей з ВГС. Нерозуміння сучасної концепції діагностики та лікування вірусних гепатитів у дітей може призводити до помилкових підходів у веденні пацієнтів з даною патологією. Ця АКН буде відігравати важливу роль в навчанні лікарів первинної, вторинної та третинної медичної допомоги сучасним позиціям та робочій термінології, що покращить ранню діагностику ВГС у дітей та забезпечить своєчасне призначення сучасного протівірусного лікування. Всі прогалини доказової медицини, означені в АКН, зададуть вектори діяльності для наших науковців.

Запропонована АКН не повинна розцінюватися як сталий стандарт медичного лікування, а скоріше визначає мінімально необхідний набір діагностично-лікувальних заходів. Шаблонне дотримання положень АКН не гарантує успішного лікування в конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікуючий лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування в конкретному закладі охорони здоров'я.

Дана клінічна настанова носить рекомендаційний характер.

NASPGHAN Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatitis C Infection in Infants, Children, and Adolescents, 2012

Вірус гепатиту С (ВГС) – РНК-геномний вірус, від впливу якого страждає >180 млн осіб по всьому світу, що має високу схильність до хронічного перебігу (www.who.int/immunization/topics/hepatitis). Загальна поширеність позитивної реакції на антитіла до ВГС в Північній Америці становить приблизно від 1% до 1,5% (1). Останні дані Національної програми перевірки здоров'я і харчування 3 (NHANES3) свідчать, що антитіла до ВГС мають 0,17% осіб від 6 до 11 років (31 000) і 0,39% осіб віком від 12 до 19 років (101 000). Хронічна інфекція ВГС [хронічний гепатит С (ХГС)] виявляється у приблизно 0,1–2% дітей залежно від чисельності населення та факторів ризику серед дітей (1), уражаючи приблизно від 23 000 до 46 000 дітей в США (2) і 6 600 дітей в Канаді (3). Переважання ВГС серед осіб старших 6-ти років в США незначно знизилося з 1,8% в 1988–1994 рр. до 1,3% в 2007–2008 рр. (4). Примітно, що переважання ВГС в Мексиці трохи нижче (загальне переважання серед населення 0,36%), але точні дані в галузі педіатрії на даний момент не доступні (5). Тому ВГС є важливою проблемою для дитячої гастроентерології та гепатології.

Коментар робочої групи: в деяких країнах Латинської Америки, Східної Європи, а також країнах Африки, Близького Сходу і Південної Азії поширеність ВГС становить $\geq 2\%$, а в Египті – біля 10% (<http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-c>).

Відмінність дітей з ВГС від дорослих пацієнтів полягає в наявності кількох шляхів передачі, ступеня опірності, швидкості кліренсу, прогресу фіброзу і тривалості потенційної хронічної інфекції при постнатальному інфікуванні. Вертикальна передача ВГС – найбільш поширений шлях передачі ВГС немовлятам і дітям, і в США щорічно реєструється близько 7 500 нових випадків. Дитяча захворюваність ВГС має значний економічний ефект. Загальна вартість боротьби з інфекцією ВГС серед дітей впродовж десяти років недавно була оцінена в межах 199–336 мільйонів доларів США (2). Також присутній істотний вплив на смертність в результаті наявності 26-кратного збільшення ризику смерті, пов'язаного з патологією печінки через інфікування ВГС при народженні (6). З часу відкриття ВГС в 1989 році були досягнуті відчутні успіхи в розумінні вірусології та природного ходу розвитку хронічної інфекції ВГС у дітей. Також, на даний момент для дітей з ВГС існує кілька опцій лікування, а також багато нових варіантів терапії в перспективі. В результаті, Північно-Американське товариство спеціалістів у галузі дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (NASPGHAN) об'єднало спеціалістів з дитячої гепатології для огляду наявних даних по дітях та подання лікарям шляхів діагностики, лікування та запобігання захворювання ВГС серед дітей та підлітків. Дана група спробувала виявити прогалини в знаннях, щоб надати інформацію для проведення подальших досліджень ВГС.

Ця настанова застосовні до дітей, які проживають на території Північної Америки, але не обов'язково до дітей, які проживають на інших континентах, особливо в країнах, що розвиваються з обмеженими ресурсами на охорону здоров'я. Ця настанова, можливо, повинна бути адаптованою до національних систем охорони здоров'я, оскільки деякі тести або схеми лікування не можуть бути доступні і/або відшкодовані програмами медичного страхування.

ПІДБІРКА ТЕМ І ПАЦІЄНТІВ

У 2010 NASPGHAN організувало робочу групу зі створення методичних рекомендацій для дітей з ВГС. Були визначені сфери інтересів і для кожної сфери були виділені невеликі групи. У сфері інтересу входили епідеміологія, діагностика, моніторинг, попереджувальні дії і виявлення, лікування, побічні реакції лікування та моніторинг побічних реакцій, особливі групи

населення, результати лікування і нові методи лікування в майбутньому. Існує ряд важливих відмінностей інфекції ВГС у дорослих і дітей. Можливо, найважливішою з них є передача збудника від матері до дитини. Хоча більшість жінок, інфікованих ВГС, не передають вірус нащадкам, невизначеність і вина завжди супроводжують можливу передачу. Ще однією проблемою є питання грудного вигодовування, а також проблема розголошення інформації про хворобу. Яку інформацію необхідно надати людям, які взаємодіють з дитиною, інфікованою ВГС? Які юридичні права мають діти та особи, які здійснюють догляд, щодо розголошення інформації про хворобу? Діти з ХГС часто піддаються дискримінації; як слід вирішувати дане питання? Чи може дитина з ХГС займатися спортом без розголошення свого ВГС статусу? Хоча у дітей при ХГС в більшості випадків спостерігається легка форма ураження печінки, існує можливість цирозу, пересадки печінки і раку в майбутньому. Можуть спостерігатися вікові відмінності відповіді на лікування, а також дотримання та переносимості лікування. І нарешті, занепокоєння викликає питання впливу інфекції ВГС на мозок, що розвивається.

Пацієнти дитячого віку (вікові межі: 0–18 років) з ХГС або ризиком інфікування ВГС були виділені як цільова група населення. Для проблем, які в основному стосуються дорослих, і мають деякий вплив на підлітків, наприклад, роль споживання ін'єкційних наркотиків (СІН) і наступного гострого ВГС, комітет посилається на нещодавно опубліковані інструкції Американської Асоціації з вивчення хвороб печінки (AASLD) для дорослих, у зв'язку з обмеженими даними серед дітей (7). Основною цільовою аудиторією справжніх рекомендацій NASPGHAN є, в першу чергу, особи, які забезпечують догляд за дітьми, дитячі гастроентерологи і гепатологи, а також спеціалісти з дитячих інфекційних хвороб. Вторинною цільовою аудиторією даної настанови є гастроентерологи і гепатологи, що займаються лікуванням дорослих пацієнтів, інші дитячі та дорослі спеціалісти вузького профілю, які можуть контактувати з пацієнтами, хворими на ХГС, медичні сестри та акушери, але не обмежується ними.

ПОШУК ЛІТЕРАТУРИ

Був проведений систематичний літературний пошук з використанням значимих баз даних: PubMed, MEDLINE, EMBASE, Бібліотека Кохрейна, Biosis Previews, EBM Reviews, ISI Web of Science, і Scopus включаючи видання з 1990 по січень 2011 невеликими групами згідно з обраними темами. Пошук включав всі види публікацій, що представляють або розглядають дані про інфекцію ВГС у пацієнтів молодших 18-ти років.

РІВЕНЬ ОБГРУНТОВАНOSTI

Рівень обґрунтованості для кожного твердження базується на оцінці літератури і присвоювався з використанням методик, описаних у Практичних рекомендаціях AASLD: Робоча група з розробки, оцінки та експертизи ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій з деякими невеликими змінами (8). Сила рекомендацій у системі GRADE класифікована і наведена в Таблиці 1. Робоча група також застосувала систему класифікації, використовуваної Міжнародною групою клінічних досліджень зі СНІДу у матерів, дітей і підлітків (англ. *International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trial*), що дозволяє порівняти класифікацію між дорослими і педіатричними дослідженнями (таблиця 1).

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

ВИЗНАЧЕННЯ

Номенклатура цієї клінічної настанови використовує стандартні визначення; проте, як і при інших хворобах печінки у дітей, деякі визначення вимагають додаткового уточнення, вони підсумовані у Таблиці 2. Вірус гепатиту С (ВГС) викликає гострий і хронічний ВГС. Хоча гострий ВГС і не є темою цієї клінічної настанови, він відіграє важливу роль у новонароджених та осіб з ризиком розвитку гострої інфекції. Клінічні симптоми гострого ВГС визначаються як

початок гострого гепатиту [аланінамінотрансфераза (АЛТ) $>10 \times$ норми] у пацієнта, за відсутності ураження печінки в минулому або будь-якої іншої причини розвитку гострого ураження печінки, пов'язаного з виявленням РНК ВГС в першій пробі сироватки і вироблення антитіл до ВГС (9). Гострий ВГС часто перебігає безсимптомно і клінічно не проявляється. ВГС у новонароджених визначається як виявлена РНК ВГС в крові новонародженого в перші 1–6 місяців життя, зазвичай у контексті передачі ВГС від матері до дитини. Часто у новонароджених відбувається регресія ВГС (10). Неонатальну інфекцію ВГС слід відрізнити від перинатальної перехідної віремії, коли РНК ВГС визначається в периферичній крові в період 0–5 днів після народження (10); з урахуванням даного виду віремії, виявлення РНК ВГС в крові пуповини не має значення. Визначення (дефініція) ХГС застосовується до дорослих і дітей: ознаки активної вірусної інфекції з виявленими рівнями РНК ВГС за період не менше 6-ти місяців. Позначення ХГС має на увазі прогресуюче ураження, яке може бути помірним. Найбільш значущою змінною для педіатричних пацієнтів є регресія інфекції. Визначення не залежить від наявності виявлених антитіл до ВГС, тому вони є сигнальними і не мають відношення до статусу хвороби. Регресія ХГС може бути спонтанною або пов'язаною з лікуванням. Спонтанна регресія ХГС – ситуація, коли в індивіда з ХГС пропадають виявлені РНК ВГС у сироватці без проведення будь-якого лікування (2 негативних тести на РНК ВГС за період з інтервалом як мінімум 6 місяців) (11).

ПАТОБІОЛОГІЯ ВГС

ВГС є РНК-геномним вірусом сімейства *Flaviviridae*, до якого відносяться вірус жовтої гарячки, вірус Західного Нілу, вірус денге та інші. Він має свій власний рід (*Hepacivirus*), існує 6 основних типів, клінічно відомих як генотипи. Вплив на обмін речовин і сприйнятливість до противірусних препаратів у різних генотипів можуть відрізнитися (12). В організмі хронічно інфікованого пацієнта щодня виробляється приблизно 10^{10} до 10^{12} вірусних геномів. Вірусний геном кодує тільки 9 білків, включаючи власну РНК-полімераза. Дана РНК полімераза володіє високою схильністю до помилок, з частотою помилки приблизно 2×10^{-3} значних замін на ділянці генома в рік. Висока частота помилок РНК-полімерази ВГС створює багато варіантів вірусу відомих як «квазівиди», які підвищують потенціал живучості ВГС. У клінічному контексті, на даний момент під «квазівидами» розуміють набір варіантів ВГС в рамках індивіда, але це визначення може посилатися на індивідуальні варіанти самі по собі, при наявності біохімічної схожості. У дуже маленьких дітей, інфікованих ВГС шляхом вертикальної передачі, відзначають зміну складу квазівидів ВГС, включаючи нові варіанти, які не зустрічались серед материнських (13). У дітей молодшого віку, інфікованих ХГС внаслідок вертикальної передачі, виявляються відмінності історії розвитку хвороби печінки, що відображає зміну складових їх квазівидів порівняно з материнськими, певною мірою внаслідок взаємодії з імунною відповіддю організму пацієнта (14). Зміни в композиції квазівидів, зазвичай втрата різноманітності, пов'язана з поширенням хвороби (15).

Таблиця 1. Система оцінок для рекомендацій

Оцінка за системою групи з Розробки, оцінки та експертизи ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій (GRADE)	Критерій
Ступінь переконливості рекомендацій	
Сильна [1]	Фактори, що впливають на ступінь переконливості рекомендацій, включали якість обґрунтування, передбачувані результати, важливі для пацієнта; вартість
Слабка [2]	Мінливість переваг і оцінок або більшої невизначеності. Рекомендація виконується з урахуванням меншої упевненості, більш високої вартості або споживання ресурсів

Дані, що свідчать про якість доказів	
Висока [A]	Подальші дослідження навряд чи змінять нашу впевненість в оцінці клінічного ефекту
Середня [B]	Подальші дослідження можуть змінити нашу впевненість в оцінці клінічного ефекту
Низька [C]	Подальші дослідження швидше за все змінять нашу впевненість в оцінці клінічного ефекту
Педіатрична система оцінки ІМРААСТ	Якість доказів для рекомендації
Ступінь переконливості рекомендацій	
A: Сильна рекомендація	I: Одне або більше рандомізоване клінічне дослідження серед дітей з клінічними результатами і/або підтвердженими лабораторними кінцевими критеріями оцінки.
B: Середня рекомендація	I *: Одне або більше рандомізоване дослідження серед дорослих з клінічними результатами і/або підтвердженими лабораторними кінцевими критеріями оцінки з супутніми даними серед дітей† з одного або більше добре організованих нерандомізованих досліджень або обсерваційних когортних досліджень з довгостроковими клінічними результатами
C: Необов'язкова рекомендація	II: Одне або більше добре організоване нерандомізоване дослідження або обсерваційне когортне дослідження серед дітей з довгостроковими клінічними результатами
	II*: Одне або більше добре організоване нерандомізоване дослідження або обсерваційне когортне дослідження з довгостроковими клінічними результатами з супутніми даними серед дітей з одного або більше менших нерандомізованих досліджень або когортних досліджень з даними про клінічні результати
	III: Думка експерта
ІМРААСТ – Міжнародна група клінічних досліджень зі СНІДу у матерів, дітей і підлітків (англ. International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trial).	
†Дослідження, які включають дітей або підлітків, але не ті, в яких досліджуються тільки підлітки, які досягли статевого дозрівання.	

ВПЛИВ МАКРООРГАНІЗМУ НА ПЕРЕБІГ ХВОРОБИ

Існує мало інформації щодо того, як характеристика реакції немовлят і дітей насправді впливають на патобіологію ВГС. Фактори, що мають відношення до збільшення тяжкості хвороби у дорослих, можуть також бути актуальні для дітей та підлітків з ХГС. Наприклад, стратегія сканування всього геному використовувалася для ідентифікації двох генів, DDX5 і СРТ1А, які можуть бути пов'язані із збільшеною сприйнятливістю до фіброзу печінки у дорослих пацієнтів з ХГС (16). Попередні результати свідчать про безліч генів, які можуть корелювати з регресією або стійкістю ВГС (17).

У новонароджених можлива наявність деяких захисних механізмів, імовірно пов'язаних з віком, що пояснює малу ефективність передачі ВГС від матері до дитини. В одному з досліджень, немовлята з людським лейкоцитарним антигеном (HLA) DR13, як видно, були менш схильні до можливості розвитку ХГС після передачі від матері (18). Наступні повідомлення припускають, що додаткові локуси HLA можуть впливати на передачу хвороби (19,20). В іншому дослідженні було описано, що немовлята, піддані дії ВГС, виробляють лімфоцити CD4⁺ зі специфічною реактивністю по відношенню до ВГС, навіть у відсутності виявлених анти-ВГС; однак, немовлята, з вертикальним шляхом передачі демонстрували відсутність відповіді або відповідь тільки на один вірусний пептид (21). Немовлята з генотипом Rs12979860 CC з поліморфізму IL28B можуть з більшою частотою спонтанно одужати від переданого вертикально ВГС (22). Встановлено, що плацента грає захисну роль проти

інфікування немовлят ВГС. Різні компоненти вродженої імунної системи, такі як клітини-кілери і γ - δ Т-клітини діють в плаценті, знищуючи ВГС (23).

Таблиця 2. Визначення (дефініції), що використовуються в практичній настанові

Термінологія	Визначення (дефініції)
Інфікування гепатитом С	Підтверджена наявність РНК ВГС в крові
Гострий гепатит С	Розвиток гострої інфекції ВГС у пацієнта, який був негативним 6 місяців тому, і наявний гепатит
Хронічний гепатит С	Наявний хронічного ВГС більше 6-ти місяців з триваючими ураженням печінки
Спонтанна регресія	Особа, інфікована ВГС, втрачає виявлювану РНК ВГС без проведення будь-якого лікування, що доведено шляхом отримання двох послідовних негативних тестів на наявність РНК ВГС з інтервалом не менше 6-ти місяців
ВГС – вірус гепатиту С	

ГІСТОЛОГІЯ ПЕЧІНКИ І ПОЗАПЕЧІНКОВІ ПРОЯВИ ХРОНІЧНОГО ВГС У ДІТЕЙ

ВГС у дітей пов'язаний з безліччю гістологічних моделей хвороби, в основному менш серйозних, ніж у дорослих. Дійсно, у більшості дітей біопсія печінки не показує очевидних гістологічних змін або помірні запалення і фіброз. Тим не менш, в деяких випадках зустрічаються значні фіброз і цироз (24). Діти з ХГС рідко вимагають трансплантації печінки. За період з 1988 по 2009 рік 133-м дітям в США була проведена трансплантація внаслідок хронічної печінкової недостатності, пов'язаної з ХГС. На даний момент ГЦК вважається дуже рідкісною серед дітей з ХГС. Є повідомлення тільки про два випадки серед дітей (25), проте може бути більше незареєстрованих випадків. Ще два випадки зареєстровано у молодих людей, що інфікувалися ХГС в дитинстві (26). Недавні дані спостережень дорослих з ХГС вказують на те, що ГЦК як ускладнення ХГС може розвиватися на тлі відсутності цирозу (27, 28), це відкриття є потенційно важливим для педіатрії. У дослідженнях серед дорослих спостерігається ослаблення симптомів цирозу після лікування ХГС.

Багато позапечінкових розладів у дорослих пов'язують з ХГС. У дітей з ХГС може зустрічатися гломерулонефрит, особливо мембранопроліферативний. На відміну від дорослого населення, у дітей не було зареєстровано криоглобулінемії або лімфом. Інфекція ВГС в нервовій системі визначена як причина когнітивних розладів у дорослих з ХГС (29). Дані спостереження піднімають питання про погіршення навчання у дітей з ХГС. Є повідомлення про погіршення якості життя, потенційно досить серйозні, щоб чинити негативний вплив на навчання серед дітей з ХГС. Серед знайдених свідочств – відставання у розвитку, порушення здатності до навчання і когнітивні порушення, менш виражені, ніж при синдромі дефіциту уваги і гіперактивності, але все ж відображають зниження виконавчих функцій (30, 31).

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ХГС У ДІТЕЙ

ВГС уражає приблизно від 0,1 до 2% дітей у США, а частота серопозитивних осіб серед дітей складає близько 0,2% і 0,4% серед підлітків (32). Передача інфекції відбувається за допомогою інфікованої крові та інших біологічних рідин. Свого часу інфікування ВГС в більшості випадків пов'язувалося з переливанням, але на даний момент імовірність інфікування ВГС через переливання крові або її продуктів незначна (33). На даний момент, основним механізмом передачі ВГС серед дітей є передача збудника від матері до дитини (вертикальна передача). Поширеність ХГС серед вагітних жінок, з урахуванням анти-ВГС і РНК ВГС-позитивних під час вагітності, дорівнює приблизно 0,75% (0,49–1,7%) (34–40). В одному великому огляді, оцінка ризику передачі ВГС від матері до дитини становить 1,7% на вагітність, якщо у матері виявляли антитіла до ВГС; 4,3%, якщо у матері виявляли РНК ВГС і 7,1%, якщо

матері виявляється РНК ВГС як мінімум двічі за період вагітності або перед пологами (41). Навіть у сукупності з декількома недавніми дослідженнями, оцінки ризику передачі ВГС схожі і складають від 5 до 7% на вагітність для матерів з ВГС без ВІЛ.

На даний час остаточно невідомо, коли відбувається передача ВГС від матері до дитини. Були вивчені деякі фактори, що впливають на ризик передачі ВГС. Кілька повідомлень вказують, що невиявлені рівні РНК ВГС у матері пов'язані з невеликим ризиком передачі (42, 43), імовірно тому, що рівні РНК ВГС в крові можуть змінюватися протягом вагітності. Коінфекція ВІЛ збільшує ризик передачі ВГС в 2–3 рази (41). Останнім часом цей ефект здається певною мірою менш помітним, можливо в результаті того, що висока ефективність антиретровірусної терапії знижує концентрацію ВГС під час вагітності або тому, що немовлята, народжені від ВІЛ-позитивних матерів, можуть бути народжені передчасно (43). Висока концентрація ВГС в материнському організмі (>600 000 МО/мл), як видно, сприяє передачі збудника від матері до дитини (44–46). Внутрішній моніторинг плода («моніторинг головної вени плода») (10), тривалий розрив оболонки плода (10, 43) і гіпоксія плода під час пологів, про що свідчить зниження *pH* крові в пуповині (46), можуть збільшувати ризик інфікування. Роль амніоцентезу в ризику передачі ВГС від матері до дитини неможливо оцінити виходячи з наявних даних (47, 48).

Виявилось, що деякі фактори, які, як вважалося, впливали на передачу ВГС від матері до дитини, не змінюють значення ризику. Вибірчий кесарів розтин у жінок з моноінфекцією ВГС не потрібен, тому він не призводить до зниження коефіцієнта передачі ВГС від матері до дитини (41, 43, 46, 49, 50). При пологах через природні родові шляхи слід уникати значних вагінальних розривів. Грудне вигодовування не призводить до передачі ВГС від матері до дитини (41, 43). Важливо уникати годування груддю, якщо соски кровоточать, при наявності маститу або якщо у матері після пологів спостерігається загострення гепатиту з жовтяницею. Аналіз економічної ефективності, заснований на наявних епідеміологічних даних, вказує, що скринінг всіх асимптоматичних матерів на предмет ХГС економічно неефективний (51); однак матері з високим ризиком ВГС повинні проходити скринінг.

Споживачі ін'єкційних наркотиків (СІН), які використовують інфіковані голки або прилади, є однією з основних причин поширення ВГС. Також поширенню ВГС може сприяти використання одних носових трубок. Татування і пірсинг є потенційними шляхами передачі ВГС і відносяться до ризиків інфікування для дорослих (52). Дані щодо ризику побутової передачі ВГС у сім'ях, де 1 людина інфікована ХГС, неясні. В цілому, ризик дуже невеликий (<2%), значення може відрізнятися в різних частинах світу (53–55). Немає даних щодо передачі ВГС серед дітей у дитячих садках. На даний момент загальним переконанням є той факт, що ризик інфікування ВГС при статевому акті при постійних статевих стосунках незначний (56). Важливо, що низька можливість інфікування ВГС не є підставою для сексуально активних підлітків ігнорувати правила безпечного сексу.

ПРИРОДНИЙ ПЕРЕБІГ ВГС У НЕМОВЛЯТ

Інфікування ВГС в дитинстві може призводити до різних варіантів перебігу. Спонтанна регресія інфекції – важливий результат, хоча залишається неясним, чи є діти більш схильними до подібного результату ніж дорослі. Деякі немовлята, швидше за все, отримують ВГС від їх хронічно інфікованих матерів, при цьому всі ознаки інфікування зникають в ранньому дитинстві (10, 43, 57–59). Даний приклад найкраще описується як спонтанна регресія неонатального гострого ВГС. Немає підстав вважати, що це просто перехідна віремія, особливо, якщо підвищені рівні АЛТ у сироватці крові. На даний момент існує обмежена кількість інформації щодо стану цих дітей в довгостроковій перспективі, тому їх найчастіше вважають здоровими щодо хвороб, спричинених ВГС. У інших немовлят ХГС розвивається, але призводить до

спонтанної регресії в перші кілька років дитинства, зазвичай до 7 років або раніше. Дана модель ранньої спонтанної регресії може відбутися незалежно від того, інфікувалася дитина від матері чи в результаті переливання крові (11, 53, 60, 61). У довгостроковій перспективі, випадки у дітей, у яких не спостерігалось спонтанної регресії ХГС в ранньому дитинстві, вважаються легкими: клінічно діти здорові з нормальними або практично нормальними концентраціями амінотрансфераз у сироватці і невеликим запаленням при біопсії печінки (62).

ПРИРОДНИЙ ПЕРЕБІГ ВГС У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

У немовлят, які інфікувалися в результаті вертикальної передачі, існує високий рівень спонтанної регресії хвороби, що наближається до 25–40%. У більшості пацієнтів спонтанна регресія спостерігається до 24-х місяців, але у деяких вона не відбувається до 7 років після вертикального інфікування. Приблизно 6–12% дітей старшого віку демонструють спонтанну регресію (53, 63), а в деяких повідомленнях цифри набагато вищі (11, 64).

У більшості дітей з ХГС не проявляються клінічні симптоми. Згідно з великим Європейським дослідженням, тільки у 14% дітей виявлялися легкі симптоми. У всіх дітей в поточному дослідженні спостерігалася легка форма хронічного гепатиту при обстеженні біопсії печінки (у більшості – невелике запалення), і тільки в одній дитині з 224 – цироз (53). Важливою є загальна думка про те, що ХГС у дітей найчастіше є прогресуючою хворобою з кумулятивним ураженням печінки. Цироз фіксувався в 1–2% випадків дитячого ХГС і трансплантація печінки проводилася при критичних ураження печінки на останніх стадіях хвороби (24).

Деякі біологічні аспекти можуть впливати на природний хід розвитку ХГС у дітей і підлітків. Генотип 3 має більше шансів на спонтанну регресію (61). Стани, пов'язані з підвищеним ризиком виникнення більш серйозних патологій, включають ожиріння (65, 66), перенесений в дитячому віці рак (67), вроджені анемії, що вимагають постійних переливань, і випадки дітей з асоційованою інфекцією ВІЛ або гепатиту В (ВГВ). На природний хід розвитку можуть також впливати соціальні фактори, що теж слід враховувати при розробці всебічної стратегії лікування ХГС у дітей. Ризикова поведінка пов'язана з більш тяжким перебігом хвороби і включає споживання ін'єкційних наркотиків (СІН) (68) і вживання алкоголю (69,70). Бездомні підлітки є групою ризику, певною мірою через свою поведінку, яка збільшує імовірність ОГС і певною мірою в результаті обмеженого доступу до медичної допомоги (71). Ув'язнені підлітки, серед яких спостерігається непропорційно висока кількість випадків ХГС, також є групою підвищеного ризику несприятливого результату (72).

Таблиця 3. Особи, яким показаний скринінг на ВГС*

Група	Скринінг
Особи, які вводили незаконні препарати в недавньому і віддаленому минулому, включаючи тих, хто вводив препарат всього раз і не вважає себе таким, що вживає наркотики	Антитіла
Особи в умовах, пов'язаних з широким розповсюдженням ВГС, включаючи:	Антитіла або РНК
Особи з асоційованою ВІЛ інфекцією	
Особи, які хоча б раз проходили гемодіаліз	
Особи з підвищеними рівнями амінотрансфераз неясного генезу	Антитіла або РНК
Реципієнти переливань або пересадки органів до липня 1992 року, включаючи:	
Особи, які були повідомлені про те, що отримали кров від донора, який надалі виявився позитивний відносно ВГС за результатами тестів	
Особи, які отримали переливання крові або продуктів крові	
Особи, реципієнти пересадки органів	Наявність антитіл після 18-ти
Діти, народжені матерями, інфікованими ВГС	

	місяців, РНК для більш ранніх строків
Працівники охорони здоров'я, невідкладної медичної допомоги та громадської безпеки після уколу голкою або попадання ВГС-позитивної крові на слизові	Антитіла або РНК
Нинішні сексуальні партнери осіб, інфікованих ВГС	Антитіла
Діти з хронічно підвищеними рівнями трансаміназ	Антитіла
Діти з регіонів з широким поширенням ВГС	Антитіла
Адаптовано з посилання (73). ВГС – вірус гепатиту С; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини. *Після кожного позитивного тесту на антитіла до ВГС необхідно проводити тест на РНК ВГС для визначення активної інфекції.	

Коментар робочої групи: в Україні всі реципієнти крові та її препаратів чи тканин, незалежно від року проведення маніпуляції, розглядаються як група ризику щодо інфікування ВГС.

ДІАГНОСТИКА

КОГО НЕОБХІДНО ТЕСТУВАТИ НА ПРЕДМЕТ ВГС

Тестування необхідно особам у групах ризику інфікування ВГС, показаних в Таблиці 3 (73). Окремо варто згадати шлях інфікування від матері до дитини. Оскільки імуноглобулін G (IgG) анти-ВГС проникає через плаценту, тестування на його наявність неінформативне до віку 18-ти місяців, коли і варто проводити тестування на антитіла (74). Пацієнтам старшим 18-ти місяців, які є позитивними на IgG анти-ВГС, необхідно провести тести на рівень РНК ВГС у сироватці для визначення активної інфекції. На прохання родини, рівні РНК ВГС у сироватці можна виміряти і до 18-ти місяців; тим не менш, немовляті повинно бути як мінімум 2 місяці (75). Якщо результати дослідження сироватки на наявність РНК ВГС в ранньому дитинстві позитивні, її треба перевіряти після 12-ти місяців, щоб визначити наявність ХГС.

ДІАГНОСТИЧНІ ТЕСИ

Список тестів для діагностики ВГС еволюціонував від відносно нечутливого імуноферментного аналізу (ІФА) на початку 1990-х до високочутливих і специфічних ІФА, а також аналізів на визначення нуклеїнових кислот в полімеразній ланцюговій реакції зворотної транскрипції (ПЛР-ЗТ) для якісного та кількісного визначення РНК ВГС. Метою даного розділу є огляд списку діагностичних тестів, доступних на даний момент для виявлення ВГС і пояснення можливості їх застосування в педіатрії. Буде описано генотипування і діагностичні клінічні обстеження, які підходять для даного віку.

НА ПІДСТАВІ АНТИТІЛ (IgG)

Доступні імунологічні тести є легкими у проведенні, автоматизованими, характеризуються низькою варіабельністю і відносно низькою вартістю. З цих причин, тести на основі антитіл в основному рекомендовані для скринінгу; однак їх не слід використовувати у немовлят молодших 18-ти місяців, враховуючи імовірність виникнення реакції внаслідок материнських антитіл (76). Існує 3 типи імунологічних аналізів: ІФА, ІФА мікрочастинок і хемолюмінесцентний метод. ІФА третього покоління можна проводити за допомогою плазми або сироватки при використанні рекомбінантних антигенів з ядер (С22) і неструктурних протеїнів 3 (С33), 4 (С100) і 5. Специфічність і чутливість третього покоління ІФА у пацієнтів з хронічною хворобою печінки внаслідок ВГС >98% і >97% відповідно (77). Додаткова Таблиця 1 (<http://links.lww.com/MPG/A112>) список аналізів, заснованих на антитілах, затверджених Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів (FDA) Перші два рекомендовані для скринінгу і використовують суміш білків як твердофазного агента. Третій метод можна використовувати для додаткових досліджень з метою виявлення антитіл до

окремих протеїнів ВГС. З урахуванням доступності дослідження нуклеїнових кислот на вірусну РНК, тест рекомбінантного імуноблоту використовується рідше, ніж раніше, коли тести нуклеїнових кислот були не так широко доступні. Недоліком тестів, заснованих на антитілах, є те, що вони не можуть відрізнити гостру інфекцію від хронічної. ІФА третього покоління, який виявляє антитіла до протеїнів ядра і неструктурних білків 3, 4 і 5 зазвичай реагує позитивно після 6–8 тижнів з моменту інфікування (78). Тому, антитіла IgG до ВГС часто негативні в гострій фазі і виявити ВГС у цій фазі можна тільки за допомогою аналізу сироватки на РНК ВГС.

Ще одним досліджуваним варіантом аналізу, заснованого на антитілах, є OraQuick, швидкий тест на антитіла ВГС, затверджений FDA в червні 2010 року. Він використовує цільні зразки крові, отримані при проколі вени. Головною перевагою даного методу є те, що він дозволяє проводити тестування на місцях, є портативним і легким у використанні; він надає відповідь протягом 40 хвилин і таким чином може використовуватися як метод скринінгу ВГС осіб з ризиком захворювання гепатитом, таких як молодь, яка живе на вулиці або в ув'язненні (79, 80). Якщо тест виявився позитивним, необхідні подальші обстеження для підтвердження інфекції ВГС. Антитіла IgM до ВГС не показові при визначенні гострої і хронічної форми ВГС і їх вимірювання не рекомендується.

ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ АНАЛІЗ РНК ВГС

Додаткова Таблиця 2 (<http://links.lww.com/MPG/A112>) підсумовує схвалені FDA якісні та кількісні аналізи РНК ВГС, які зазвичай проводяться за допомогою ПЛР-ЗТ. У минулому, якісні обстеження використовувалися для діагностики, оскільки вони більш чутливі, ніж кількісні. Нещодавно покращені, високочутливі тести зараз рекомендуються для діагностики пацієнтів з позитивними результатами тестів на наявність антитіл анти-ВГС (81).

Якщо тест на антитіла і РНК ВГС позитивний, результат інтерпретується як гострий або хронічний ВГС, залежно від клінічних даних. Якщо аналіз антитіл позитивний, а тест РНК ВГС негативний, відзначається регресія інфекції ВГС або гострого ВГС в період низької віремії. Якщо тест на антитіла негативний, а тест на РНК ВГС позитивний, існує три варіанти інтерпретації: рання стадія гострого ВГС, ХГС в умовах порушеної імунної реакції або хибнопозитивний тест РНК ВГС. Якщо тест на РНК ВГС негативний і залишається негативним при повторному обстеженні через 6 місяців, констатують, що у даної особи немає ХГС. Наявність РНК ВГС можна виявити в крові та плазмі через 1–2 тижні після контакту з вірусом, а активні антитіла і підвищення печінкових ферментів – через кілька тижнів (78).

***Коментар робочої групи:** для оцінки вірусного навантаження робоча група рекомендує користуватися даними наведеними в керівництві «An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver (2012)», в якому низьке вірусне навантаження – це кількість вірусу в сироватці крові <400 000 МО/мл; високе вірусне навантаження – >400 000 МО/мл.*

ГЕНОТИПИ ВГС

Генотипування ВГС корисно при прогнозуванні можливої відповіді на противірусні препарати і для визначення оптимальної тривалості лікування. Аналіз генотипу використовує субгеномні регіони такі як ядро/С1 або NS5В. У США доступні два аналізатори генотипування ВГС: аналіз генотипування ВГС Truegene (Siemens), вироблений шляхом прямого секвенування, і аналізатор Versant ВГС Inno-LiPA ВГС II (зворотна гібридизація з геноспецифічними зондами). Субгенотипи, такі як 1a і 1b, не грають великої ролі при використанні інтерферону (ІФН) - α , але можуть бути важливі в майбутньому при використанні противірусних препаратів прямої дії. Дослідження рецептора IL28В можна розглядати для дітей з генотипом 1 перед початком лікування, оскільки варіанти рецептора IL28В досить корисні при прогнозуванні відповіді на

пегільований (Пег) -ІФН- α і рибавірин (РБВ) у дорослих з генотипом 1 (82). Відповідними діагностичними тестами для майбутніх досліджень у педіатричних пацієнтів з високим ризиком включають в себе аналіз сухої краплі крові з пальця або п'яти, аналізи слини, тестування венозної крові на місцях і ПЛР-ЗТ заморожених або зафіксованих у формаліні зразків біопсії печінки (83).

Коментар робочої групи: враховуючи відсутність в настанові даних щодо переліку необхідних діагностичних методів для встановлення діагнозу хронічного вірусного гепатиту С та виключення інших захворювань печінки, робоча група вважає за доцільне надати інформацію про перелік необхідних діагностичних тестів наведених в «An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for Study of Liver».

«An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for Study of Liver»

ТАБЛИЦЯ 3

Стандартне тестування пацієнтів з ХГС*

Мета обстеження	Дослідження	Коментарі
Підтвердження та характеристика хронічної інфекції	РНК ВГС	Підтверджує хронічний характер та є основою відповіді на лікування
	Генотип і підтип ВГС	Керує вибором схеми лікування
Оцінка захворювання печінки	Розгорнутий аналіз крові	Тромбоцитопенія може вказувати на цироз печінки і портальну гіпертензію. Кількість тромбоцитів необхідна для розрахунку індексу APRI
	Аланінамінотрансфераза	Нормальний рівень АЛТ не виключає наявності вираженого фіброзу
	Аспартатамінотрансфераза	Рівень АСТ необхідний для розрахунку індексу APRI
	Гамма-глутамілтрансфераза	
	Лужна фосфатаза	
	Білірубін	Підвищений рівень білірубіну або міжнародне нормалізоване відношення чи гіпоальбумінемія можуть
	Міжнародне нормалізоване відношення (або протромбіновий час)	вказувати на серйозну дисфункцію печінки
Альбумін		
Креатинін	Ниркова дисфункція збільшує гемолітичну анемію, пов'язану з РБВ, і	

	Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини	може вплинути на фармакодинаміку перпаратів Може виявити ознаки цирозу печінки; в цьому випадку результат використовується як референтний при подальшій нагляді з метою виявлення ГЦК
Вірусні коінфекції	Імуноглобулін G анти-ВГА HBsAg	При отриманні негативного результату, провести вакцинацію проти гепатиту А Виключення коінфекції вірусом гепатиту В
	Антитіла до HBsAg	При отриманні негативних результатів на HBsAg та анти-Hbs – провести вакцинацію проти гепатиту В
	Анти-ВІІ	Виключення коінфекції ВІІ
Виключення інших причин захворювання печінки [†]	Альфа-1-антитрипсин	Альфа-1-антитрипсинова недостатність
	Церулоплазмін	Хвороба Уілсона
	Феритин, залізо сироватки, загальна залізов'язуюча здатність сироватки крові	Перевантаження залізом
	Антинуклеарні антитіла	Аутоімунний гепатит
	Гладком'язові антитіла	
	Антимітохондріальні антитіла	Первинний біліарний цироз
	Імуноглобулін G	Часто підвищується при аутоімунному гепатиті та цирозі будь-якої етіології
	Імуноглобулін А	Часто підвищується при стеатозі печінки та алкогольній хворобі печінки
Імуноглобулін М	Часто підвищується при первинному біліарному цирозі	
Протипоказання до лікування	β-хоріонічний гонадотропін людини в сироватці чи сечі	Виключити вагітність у жінок репродуктивного віку
	Електрокардіограма	Пацієнтам старше 50 років чи при наявності захворювань серця в анамнезі
	Тиреотропний гормон	Виключити захворювання щитоподібної залози, які можуть загострюватися під впливом ІФН
	Фундоскопія	Виключити ретинопатію у пацієнтів віком >50 років або з гіпертензією чи

цукровим діабетом, якщо необхідне
призначення ІФН

**Який є підтвердженням позитивним результатом на антитіла до ВГС; †Тільки запропоновані тести, які необхідно підбирати індивідуально.*

ВГА – вірус гепатиту А; APRI – індекс відношення аспартатамінотрансферази до тромбоцитів; HBsAg – поверхневий антиген вірусу гепатиту В.

NASPGHAN Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatitis C Infection in Infants, Children, and Adolescents, 2012

МОНІТОРИНГ І ПОПЕРЕДНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

МОНІТОРИНГ ДІТЕЙ, ЯКІ НЕ ОТРИМУЮТЬ ЛІКУВАННЯ

Дітей з ХГС, які не отримують протівірусну терапію, необхідно щорічно оглядати, щоб проводити постійні роз'яснення та оцінювати клінічні та біохімічні ознаки хронічної хвороби печінки. Лабораторні обстеження під час періодичних оглядів можуть включати аналіз рівнів сироваткових амінотрансфераз, білірубину (загального, прямого і зв'язаного), альбумінів, рівнів РНК ВГС, загальний кров'яний індекс (з тромбоцитарним індексом) і протромбіновий час/міжнародне нормалізоване відношення (за наявності цирозу) (2А: ВІ). Біопсію печінки варто розглядати тільки у випадку, коли результат процедури може вплинути на прийняття медичних рішень. Біопсія може бути особливо корисна при обстеженні у разі клінічної декомпенсації печінки, яка відбувається з невідомих причин у раніше стабільних пацієнтів і дітей, яким рекомендовано проведення протівірусної терапії, з метою оцінки тяжкості ураження печінки. Розумно відмовитися від біопсії у дітей з генотипами ВГС 2 і 3, з високими шансами (>80%) досягти одужання шляхом протівірусної терапії з використанням наявних засобів (див. нижче) (2В; ВІ).

СКРИНІНГ ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНОЇ КАРЦИНОМИ (ГЦК)

Як зазначено раніше, існує тільки кілька підтверджених випадків розвитку ГЦК у дітей з ВГС (25, 26). У осіб зі значним ураженням печінки (наприклад, з цирозом), слід проводити ультразвукову діагностику органів черевної порожнини і аналізи сироватки на α -фетопротеїн з регулярністю в один або два роки для виключення розвитку ГЦК (2В; ВІ*).

МОНІТОРИНГ ІНФІКОВАНИХ ВГС ДІТЕЙ МОЛОДШЕ 3-Х РОКІВ

На даний момент більшість випадків ВГС серед дітей пояснюються вертикальною передачею. Дітей, народжених від матерів, інфікованих ВГС, необхідно обстежити на ХГС за допомогою тесту на наявність анти-ВГС антитіл на 18-му місяці життя, коли зникають материнські антитіла (1В; АІІІ); однак, тести за технологією ампліфікації нуклеїнових кислот для виявлення РНК ВГС можуть бути корисні в деяких випадках, коли можливість передачі вірусу викликає сильну стурбованість матері, незважаючи на низький ризик передачі (41) (2В; ВІІІ). У даному конкретному випадку, раннє виключення інфікування ВГС обнадіює і виправдовує необхідні матеріальні витрати. Відзначимо, що дітей з виявленими в дитинстві РНК ВГС необхідно періодично обстежувати, оскільки в дитячому віці може статися спонтанний кліренс вірусу, особливо генотипу 3 ВГС (84).

Таблиця 4. Попередні рекомендації і скринінг

Категорія	Без протипоказань	Уникати	Регулярна перевірка
Побутові контакти	Загальні їжа, напої, столові прилади, одяг, рушники, білизна, предмети туалету (1А; АІІІ)	Загальні зубні щітки, засоби для гоління, манікюрні ножиці, щипчики, глюкометри і будь-	Не рекомендується (2В; ВІІІ)

Категорія	Без протипоказань	Уникати	Регулярна перевірка
Непобутові контакти	Відвідування дитячого садка, школи, таборів, ігрових майданчиків, зустрічей з дітьми, відвідування громадських басейнів; участь в контактних і неконтактних видах спорту	які інші особисті речі, які можуть бути забруднені кров'ю Немає даних	Не рекомендується (2В; ВІІ)
Щоденні контакти	Поцілунки, обійми, рукостискання	Немає даних	Не рекомендується (2В; ВІІ)
Сексуальні контакти	Моногамні сексуальні контакти	Незахищена сексуальна активність з множинними партнерами (85)	Не рекомендується при моногамних відносинах; рекомендується при полігамних відносинах (2В; ВІІ)
Інша активність	Немає даних	Татування (86), пірсинг (87)	Немає даних

ПОПЕРЕДНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ І СКРИНІНГ

На даний момент немає даних, що підтверджують необхідність регулярної перевірки побутових контактів (2В; ВІІ). Винятками є випадки підтвердженої вертикальної передачі, при цьому братів і сестер також необхідно обстежити на предмет вертикальної передачі ВГС. Необхідно проводити ефективне роз'яснення щодо запобігання інфікуванню вірусом дітям, працівникам охорони здоров'я та членам сім'ї, які контактували з пацієнтом, як показано в Таблиці 4 (1А; АІІ) (85–87). Дані серед дорослих вказують на більш часту передачу при наявності множинних сексуальних партнерів, хоча в подібних відносинах ризик передачі становить 1%, а в моногамних – 5%. Опосередковано, партнери ВГС-позитивних осіб мають більше шансів інфікуватися. Дітей з ВГС слід заохочувати до ведення звичайного життя. Тим не менше, певні ситуації вимагають відповідних дій, як зазначено в таблиці 5 (88–97).

Таблиця 5. Особливі примітки щодо інфікування ВГС серед дітей

Окремі випадки	Рекомендації
Плями крові (включно з висохлою)	Ретельно очищайте місця від розлитої крові, використовуючи розчин 1 частини відбілювача і 10 частин води. При очищенні плям крові слід одягати рукавички (перейдіть на www.CDC.gov)
Невеликі порізи і садна	Дотримуйтесь звичайних застережних заходів
Використовуйте знеболюючі, протизапальні та жарознижувальні засоби, доступні без рецепта.	Допустимо нечасте застосування. Особам з варикозним розширенням вен слід уникати використання НПЗП. Допустиме вживання коротких переривчастих курсів кортикостероїдів, як при астмі,
Вакцинація	Необхідне проведення імунізації, необхідної за віком, включаючи щеплення від гепатиту А і гепатиту В (1А; АІ*).
Ожиріння	Ожиріння може створювати додаткове навантаження на стан печінки і чинити негативний вплив на відповідь при лікуванні ВГС (88, 89)
Вправи	Без обмежень у школі і спорті
Вживання алкоголю	Уникайте вживання алкоголю, тому що це безпосередньо пов'язано з швидким розвитком захворювань печінки (90)
Використання протизаконних наркотичних препаратів (назальний кокаїн, внутрішньовенні препарати)	Уникайте ризикованої поведінки, яка сприяє повторній реінфекції ВГС (після лікування) та передачі інших вірусів
Вагітність	Оскільки на даний момент не існує ефективних способів запобігання перинатальної передачі ВГС, не рекомендується проводити універсальний

Акушерсько-перинатальні фактори	скринінг вагітних жінок (91) Вертикальна передача ВГС при пологах через природні родові шляхи і при кесаревому розтині схожі; проте тривалі розриви оболонки плода і використання фетальних головних датчиків пов'язують із збільшенням коефіцієнта передачі ВГС і їх слід уникати (1В; АІІ) (92–94)
Постнатальний період	Коефіцієнт вертикальної передачі однаковий при годуванні груддю та годуванні через пляшечку. Тому, в основному матерям з ВГС не протипоказане грудне вигодовування. Від грудного вигодовування варто утриматися при наявності маститу або кровотеч (1В; АІІ) (95–97)
НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати.	

РОЗКРИТТЯ ІНФОРМАЦІЇ

Розкриття інформації про інфікування ВГС персоналу дитячих садків, вчителям і персоналу в школі, тренерам, владі, одноліткам, і випадковим особам може сприйматися неоднозначно та загалом становить спірне питання. Не зважаючи на імовірну наявність державних та міжнародних правил щодо даного питання, в цілому не існує юридичного зобов'язання розкривати наявність ВГС при повсякденних чи сексуальних контактах. Однак, Центри з боротьби та профілактики хвороб і багато груп медичних адвокатів радять, по можливості, розкрити цю інформацію сексуальним партнерам (www.hcvadvocate.org; www.cdc.gov/hepatitis/hcv). Рекомендація має також етичні питання і побоювання відносно відповідного часу і способу розкриття цієї інформації і того, як це варто робити. Рішення необхідно приймати індивідуально і виключно після ретельного зважування всіх переваг і недоліків, пов'язаних з передачею цієї інформації, що великою мірою залежить від когнітивного розвитку залучених осіб. Більше інформації можна знайти на сайті адвокатів з ВГС (<http://hcvadvocate.org>).

ЛІКУВАННЯ ГЕПАТИТУ С

Є декілька точок зору стосовно необхідності лікування дітей з ХГС. Оскільки ХГС прогресує в фіброз повільно, а тяжкі випадки серед дітей є рідкістю, подальше спостереження без лікування до досягнення дорослого віку може бути допустимим варіантом для багатьох дітей. Лікування в дитинстві не дає більш високого ступеня відповіді порівняно з дорослими, а побічні дії зустрічаються часто і в деяких випадках вони можуть бути серйозними. Навпаки, лікування може бути виправданим, оскільки воно дозволяє досягти остаточної регресії в підгрупі пацієнтів. Підлітковий вік і юність асоціюють зі шкільною зайнятістю і вимогами роботи, що може призвести до недотримання медичних вимог і відвідувань лікаря. Всі ці фактори можуть призвести до відкладання лікування. Навпаки, лікування маленьких дітей може проводитися набагато простіше при наявності мотивованих осіб, які здійснюють догляд, і розкладів, які можна набагато простіше підлаштувати під потреби лікування, ніж у випадку з підлітками.

Лікування необхідно розглядати для дітей з ВГС, у яких відзначається постійне підвищення рівня амінотрансфераз у сироватці або тих, у кого спостерігається прогресування хвороби (наприклад, фіброз за результатами гістології печінки). Хоча у дорослих наявність мостовидного фіброзу при біопсії печінки є важливим показником майбутньої прогресії в цироз (98), дане спостереження не було підтверджено серед дітей (64, 99, 100). Також спірним є те, що у дітей з ХГС лікування може призначатися тільки при помірному перебігу (низький/нормальний рівень амінотрансфераз, мінімальне запалення або фіброз при біопсії) з реальною можливістю ерадикації вірусу і відсутністю прогностичних факторів прогресії. Метою лікування в кожному окремому випадку є усунення вірусу, запобігання термінальним стадіям хвороби печінки і ГЦК, і усунення характерних ознак хвороби, пов'язаних з інфекцією ВГС.

Загальною метою є зниження глобального навантаження хвороби. Наявні на даний момент можливості лікування ХГС серед дітей – ІФН- α або Пег-ІФН- α і РБВ. AASLD рекомендує схвалене FDA поєднання Пег-ІФН- α і РБВ як терапію першої лінії для лікування ХГС серед дорослих і дітей від 3-х до 17-ти років (81) (1A; AI). На підставі множинних невеликих відкритих, неконтрольованих одноцентрових і великих багатоцентрових педіатричних досліджень (101–109) викладених в таблиці 6, поєднання лікування з використанням Пег-ІФН- α демонструє перевагу в досягненні стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) над використанням тільки ІФН- α . Пег-ІФН- α також вимагає тільки щотижневого введення, на відміну від 3-х разів на тиждень при стандартному лікуванні ІФН- α . Фактори імовірно вищої вірусологічної відповіді на лікування включають генотипи ВГС 2 і 3 (зазвичай >80% СВВ) і нижче вірусне навантаження у осіб з генотипом 1 (<600 000 МО/мл або <2 \times 10⁶ копій/мл) (101, 102, 105).

Таблиця 6. Дослідження обраних типів лікування Пег-ІФН/РБВ у дітей з хронічною інфекцією ВГС

Автор, рік	Кількість досліджуваних	Схема лікування	Стійка вірусологічна відповідь*		
			№/загальна (%)	Всі типи	ВГС тип 1
Christensson та ін., 2000 (106)	11	ІФН-2b-РБВ	7/11(64)	2/5 (40)	5/5 (100)
Lackner та ін., 2000 (107)	12	ІФН-2a-РБВ	6/12 (50)	6/12 (50)	Немає даних
Wirth та ін., 2002 (103)	41	ІФН-2b-РБВ	25/41 (61)	18/34 (53)	7/7 (100)
Gonzalez-Peralta та ін., 2005 (101)	118	ІФН-2b-РБВ	54/118 (46)	33/82 (36)	21/25 (84)
Wirth та ін., 2005 (104)	62	Пег-ІФН-2b-РБВ	36/61 (59)	22/46 (48)	13/13 (100)
Wirth та ін., 2010 (105)	107	Пег-ІФН-2b-РБВ	70/107 (65)	38/72 (53)	28/30 (93)
Schwarz та ін., 2011 (102)	55	Пег-ІФН-2a-РБВ	29/55 (53)	21/45 (47)	8/10 (80)

ВГС – вірус гепатиту С; Пег-ІФН – пегільований інтерферон.

*Невиявлені рівні РНК ВГС через 24 тижні після відміни лікування.

ІФН- α – це цитокін, який грає важливу роль у вродженій протівірусній імунній відповіді (110). У кровотоці ІФН- α прикріплюється до рецепторів на поверхні клітин, які посиляють сигнал через систему Янус-кінази, передавачів сигналу і активаторів транскрипції, приводячи до індукції безлічі ІФН-стимульованих генів. Ці гени включають в себе двоспіральні РНКазы, інгібітори трансляції вірусних протеїнів і білки, які дестабілізують вірусний месенджер РНК ВГС. Експресія даних генів при активації ІФН- α також призводить до активації Т-кілерів, дозрівання дендритних клітин, проліферації Т-клітин пам'яті і запобігання апоптозу Т-клітин (111). Даний цитокін можна піддати пегілюванню через ковалентне приєднання великої молекули поліетиленгліколю до рекомбінантного ІФН- α . Після пегілювання рекомбінантний ІФН- α має довший період напіввиведення, кращий фармакокінетичний профіль і кращий коефіцієнт вірусологічної відповіді, ніж звичайний ІФН (112, 113).

Додавання РБВ до схеми лікування ІФН- α значно покращує СВВ (до 30–40%) і відповідь закінчення лікування (ООЛ/ETR) у дорослих і дітей (102). Комбінована терапія також значно знижує можливість рецидиву ВГС порівняно з монотерапією Пег-ІФН- α (114, 115). Дані переваги були також підтверджені в педіатричних дослідженнях (102, 106). РБВ – пероральний аналог нуклеозидів з широким спектром дії відносно вірусних патогенів, що має імуномодуючі властивості (116). Хоча механізм його дії ще не повністю ясний, РБВ показав мінімальну пряму активність щодо реплікації ВГС (117) і його використання може призвести до

швидкої і смертельної мутації віріонів або виснаження внутрішньоклітинних гуанозинтрифосфатів, необхідних для синтезу вірусних РНК (118). На даний момент РБВ доступний в капсулах по 200 мг (*Rebetol, Ribasphere, ribavirin*) або у формі суспензії для перорального застосування 40 мг/мл (*Rebetol*).

На даний момент 2 види Пег-ІФН- α схвалені FDA для використання у дітей з ХГС. Пег-ІФН- α -2b (*PEGINTRON; Merck & Co, Inc, Whitehouse Station, NJ*) містить «лінійний» 12-кДа Пег-компонент. Оптимальна доза Пег-ІФН- α -2b становить 60 мкг/м²/тиждень-1 підшкірно. Препарати включають попередньо відміряні флакони (50, 80, 120 або 150 мкг/0,5 мл, *Peg-Intron Kit*), які вимагають розведення розріджувачем або готові до використання ручки-ін'єктори (80, 120 або 150 мкг/0,5 мл, *Peg-Intron Redipen*) з поділками, які дозволяють проводити коректування дози (*Schering Corporation; Merck & Co.*). Пег-ІФН- α -2a (*Pegasys; Genentech/Roche, San Francisco, CA*) містить більший, «розгалуджений» 40-кДа Пег-компонент. Пег-ІФН- α -2a призначається в дозі 180 мкг/1,73м² щотижня підшкірно і доступний у вигляді попередньо наповнених шприців або ампул (180мкг/мл і 180мкг/0,5 мл). Пег-ІФН- α -2a не вимагає розчинення розріджувачами. Дозування даних Пег-ІФН різна і може мати різну ефективність (119–122), однак до цього часу не доведені переваги одного з них. Обидва необхідно використовувати в комбінації з РБВ в дозі 15 мг/кг/день-перорально, розділивши дозу на два прийоми. Рекомендована тривалість лікування у дітей становить 48 тижнів для генотипів 1 і 4, і 24 тижні для генотипів 2 і 3 (1A; A1*). Якщо РНК ВГС все ще виявляється через 24 тижні, то немає гарантій, що продовження лікування покращить клінічний результат (наприклад, цироз, ГЦК, СВВ) (123).

Коментар робочої групи: на час створення цієї Адаптованої клінічної настанови в Україні доступними для лікування ХГС у дітей є пегільовані інтерферони (Пег-ІФН- α -2a та Пег-ІФН- α -2b) і рибавірин. Дозування препаратів деталізовано в інструкціях до медичного застосування препаратів, які доступні в [Державному реєстрі лікарських засобів України](http://www.drlz.com.ua/) (<http://www.drlz.com.ua/>).

ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ ЛІКУВАННЯ ТА МОНІТОРИНГ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ

ІФН- α і РБВ є високоактивними препаратами, які можуть викликати великий спектр побічних реакцій і небажаних явищ, що впливають на якість життя (124, 125). Доскональне розуміння побічних реакцій важливо для своєчасного втручання та запобігання серйозним небажаним реакціям. Медичним працівникам слід роз'яснювати пацієнтам та їх сім'ям важливість контролю побічних реакцій. У двох великих багатоцентрових дослідженнях повідомлялося про побічні дії Пег-ІФН- α і РБВ при лікуванні ВГС у дітей: в Північно-Американському дослідженні з використанням Пег-ІФН- α -2a у 114 пацієнтів (102) і в Європейському/Північно-Американському дослідженні з використанням Пег-ІФН- α -2b у 107 пацієнтів (105). Більш того, в ході недавнього дослідження в Єгипті була проаналізована безпека Пег-ІФН- α -2a і РБВ в перші 12 тижнів лікування у 30 педіатричних пацієнтів з ВГС (126). Поширеність побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням Пег-ІФН- α і РБВ при ХГС у дітей, показана в Таблиці 7, і рекомендації щодо моніторингу побічних реакцій наведені в Таблиці 8. Системні симптоми майже однакові у всіх дітей, які проходять лікування. Дані симптоми включають жар, втому, м'язові болі, болі в суглобах, головні болі і нудоту. За винятком нудоти, дані системні скарги в основному є побічною реакцією ІФН- α . Дані симптоми, зазвичай, найбільш виражені протягом 24-х годин після введення ІФН і більшість з них ослаблюються або зникають після перших кількох місяців лікування (104, 124).

Таблиця 7. Відсоток пацієнтів, у яких спостерігалися побічні реакції під час лікування з використанням Пег-ІФН

Побічні реакції	Шварц (Schwarz) та ін.,	Вірт (Wirth) і ін.,	Абдель-Азіз (Abdel-Aziz)
-----------------	-------------------------	---------------------	--------------------------

	Північна Америка Пег-ІФН- α-2а, РБВ, n=55 (102)	Європа / США Пег- ІФН-α-2b, РБВ, n=107 (105)	та ін. *, Єгипет, Пег-ІФН-α- 2а, РБВ, n = 30 (126)
Системні			
Гарячка, грипоподібні реакції	91	80	77
Втома	27	30	17
Головний біль	62	62	47
Анорексія	13	29	27
Міалгія/артралгія	36	17	10
ШКТ			
Нудота	–†	18	27
Рвота	–†	27	20
Зниження маси тіла	–	19	76
Кровоносна/лімфатична система			
Нейтропенія	27	33	56
Анемія	–	11	46
Психоневрологічні			
Пригнічений настрій/депресія	4	4	–
Дратівливість‡	31	37	–
Безсоння/проблеми зі сном	11	3	–
Шкірні			
Реакція на місці введення	45	29	–
Висип	20	–	–
Алопеція	–	17	–
Пег-ІФН = пегільований інтерферон; RBV = рибавірин. *Тільки для поточного дослідження, профіль побічних реакцій заснований на перших 12-ти тижнях лікування. †Симптоми з боку ШКТ (нудота, блювання, діарея і болі в животі): 56% залучених до дослідження. ‡Включають дратівливість, неспокій, нервозність, збудження, неспокій, зміну настрою, афективну лабільність, зміни настрою.			

Діти особливо схильні до дефіциту зросту і маси тіла під час застосування Пег-ІФН-α і РБВ. Як Пег-ІФН-α так і РБВ можуть викликати анорексію, нудоту з подальшою втратою маси тіла. У первинному дослідженні, проведеному Abdel-Aziz та ін. (126), 63% пацієнтів демонстрували значну втрату маси тіла до 4–12 тижнів і тільки 17% пацієнтів поверталися до початкової маси тіла до 12 тижня. У ході дослідження, проведеного в Європі, були проаналізовані параметри росту, і було виявлено, що втрата маси тіла зустрічається часто, при цьому більшість пацієнтів проходять через компенсаторний набір маси тіла після закінчення лікування (105). Корекція дози РБВ рекомендоване при втраті маси тіла більше 10% і регулювання Пег-ІФН-α при зниженні ІМТ >10%. Відносно зростання у висоту, пригнічення швидкості росту відзначалося у 70% пацієнтів. Швидкість росту збільшувалася після закінчення лікування і при повторному обстеженні через 24 тижні, середній центиль зростання 44,3%

був трохи нижче вихідного процентилу зростання 50,9%. Повторний огляд через тривалий час необхідний для визначення типу пригнічення росту – тимчасове чи тривале.

Пригнічення кісткового мозку, викликане ІФН- α , є другим найбільш поширеним проявом токсичності після системних симптомів, і зустрічається приблизно у третини пацієнтів (102, 105). Токсичність по відношенню до кісткового мозку асоціюється зі зниженою кількістю лейкоцитів і абсолютного числа нейтрофілів, а також, меншою мірою, тромбоцитів і еритроцитів. Нейтропенія зазвичай досягає нижчого постійного рівня до 8-го тижня лікування і повертається в норму протягом декількох тижнів після припинення лікування (102, 126). У двох великих дослідженнях лікування ВГС серед дітей за допомогою ІФН/РБВ, нейтропенія не була пов'язана зі збільшенням частоти бактеріальних інфекцій. Зниження дози внаслідок нейтропенії було зареєстровано у 38% пацієнтів у Північно-Американському дослідженні і 12% в Європейському. В жодному з досліджень терапія не припинялась через розвиток нейтропенії.

Зниження кількості тромбоцитів, викликане ІФН- α , зазвичай безсимптомне і виявляється протягом перших 8-ми тижнів лікування. Потім рівні тромбоцитів стабілізуються на даному мінімумі до припинення лікування (124). Механізми, що ведуть до тромбоцитопенії, включають пригнічення мегакаріопоеза, секвестрації тромбоцитів в капілярах (127) і імунно-обумовлену тромбоцитопенію (128, 129). У Північно-Американському дослідженні значної тромбоцитопенії не зустрічалось, а в Європейському дослідженні одному пацієнтові довелося відмінити лікування на 42-му тижні лікування внаслідок розвитку тромбоцитопенії (рівень тромбоцитів 45 000 кл/мм³).

Таблиця 8. Рекомендації для контролю під час лікування

Лабораторні аналізи, що підлягають моніторингу	Проведіть тести на наступних тижнях лікування
ЗАК з диференціацією, абсолютне число нейтрофілів	0, 1, 2, 4, 8, 12 і кожні 4–8 тижнів після цього
Печінковий профіль, глюкоза	0, 1, 2, 4, 8, 12 і кожні 4–8 тижнів після цього
ТТГ/загальний Т4	0, 12, 24, 36, 48
ХГЛ в сечі (для пацієнтів жіночої статі 13 років і старших)	0, 24
Протромбіновий час	0; повторювати тільки при клінічній необхідності
Аналіз сечі	0; повторювати тільки при клінічній необхідності
РНК ВГС	0, 24, 48, 72
ЗАК – загальний аналіз крові; ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини; ВГС – вірус гепатиту С; ТТГ – тиреотропний гормон	

Коментар робочої групи: для оцінки відповіді на противірусне лікування та прогнозування досягнення СВВ «+» – робоча група вважає за доцільне оцінювати також вірусне навантаження на 4-му та 12-му тижнях лікування.

РБВ має найбільший вплив на розвиток гемолітичної анемії, яка найбільш часто проявляється протягом першого місяця лікування, досягаючи найнижчої позначки до 4-го тижня (124, 126). Імовірно, механізм викликаної РБВ анемії включає метаболіти, які погіршують антиоксидантний захист і сприяють окислювальному пошкодженню еритроцитів (130). Зниження дози внаслідок анемії, викликаної РБВ, відбулося у 25% пацієнтів, які отримували

Пег-ІФН- α -2а (102) і 7% пацієнтів, які отримували Пег-ІФН- α -2b (103). Рекомендації щодо зниження дози внаслідок пригнічення кісткового мозку викладені для обох форм Пег-ІФН у додатковій Таблиці 3 (<http://links.lww.com/MPG/A112>). Зниження дози не асоціюється із суттєвим зниженням СВВ (102, 105).

Корекція дози може бути недостатньою для припинення супресії кісткового мозку, і може знадобитися медикаментозне лікування тяжкої або симптоматичної анемії або нейтропенії (131). Доступні препарати включають Епоген (епоедин альфа, *Amgen Inc, Thousand Oaks, CA*) для анемії, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (ГКСФ) для нейтропенії, а також продукти крові. Епоген є синтетичним глікопротеїном, який діє аналогічно ендogenous еритропоетину (ЕЕП) (132). Це гормон, що виробляється нирками, який стимулює еритропоєз в кістковому мозку, що в свою чергу збільшує кількість еритроцитів, рівні гемоглобіну і гематокриту (133). Його вважають безпечним в умовах проведення хіміотерапії раку, при ВІЛ-інфекції та хронічній нирковій недостатності (134–136). Серед дорослих, у >85% пацієнтів, які отримують Пег-ІФН/РБВ для лікування ВГС, розвивається анемія внаслідок зниження вироблення ЕЕП (137, 138); від 20% до 25% пацієнтів потребують зниження дози внаслідок анемії і її симптомів (139). Цікаво, що анемія також пов'язана з покращеною СВВ і Епоген не змінює даний феномен при цьому послаблюючи клінічно значиму анемію (135, 138). Документально підтверджено, що дана ад'ювантна терапія покращує дотримання режиму лікування, покращує показники СВВ та якість життя (140–142); однак, на даний момент не існує схваленого дозування ЕЕП для дітей у відношенні лікування ХГС.

ГКСФ – цитокін, який в природі виробляється моноцитами, активованими Т-клітинами, фібробластами і клітинами ендотелію. ГКСФ – стимулює мієлоїдні клітини-попередники в кістковому мозку до індукування клітинної проліферації, диференціації та функціональної активації кінцевих клітин. Він затверджений для використання при хіміотерапії, індукції/консолидації гострої мієлоїдної лейкемії, пересадці кісткового мозку і серйозній хронічній нейтропенії (142). Оскільки нейтропенія є найбільш поширеною причиною зниження дози Пег-ІФН- α (до 25%) у дорослих при лікуванні ХГС, ГКСФ ефективний для нормалізації абсолютного числа нейтрофілів, добре переноситься і покращує СВВ (143, 144). Так само як і з Епогеном, на даний момент немає затвердженої дози ГКСФ для дітей з метою лікування ХГС. Відносно тромбоцитопенії, у пацієнтів з низьким рівнем тромбоцитів (<50 000) кровотечі не спостерігалися, і корекція дози рідко потребувалася. Клінічні наслідки і переваги переливання тромбоцитарної маси не вивчені (131). У дослідженні, проведеному в Північній Америці (102), гемопоетичні фактори зростання не були схвалені FDA і пригнічення кісткового мозку було з легкістю усунуто за допомогою зниження дози. Це дозволяє припустити, що дані речовини, як правило, не є необхідними для лікування дітей з ХГС.

Асоційовані з ІФН психоневрологічні ускладнення можуть бути найбільш складними при лікуванні ХГС. Лікування з використанням ІФН пов'язують зі стимуляцією або погіршенням прихованої депресії, занепокоєння і суїцидальних настроїв (145). Важливо провести початкове психологічне обстеження, зокрема спостерігати за ознаками депресії перед початком лікування. Початок прояву психоневрологічних симптомів може не проявлятися до 3–6 місяців лікування (124). У педіатричних дослідженнях лікування ХГС повідомлення про психіатричні або небажані явища надходили від приблизно однієї третини пацієнтів. У Північно-Американському дослідженні у 31% пацієнтів відзначалася дратівливість, а у 4% – депресія. Одному пацієнту довелося припинити лікування внаслідок спроби самогубства (102). Європейський аналіз включав повідомлення про нервозність, збудження, агресію, зміни настрою, тривогу, депресію та емоційну лабільність (105). Дані явища не вимагали коригування дози або відміни лікування. В обох групах були повідомлення про безсоння, його відзначали в 3–11% випадків. При підозрі на наявність сильної депресії чи інші психіатричні розлади, дитину рекомендовано направити до

психіатра для розгляду можливості застосування антидепресантів чи припинення використання ІФН- α . Припинення лікування настійно рекомендується при наявності у пацієнта суїцидального мислення або спроби суїциду.

Порушення функції щитоподібної залози є найпоширенішою побічною реакцією з боку ендокринної системи у пацієнтів, які приймають ІФН- α і реєструються в 1–6% випадків у дорослих (124). Порушення функції щитоподібної залози можуть траплятися на будь-якому етапі лікування. Серед можливих механізмів даної дисфункції щитоподібної залози називають пряме гальмування синтетичних функцій і виділення або розвиток антитиреоїдної пероксидази або атитиреоглобулінових аутоантитіл (146). Поширеність гіпотиреозу серед педіатричних пацієнтів з ХГС під час досліджень склала 2–3% і більшості пацієнтів необхідно доповнює введення тироксину (102, 105). Примітно, що в Європейському дослідженні у 23% пацієнтів атипові рівні тиреотропного гормону (ТТГ) були виявлені хоча б раз під час лікування. Рекомендується вимір ТТГ та загального рівня Т4 кожні 3 місяці лікування. Діагноз клінічного гіпотиреозу необхідно підтвердити і надалі лікування здійснюється ендокринологом. Аналогічно до аутоімунного ураження щитоподібної залози, антитіла до клітин острівців наднирників і підшлункової залози можуть призвести до викликаних ІФН недостатності надниркових залоз і діабету, відповідно. Початок цукрового діабету 1-го типу описано в одного пацієнта, який отримував Пег-ІФН- α і РБВ (102).

Під час прийому ІФН може виникати цілий ряд офтальмологічних ускладнень, таких як ретинопатія, запалення зорового нерва або нейропатія. Під час великого повторного офтальмологічного дослідження дорослих, які отримували ІФН, ретинопатія не вимагала скасування терапії, тому в більшості випадків вона проходила після відміни препарату (147). У Північно-Американському педіатричному дослідженні проводилося обстеження очей і визначені ураження у 3-х пацієнтів (ішемічна ретинопатія з «ватяними» плямами на сітківці, увеїт, переміжна монокулярна сліпота) (148). Двоє пацієнтів припинили прийом препарату, ураження зникли в обох. При будь-яких порушеннях або скаргах на зір під час лікування рекомендовано невідкладно пройти перевірку у окуліста.

Можлива поява різних шкірних реакцій, включаючи, викликану ІФН, реакцію у місці введення, сухість шкіри, свербіж і алопецію. Більше того, РБВ може викликати висипання, яке характеризується дифузним запаленням, почервонінням і плямисто-папульозними ураженнями, що проходять після відміни РБВ (149). Суха шкіра може бути схожим на екзематозні або псоріатичні ураження (150). У Північно-Американському дослідженні висип відзначався у 20% пацієнтів. Алопеція більш характерна для жінок (124) і була відзначена у 17% пацієнтів у Європейському дослідженні. І нарешті, ще одним можливим ускладненням лікування ХГС є те, що РБВ (і меншою мірою ІФН- α) є сильним тератогеном (151). Тому, рекомендується проведення аналізу вмісту хоріонічного гонадотропіну в сечі для всіх пацієнтів жіночої статі старших 13-ти років на початку лікування і повторно через 24 тижні лікування. РБВ може викликати тератогенез незалежно від того, хто з партнерів його приймав. У сексуально активних підлітків обов'язково суворе дотримання правил контрацепції.

У підсумку, свідомий і ретельний моніторинг потенційних несприятливих явищ важливий для оптимізації догляду за педіатричними пацієнтами при лікуванні ХГС. В цілому, відміна препарату внаслідок розвитку побічних реакцій необхідна рідко, а самі побічні реакції можна нівелювати за допомогою відповідних спеціалістів і лікування при необхідності.

ОСОБЛИВІ ГРУПИ НАСЕЛЕННЯ І РЕЗУЛЬТАТИ

За певних обставин, індивідуалізація лікування вимагає серйозної уваги. У випадку з даними унікальними групами педіатричних пацієнтів відзначається малочисельність як даних,

так і адекватно проведених клінічних досліджень, які можуть бути гарантією лікування інфекції ВГС.

МОЛОДШИЙ ВІК

Дітей до 3-х років в основному лікувати не варто, лікування для даної вікової групи не затверджене. У маленьких дітей, інфекція ВГС все ж може вирішитися спонтанно, і побічні реакції ІФН- α у дуже маленьких дітей не дуже добре з'ясовані, хоча спастична диплегія відзначалася у немовлят, яким ІФН- α був прописаний для лікування гемангіом (152). Немає опублікованих досліджень або повідомлень щодо лікування дітей молодших 3-х років. При прийнятті рішення про початок лікування необхідно врахувати кілька аспектів, у тому числі вік, серйозність хвороби, ефективність обраного лікування, побічні реакції, згоду з лікуванням і бажання бутивилікуваним.

НАРКОТИЧНА ЗАЛЕЖНІСТЬ В АНАМНЕЗІ

Найчастіше, лікування пацієнтів припиняють, якщо у них є серйозні супутні стани, які можуть зашкодити переносимості препаратів або заважати дотриманню режиму лікування. До даної категорії можуть належати дорослі і підлітки з наркотичною залежністю в анамнезі. Досліджень лікування ХГС у підлітків з наркотичною залежністю в анамнезі не проводилося, проте в метааналізі 16 проспективних когортних досліджень дорослих, що складається з 953 осіб, які вживають наркотики, було встановлено, що ефективність і переносимість лікування були практично ідентичними до таких у решти пацієнтів (153). Оціночні СВВ та індекс тих, хто вибув з дослідження пацієнтів, які вживають наркотики, склали 52% (95% ДІ 44–60%) і 26% (95% ДІ 18–35%) відповідно. Частота виникнення серйозних психіатричних побічних реакцій, які призвели до припинення лікування, склали 2% (95% ДІ 1–3%). Дані показники поширеності не надто відрізняються від тих, що були встановлені в дослідженнях серед людей, які страждають ХГС, за винятком наркозалежного населення [СВВ 50% (95% ДІ 39–61%); індекс тих, хто вибув з дослідження 26% (95% ДІ 12–41%); поява серйозних психіатричних побічних реакцій 2% (95% ДІ 0–6%)]. За результатами аналізу підгруп, активне вживання наркотиків негативно позначалося на ступені успішності лікування [39% (95% ДІ 30–49%) проти 55% (95% ДІ 45–64%); $P=0,02$] (153). Таким чином, підлітки з наркотичною залежністю в анамнезі можуть бути кандидатами на лікування в кожному конкретному випадку.

ПСИХІАТРИЧНІ РОЗЛАДИ

Добре відомо, що лікування ХГС асоціюється з різними психоневрологічними побічними реакціями, включаючи депресію, сплутаність свідомості, манію, психоз, галюцинації і суїцидальні думки. Існує також ризик загострення або виходу з-під контролю відомих психіатричних розладів пацієнта після початку лікування. Групи навчання психологічної самопомоги є перспективними у підготовці пацієнтів з хронічними медичними хворобами до очікування і витримки під час проведення інтенсивного медичного лікування, що має істотні побічні реакції з боку психіки. (154). Метою є допомога пацієнтам подолати бар'єри щодо лікування, особливо психологічні проблеми, тому наявні варіанти лікування ВГС стають все більш ефективними. Перед початком лікування, рекомендується отримати допуск пацієнта до лікування з боку спеціально підготовленого психіатра Постійна психіатрична оцінка і терапія показані під час лікування ХГС, дозволяючи або вчинити негайне втручання, або припинити лікування, при виявленні розвитку серйозних психоневрологічних побічних реакцій.

НЕПОВНОЛІТНІ, ЯКІ ПЕРЕБУВАЮТЬ В ДИТЯЧИХ КОЛОНІЯХ

Ув'язнені підлітки або неповнолітні, які перебувають в дитячих колоніях, хворі ХГС, становлять ще одну особливу групу пацієнтів. Дані індивіди часто ведуть спосіб життя, який збільшує їх ризик інфікування ВГС. Знову ж таки, в літературі не згадується досліджень для

даної групи населення. Аргументом на користь лікування ХГС у даних осіб є, в першу чергу, те, що ці пацієнти є спеціально організованою аудиторією і з набагато більшою імовірністю будуть підкорятися інструкціям з прийому ліків, проведенню аналізів і відвідувань; однак, часто дані особи не знаходяться в ув'язненні протягом усього періоду лікування ВГС, і після звільнення у них можуть бути відсутні фінанси і ресурси для продовження лікування.

КОІНФЕКЦІЯ: ВІЛ

Існує обмежена кількість доступних даних щодо тривалості, ефективності та безпеки Пег-ІФН- α і РБВ у дітей та підлітків із коінфекцією ВІЛ. Відомо, що ВІЛ має негативний вплив на природний перебіг інфекції ВГС. Пацієнти, одночасно інфіковані ВГС і ВІЛ, мають більш високий ризик персистенції вірусу, збільшене вірусне навантаження і більш швидке прогресування хвороби до останньої стадії ураження печінки. Тому, для багатьох лікарів, підвищена швидкість прогресування є стимулом для застосування більш раннього і агресивного лікування у дітей з коінфекцією ВІЛ. Відновлення і підтримання функцій імунної системи з використанням високоактивних антиретровірусних препаратів знижує негативний ефект ВІЛ на ВГС, але СВВ до Пег-ІФН- α і РБВ стає нижчою на 15–50%, ніж у індивідів з моноінфекцією ВГС (155). Хоча є значне зниження захворюваності та летальності у ВІЛ-інфікованих пацієнтів при використанні високоактивної антиретровірусної терапії, смертність, пов'язана із хворобами печінки, стала провідною причиною смерті даних пацієнтів. З урахуванням більш низького ступеня відповіді на лікування, пацієнтам з коінфекцією ВІЛ, в тому числі і дітям, лікування проводиться протягом не менше 48-ми тижнів, незалежно від генотипу (156, 157). На даний момент не існує рекомендацій щодо оптимального режиму для дітей з коінфекцією ВІЛ. (158) Обмеженість досвіду в лікуванні даної групи і відсутність доказової бази для складання рекомендацій є перешкодою на шляху до досягнення оптимального догляду та лікування для даної особливої групи пацієнтів. Якщо розпочато лікування ХГС, необхідний особливо пильний контроль наявності небажаних явищ.

КОІНФЕКЦІЯ: ВГВ

ВГВ також чинить негативний вплив на природний перебіг ВГС, що показано при ретроспективному поперечному зрізі даних. У дослідженні, в ході якого оцінювалися наслідки інфекцій, набутих в дитинстві, у пацієнтів з коінфекцією ВГВ після середнього віку повторного огляду в 23 роки, була виявлена низька швидкість прогресії фіброзу, відсутність печінкової недостатності та низький розвиток ГЦК (159). Якщо прийнято рішення про проведення лікування дитині з коінфекцією ВГВ, на основі отриманих від дорослих даних, рекомендується проведення повного курсу лікування з використанням комбінації Пег-ІФН- α і РБВ незалежно від генотипу.

ПАЦІЄНТИ З ГЕМАТОЛОГІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ БАГАТО ТРАНСФУЗІЙ

Більшість дітей в даній особливій групі населення матимуть гемолітичні стани, такі як серпоподібноклітинна анемія і таласемія. Ризик інфікування ВГС залежить від того, скільки доз крові було використано для даного пацієнта; проте дані ризики знизилися з появою універсального скринінгу продуктів крові на ВГС у 1990-х. Ризик гемолізу у зв'язку з РБВ ускладнює проведення комбінованої терапії. Множинні переливання пов'язані з перевантаженням печінки залізом, що ускладнює лікування ХГС і може прискорити розвиток цирозу і збільшити ризик ГЦК. Лікування може бути ефективним, але слід розглянути проблеми гемолізу у зв'язку з РБВ, використання ін'єкцій і перевантаження залізом перед початком лікування (160).

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ (ПЕЧІНКИ АБО НИРКИ)

ХГС є основним показанням для пересадки печінки у дорослих в США. Після трансплантації, як правило, виникає реінфекція трансплантата практично, і розвиток ХГС, цирозу і летального результату відбувається у близько третини реципієнтів печінки серед дорослих (161). Хоча це й рідкість серед дітей, реципієнти трансплантата печінки при останніх стадіях ураження печінки внаслідок ХГС демонструють частоту виживаності пацієнта і аллотрансплантата в районі 72% і 55% відповідно в межах 5-ти років. Після трансплантації, ця частота знижується до 55% і 34%, відповідно. Реципієнти були внесені в список на трансплантацію в 31% випадків, в 19% випадків була проведена повторна трансплантація у зв'язку з рецидивом ВГС. У середньому на одного пацієнта з ХГС припадає 1,2 пересадки печінки. Середній час між пересадками, пов'язаними з ВГС, склав 290 днів. Ризик рецидиву ВГС у педіатричних пацієнтів ортотопічною пересадкою печінки високий і пов'язаний з високою частотою повторної трансплантації (162).

Педіатричні реципієнти ниркових трансплантатів з ХГС становлять ще одну унікальну групу пацієнтів. Також зустрічається рідко. Дані серед дорослих припускають, що пацієнти з ХГС мають схожі показники виживаності трансплантата і пацієнта, як і реципієнти, у яких немає ХГС (163). Загалом, противірусна терапія після пересадки нирки вважається небезпечним варіантом (164). Використання ІФН- α після пересадки нирки має обмежену ефективність і високу вартість. Воно збільшує ризик незворотного відторгнення трансплантата в 15–64% випадків (165, 166) шляхом стимуляції цитотоксичної реакції Т-лімфоцитів і моноцитів, вироблення цитокінів та HLA (167). Якщо прийнято рішення проводити лікування дитини з ХГС після пересадки печінки або нирки, необхідний ретельний контроль побічних реакцій внаслідок непереносимості препаратів, що використовуються, і підвищеного ризику відторгнення трансплантата при введенні ІФН.

ХВОРОБИ НИРОК (ДІАЛІЗ)

Пацієнти, інфіковані ВГС, які проходять гемодіаліз, мають більш низькі показники виживаності порівняно з іншими ВГС-позитивними пацієнтами без ниркової недостатності, тому що у них часто спостерігаються супутні хвороби і супутні інфекції. Лікування ВГС-позитивних пацієнтів на гемодіалізі є складним і комплексним. Даних пацієнтів необхідно ретельно спостерігати як нефрологам, так і гепатологам. Пацієнти з ХГС на гемодіалізі можуть отримувати стандартну або знижену дозу ІФН- α з додаванням або без додавання РБВ в низькій дозі. Лікування ХГС за допомогою ІФН- α малоефективне у пацієнтів з останніми стадіями ураження нирок (168). Приблизно третина пацієнтів може досягти СВВ після традиційного лікування з використанням Пег-ІФН- α як монотерапії. Лікування рекомендується проводити перед проведенням пересадки нирки, тому існує підвищений ризик відторгнення трансплантата.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПАЦІЄНТІВ З ЦИРОЗОМ

Метааналіз 45-ти досліджень показав, що лікування ВГС у дорослих пацієнтів з цирозом менш ефективне, ніж дорослих пацієнтів, у яких цироз не виявлений (169). Ерадикація вірусу знижує ризик ускладнень з боку печінки і збільшує виживаність пацієнтів без цирозу. Грунтуючись на ефективності і переносимості, лікування має істотний позитивний ефект у пацієнтів з компенсованим цирозом, тоді як пацієнтам з декомпенсацією необхідно зважити всі ризики і користь даного лікування. При необхідності лікування таких пацієнтів успішно застосовують протокол поступового підвищення дози (170). При використанні даного підходу у пацієнтів з прогресуючою хворобою була досягнута відповідь в кінці лікування 46% і СВВ У 24%. Особливо, відповідь в кінці лікування становила 30%, а СВВ 13% для генотипу 1, але 82% і 50%, відповідно, для інших генотипів.

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ

Існує кілька можливих результатів лікування ВГС. Для порівняння різних режимів лікування, важливо дотримуватися використання стандартних визначень (Таблиця 9). Кожен результат має специфічне значення для прогнозу. Взаємодія між вірусною динамікою і імунною відповіддю господаря визначає стійкість вірусу і успіх лікування. Швидка вірусологічна відповідь (ШВВ), а даний момент вважається найбільш певним передвісником СВВ у пацієнтів з ВГС, яким проводиться противірусна терапія. Пацієнти з ШВВ можуть досягти СВВ через більш короткий період часу. Метою лікування є досягнення СВВ після припинення лікування. На імовірність досягнення СВВ впливають генотип, вік, вірусне навантаження, індекс фіброзу і дотримання лікування. В ході двох великих багатоцентрових досліджень вивчався використання комбінації Пег-ІФН і РБВ при лікуванні ВГС у дітей. У багатоцентровому (Європейському та Американському) відкритому дослідженні, Wirth та ін (105) оцінювали ефективність і безпеку Пег-ІФН- α -2b і РБВ у 107 дітей (віком від 3-х до 17-ти років), які раніше не проходили лікування, з ХГС і компенсованою хворобою печінки. Суб'єкти з генотипом 2 або 3 з низьким вірусним навантаженням (<600 000 МО/мл) проходили лікування протягом 24-х тижнів, тоді як дітей, інфікованих генотипом 1 і 4, а також генотипом 3 при високому вірусному навантаженні (>600 000 МО/мл) лікували протягом 48-ми тижнів. Первинною кінцевою точкою була відмітка СВВ на 24-му тижні лікування. Вторинними кінцевими точками були ШВВ і РВВ. У результаті були отримані висока СВВ 90% при генотипі 2 і 3, і СВВ 53% у дітей з генотипом 1. Як і передбачалося, при генотипі 1, ШВВ і РВВ були предикторами СВВ, а особи з низьким вірусним навантаженням мали більшу СВВ, ніж особи з високим вірусним навантаженням. 12% рецидивів трапилося серед дітей з генотипом 1. Наприкінці лікування, 77% суб'єктів дослідження з підвищеним вихідним АЛТ демонстрували нормалізацію рівня АЛТ, що в 79% випадків відповідало СВВ. Інше обширне дослідження оцінювало використання Пег-ІФН- α -2a з або без РБВ для лікування ХГС. Дослідження PEDS-C було рандомізованим контрольованим дослідженням Пег-ІФН- α і РБВ або плацебо у дітей від 5-ти до 17-ти років з ХГС (n=114) (102). СВВ було досягнуто у 53% дітей, яких лікували з використанням комбінації Пег-ІФН- α і РБВ, порівняно з 21% дітей, які отримували Пег-ІФН- α і плацебо. Діти з генотипом ВГС 1 мали ступінь відповіді на рівні 47% на Пег-ІФН- α /РБВ і 17% на монотерапію.

МАЙБУТНІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ І НАПРЯМКИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Незважаючи на значний поступ у сфері доступних варіантів лікування інфекції ВГС у дорослих, даних про використання цих нових методик лікування у дітей або мало або вони взагалі відсутні. Метою даного розділу є надання опису варіантів лікування, які були нещодавно затверджені або перебувають у III стадії досліджень серед дорослих, і щодо яких немає даних щодо застосування у дітей. Для даних нових методик лікування є безліч цілей, які представлені в Таблиці 10 (171–173). Нещодавно інгібітори 2NS3/4a протеази були схвалені FDA для використання у дорослих при ХГС. Дані ліки поєднуються з Пег-ІФН- α і РБВ і націлені специфічно на вірус генотипу 1. У осіб, які раніше не проходили лікування, була досягнута ступінь СВВ 80% (174, 175). Ці препарати є першими противірусними агентами прямої дії, спрямованими проти ВГС, і демонструють величезні перспективи при лікуванні вірусу, що найбільш тяжко піддається лікуванню. Вони варті того, щоб перевірити їх ефективність серед дітей та підлітків; проте дію інгібіторів протеази серед дітей не вивчалась і в наявності немає фармакокінетичних даних або даних про педіатричну безпеку. Тим не менш, інгібітори протеази варто використовувати у дітей тільки в рамках клінічних досліджень (2B; СIII). Подальші досягнення в дослідженні противірусних препаратів прямої дії забезпечують можливості для протоколів лікування ХГС без участі ІФН- α і заслуговують дослідження у дітей, враховуючи зростання проблем, пов'язаних з розвитком при використанні ІФН- α у дітей.

Доведено, що, як мінімум, 2 поліморфізми в рецепторі IL28B мають передбачуване значення у дорослих по відношенню до відповіді на Пег-ІФН- α і РБВ (176). На даний момент не існує опублікованих даних поліморфізму рецептора IL28B у дітей та реакції на лікування у дітей. Передбачуване значення поліморфізму рецептора IL28B має бути досліджено у дітей, інфікованих ВГС, які отримують лікування ІФН- α (2В; С III). Примітно, що поліморфізм не впливає на відповідь на подвійне лікування за допомогою Пег-ІФН- α , РБВ та інгібіторів протеази (174, 175). Таким чином, це може виявитися марним при розробці нових методів лікування.

Важливою ланкою запобігання інфікуванню дітей ВГС є запобігання перинатального інфікування. З розробкою нових методів лікування, які націлені на ВГС, можливо деякі схеми виявляться ефективними в плані запобігання перинатальної передачі, такий як значний ефект лікування на основі азидотимидину при передачі ВІЛ; однак, низький ступінь перинатальної передачі вимагає наявності високого ступеня безпеки. Для визначення значного зниження частоти перинатальної передачі потрібно неймовірно об'ємне дослідження.

Коментар робочої групи: азидотимедин (англ. *Azidothymidine*) має альтернативну назву *зидовудин* (АТС-код: *J05AF01*).

Таблиця 9. Визначення (дефініції), що використовуються при лікуванні

Швидка вірусологічна відповідь	Невиявлювані РНК ВГС у сироватці (<50 МО/мл) після 4-х тижнів лікування
Рання вірусологічна відповідь	Невиявлювані або зниження концентрації РНК ВГС у сироватці як мінімум на 2 log з первинного рівня після 12-ти тижнів лікування
Відповідь в кінці лікування	Невиявлювані РНК ВГС у сироватці (<50 МО/мл) після завершення лікування
Стійка вірусологічна відповідь	Невиявлювані РНК ВГС у сироватці (<50 МО/мл) через 24 тижні після завершення лікування
Часткова відповідь	Зниження рівнів РНК ВГС у сироватці, але все ще виявляються РНК ВГС через 24 тижні після початку лікування
Відсутність відповіді	Виявлені рівні РНК ВГС на 24 тижні лікування без істотного зниження рівня РНК ВГС у сироватці
Рецидив	Визначення РНК ВГС після закінчення лікування та досягнення відповіді в кінці лікування

Робоча група рекомендує наступні області для дослідження дитячих хвороб, асоційованих з ВГС.

1. Дослідження, орієнтовані на переривання вертикальної передачі, можуть усунути більшість випадків інфікування дітей.
2. Розробка вакцини проти ВГС потенційно може знизити інфікування серед підлітків. Грунтуючись на минулому досвіді вакцинації проти ВГВ, даний крок вимагає ефективності від універсальної цільової вакцинації.
3. Існує відчутна необхідність дослідження довгострокових епідеміологічних даних щодо довгострокових результатів перинатального інфікування ВГС.
4. З розвитком противірусних препаратів прямої дії раннє включення дітей в дослідження фармакокінетики та безпеки дозволить застосовувати нові ефективні методи лікування дітей.
5. Оскільки підлітки з ризикованою поведінкою є групою високого ризику інфікування ВГС, дослідження та використання тестування на місцях потрібно для даної групи з метою

визначення, чи можуть бути ефективними консультивання, доступ до лікування і втручання щодо запобігання інфікуванню. Більше того, існує необхідність розробки найбільш ефективного способу просвіти та втручань, орієнтованих на всі групи підлітків для зниження ризику інфікування ВГС.

6. ХГС може призвести до дискримінації через хворобу та ізоляції дітей та їх сімей. Досліджень по наслідків розкриття або нерозкриття інформації про хворобу та їх ролі в потенційній дискримінації дітей та їх сімей. не проводилося.

7. Один з унікальних аспектів ВГС у дітей відноситься до зростання і когнітивного розвитку. Багато доступних на даний момент схем лікування можуть виявляти вплив на обидва аспекти. Дослідження результату ХГС і ефекту лікування повинні включати оцінку зростання і когнітивних проблем ХГС у дітей для того, щоб допомогти з прийняттям рішення про час проведення лікування.

Таблиця 10. Терапевтичні цілі для ВГС

Механізм	Категорії
Блокування проникнення вірусу в клітину	Нейтралізуючі антитіла, інгібітор SR-B1
Пригнічує або взаємодіє з синтезом білків	Інгібітори протеази NS3/4
Пригнічує або взаємодіє з реплікацією генома	Полімеразний нуклеотид NS5B і нукліозидні аналоги, інгібітори NS5A, NS4B, miR-122, циклофіліни, HMG CoA, сайленсінг РНК
Пригнічує або втручається в збірку і виділення	Глюкозидази, блокатори ліпопротеїнів низької щільності
Інші механізми	Імуномодулятори, протифіброзні агенти, нові інтерферони

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ, ЩО БУЛА ВИКОРИСТАНА ПРИ РОЗРОБЦІ ПРОТОТИПУ НАСТАНОВИ

1. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med* 2006;144:705–14.
2. Jhaveri R, Grant W, Kauf TL, et al. The burden of hepatitis C virus infection in children: estimated direct medical costs over a 10-year period. *J Pediatr* 2006;148:353–8.
3. Zou S, Tepper M, El Saadany S. Prediction of hepatitis C burden in Canada. *Can J Gastroenterol* 2000;14:575–80.
4. McQuillian GM, Kruszon-Moran D, Denniston MM, et al. Viral hepatitis. *NCHS Data Brief* 2010;27:1–8.
5. Chiquete E, Panduro A. Low prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies in Mexico: a systematic review. *Intervirology* 2007;50:1–8.
6. Omland LH, Krarup H, Jepsen P, et al., DANVIR Cohort Study- Mortality in patients with chronic and cleared hepatitis C viral infection: a nationwide cohort study. *J Hepatol* 2010;53:36–42.
7. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the AASLD. *Hepatology* 2011;54:1433–44.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Brit Med J* 2008;336:924–6.
9. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003;125:80–8.
10. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis* 2005;192:1880–9.
11. Yeung LT, To T, King SM, et al. Spontaneous clearance of childhood hepatitis C virus infection. *J Viral Hepatol* 2007;14:797–805.
12. Nainan OV, Alter MJ, Kruszon-Moran D, et al. Hepatitis C virus genotypes and viral concentrations in participants of a general population survey in the United States. *Gastroenterology* 2006;131:478–84.
13. Murakami J, Okamoto M, Miyata H, et al. Evolution in the hypervariable region of hepatitis C virus in infants after vertical transmission. *Pediatr Res* 2000;48:450–6.
14. Farci P, Quinti I, Farci S, et al. Evolution of hepatitis C viral quasispecies and hepatic injury in perinatally infected children followed prospectively. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:8475–80.
15. Sullivan DG, Bruden D, Deubner H, et al. Hepatitis C virus dynamics during natural infection are associated with long-term histological outcome of chronic hepatitis C disease. *J Infect Dis* 2007;196:239–48.
16. Huang H, Shiffman ML, Cheung RC, et al. Identification of two gene variants associated with risk of advanced fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;130:1679–87.
17. Mosbrugger TL, Dugga P, Goedert JJ, et al. Large-scale candidate gene analysis of spontaneous clearance of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 2010;201:1371–80.
18. Bosi I, Ancora G, Mantovani W, et al. HLA DR13 and HCV vertical infection. *Pediatr Res* 2002;51:746–9.
19. Martinetti M, Pacati I, Cuccia M, et al. Hierarchy of baby-linked immunogenetic risk factors in the vertical transmission of hepatitis C virus. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006;19:369–78.

20. Bevilacqua E, Fabris A, Floreano P, et al. Genetic factors in mother-to-child transmission of HCV infection. *Virology* 2009;390:64–70.
21. Della Bella S, Riva A, Tanzi E, et al. Hepatitis C virus-specific reactivity of CD4⁺ lymphocytes in children born from HCV-infected women. *J Hepatol* 2005;43:394–402.
22. Ruiz-Extremera A, Munoz-Gamez JA, Salmeron-Ruiz MA, et al. Genetic variation in interleukin 28B with respect to vertical transmission of hepatitis C virus and spontaneous clearance in HCV-infected children. *Hepatology* 2011;53:1830–8.
23. Waasdorp Hurtado C, Golden-Mason L, Brocato M, et al. Innate immune function in placenta and cord blood of hepatitis C-seropositive mother-infant dyads. *PLoS One* 2010;5:e12232.
24. Rumbo C, Fawaz RL, Emre SH, et al. Hepatitis C in children: a quaternary referral center perspective. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:209–16.
25. Gonzalez-Peralta RP, Langham MR Jr, Andres JM, et al. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:630–5.
26. Strickland DK, Jenkins JJ, Hudson MM. Hepatitis C infection and hepatocellular carcinoma after treatment of childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:527–9.
27. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:138–48.
28. Madhoun MF, Fazili J, Bright BC, et al. Hepatitis C prevalence in patients with hepatocellular carcinoma without cirrhosis. *Am J Med Sci* 2010;339:169–73.
29. Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002;35:433–9.
30. Rodriguez JR, Balistreri W, Haber B, et al. Impact of hepatitis C virus infection on children and their caregivers: quality of life, cognitive, and emotional outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:341–7.
31. Nydegger A, Srivastava A, Wake M, et al. Health-related quality of life in children with hepatitis C acquired in the first year of life. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:226–30.
32. Hepatitis C virus infection. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 1998;101(3 Pt 1):481–5.
33. Luban NL, Colvin CA, Mohan P, et al. The epidemiology of transfusion-associated hepatitis C in a children's hospital. *Transfusion* 2007;47:615–20.
34. Moriya T, Sasaki F, Mizui M, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants: its frequency and risk factors revisited. *Biomed Pharmacother* 1995;49:59–64.
35. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Lombardy Study Group on Vertical HCV Transmission. *Lancet* 1995;345:289–91.
36. Okamoto M, Nagata I, Murakami J, et al. Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus: high virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody. *J Infect Dis* 2000;182:1511–4.
37. Resti M, Azzari C, Mannelli F, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. *Brit Med J* 1998; 317:437–41.
38. Conte D, Fraquelli M, Prati D, Minola E, et al. 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* 2000;31:751–5.
39. Claret G, Noguera A, Esteva C, et al. Fortuny C. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection in Barcelona, Spain: a prospective study. *Eur J Pediatr* 2007;166:1297–9.
40. Mast EE. Mother-to-infant hepatitis C virus transmission and breastfeeding. *Adv Exp Med Biol* 2004;554:211–6.
41. Yeung LT, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001;34:223–9.

42. Granovsky MO, Minkoff HL, Tess BH, et al. Hepatitis C virus infection in the mothers and infants cohort study. *Pediatrics* 1998; 102:355–9.
43. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. A significant sex—but not elective cesarean section—effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2005;192:1872–9.
44. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:744–50.
45. Tajiri H, Miyoshi Y, Funada S, et al. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:10–4.
46. Steininger C, Kundi M, Jatzko G, et al. Increased risk of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus by intrapartum infantile exposure to maternal blood. *J Infect Dis* 2003;187:345–51.
47. Minola E, Maccabruni A, Pacati I, et al. Amniocentesis as a possible risk factor for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001;33:1341–2.
48. Ducarme G, Ceccaldi PF, Bernuau J, et al. [Amniocentesis and viral risk (hepatitis B, C virus and HIV)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2009;38:469–73.
49. Ferrero S, Lungaro P, Bruzzone BM, et al. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a 10-year survey (1990–2000). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:229–34.
50. Shiraki K, Ohto H, Inaba N, et al. Guidelines for care of pregnant women carrying hepatitis C virus and their infants. *Pediatr Int* 2008; 50:138–40.
51. Plunkett BA, Grobman WA. Routine hepatitis C virus screening in pregnancy: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1153–61.
52. Haley RW, Fischer RP. Commercial tattooing as a potentially important source of hepatitis C infection: Clinical epidemiology of 626 consecutive patients unaware of their hepatitis C serologic status. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:134–51.
53. Jara P, Resti M, Hierro L, et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin Infect Dis* 2003;36:275–80.
54. Ackerman Z, Ackerman E, Paltiel O. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review. *J Viral Hepat* 2000;7:93–103.
55. Mohamed MK, Magder LS, Abdel-Hamid M, et al. Transmission of hepatitis C virus between parents and children. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:16–20.
56. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology* 2010;52:1497–505.
57. Ketzinel-Gilad M, Colodner SL, Hadary R, et al. Transient transmission of hepatitis C virus from mothers to newborns. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:267–74.
58. Ceci O, Margiotta M, Mareello F, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus in a cohort of 2,447 HIV-seronegative pregnant women: a 24-month prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:570–5.
59. Shebl FM, El-Kamary SS, Saleh DA, et al. Prospective cohort study of mother-to-infant infection and clearance of hepatitis C in rural Egyptian villages. *J Med Virol* 2009;81:1024–31.
60. Rerksuppaphol S, Hardikar W, Dore GJ. Long-term outcome of vertically acquired and post-transfusion hepatitis C infection in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1357–62.
61. Bortolotti F, Verucchi G, Camma C, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology* 2008;134:1900–7.
62. Casiraghi MA, De Paschale M, Romano L, et al. Long-term outcome (35 years) of hepatitis C after acquisition of infection through mini transfusions of blood given at birth. *Hepatology* 2004;39:90–6.
63. Iorio R, Giannattasio A, Sepe A, et al. Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience. *Clin Infect Dis* 2005;41:1431–7.

64. Vogt M, Lang T, Frosner G, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med* 1999; 341:866–70.
65. Delgado-Borrego A, Healey D, Negre B, et al. Influence of body mass index on outcome of pediatric chronic hepatitis C virus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:191–7.
66. Delgado-Borrego A, Jordan SH, Negre B, et al. Reduction of insulin resistance with effective clearance of hepatitis C infection: results from the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:458–62.
67. Cesaro S, Bortolotti F, Petris MG, et al. An updated follow-up of chronic hepatitis C after three decades of observation in pediatric patients cured of malignancy. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:108–12.
68. Page K, Hahn JA, Evans J, et al. Acute hepatitis C virus infection in young adult injection drug users: a prospective study of incident infection, resolution, and reinfection. *J Infect Dis* 2009;200:1216–26.
69. Serra MA, Escudero A, Rodriguez F, et al. Effect of hepatitis C virus infection and abstinence from alcohol on survival in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:170–4.
70. Wise M, Finelli L, Sorvillo F. Prognostic factors associated with hepatitis C disease: a case-control study utilizing U.S. multiplecause- of-death data. *Public Health Rep* 2010;125:414–22.
71. Beech BM, Myers L, Beech DJ. Hepatitis B and C infections among homeless adolescents. *Fam Commun Health* 2002;25:28–36.
72. Murray KF, Richardson LP, Morishima C, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection and risk factors in an incarcerated juvenile population: a pilot study. *Pediatrics* 2003;111:153–7.
73. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease, Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1998;47 (RR-19):1–39.
74. England K, Pembrey L, Tovo PA, et al. Excluding hepatitis C virus (HCV) infection by serology in young infants of HCV-infected mothers. *Acta Paediatr* 2005;94:444–50.
75. Polywka S, Pembrey L, Tovo PA, et al. Accuracy of HCV-RNA PCR tests for diagnosis or exclusion of vertically acquired HCV infection. *J Med Virol* 2006;78:305–10.
76. American Academy of Pediatrics. 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 27th ed. Hepatitis C. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006: 355–359.
77. de Leuw P, Sarrazin C, Zeuzem S. How to use virological tools for the optimal management of chronic hepatitis C. *Liver Int* 2011;31 suppl 1:3–12.
78. Mukherjee S, Lin J, Bronze MS. Hepatitis C virus (HCV) assays are used to evaluate for HCV infection. *Medscape* 2011; 1996209.
79. Lee SR, Yearwood GD, Guillon GB, et al. Evaluation of a rapid, point-of-care test device for the diagnosis of hepatitis C infection. *J Clin Virol* 2010;48:15–7.
80. Lee SR, Kardos KW, Schiff E, et al. Evaluation of a new, rapid test for detecting HCV infection, suitable for use with blood or oral fluid. *J Virol Methods* 2011;172:27–31.
81. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335–74.
82. Halfon P, Bourliere M, Ouzan D, et al. A single IL28B genotype SNP rs12979860 determination predicts treatment response in patients with chronic hepatitis C Genotype 1 virus. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23:931–5.
83. Gruppioni E, Vasuri F, Fiorentino M, et al. Real-time quantitative assay for routine testing of HCV RNA in formalin-fixed, paraffin-embedded liver samples. *Diag Mol Pathol* 2009;18:232–323.
84. Guido M, Rugge M, Jara P, et al. Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum. *Gastroenterology* 1998;115: 1525–9.

85. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology* 2010;52:1497–505.
86. Larzo MR, Poe SG. Adverse consequences of tattoos and body piercings. *Pediatr Ann* 2006;35:187–92.
87. Daniel AR, Shehab T. Transmission of hepatitis C through swapping body jewelry. *Pediatrics* 2005;116:1264–5.
88. Baizhanova Z, Ignatova TM, Nekrasova TP. [Metabolic syndrome and insulin resistance in patients with chronic hepatitis C]. *Terapevticheskii arkhiv* 2010;82:51–6.
89. Hwang SJ, Lee SD. Hepatic steatosis and hepatitis C: Still unhappy bedfellows? *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(suppl 1):96–101.
90. Peters MG, Terrault NA. Alcohol use and hepatitis C. *Hepatology* 2002;36 (5 suppl 1):S220–5.
91. Rose VL. AAP releases hepatitis C screening recommendations. *Amer Fam Phys* 1998;58:1218.
92. Pembrey L, Newell ML, Tovo PA. European paediatric hepatitis C virus network. Antenatal hepatitis C virus screening and management of infected women and their children: policies in Europe. *Eur J Pediatr* 1999;158:842–6.
93. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *Brit J Obstet Gynaecol* 2001;108:371–7.
94. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. A significant sex—but not elective cesarean section—effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J Inf Dis* 2005;192:1872–9.
95. Lin HH, Kao JH, Hsu HY, et al. Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. *J Pediatr* 1995;126:589–91.
96. Resti M, Bortolotti F, Azzari C, et al. Transmission of hepatitis C virus from infected mother to offspring during subsequent pregnancies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:491–3.
97. Mok J, Pembrey L, Tovo PA, et al. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? *Arch Dis Child: Fetal Neonat Ed* 2005;90:F156–60.
98. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. *NIH Consens State Sci Statements* 2002;19:1–46.
99. Camarero C, Ramos N, Moreno A, et al. Hepatitis C virus infection acquired in childhood. *Eur J Pediatr* 2008;167:219–24.
100. Goodman ZD, Makhlouf HR, Liu L, et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. *Hepatology* 2008;47:836–43.
101. Gonzalez-Peralta RP, Kelly DA, Haber B, et al., International Pediatric Hepatitis C Therapy Group. Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Hepatology* 2005;42:1010–8.
102. Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF, et al. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:450–8.
103. Wirth S, Lang T, Gehring S, et al. Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1280–4.
104. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:1013–8.
105. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2010;52:501–7.
106. Christensson B, Wiebe T, Akesson A, et al. Interferon-alpha and ribavirin treatment of hepatitis C in children with malignancy in remission. *Clin Infect Dis* 2000;30:585–6.

107. Lackner H, Moser A, Deutsch J, et al. Interferon-alpha and ribavirin in treating children and young adults with chronic hepatitis C after malignancy. *Pediatrics* 2000;106:E53.
108. Schwarz KB, Mohan P, Narkewicz MR, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of peginterferon alpha2a (40 kd) in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:499–505.
109. Tsunoda T, Inui A, Etani Y, et al., Working Group for the Study of Pegylated Monotherapy for Children with Chronic Hepatitis C in the Japan Society of Pediatric Hepatology. Efficacy of pegylated interferon alpha2a monotherapy in Japanese children with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2011;41:399–404.
110. Bekisz J, Schmeisser H, Hernandez J, et al. Human interferons alpha, beta and omega. *Growth Factors* 2004;22:243–51.
111. Feld J, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005;436:967–72.
112. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666–72.
113. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, et al., Hepatitis Interventional Therapy Group. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395–403.
114. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339:1485–92.
115. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomized trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998;352:1426–32.
116. Lau JY, Tam RC, Liang TJ, et al. Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology* 2002;35:1002–9.
117. Maag D, Castro C, Hong Z, et al. Hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase (NS5B) as a mediator of the antiviral activity of ribavirin. *J Biol Chem* 2001;276:46094–8.
118. Crotty S, Maag D, Arnold JJ, et al. The broad-spectrum antiviral ribonucleoside ribavirin is an RNA virus mutagen. *Nat Med* 2000;6:1375–9.
119. Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010;138:116–22.
120. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al., IDEAL Study Team. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580–93.
121. Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, et al. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010;138:108–15.
122. Sporea I, Danila M, Sirli R, et al. Comparative study concerning the efficacy of Peg-IFN alpha-2a versus Peg-IFN alpha-2b on the early virological response (EVR) in patients with chronic viral C hepatitis. *J Gastrointest Liver Dis* 2006;15:125–30.
123. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, et al., HALT-C Trial Investigators. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 2008;359:2429–41.
124. Sung H, Chang M, Saab S. Management of Hepatitis C antiviral therapy adverse events. *Curr Hepatitis Rep* 2011;10:33–40.
125. Foster GR. Quality of life considerations for patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2009;16:605–11.

126. Abdel-Aziz DH, Sabry NA, El-Sayed MH, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon in children and adolescents infected with chronic hepatitis C: A preliminary study. *J Pharm Prac* 2011;24:203–10.
127. Yamane A, Nakamura T, Suzuki H, et al. Interferon-alpha-2b-induced thrombocytopenia is caused by inhibition of platelet production but not proliferation and endomitosis in human megakaryocytes. *Blood* 2008;112:542–50.
128. Pockros PJ, Duchini A, McMillan R, et al. Immune thrombocytopenic purpura in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2040–5.
129. Dourakis SP, Deutsch M, Hadziyannis SJ. Immune thrombocytopenia and alpha-interferon therapy. *J Hepatol* 1996;25:972–5.
130. DeFranceschi L, Fattovich G, Turrini F, et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology* 2000; 31:997–1004.
131. Collantes RS, Younossi ZM. The use of growth factors to manage the hematologic side effects of PEG-interferon alfa and ribavirin. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:S9–13.
132. Egrie JC, Dwyer E, Browne JK, et al. Darbepoetin alfa has a longer circulating half-life and greater in vivo potency than recombinant human erythropoietin. *Exp Hematol* 2003;31:290–9.
133. Adamson J. Erythropoietin, iron metabolism, and red blood cell production. *Semin Hematol* 1996;33:5–7.
134. Allon M, Kleinman K, Walczyk M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of darbepoetin alfa and epoetin in patients undergoing dialysis. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:546–55.
135. Dieterich DT, Wasserman R, Bra'u N, et al. Once-weekly epoetin alfa improves anemia and facilitates maintenance of ribavirin dosing in hepatitis C virus-infected patients receiving ribavirin plus interferon alfa. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2491–9.
136. Sulkowski MS, Dieterich DT, Bini EJ, et al., for the HIV/HCV Coinfection Study Group. Epoetin alfa once weekly improves anemia in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients treated with interferon/ribavirin: a randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:504–6.
137. Van Vlerken LG, Van Soest H, Janssen MP, et al. Suboptimal endogenous erythropoietin response in chronic hepatitis C patients during ribavirin and PEG interferon treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1308–15.
138. Sievert W, Dore GJ, McCaughan GW, et al., CHARIOT Study Group. Virological response is associated with decline in hemoglobin concentration during pegylated interferon and ribavirin therapy in hepatitis C virus genotype 1. *Hepatology* 2011;53: 1109–17.
139. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, et al., Proactive Study Group. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302–11.
140. Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, et al., PROACTIVE Study Group. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology* 2004;40: 1450–8.
141. Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007;46:371–9.
142. Cash WJ, Patterson K, Callender ME, et al. Adjuvant therapy used in conjunction with combination therapy for chronic hepatitis C improves sustained virus response rates in genotype 1 patients. *J Viral Hepat* 2010;17:269–73.
143. Ong JP, Younossi ZM. Managing the hematologic side effects of antiviral therapy for chronic hepatitis C: anemia, neutropenia, and thrombocytopenia. *Cleve Clin J Med* 2004;71:S17–21.
144. Sulkowski MS. Management of the hematologic complications of hepatitis C therapy. *Clin Liver Dis* 2005;9:601–16.

145. Al-Huthail YR. Neuropsychiatric side-effects of interferon alfa therapy for hepatitis C and their management: a review. *Saudi J Gastroenterol* 2006;12:59–67.
146. Hsieh MC, Yu ML, Chuang WL, et al. Virologic factors related to interferon-alpha-induced thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C. *Eur J Endocrinol* 2000;142:431–7.
147. Mehta N, Murthy UK, Kaul V, et al. Outcome of retinopathy in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon and ribavirin. *Dig Dis Sci* 2010;55:452–7.
148. Narkewicz MR, Rosenthal P, Schwarz KB, et al., PEDS-C Study Group. Ophthalmologic complications in children with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:183–6.
149. Veluru C, Atluri D, Chadalavada R, et al. Skin rash during chronic hepatitis C therapy. *Gastroenterol Hepatol* 2010;6:323–5.
150. Mistry N, Shapero J, Crawford RI. A review of adverse cutaneous drug reactions resulting from the use of interferon and ribavirin. *Can J Gastroenterol* 2009;23:677–83.
151. Ward RP, Kugelmas M. Using pegylated interferon and ribavirin to treat patients with chronic hepatitis C. *Am Fam Phys* 2005;72:655–62.
152. Barlow CF, Priebe CJ, Mulliken JB, et al. Spastic diplegia as a complication of interferon a-2a treatment of hemangiomas of infancy. *J Pediatr* 1998;132:527–30.
153. Zanini B, Covolo L, Donato F, et al. Effectiveness and tolerability of combination treatment of chronic hepatitis C in illicit drug users: metaanalysis of prospective studies. *Clin Ther* 2010;32:2139–59.
154. Hong BA, North CS, Pollio DE, et al. The use of psychoeducation for a patient with hepatitis C and psychiatric illness in preparation for antiviral therapy: a case report and discussion. *J Clin Psychol Med Settings* 2011;18:99–107.
155. Tural C, Galeras JA, Planas R, et al. Differences in virological response to pegylated interferon and ribavirin between hepatitis C virus (HCV)- monoinfected and HCV-HIV-coinfected patients. *Antivir Ther* 2008; 13:1047–55.
156. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep* 2009;58:1–166.
157. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007;21:1073–89.
158. England K, Thorne C, Pembrey L, et al. Policies and practices for the clinical management of HIV/HCV coinfecting children in Europe: an epidemiological survey. *Eur J Pediatr* 2009;168:915–7.
159. Zampino R, Marrone A, Merola A, et al. Long-term outcome of hepatitis B and hepatitis C virus co-infection and single HBV infection acquired in youth. *J Med Virol* 2009;81:2012–20.
160. Harmatz P, Jonas MM, Kwiatkowski JL, et al. Safety and efficacy of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin for the treatment of hepatitis C in patients with thalassemia. *Haematologica* 2008; 93:1247–51.
161. Ferrell LD, Wright TL, Roberts J, et al. Hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. *Hepatology* 1992;16:865–76.
162. Barshes NR, Udell IW, Lee TC, et al. The natural history of hepatitis C virus in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transplant* 2006; 12:1119–23.
163. Arango J, Arbelaez M, Henao J, et al. Kidney graft survival in patients with hepatitis C: a single center experience. *Clin Transplant* 2008; 22:16–9.

164. Pereira BJ, Natov SN, Bouthot BA, et al. Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int* 1998;53:1374–81.
165. Schmitz V, Kiessing A, Bahra M, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of hepatitis C recurrence following combined liver and kidney transplantation. *Ann Transplant* 2007;12:22–7.
166. Baid S, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin N, et al. Renal disease associated with hepatitis C infection after kidney and liver transplantation. *Transplantation* 2000;70:255–61.
167. Baid S, Tolkoff-Rubin N, Saidman S, et al. Acute humoral rejection in hepatitis C-infected renal transplant recipients receiving antiviral therapy. *Am J Transplant* 2003;3:74–8.
168. Liu CH, Kao JH. Treatment of hepatitis C virus infection in patients with end-stage renal disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:228–39.
169. Vezali E, Aghemo A, Colombo M. A review of the treatment of chronic hepatitis C virus infection in cirrhosis. *Clin Ther* 2010;32:2117–38.
170. Everson GT, Trotter J, Forman L, et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005;42:255–62.
171. Soriano V, Vispo E, Poveda E, et al. Directly acting antivirals against hepatitis C virus. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1673–86.
172. Vermehren J, Sarrazin C. New HCV therapies on the horizon. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:122–34.
173. Lemon SM, McKeating JA, Pietschmann T, et al. Development of novel therapies for hepatitis C. *Antiviral Res* 2010;86:79–92.
174. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al., ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405–16.
175. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al., SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195–206.
176. Clark PJ, Thompson AJ, McHutchison JG. IL28B genomic-based treatment paradigms for patients with chronic hepatitis C infection: the future of personalized HCV therapies. *Am J Gastroenterol* 2011;106:38–45.