

Этиотропная терапия вирусных гепатитов

С. Б. Чуелов, А. Л. Россина, В. Ф. Учайкин

Российский национальный исследовательский медицинский университет
им Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Лечение хронических вирусных гепатитов является не разрешенной до конца проблемой, особенно у детей. Не выработаны убедительные критерии выздоровления. В работе представлены различные схемы, применяемые для этиотропной терапии вирусных гепатитов на современном этапе — интерфероны и противовирусные препараты. Для лечения гепатита В в качестве противовирусной терапии используют синтетические нуклеозидные и нуклеотидные аналоги, при гепатите С — рибавирин и ингибиторы протеазы и полимеразы.

У детей остается актуальной интерферонотерапия с использованием отечественных препаратов, включающих ректальные формы введения интерферона (ВИФЕРОН®). В то же время ведутся активные исследования по изучению безинтерфероновых схем лечения хронических вирусных гепатитов в педиатрической практике, но пока выбор лекарственных средств для безинтерфероновой терапии ограничивается отдельными препаратами. При гепатите В это — назначаемый с 3-х лет ламивудин (прием которого сопровождается частым развитием резистентности) и — тенофовир (назначается с 12 лет). При гепатите С может назначаться рибавирин с 3-х лет.

Ключевые слова: вирусный гепатит, хронический гепатит, антивирусная терапия

Для цитирования: С. Б. Чуелов, А. Л. Россина, В. Ф. Учайкин. Этиотропная терапия вирусных гепатитов. Детские инфекции. 2017. 16(3):32-40.
DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-3-32-40

Etiotropic Therapy of Viral Hepatitis

S. B. Chuelov, A. L. Rossina, V. F. Uchaikin

Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia

Treatment of chronic viral hepatitis is not a fully resolved problem, especially in children. There are no convincing criteria for recovery. The paper presents various schemes used for etiotropic therapy of viral hepatitis at the present stage — interferons and antiviral drugs. For the treatment of hepatitis B, synthetic nucleoside and nucleotide analogues are used as an antiviral therapy, in the case of hepatitis C — ribavirin and protease and polymerase inhibitors.

In children, interferon therapy remains important with the use of domestic drugs, including rectal forms of interferon administration (VIFERON®). At the same time, active research is underway to study non-interferon regimens for the treatment of chronic viral hepatitis in pediatric practice, but so far the choice of drugs for non-interferon therapy is limited to individual drugs. With hepatitis B, it is a lamivudine, prescribed from 3 years (the reception of which is accompanied by frequent development of resistance) and — tenofovir (appointed from 12 years). With hepatitis C, ribavirin can be administered from 3 years.

Keywords: viral hepatitis, chronic hepatitis, antiviral therapy

For citation: S.B. Chuelov, A.L. Rossina, V.F. Uchaikin. Etiotropic therapy of viral hepatitis. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2017. 16(3):32-40.
DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-3-32-40

Контактная информация: Чуелов Сергей Борисович, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; +7 (499) 236-25-51; rosann@bk.ru [Sergey B. Chuelov, M.D., professor of the Department of Infectious Diseases in Children at Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia; +7 (499) 236-25-51; rosann@bk.ru]

Россина Анна Львовна (Anna L. Rossina), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; +7 (499) 236-25-51; rosann@bk.ru

Учайкин Василий Федорович (Vasily F. Uchaikin), академик РАН, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; +7 (499) 236-25-51; uchaikin@list.ru

Проблема вирусных гепатитов относится к числу наиболее актуальных в здравоохранении. Заболеваемость гепатитом В за счет совершенствования мер профилактики, в том числе — вакцинопрофилактики, на сегодняшний день снижается (хотя общее число больных хроническим гепатитом В (ХГВ) продолжает оставаться высоким). В то же время заболеваемость гепатитом С не обнаруживает очевидной тенденции к снижению, доля больных хроническим гепатитом С (ХГС) растет, поэтому в будущем следует ожидать увеличение числа больных циррозом печени у взрослых, с учетом отсутствия эффективных методов профилактики.

Результаты комплексного изучения этиологии и патогенеза позволили разработать подходы к терапии как острых, так и хронических вирусных гепатитов. Было показано, что острые гепатиты А и В не требуют назначения специфических лекарственных препаратов. Такие больные должны соблюдать разработанные ограничения в двигательном режиме, питании; получать симптоматическое и общепатогенетическое лечение (базисная терапия). Больные острыми манифестными формами гепатита А и В не требуют обязательного назначения этиотропной

терапии, исключение составляют только острые формы гепатита С, при которых рано начатая противовирусная терапия снижает риск перехода острой фазы в хроническую [1, 2].

Сложнее обстоит дело с лечением хронических гепатитов. Инфекционная гепатология прошла длинный путь от лечения глюкокортикостероидными гормонами, иммуномодуляторами и лейкоцитарным интерфероном до применения рекомбинантных, в т.ч. пегилированных, интерферонов и безинтерфероновой противовирусной терапии.

Цель терапии хронического гепатита — повысить качество и продолжительность жизни пациента путем предотвращения прогрессирования болезни в цирроз, декомпенсации цирроза, развития терминального поражения печени, ГЦК и смерти. Эта цель может быть достигнута при стойком подавлении репликации вируса. Параллельное подавлению репликации вируса уменьшение гистологической активности улучшает качество жизни и снижает риск развития цирроза печени и ГЦК. При ХГВ признается, что добиться полной эрадикации HBV невозможно, в том числе вследствие интеграции ДНК вируса в геном человека. При ХГС существует оптимистичное предложение

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

при отсутствии РНК вируса в крови пациента спустя 48 недель после достижения УВО (устойчивый вирусологический ответ — отсутствие детекции РНК HCV через 24 недели после завершения лечения) считать больного излечившимся и снимать его с диспансерного учета. По нашему мнению, в данных рекомендациях отсутствуют убедительные доказательства элиминации вируса гепатита С из организма, так как отсутствие РНК в сыворотке крови неравнозначно отсутствию вируса в гепатоцитах и других клетках организма. Этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении и разработке критериев выздоровления от HCV-инфекции.

Показаниями к проведению этиотропной терапии служат:

- Патологическая активность процесса, определяемая при гистологическом исследовании ткани печени или по уровню АлАТ и АсАТ в крови (гистологические и биохимические критерии);

- Вирусологическая и/или серологическая активность гепатита, определяемая по наличию в сыворотке крови маркеров, свидетельствующих о репликации вируса (HBeAg и/или ДНК HBV при гепатите В; РНК HCV и/или HCVcoreAg при гепатите С; РНК HDV при гепатите D, РНК HGV при гепатите G);

- Фиброз печени, равный или больший, чем F2 по шкале METAVIR [3—7].

В качестве этиотропной терапии вирусных гепатитов применяют:

- интерферон альфа;
- индукторы интерферона;
- противовирусные препараты.

Интерферон альфа

В программах лечения хронических гепатитов В, С, D и G до настоящего времени, особенно в практике педиатра, ведущее значение занимают препараты рекомбинантного интерферона альфа. Биологические эффекты интерферона альфа:

- противовирусный эффект (индуцируется синтез протеинкиназы, которая фосфорилирует один из иницирующих факторов трансляции, в результате чего не образуется иницирующий комплекс для начала процесса трансляции; активируется внутриклеточная рибонуклеаза, приводящая к разрушению матричных РНК вируса; активируются ферменты протеинкиназа и аденилатсинтаза, приводящие к изменению топографии мембраны, препятствуя прикреплению и внедрению вирусов);

- иммуномодулирующее действие (увеличение числа Fc-рецепторов к IgG на мембранах макрофагов, что способствует фагоцитозу и антителозависимой цитотоксичности; повышение клеточного иммунного ответа за счет стимуляции активности цитотоксических Т-клеток и ЕК и повышения продукции цитокинов; повышение экспрессии антигенов гистосовместимости I класса на мембранах пораженных вирусом клеток, что стимулирует презентацию антигена иммунокомпетентным клеткам, участвующим в противовирусном иммунитете);

- антифибротическое действие, проявляющееся в приостановке прогрессирования и уменьшении выраженности фиброза печени.

В лечебную практику внедрены такие препараты рекомбинантного интерферона альфа, как ВИФЕРОН® в



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и уrogenитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).



БЛОКИРУЕТ
размножение вируса



ЗАЩИЩАЕТ
здоровые клетки от заражения



ВОССТАНАВЛИВАЕТ
баланс иммунной системы



РАЗРЕШЕН детям с первых дней жизни и будущим мамам с 14 недели беременности



СОЧЕТАЕТСЯ с другими противовирусными и антибактериальными препаратами



P N 001142/02

P N 000017/01

Виферон Суппозитории



ферон | (499) 193 30 60 | viferon.ru

суппозиториях, Реаферон, Интрон А, Роферон А, Реальдирон и др. для инъекций [3–11].

Режим дозирования рекомбинантного интерферона альфа [3–8]:

- При хроническом гепатите В — 5–10 млн МЕ/м² в сутки
- При хроническом гепатите С — 3–5 млн МЕ/м² в сутки

Схемы терапии предусматривают введение парентеральных интерферонов 3 раза в неделю или ежедневно подкожно, препарата ВИФЕРОН® — первые 10 дней ежедневно, далее 3 раза в неделю (дозировка и схема введения может различаться в зависимости от препарата согласно инструкции производителя) [8].

Пегилированные интерфероны (ПЭГ интерфероны) представляют собой интерферон с присоединенной крупной (молекулярная масса 40 кДа) разветвленной молекулой полиэтиленгликоля, благодаря чему действие препарата пролонгируется. Для поддержания терапевтической концентрации препарата в крови достаточно одной подкожной инъекции в неделю. Применяются у взрослых и при ХГС у детей старше 3-х лет. Рекомендованная доза составляет:

- 180 мкг ПЭГ-интерферона альфа-2а для Пегасиса;
- 0,5–1,5 мкг/кг ПЭГ-интерферона альфа-2b для ПегИнтрона, Пегинферона, ПегАльтевира (согласно Государственному реестру лекарственных средств РФ, могут назначаться при ХГС у детей старше 3-х лет) [8].

Эффективность терапии оценивается по биохимическим, гистологическим, вирусологическим, серологическим критериям [3–7].

Продолжительность терапии определяется исходя из индивидуальных показаний, включающих критерии эффективности лечения и переносимости препаратов, и может составлять от 3 месяцев при остром гепатите С до 6–12 и более месяцев при хронических вирусных гепатитах.

В наших исследованиях было показано, что при лечении препаратом ВИФЕРОН® в суппозиториях в дозе 5 млн МЕ/м² в сутки для ХГВ и 3 млн МЕ/м² в сутки для ХГС 3 раза в неделю в течение 6 месяцев состояние ремиссии при хроническом гепатите В достигается у 66%, хроническом гепатите С — у 39% больных, хроническом гепатите D — у 25%; у детей из группы контроля ремиссия отсутствовала.

При комбинированной терапии детей с хроническими вирусными гепатитами препаратом ВИФЕРОН® в комбинации с Фосфогливом полная и неполная ремиссия была отмечена у 72%, тогда как в группе пациентов, получавших монотерапию препаратом ВИФЕРОН® — только у 56% детей [1].

Проведенные нами исследования показали, что терапия препаратом рекомбинантного интерферона (ВИФЕРОН®) при хронических вирусных гепатитах оказывает неоспоримый антифибротический эффект, что подтверждалось наблюдением в отдаленном (до 15 лет) анамнезе при сравнении групп леченных и нелеченных детей. Кроме того, у получавших ВИФЕРОН-терапию пациентов нами отмечалось снижение концентрации сывороточных маркеров фиброза (гиалуроновой кислоты и коллагена IV типа) [1].

Главным теоретическим преимуществом интерферонов служит отсутствие резистентности вируса и потенциальная способность препарата обеспечить иммунологически опосредованное сдерживание инфекции с веро-

ятным развитием стойкого вирусологического ответа, сохраняющегося после завершения лечения. К основным недостаткам интерферона с парентеральным путем введения относятся частые побочные эффекты и необходимость подкожного введения. Эти проблемы отсутствуют при использовании отечественного препарата ВИФЕРОН® в ректальных суппозиториях. Препараты интерферона с парентеральным путем введения противопоказаны при декомпенсированном циррозе, аутоиммунных заболеваниях, после трансплантации органов, а также пациентам с неконтролируемой тяжелой депрессией, психозами и во время беременности.

Индукторы интерферона

Циклоферон® (меглюмина акридонатацетат) — низкомолекулярный индуктор интерферона с широким спектром биологической активности (противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной, антипролиферативной, противоопухолевой). Основными клетками-продуцентами интерферона после введения препарата являются макрофаги, Т- и В-лимфоциты. Препарат индуцирует высокие титры интерферона в органах и тканях, содержащих лимфоидные элементы (селезенка, печень, легкие), активирует стволовые клетки костного мозга, стимулируя образование гранулоцитов. Циклоферон® активирует Т-лимфоциты и естественные киллерные клетки, нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперов и Т-супрессоров. Усиливает активность α-интерферонов.

Обладает прямым противовирусным действием, подавляя репродукцию вируса на ранних сроках (1–5 сутки) инфекционного процесса, приводя к образованию дефектных вирусных частиц. Повышает неспецифическую резистентность организма в отношении вирусных и бактериальных инфекций.

При хронических гепатитах В и С препарат принимают по 4 таб. (1 таб. = 150 мг) на прием на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23 сутки лечения и далее по поддерживающей схеме по 4 таб. на прием 1 раз в 3 дня в течение 6 месяцев, при сохранении репликативной и цитолитической активности до 12 месяцев. Рекомендуется сочетание с интерферонами и противовирусными препаратами.

В/м или в/в препарат вводят по базовой схеме 10 инъекций по 500 мг, далее по поддерживающей схеме 3 раза в неделю в течение 3 месяцев в составе комплексной терапии. Рекомендуется в сочетании с интерферонами и химиотерапией. Повторение курса проводят через 10–14 дней.

Детям Циклоферон® назначают по следующей базовой схеме: в возрасте 4–6 лет — по 150 мг (1 таб.), в возрасте 7–11 лет — по 300 мг (2 таб.), старше 12 лет — 450 мг (3 таб.) на прием 1 раз/сут. При хронических гепатитах В и/или С препарат назначают в указанных дозах на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14 сут и далее 1 раз в 3 дня в течение 6 мес., при сохранении репликативной и цитолитической активности до 12 мес. Рекомендуется сочетание с интерферонами и противовирусными препаратами.

В/м или в/в 1 раз/сут. детям назначается из расчета 6–10 мг/кг массы тела. При хронических гепатитах В, С, D препарат вводят по базовой схеме 10 инъекций и далее по поддерживающей схеме 3 раза в неделю в течение 3 мес. в составе комплексной терапии. Рекомендуется применение в сочетании с интерферонами и назначением противовирусных химиопрепаратов [3].

Амиксин (тилорон). Низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона, стимулирующий образование в организме интерферонов альфа, бета, гамма. Основными структурами, продуцирующими интерферон в ответ на введение тилорона, являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы и гранулоциты. Амиксин® обладает иммуномодулирующим и противовирусным эффектом.

В лейкоцитах человека индуцирует синтез интерферона. Стимулирует стволовые клетки костного мозга, в зависимости от дозы усиливает антителообразование, уменьшает степень иммунодепрессии, восстанавливает соотношение Т-супрессоров и Т-хелперов. Механизм противовирусного действия связан с ингибированием трансляции вирусспецифических белков в инфицированных клетках, в результате чего подавляется репродукция вирусов.

Для лечения вирусных гепатитов может применяться у взрослых по следующим схемам.

При затяжном течении гепатита В в первые сутки доза препарата составляет 125 мг 2 раза/сут., затем 125 мг через 48 ч. Курсовая доза — 2,5 г (20 таб.).

При хроническом гепатите В в начальной фазе лечения суммарная доза составляет 2,5 г (20 таб.). В первые 2 дня суточная доза 250 мг, затем переходят на прием 125 мг через 48 ч. В фазе продолжения лечения суммарная доза составляет от 1,25 г (10 таб.) до 2,5 г (20 таб.), при этом препарат назначают в дозе 125 мг в неделю. Курсовая доза Амиксина варьирует от 3,75 до 5 г, длительность лечения составляет 3,5–6 месяцев в зависимости от результатов биохимических, иммунологических и морфологических исследований, отражающих степень активности процесса.

При остром гепатите С в первый и второй день лечения Амиксин® назначают в дозе 125 мг/сут, затем — 125 мг через 48 ч. Курсовая доза — 2,5 г (20 таб.).

При хроническом гепатите С в начальной фазе лечения суммарная доза составляет 2,5 г (20 таб.). В первые 2 дня препарат принимают в дозе 250 мг/сут, затем — 125 мг через 48 ч. В фазе продолжения лечения суммарная доза составляет 2,5 г (20 таб.), при этом препарат назначают в дозе 125 мг в неделю. Курсовая доза Амиксина — 5 г (40 таб.), длительность лечения составляет 6 мес. в зависимости от результатов биохимических, иммунологических и морфологических исследований, отражающих степень активности процесса [8].

Несмотря на то, что создание пегилированных форм интерферонов повысило частоту достижения ремиссии хронических гепатитов с 20–30% до 50–80% [1], остается немало проблем, связанных с интерферонотерапией вирусных гепатитов. Это и упомянутая уже сравнительно невысокая эффективность, неудобный, особенно при длительном применении, парентеральный путь введения, высокая частота развития побочных эффектов, в том числе риск развития аутоиммунных заболеваний.

Противовирусные препараты для лечения гепатита В

При гепатите В используют синтетические нуклеозидные и нуклеотидные аналоги.

Синтетические нуклеозидные аналоги

Ламивудин (зеффикс) — синтетический аналог нуклеозида цитидина. В клетках превращается в ламивудина трифосфат, который встраивается в растущие цепи ДНК, приводя к преждевременному завершению репликации вируса гепатита В и ВИЧ. Создавался как антиретровирусный препарат. Дозировка: внутрь детям от 3 до 11 лет для лечения хронического гепатита В назначается из расчета 3 мг/кг (не более 100 мг) в сутки, детям от 12 лет и взрослым: 100 мг в сутки.

Энтекавир (Бараклюд, Элгравир) является аналогом нуклеозида гуанозина с выраженной и селективной активностью в отношении HBV-полимеразы. Рекомендуемая доза энтекавира для взрослых составляет 0,5 мг 1 раз в день. Резистентным к ламивудину пациентам рекомендуется назначать 1 мг энтекавира 1 раз в день.

Телбивудин (Себиво) — аналог тимидина. Рекомендуемая доза для взрослых составляет 600 мг (1 таб.) 1 раз/сут внутрь.

Синтетические нуклеотидные аналоги

Тенофовир — является ациклическим аналогом аденозина монофосфата. Ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-1 и полимеразу вируса гепатита В (ВГВ). Назначается взрослым и детям старше 12 лет по 1 таблетке (300 мг) 1 раз в сутки во время еды.

Адефовир (Гепсера) является ациклическим аналогом аденозина монофосфата. Адефовир фосфорилируется под действием клеточных киназ в активный метаболит, адефовира дифосфат. Адефовира дифосфат ингибирует ДНК-полимеразу вируса гепатита В (обратную транскриптазу) конкурируя с естественным субстратом дезоксиаденозина трифосфатом и вызывая обрыв цепи ДНК после его инкорпорации в вирусную ДНК. Назначается взрослым в дозе 10 мг/сут однократно (в Государственный реестр лекарственных средств РФ не включен).

Эффективность безинтерфероновой терапии ХГВ зависит от индивидуальных характеристик пациентов (исходный HBeAg-статус, уровень вирусной нагрузки, активность гепатита), используемого препарата и продолжительности терапии. Нормализация биохимической активности происходит, по разным данным, в 40 до 80% случаев. Доля пациентов с уровнем ДНК HBV, снижающимся на фоне терапии до недетектируемых значений (вирусологическая ремиссия), может достигать до 70% и более. Недостатками аналогов нуклеозидов/нуклеотидов являются необходимость неопределенно длительной терапии, высокая вероятность «синдрома отмены» — рецидива активности процесса после отмены препарата, риск развития резистентности с селекцией мутантных штаммов вируса с устойчивостью или сниженной чувствительностью к препаратам (на сегодняшний день для каждого препарата выявлены варианты HBV с устойчивостью или сниженной чувствительностью), отсутствие данных о безопасности длительного лечения. Энтекавир и тенофовир обладают мощным противовирусным эффектом и характеризуются высоким генетическим барьером к развитию резистентности. Они могут уверенно использоваться в качестве монотерапии первой линии. Ламивудин относится к недорогим препаратам, но длительная монотерапия очень часто сопровождается развитием резистентности. Терапия адефовиром более дорогостоящая, чем применение ламивудина и тенофовира, но менее эффективная

по сравнению с назначением тенофовира. Резистентность к адефовиру развивается чаще, чем к тенофовиру. Телбивудин — эффективный ингибитор репликации HBV, однако к нему быстро развивается резистентность у пациентов с высоким исходным уровнем ДНК HBV или с определяемым уровнем ДНК HBV через 6 мес. лечения [5].

Изучается эффективность других препаратов (Амдоксовир, Клевудин, Рацивир, Эльвучитабин, Прадефовир, Валторцитабин и др.).

Эмтрицитабин в настоящее время не рекомендуется для лечения хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV), также не установлены безопасность и эффективность эмтрицитабина для пациентов, одновременно инфицированных вирусом гепатита В и ВИЧ [5, 8].

Противовирусные препараты для лечения гепатита В и D

Как известно, хронический гепатит В и D протекает с достаточно высокой активностью, нередко сопровождаясь развитием выраженного фиброза и цирроза печени. Терапия интерферонами при ХГВ + D мало эффективна. Существует настоятельная необходимость в разработке безинтерфероновых схем лечения.

Мирклудекс Б (Myrcludex B) — инновационный препарат, представляющий собой химически синтезированную пептидную цепочку из 47 аминокислот. Обладает активностью против HBV и HDV. Ингибирует проникновение вирусных частиц внутрь клетки. Предполагаемый механизм действия данного препарата заключается в его способности прочно связываться со специфическими (однако до сих пор окончательно не изученными) рецепторами к HBV и HDV, расположенными на поверхности гепатоцитов, что не позволяет вирусным частицам проникать внутрь клетки. Таким образом, препарат способен блокировать распространение вирусов в ткани печени и защищать гепатоциты от инфицирования [12].

Клинические исследования показали хорошую переносимость и эффективность лекарственного средства. По состоянию на начало 2017 года препарат находился во второй фазе клинических исследований.

Так, 24 пациента с ХГД были рандомизированы в равном соотношении 1:1:1 для получения Мирклудекса Б, или пегилированного интерферона $\alpha 2a$, или их комбинации. Через 24 недели двое из 8 пациентов, получавших или Мирклудекс Б, или пегилированный интерферон $\alpha 2a$, стали негативными по РНК HDV, как и 5 из 7 пациентов, получавших оба препарата одновременно. Результаты вирускинетического моделирования говорят о выраженном синергетическом эффекте Мирклудекса Б и пегилированного интерферона $\alpha 2a$ как на HDV, так и на HBV. Мирклудекс Б хорошо переносился и не вызывал серьезных побочных эффектов [13].

В настоящее время осуществляется подбор доз, изучение безопасности и противовирусной активности Мирклудекса Б [12]. Таким образом, эффективность терапии Мирклудексом Б еще только предстоит оценить.

Противовирусные препараты для лечения гепатита С

Классические схемы лечения гепатита С интерфероном демонстрируют недостаточную эффективность.

Как уже было отмечено, частота достижения ремиссии повышается при использовании пегилированных интерферонов. Применение противовирусных препаратов в комбинации с интерферонами или в качестве безинтерфероновых схем лечения еще больше увеличивает вероятность достижения ремиссии при ХГС.

Рибавирин (рибамидил, ребетол, веро-рибавирин, рибавирин-СЗ, Рибавирин Канон) — препарат, близкий по структуре к нуклеотиду гуанозину. Ингибирует инозин монофосфат дегидрогеназу (ИМФ), этот эффект приводит к выраженному снижению уровня внутриклеточного гуанозин трифосфата (ГТФ), что, в свою очередь, сопровождается подавлением синтеза РНК вируса гепатита С и вирусспецифических белков. Назначается в качестве комбинированной терапии с рекомбинантным интерфероном и другими противовирусными препаратами. Дозировка зависит от генотипа вируса, массы больного и сопутствующей патологии и ориентировочно составляет 800 мг/сут (масса тела до 65 кг), 1 г/сут (масса до 80 кг), 1,2 г/сут (масса тела до 105 кг), 1,4 г/сут (масса тела выше 105 кг) в два приема. Некоторые препараты разрешены к применению у детей. Ребетол, Рибавирин-СЗ, Рибавирин Канон могут назначаться при ХГС с возраста 3-х лет в дозе 15 мг/кг/сут.

Ингибиторы протеазы и полимеразы

Протеаза NS3/NS4A необходима для репликации вируса при посттрансляционной обработке. Ингибиторы протеазы, подавляя ее активность, препятствуют разрезанию вирусного полипротеина на структурные компоненты, необходимые для сборки новых вирусов. В настоящее время применяются ингибиторы протеазы второго поколения, характеризующиеся большей эффективностью и меньшими побочными эффектами.

Белки NS5A и NS5B являются вирусными полимеразой и принимают участие в репликации вируса гепатита С. Ингибиторы полимеразы подавляют репликативную активность вируса. Они разделяются на два класса: аналоги нуклеозидов/нуклеотидов и нуклеозидные ингибиторы.

На сегодняшний день в РФ данные препараты разрешены к применению только у взрослых больных (старше 18 лет).

Софосбувир (Совалди) — нуклеозидный ингибитор РНК-полимеразы NS5B. Используется для лечения пациентов с генотипами 1, 2, 3 и 4 вируса. Для больных с первым и четвертым генотипами, софосбувир принимается совместно с пегинтерфероном и рибавирином в течение 12 недель, для второго и третьего генотипа вируса — только с рибавирином в течение 12 и 24 недели соответственно. Назначается по 400 мг (1 таблетка) в сутки во время еды.

Даклатасвир (Даклинза™) — ингибитор РНК-полимеразы NS5A у пациентов с хроническим гепатитом С 1, 2, 3 и 4 генотипа у взрослых. Применяется в комбинации с другими лекарственными средствами. В настоящее время используются схемы применения даклатасвира вместе с софосбувиром (с рибавирином и без него), с асунапревиром и с препаратами пегинтерферон-альфа + рибавирин. Применяется у взрослых по одной таблетке в день внутрь в дозе 30 или 60 мг только в комплексе с другими препаратами. Курс лечения продолжается от 12 до 24 недель.

Симепревир (Совриад, Олизио) — ингибитор протеазы. Используется в терапии взрослых больных ХГС, генотипа 1a и 1b в составе комбинированной противовирусной терапии с пегинтерфероном и рибавирином, ли-

бо в комбинации с другими ингибиторами протеазы/полимеразы, например, с софосбувиром. Назначается по 1 капсуле (150 мг) внутрь 1 раз в день во время еды в течение 12 недель.

Нарлапревир является ингибитором NS3 сериновой протеазы вируса гепатита С. Назначается для лечения хронического гепатита С, вызванного вирусом 1 генотипа, у пациентов старше 18 лет с компенсированным поражением печени только в составе комбинированной терапии с ритонавиром (фармакокинетическим усилителем, увеличивающим содержание препарата в крови), пегинтерфероном альфа и рибавирином. Назначается внутрь в дозе 200 мг в сутки.

Асунапревир (Сунвепра) — ингибитор NS3/4A протеазы вируса гепатита С. Применяется у взрослых пациентов в комбинированной терапии с препаратом даклатасвир (для лечения хронического гепатита С генотипа 1b), а также с даклатасвиром, пегинтерфероном альфа и рибавирином для лечения хронического гепатита С генотипа 1.

Викейра Пак (дасабувир — нуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B, омбитасвир — ингибитор NS5A; паритапревир — ингибитор протеазы NS3/4A; ритонавир). Назначается взрослым больным ХГС 1 генотипа в течение 12–24 недель.

Ледипасвир — ингибитор РНК-полимеразы NS5A. Используется совместно с софосбувиром в препарате Гарвони (Harvoni), содержащий 90 мг ледипасвира и 400 мг софосбувира в одной таблетке. Эффективен у пациентов с первым и четвертым генотипом вируса. Прием Гарвони проводится 1 раз в день внутрь вне зависимости от приема пищи в течение 12 недель (в Государственный реестр лекарственных средств РФ не включен).

Гразопревир (ингибитор протеазы) и элбасвир (ингибитор NS5A) назначаются больным ХГС 1 и 4 генотипа в течение 12–24 недель (в Государственный реестр лекарственных средств РФ не включены).

Софосбувир и велтапасвир (ингибитор NS5A-полимеразы) (Эпclusa). Может применяться в сочетании с рибавирином. Курс терапии 12 недель (в Государственный реестр лекарственных средств РФ не включен).

Ингибиторы протеазы первого поколения (боцепревир и теллапревир) в настоящее время не рекомендуются к применению [3, 4, 6, 9].

Препараты назначаются на 12–24 недели. Для лечения ХГС у взрослых пациентов, в зависимости от генотипа вируса, предложены следующие возможные варианты назначения препаратов [6].

Генотип 1:

1) ПЭГ-интерферон + рибавирин + софосбувир

Данная комбинация препаратов оценивалась в исследовании III фазы NEUTRINO у наивных пациентов (не получавших ранее лечения). Средняя частота УВО (устойчивого вирусологического ответа — отсутствие детекции РНК ВГС через 24 недели после завершения лечения) составила 89% (259 из 291) и 92% (207 из 225) для подтипа 1a и 82% (54 из 66) для подтипа 1b. У больных циррозом печени УВО регистрировался реже, чем у пациентов без цирроза (80 и 92% соответственно) [14].

В исследовании HCV TARGET 2.0 частота УВО при применении трехкомпонентной комбинированной терапии (ПЭГ-интерферон, рибавирин и софосбувир), соста-

вила 85% (УВО был достигнут у 140 из 164 больных). 55% из них были наивными, а 45% — получали лечение против гепатита С ранее. УВО регистрировался у 90% пациентов без цирроза печени (у 114 из 127 больных) и у 70% больных с циррозом печени (в 26 из 37 случаев) [15]. В исследовании TRIO с применением аналогичной комбинации препаратов (ПЭГ-интерферон, рибавирин, софосбувир), включавшем 58% наивных пациентов и 42% больных, имевших в анамнезе противовирусное лечение против гепатита С, УВО достигнут у 81% наивных пациентов без цирроза (112 из 138 наблюдений), у 81% наивных больных с циррозом (25 случаев из 31), у 77% (30 из 39 наблюдений) пациентов без цирроза, получавших противовирусную терапию ранее, и у 62% (53 из 85 случаев) ранее леченных больных с циррозом печени [16].

2) ПЭГ-интерферон + рибавирин + симепревир

Эффективность данной комбинации противовирусных препаратов оценивалась в клинических исследованиях III фазы QUEST-1 и QUEST-2 в группе наивных пациентов (не получавших ранее лечения). Общая частота УВО регистрировалась у 210 из 264 больных и у 209 из 257 пациентов, что составило соответственно 80 и 81% [17, 18].

В процессе проведения III фазы исследования ATTAIN установлено, что после применения трехкомпонентной терапии (ПЭГ-интерферон, рибавирин, симепревир) УВО у больных с частичным ответом на предшествующее лечение ПЭГ-интерфероном в комбинации с рибавирином регистрировался в 70% (101 из 145) случаев, а в группе нонреспондеров (не ответивших на предыдущее лечение) — в 44% (102 из 234) случаев [19].

3) софосбувир + ледипасвир (+/- рибавирин)

Проведен анализ результатов лечения комбинированным препаратом (400 мг софосбувира и 90 мг ледипасвира в одной таблетке) как в сочетании с рибавирином так и без него, 513 больных ХГС, включая пациентов с компенсированным циррозом. Больные принимали участие во II и III фазах исследований, по объединенным данным которых общая частота УВО регистрировалась в 95% (305 из 322 наблюдений) после 12-недельного курса лечения и в 98% (188 из 191 случаев) после 24-недельного курса лечения. Длительность лечения и сочетанное применение рибавирина не влияли на частоту УВО у наивных пациентов (УВО регистрировался в 96–100% наблюдений). У ранее леченных больных частота УВО составила 90% после 12 недель лечения без рибавирина, 96% — после 12 недель лечения с рибавирином, 98% — после 24 недель лечения без рибавирина и 100% — после 24-недельного курса лечения с рибавирином. Фактором, коррелировавшим с низкой частотой УВО у пациентов, ранее получавших лечение (28 больных), была тромбоцитопения с уровнем тромбоцитов менее $75 \times 10^3/\text{мкл}$ [20].

4) омбитасвир + паритапревир + ритонавир + дасабувир (+/- рибавирин)

В исследовании SAPPHERE-I больным ХГС без цирроза печени, ранее не получавшим лечения, назначалась указанная комбинация препаратов вместе с рибавирином в течение 12 недель. По завершении лечения УВО регистрировался в 95% (307 из 322 случаев) у пациентов с ХГС генотип HCV 1a и у 98% (148 из 151 случаев) у больных с ХГС генотипа HCV 1b [21]. В исследовании PEARL-IV у наивных пациентов с ХГС генотип HCV 1a без цирроза, час-

тота УВО при применении схемы терапии без рибавирина составила 90% (185 из 205 наблюдений), при проведении терапии с рибавирином УВО был достигнут в 97% (97 из 100 случаев). В исследовании PEARL-III у naïвных пациентов с ХГС генотип HCV 1b без цирроза, частота УВО при сочетанной терапии с рибавирином составила 99% (207 из 209 случаев), при лечении без рибавирина — 99% (209 из 210 случаев) [22].

5) софосбувир + симепревер (+/- рибавирин)

Данные рекомендации основаны на результатах клинического исследования IIb фазы COSMOS. Первую группу составили 80 пациентов, у которых не наблюдалось ответа на предшествующее лечение комбинацией ПЭГ-интерферон + рибавирин, с фиброзом печени F0—F2 по шкале METAVIR. Эти лица получали данную комбинацию с рибавирином или без него в течение 12 или 24 недель. Частота УВО после 12 недель лечения без рибавирина и с рибавирином составила 93 (13 из 14 случаев) и 96% (26 из 27 случаев), после 24 недель лечения — 93 (14 из 15 случаев) и 79% (19 из 24 случаев) соответственно. Вторую группу составили 87 пациентов, не получавших ранее лечения или у которых не наблюдалось ответа на него, с фиброзом печени стадии F3—F4 по шкале METAVIR. Эти лица получали терапию с рибавирином или без него в течение 12 или 24 недель. Частота УВО у пациентов после 12 недель лечения без рибавирина и с рибавирином составила соответственно 100% (16 из 16 наблюдений) и 93% (28 из 30 наблюдений), после 24 недель — соответственно 93% (13 из 14 наблюдений) и 93% (25 из 27 наблюдений) [23].

В исследовании HCV TARGET 2.0 общая частота УВО составила 89% (269 из 303 случаев). Частота УВО у пациентов без цирроза была 92% (113 из 123 случаев), с циррозом — 87% (156 из 180 случаев), с циррозом и ранее выявленной его декомпенсацией — 75% (61 из 81 случаев). Частота УВО была выше у больных ХГС генотип HCV 1b, чем у пациентов с ХГС генотип HCV 1a, — 95 (88 из 93 наблюдений) и 89% (47 из 53 наблюдений) соответственно. Частота УВО у больных без ответа на предшествующее лечение комбинацией ПЭГ-интерферон + рибавирин + теллапревир или боцепревир составила 81% (44 из 54 наблюдений), в т. ч. у пациентов без цирроза печени — 85% (17 из 20 наблюдений), с циррозом — 79% (27 из 34 наблюдений) [15].

6) софосбувир + даклатасвир (+/- рибавирин)

Частота УВО у пациентов, не получавших ранее лечения, через 24 недель терапии данной комбинацией составила 100% (14 из 14 больных, леченных без рибавирина, 15 из 15 — леченных с рибавирином) [24].

Генотип 2:

1) софосбувир + рибавирин

В исследовании FISSION частота УВО у больных ранее не получавших лечения, после 12 недель терапии составила 95% (69 из 73 наблюдений). У пациентов без цирроза печени частота ответа на лечение была выше по сравнению с пациентами с циррозом (соответственно 97 и 83%) [25].

2) ПЭГ-интерферон + рибавирин + софосбувир (у пациентов с ЦП или получавших ранее лечение)

В одноцентровом исследовании LONESTAR-2 фазы IIb участвовало 23 пациента с ХГС генотип HCV 2, ранее по-

лучавших лечение, включая 14 больных с циррозом печени. В течение 12 недель участники исследования получали ПЭГ-интерферон, рибавирин и софосбувир. Частота УВО составила 96% [26].

3) софосбувир + даклатасвир (у пациентов с ЦП или получавших ранее лечение)

Частота УВО у лиц, инфицированных HCV генотип 2, после 12 недель лечения софосбувиром и даклатасвиром составила 92% (24 из 26 случаев) [6].

Генотип 3:

1) ПЭГ-интерферон + рибавирин + софосбувир

Данную комбинацию применяли в исследовании IIb фазы LONESTAR-2 у пациентов с ХГС генотип HCV 3, получавших ранее лечение. Частота УВО составила 83% (20 из 24 случаев), включая 10 из 12 больных с циррозом [26].

2) софосбувир + рибавирин

В исследовании FISSION у пациентов, не получавших ранее лечения, после 12 недель терапии частота УВО составила 56% (102 из 183 случаев). Частота ответа на лечение у лиц без цирроза была выше, чем у больных с циррозом (61 и 34% соответственно) [14]. В исследовании VALENCE у naïвных пациентов частота УВО после 24 недель терапии составила 94% (86 из 92 случаев) при наличии цирроза и 92% (12 из 13 случаев) при его отсутствии, у больных, получавших ранее лечение, — 87% (87 из 100 случаев) и 60% (27 из 45 случаев) соответственно [27].

3) софосбувир + даклатасвир (+/- рибавирин)

В исследовании III фазы ALLY-3 пациенты получали комбинацию софосбувир + даклатасвир в течение 12 недель. Частота УВО у naïвных пациентов составила 97% (73 из 75 наблюдений) при отсутствии цирроза и 58% (11 из 19 наблюдений) у больных с циррозом. Частота УВО у пациентов, ранее получавших лечение, составила 94% (32 из 34 наблюдений) при наличии цирроза печени и 69% (9 из 13 наблюдений) при его отсутствии [28].

Генотип 4:

1) ПЭГ-интерферон + рибавирин + софосбувир

Данную комбинацию изучали в исследовании III фазы NEUTRINO с участием naïвных пациентов. Частота УВО у больных ХГС генотип HCV 4 составила 96% (27 из 28 случаев) [14].

2) ПЭГ-интерферон + рибавирин + симепревер

Частота УВО у naïвных пациентов составила 83% (29 из 35 наблюдений), у больных с рецидивом — 86% (19 из 22 наблюдений) [29].

3) софосбувир + ледипасвир (+/- рибавирин)

В исследовании SYNERGY изучали эффективность и безопасность комбинации софосбувир + ледипасвир без рибавирина у пациентов с HCV генотип 4. После 12 недель лечения частота УВО составила 95% (у 20 больных из 21, 1 пациент отозвал информированное согласие на 4-й неделе лечения) [30].

4) омбитасвир + паритапревир + ритонавир (+/- рибавирин)

Данные рекомендации основаны на результатах исследования PEARL-1. Участники в течение 12 недель получали данную комбинацию. Частота УВО составила 100 (42 из 42) и 100% (49 из 49) соответственно [31].

5) софосбувир + симепревер (+/- рибавирин)

6) софосбувир + даклатасвир (+/- рибавирин)

Генотип 5 и 6:

- 1) ПЭГ-интерферон + рибавирин + софосбувир
- 2) софосбувир + ледипасвир (+/- рибавирин)
- 3) софосбувир + даклатасвир (+/- рибавирин)

Рекомендации по применению комбинаций данных препаратов основываются на активности данных препаратов в отношении HCV 5 и 6 генотипов *in vitro* и успешных результатах применения их у ограниченного количества пациентов [6].

Как видно, приведенные высокие показатели достижения УВО (до 90—100%), в основном, касаются больных с благоприятными предикторами противовирусного эффекта (ранее не получавшие лечение, без цирроза печени, сопутствующих заболеваний и т.п.). Результаты терапии, включающие пациентов всех групп, менее оптимистичны и могут составлять до 50—60% [6].

Применение противовирусных препаратов для лечения гепатита С сопровождается развитием различных побочных реакций, особенно выраженных у рибавирина. Так, при приеме рибавирина могут возникать гемолитическая и апластическая анемия, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения, тромбоцитопения и другие побочные эффекты [8]. У всех видов животных в исследованиях с применением рибавирина отмечены тератогенный и/или эмбриоцидный эффекты [6].

Схемы лечения ХГС новыми препаратами — ингибиторами протеазы и полимеразы обычно хорошо переносятся пациентами. Случаи выраженных побочных эффектов, приведших к прекращению лечения безинтерфероновыми схемами, отмечаются редко [6]. Могут, в зависимости от препарата, отмечаться утомляемость, головная боль, тошнота, бессонница, аллергическая сыпь, фоточувствительность, гипербилирубинемия за счет неконъюгированного билирубина и др. [6].

Однако данные о переносимости лечения пациентами с декомпенсированным циррозом, после трансплантации печени, с хронической почечной недостаточностью ограничены [6].

Как упоминалось выше, ингибиторы протеазы и полимеразы HCV не применяются у детей. Однако, с учетом оптимистичных результатов использования безинтерфероновой терапии у взрослых, возникла настоятельная потребность в регистрации данных препаратов для применения у пациентов младше 18 лет. Ранее были начаты испытания у детей ингибиторов протеазы первого поколения (боцепревира и талапревира), которые были завершены из-за появления более безопасных и эффективных препаратов. В настоящее время изучается эффективность и безопасность применения у детей 3—17 лет схем комбинированной терапии, включающей при 1-ом генотипе HCV омбитасвир + паритапревир + ритонавир + дасабувир + /-рибавирин; при 1-ом и 4-ом генотипе — ледипасвир + софосбувир; при 2-ом и 3-м генотипе — софосбувир + рибавирин; при 3-м генотипе — ледипасвир + софосбувир + рибавирин; при 4-ом генотипе — омбитасвир + паритапревир + ритонавир + рибавирин. Результаты исследований предстоит оценить. Есть основания полагать, что в ближайшее время эти препараты заменят схемы на основе интерферона и значительно изменят подход к лечению ХГС у детей [32].

Более того, представляют интерес недавно проведенные исследования, показавшие безопасность примене-

ния ледипасвира, софосбувира, омбитасвира, паритапревира ритонавира, дасабувира у беременных животных, что контрастирует с тератогенным и эмбриоцидным эффектами рибавирина. Эти данные открывают новые возможности в профилактике перинатальной передачи вируса гепатита С, аналогично перинатальной профилактике передачи ВИЧ [33].

Другие препараты с противовирусным эффектом, применяемые при лечении больных вирусными гепатитами

Фосфоглив — гепатопротекторное средство с противовирусной активностью. Состав: фосфатидилхолин — основной структурный компонент фосфолипидного слоя биологических мембран (клеточных и внутриклеточных). Натрия глицирризинат подавляет репликацию вирусов гепатита за счет стимулирующего действия на продукцию интерферона, повышения фагоцитоза, увеличения активности естественных киллеров и др. Дозировка: Взрослым по 1—2 капсулы, детям старше 12 лет — по 1 капсуле 3 раза в сутки во время еды или внутривенно по 1 флакону 2 раза в день в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата в виде капсул [8].

Заключение

Таким образом, лечение хронических вирусных гепатитов представляет серьезную, до конца не решенную проблему. Многочисленные новые противовирусные препараты повышают частоту достижения ремиссии гепатита, но не позволяют добиться полного излечения (по крайней мере, убедительные критерии выздоровления не разработаны) и характеризуются развитием, нередко — серьезных, побочных эффектов.

В педиатрической практике проблема усугубляется тем, что выбор лекарственных средств для безинтерфероновой терапии ограничивается отдельными препаратами. При гепатите В это — назначаемый с 3-х лет ламивудин (прием которого сопровождается частым развитием резистентности) и — тенофовир (назначается с 12 лет). При гепатите С может назначаться рибавирин с 3-х лет.

Тем не менее, исследования по изучению безинтерфероновых схем лечения хронических вирусных гепатитов у детей ведутся, и врачи-педиатры, гастроэнтерологи, инфекционисты и другие заинтересованные специалисты должны быть готовы к грядущему изменению текущих рекомендаций и стандартов терапии вирусных гепатитов у детей.

Касательно интерферонотерапии вирусных гепатитов следует отметить, что схемы лечения с использованием отечественных препаратов, включающих ректальные формы введения интерферона, по эффективности и безопасности не уступают зарубежным аналогам, существенно уступая последним по стоимости курса лечения.

Литература:

1. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Смирнов А.В. Инфекционная гепатология: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012: 627. [Uchaikin V.F., Cherednichenko T.V., Smirnov A.V. Infectious hepatology: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2012: 627p. (In Russ.)]
2. Юшук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015: 304. [Yushchuk N.D., Klimova E.A., Znojko O.O., et al. Viral hepatitis. Clinic, diagnosis, treatment. Moscow: GEOTAR-Media, 2015: 304. (In Russ.)]

3. Ющук Н. Д., Климова Е. А., Знойко О. О. и др. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2010; 6:4–60. [Yushchuk N.D., Klimova E.A., Znojko O.O. et al. Protocol for diagnosis and treatment of patients with viral hepatitis B and C. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2010; 6: 4-60. (In Russ.)]
4. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. Рекомендации разработаны экспертной группой по вопросам вирусных гепатитов в соответствии с поручением министра здравоохранения Российской Федерации от 06 августа 2012 г. № 68. Сопредседатели: Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., ответственный исполнитель: Маевская М.В. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013; 2:3–32. [Recommendations for the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis C. Recommendations were developed by the expert group on viral hepatitis in accordance with the request of the Minister of Health of the Russian Federation of August 6, 2012 No. 68. Co-chairs: Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., responsible performer: Maevskaya M.V. *Clinical Prospects of Gastroenterology, Hepatology*. 2013; 2: 3-32. (In Russ.)]
5. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2012; 57: 167–185.
6. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of Hepatology*. 2015; 63:199–236.
7. Sokal E.M., Paganelli M., Wirth S. et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines Consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Hepatology*. 2013; 59: 814–829.
8. Государственный реестр лекарственных средств РФ. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> [State Register of Medicines of the Russian Federation. (In Russ.)] <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>
9. Стандарт специализированной медицинской помощи при остром гепатите С средней степени тяжести. Приложение к приказу Минздрава России от 9 ноября 2012 г. № 733н. Зарегистрировано в Минюсте РФ 22 января 2013 г. Регистрационный № 26671. [Standard of specialized medical care for acute hepatitis C of moderate severity. Appendix to the Order of the Ministry of Health of Russia of November 9, 2012 No. 733n. Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation on January 22, 2013 Registration №. 26671. (In Russ.)]
10. Стандарт специализированной медицинской помощи при хроническом вирусном гепатите С. Приложение к приказу Минздрава России от 7 ноября 2012 г. № 685н. Зарегистрировано в Минюсте РФ 23 января 2013 г. Регистрационный № 26699. [The standard of specialized medical care for chronic viral hepatitis C. Appendix to the order of the Ministry of Health of Russia of November 7, 2012 No. 685n. Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation on January 23, 2013. Registration №. 26699. (In Russ.)]
11. Стандарт специализированной медицинской помощи детям при хронических вирусных гепатитах (в дневном стационаре). Приложение к приказу Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1128н. Зарегистрировано в Минюсте РФ 7 февраля 2013 г. Регистрационный № 26912. [Standard of specialized medical care for children with chronic viral hepatitis (in the day hospital). Appendix to the Order of the Ministry of Health of Russia of December 20, 2012 No. 1128n. Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation on February 7, 2013. Registration №. 26912. (In Russ.)]
12. <http://hepaterra.ru/>
13. Bogomolov P., Alexandrov A., Voronkova N. et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase 1b/2a study. *J. Hepatol*. 2016; 65: 490–498.
14. Lawitz E., Mangia A., Wyles D. et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368:1878–1887.
15. Jensen D.M., O'Leary J.G., Pockros P.J. et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: real-world experience in a diverse, longitudinal observational cohort. *Hepatology*. 2014; 60:219A.
16. Dieterich D., Bacon B.R., Flamm S. L. et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a realworld, heterogeneous population. *Hepatology*. 2014; 60: 220A.
17. Jacobson I.M., Dore G.J., Foster G.R. et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014; 384:403–413.
18. Manns M., Marcellin P., Poordad F. et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014; 384:414–426.
19. Reddy K.R., Zeuzem S., Zoulim F. et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Infect. Dis.* 2015; 15:27–35.
20. Bourliere M., Sulkowski M.S., Omata M. et al. An integrated safety and efficacy analysis of > 500 patients with compensated cirrhosis treated with ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin. *Hepatology*. 2014; 60:239A.
21. Feld J.J., Kowdley K.V., Coakley E. et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370:1594–1603.
22. Ferenci P., Bernstein D., Lalezari J. et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370:1983–1992.
23. Lawitz E., Sulkowski M.S., Ghalib R. et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomized study. *Lancet*. 2014; 384:1756–1765.
24. Sulkowski M.S., Gardiner D.F., Rodriguez-Torres M. et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 211–221.
25. Lawitz E., Mangia A., Wyles D. et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N. Engl. J. Med.* 2014; 368: 1878–1887.
26. Lawitz E., Poordad F., Brainard D.M. et al. Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment-experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study. *Hepatology*. 2013; 58:1380A.
27. Zeuzem S., Dusheiko G.M., Salupere R. et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *Gastroenterology*. 2014; 370: 1993–2001.
28. Nelson D.R., Cooper J.N., Lalezari J.P. et al. Alloral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase 3 study. *Hepatology*. 2015; 61:1127–1135.
29. Moreno C., Hezode C., Marcellin P. et al. Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naïve or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. *J. Hepatol*. 2015; 62:1047–1055.
30. Kapoor R., Kohli A., Sidharthan S. et al. All-oral treatment for genotype 4 chronic hepatitis C infection with sofosbuvir and ledipasvir: interim results from the NIAID SYNERGY trial. *Hepatology*. 2014; 60:321A.
31. Pol S., Reddy K.R., Baykal T. et al. Interferon-free regimens of ombitasvir and ABT-450/r with or without ribavirin in patients with HCV genotype 4 infection: PEARL-I study results. *Hepatology*. 2014; 60:1129A.
32. Ohmer S., Honegger J. New Prospects for the Treatment and Prevention of Hepatitis C in Children. *Curr. Opin. Pediat.* 2016; 28:93–100.
33. Jhaveri R., Swamy G.K. Hepatitis C Virus in Pregnancy and Early Childhood: Current Understanding and Knowledge Deficits. *J. Pediatric. Infect. Dis. Soc.* 2014; 3:13–18.