

## ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЇ, ВИКЛИКАНОЇ ВІРУСОМ ГЕПАТИТУ С. Огляд

Гридіна Т. Л. <https://orcid.org/0000-0001-9588-5611>

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

tatyanagridina1207@gmail.com

**Актуальність.** Метою Глобальної стратегії ВООЗ щодо збудників гепатиту, зокрема вірусу гепатиту С, є раннє виявлення інфікованих людей для лікування та попередження розвитку хронічної форми інфекції. Раннє виявлення та лікування цієї інфекції із застосуванням препаратів прямої противірусної дії значно знижує кількість розвитку цирозу печінки та подальших летальних випадків. Розробка ефективної вакцини проти гепатиту С, яка може захистити у першу чергу осіб з груп ризику, все ще триває.

**Ціль:** визначення основних підходів для лікування та профілактики гепатиту С, запропонованих ВООЗ, які можуть призвести до упередження формування хронічних форм та розвитку гепатокарциноми.

**Методи.** Аналіз даних електронних наукометричних баз PubMed, Google Scholar, Cochrane Database за ключовими словами. Глибина пошуку 10 років (2011–2021).

**Результати.** Аналіз літературних джерел містить дані щодо особливостей лікування гепатиту С з урахуванням доцільності використання препаратів прямої противірусної дії. Обґрунтовується відбір препаратів, який базується на урахуваннях особливостей будови збудника та процесу його репродукції. Розглядається специфічність впливу таких препаратів на основні мішені етапів репродукції вірусу. Сьогодні ВООЗ рекомендує застосування тринадцяти противірусних препаратів прямої дії, два з яких є інгібіторами вірусної полімерази, інші одинадцять інгібують активність вірусних протеаз. З урахуванням генотипу вірусу, віку та стану здоров'я пацієнта, зокрема, печінки, для лікування гепатиту С використовують два препарати прямої дії з різним механізмом дії, що дозволяє отримати позитивний результат без використання інтерферону, який може ускладнювати процес лікування. Розглядаються перспективи створення ефективних препаратів для специфічної профілактики гепатиту С з урахуванням нових технологій створення вакцин, таких як рекомбінантні, нановакцини, модифіковані мРНК. Такі препарати дозволять проводити специфічну профілактику, особливо серед людей із груп ризику, зокрема, осіб з імунодефіцитними станами.

**Висновки.** Застосування запропонованої ВООЗ глобальної стратегії – раннє виявлення та лікування гострого гепатиту С для запобігання розвитку хронічних форм, – призведе до зниження захворюваності на гепатити у світі.

**Ключові слова:** вірус гепатиту С, діагностика, лікування, специфічна профілактика.

**Актуальність.** Велика кількість хворих на гострий та хронічний гепатит, викликана вірусом гепатиту С, спонукало ВООЗ у 2016 році розробити план глобальної стратегії стосовно цієї інфекції. Станом на 2019 рік, ВООЗ реєструвало 58 мільйонів хворих на хронічну форму гепатиту С, що може призводити до розвитку гепатоцелюлярної карциноми, а згодом і до смерті. За оцінками ВООЗ від гепатиту С (ГС) у 2019 році вмерло приблизно 290000 осіб [38]. Раннє виявлення та лікування цієї інфекції із застосуванням препаратів прямої противірусної дії значно знижує кількість розвитку цирозів печінки та подальших летальних випадків. За оцінками ВООЗ, у 2019 році виявлено 1,5 мільйони первинно інфікованих на ГС. Тому метою Глобальної стратегії ВООЗ до 2030 року є збільшення кількості тестувань з метою виявлення якомога більшої кількості інфікованих осіб на ГС (до 90%) для подальшого ефективного лікування цих випадків (принаймні у 80%) з метою попередження хронізації інфекції та розвитку гепатоцелюлярної карциноми [8]. Розробка ефективної вакцини проти ГС, яка може

захистити у першу чергу осіб з груп ризику, все ще триває.

**Ціль:** провести аналіз та узагальнення даних літературних джерел за 2011-2021 роки для визначення основних підходів, запропонованих ВООЗ, які можуть призвести до зниження захворюваності на гепатит С: упередження формування хронічних форм та розвитку гепатокарциноми, за допомогою раннього лікування гепатиту С етіотропними препаратами з різним механізмом дії, а також розробка вакцин для застосування серед осіб з імунодефіцитами та з груп ризику.

### МЕТОДИ

Пошук та аналіз даних електронних наукометричних баз PubMed, Google Scholar, Cochrane Database за ключовими словами. Глибина пошуку 10 років (2011-2021).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

*Особливості передачі та діагностики вірусу гепатиту С. Резервуаром та джерелом інфекції*

є хвора людина. Переважний шлях передачі ГС є парентеральний, зокрема, це може бути трансфузія неперевіреної крові, недостатній рівень стерилізації медичного обладнання у медичних закладах, повторне використання шприців ін'єкційними наркоманами [4; 38]. Вертикальна трансплацентарна передача вірусу від матері до дитини сягає значно меншої чисельності. Достатньо актуальним є і сексуальний шлях передачі, але слід підкреслити, що додатковими факторами ризику є секс у нетрадиційно орієнтованих осіб [2; 8; 10]. Оскільки шляхи передачі вірусів ГС та ВІЛ збігаються, особливо у групах ризику, досить часто спостерігають випадки коінфекції [20; 33].

Загальний рівень інфікованості на ГС умовно здорового населення можна визначити за допомогою лабораторного дослідження на наявність серологічних маркерів означеного вірусу та частоту їх виявлення серед донорів, вагітних. Цей показник в Україні за останні сім років вище, ніж у більшості країн ЄС / ЄЕЗ та інших розвинених країн світу [1].

Окремо слід проводити виявлення рівня захворюваності серед населення з підвищеними факторами ризику, до яких відносять споживачів ін'єкційних та неін'єкційних наркотиків [25], осіб, що знаходяться у закладах закритого типу (у тому числі тюрмах), чоловіків, які мають секс з чоловіками, ВІЛ-інфікованих, дітей, що народжені від інфікованих вірусом ГС матерів, осіб, які мають пірсинг та тату. Показовим буде виявлення гострого гепатиту С, що свідчатиме про поширення інфекції, розповсюдження хронічного гепатиту С та випадки смерті від наслідків ГС, у тому числі цирозу та гепатоцелюлярної карциноми [8].

Епіднадгляд за гострим ГС здійснюється аналогічно до інших інфекційних захворювань з урахуванням деяких особливостей та факторів ризику інфікування [8].

Діагностику інфікування ГС рекомендовано проводити в два етапи. На першому виконують серодіагностику з метою виявлення антитіл (бажано імуноглобулінів М та G) [1; 8]. При позитивному результаті та з метою підтвердження хронічної інфекції досліджують кров пацієнта в ПЛР для виявлення нуклеїнової кислоти збудника, оскільки у 30 % інфікованих може спостерігатись спонтанне виліковування за рахунок сильної імунної відповіді [8; 38]. В разі виявлення хронічної інфекції, викликаної вірусом ГС, пацієнта додатково обстежують за допомогою неінвазивних методів або біопсії з метою визначення ступеня ураженості печінки на фіброз та цироз. ПЛР

діагностику також доцільно використовувати для визначення ефективності лікування через 12 або 24 тижні після закінчення курсу протівірусної терапії [1; 8; 11; 33; 38].

*Класифікація, особливості структури та репродукції вірусу гепатиту С.* Вірус гепатиту С відноситься до родини *Flaviviridae*, роду *Hepacivirus* [24; 30]. Відповідно до структури поверхневого глікопротеїду E2, вірус ГС сьогодні розділяють на сім підтверджених генотипів GT1, GT2, GT3, GT4, GT5, GT6, GT7 та 67 підтверджених підтипів [8]. Генотип GT1 переважно циркулює в Європі, Азії, Північній та Латинській Америці [8; 11; 24; 28; 30].

Вірус ГС – типовий оболонковий вірус з суперкапсидом, який покриває ікосаедричний капсид, що містить позитивну одноланцюгову молекулу РНК всередині. Як у більшості вірусів, що містять позитивну РНК, вірусний геном транслюється у білок-попередник, який в подальшому проходить післятрансляційний процес нарізання на 3 структурні (С, E1, E2) та 7 неструктурних (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) білків *Hepacivirus* [24; 30]. Післятрансляційне нарізання здійснюється за допомогою неструктурних протеїнів NS2 та NS3, які є вірусними сериновими протеазами, що разом з хазяйськими протеазами відповідають за процесінг і відіграють значну роль у процесі репродукції вірусу в цілому [32; 24; 30]. Тому саме інгібітори цих протеаз є препаратами прямої протівірусної дії, які зараз використовують для лікування гепатиту С [13].

Неструктурні білки NS4A, NS5A приймають активну участь у процесі фосфорилування, сприяючи реплікації вірусу ГС, його розповсюдженню та активації синтезу інтерферону. Інші неструктурні білки у комплексі з 5' і 3' структурами, що не транслюються, приймають активну участь у процесі репродукції вірусу [24].

Коровський білок С та два поверхневих трансмембранних глікопротеїна E1 та E2 є структурними та відповідають за процес первинної взаємодії вірусу з клітинами хазяїна, сприяючи процесу злиття, на етапі першої фази репродукції – проникнення. Поверхневі білки виступають також в якості антигенів під час нейтралізації вірусу специфічними антитілами при формуванні імунної відповіді [14; 24]. Білок E2 містить дві гіперваріабельні зони, які відповідають за формування неоднорідної популяції вірусу, що дозволяє йому уникати нейтралізації антитілами [24].

В регулюванні процесу збирання та дозрівання вірусу в клітині значну роль відіграє коровський

білок NS5A-core, який транспортується до мембрани ендоплазматичного ретикулуму, а потім прискорює процеси вивільнення вірусу з клітини секреторним шляхом [14; 32].

Іншим важливим етапом вірусної репродукції є реплікація вірусної нуклеїнової кислоти. Це досить складний процес, що регулюється вірусними та клітинними білками. У синтезі дочірньої РНК приймає участь РНК-залежна-РНК полімераза, яка відповідає за синтез комплементарного РНК ланцюга на матриці РНК. Саме цей специфічний вірусний фермент, в ролі якого виступає неструктурний білок NS5B, також можна розглядати як потенційну мішень для дії противірусних препаратів [24].

Слід підкреслити, що саме в процесі транскрипції за допомогою РНК-залежної-РНК полімерази часто трапляються помилки, які в подальшому транслюються з появою мутацій, зокрема, варіабельних зон білку Е2. Це призводить до появи різноманітних генотипів, штамів і ускладнює процес створення ефективних вакцин.

*Особливості перебігу інфекції та лікування.* Вірус ГС може викликати гостру та хронічну форму інфекції. Особливістю інфікування є довгий інкубаційний період (до 6 місяців). Симптоми гострого ГС проявляються гарячкою, зменшенням апетиту, підвищеною втомою, нудотою, блювотою, болем в черевній порожнині, потемнінням калу, світлою сечею, пожовтінням шкірних покривів та склер. Але у 80 % пацієнтів перебіг первинної інфекції може бути безсимптомним, без будь-яких клінічних проявів. У 55–85 % таких пацієнтів може розвинути хронічна інфекція з високим ризиком подальшого цирозу печінки. Лише у 15–45 % пацієнтів може спостерігатись спонтанне одужання [5; 8; 11; 15].

Лікування потребують у першу чергу пацієнти, у яких ГС трансформується у хронічну форму [3; 18; 19; 22; 38], оскільки вважається, що механізм ураження та руйнування гепатоцитів більш пов'язаний з активацією противірусної імунної відповіді. Т-хелпери, продукуючи цитокіни, можуть активувати зірчасті клітини печінки, які у свою чергу викликають фіброз печінки [21]. В подальшому, коли зменшується рівень ушкодження печінки, такі активовані зірчасті клітини можуть бути еліміновані шляхом апоптозу або за допомогою НК-клітин [19; 24]. Тобто, фіброгенез опосередковано пов'язаний з репродукцією вірусу ГС, але спостерігається не у всіх пацієнтів з хронічною формою цієї інфекції.

Розробка противірусних препаратів прямої дії та схем їх застосування значною мірою поліпшив показник одужання пацієнтів з ГС. Зараз ВООЗ рекомендовані до застосування тринадцять противірусних препаратів прямої дії, два з яких є інгібіторами вірусної полімерази – це софосбувір (нуклеатидний аналог) та дазабувір (ненуклеотидний аналог). Інші препарати гальмують активність вірусної протеази NS3/4A (глекапревір, воксилапревір, гразопревір, паритоапревір, симепревір) та коровського білку NS5A (даклатасвір, велатасвір, ледіпасвір, пібрентасвір, елбасвір) [6; 8; 11; 15; 19; 24; 26; 27; 29]. При цьому курс лікування складає 12–24 тижня, а противірусні препарати прямої дії з різним механізмом використовують парно (наприклад, софосбувір / велпатасвір, або софосбувір / даклатасвір, даклатасвір / асунпервір, елбасвір / гразопревір), враховуючи генотип вірусу, вік пацієнта, наявність або відсутність цирозу печінки, спосіб життя та інші показники [6; 8; 9; 11; 15; 24; 31].

Рекомендовані схеми лікування наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

**Препарати прямої противірусної дії для лікування осіб, інфікованих вірусом гепатиту С без цирозу печінки [15]**

Глекапревір / Пібрентасвір	Софосбувір / Даклатасвір	Софосбувір / Велпатасвір
8 тижнів*	12 тижнів	12 тижнів

*Примітка:* \* особи з інфекцією вірусом гепатиту С 3-го генотипу, які раніше отримували інтерферон та/або рибавірин, повинні лікуватися від 16 тижнів.

В разі лікування хворих на ГС з компенсованим цирозом печінки рекомендовано застосовувати аналогічні комбінації препаратів, але з подовженим терміном лікування (до 24 тижнів).

Крім того, комбінування двох противірусних препаратів прямої дії дозволяє досягти позитивного результату без застосування інтерферону, що робить лікування безпечнішим, незалежно від функції печінки, а для більшості пацієнтів і скорочує курс лікування до 8–12 тижнів [31].

У рекомендаціях ВООЗ наводяться роз'яснення недоцільності застосування інтерферону, особливо у дітей до 12 років. Оскільки його застосування призводить до подовження терміну лікування, розвитку ускладнень, як у вигляді грипopodobних симптомів, так і гематологічних – анемія, лейкопенія, нейтропенія. Крім того, можуть спостерігатись такі незворотні побічні ефекти, як ушкодження щитоподібної залози, розвиток цукрового

діабету та інші [15]. Виникають також додаткові ускладнення з організацією холодового ланцюжка під час доставки та збереження біологічної активності інтерферону [15]. Використання рибавіріну для терапії ГС також потребує додаткового гематологічного контролю, а також протипоказаний до використання вагітним, оскільки має тератогенні властивості [15].

Оскільки циркулює багато стійких до препаратів варіантів вірусу ГС, лікування проводять з оцінюванням якісного та кількісного визначення наявності вірусної РНК через 12 або 24 тижні лікування [6; 8; 15; 24]. Лікування хронічних форм ГС за аналогічними протоколами за допомогою противірусних препаратів прямої дії дає досить високий показник одужання – 95% [12; 15; 24].

*Перспективи розробки та застосування ефективних вакцин.* Незважаючи на добрі результати застосування противірусної терапії прямої дії, залишаються певні проблеми, що стосуються специфічної профілактики інфекції. По-перше, деколи виявлення гепатиту С здійснюється на пізній стадії, коли вже відбулися незворотні ураження печінки. По-друге, таке лікування не може попередити повторне інфікування або знизити ризик розвитку цирозу печінки [7; 23]. Залишається також проблемою поява нових штамів вірусу ГС, стійких до препаратів прямої дії, що напряму пов'язано з особливостями репродукції більшості РНК-геномних вірусів. Крім того, є велика кількість пацієнтів з ГС, які мають ще й імунодефіцитний стан, викликаний різними чинниками, в тому числі й ВІЛ [16].

Коінфекція ВІЛ та ГС може активувати прогресування захворювання та частіше призводить до розвитку гепатоцелюлярної карциноми [7; 15; 19]. Тобто існують групи людей підвищеного ризику (ВІЛ-інфіковані, споживачі ін'єкційних наркотиків, чоловіки, що мають секс з чоловіками та ін.), яким доцільно проводити специфічну профілактику вакциною, з метою формування нейтралізуючих антитіл та попередження розвитку інфекції, викликаной гепатитом С, оскільки вони мають високу вірогідність розвитку саме ускладнених форм захворювання, що ймовірно призведе до карциноми печінки та подальшої смерті.

За останнє десятиліття з'явилися нові підходи до створення вакцин, орієнтованих на структуру епітопу [17]. Для вірусу гепатиту С – це поверхневі глікопротеїни E1 та E2. До того ж був розроблений підхід до самозборки поверхневого білку за допомогою наночасток, які в подальшому використовувались в якості каркасів законсервованих E1 та

E2 епітопів [16; 29]. Обидва глікопротеїни відповідають за проникнення вірусу до клітин-мішеней, але E2 є головною мішенню для зв'язування з нейтралізуючими антитілами, що містять як варіабельні, так і консервативні фрагменти. Тому антигенні структури, які входять до вакцини, повинні містити саме консервативні фрагменти, що буде підвищувати їх імуногенність [16].

З метою уникання від гуморальних факторів захисту імунітету, зокрема, процесу нейтралізації, деякі віруси, наприклад, вірус ГС, ВІЛ, вірус грипу, використовують певні механізми, що спрямовані на високу мутагенність, гліканове екранування епітопів та конформаційну мінливість поверхневих вірусних білків. Вченим вдалось запобігти таким механізмам шляхом визначення певних консервативних молекулярних фрагментів поверхневих глікопротеїнів вірусу ГС, які можуть бути використані в якості антигенів при створенні ефективних вакцин [37].

Ведуться пошуки в кандидати й серед мРНК-сконструйованих вакцин. Так, деякі автори [35] розробили модифіковану мРНК, яка кодує коровський антиген, відносно якого буде формуватися імунна відповідь.

Крім того, з метою підвищення імуногенності вакцин часто використовують ад'юванти, зокрема, наночастинки. Експериментальна нановакцина, яка містила антигени, що мали саме структуру E2, на моделі *in vivo* викликала синтез нейтралізуючих антитіл у значних титрах. В подальшому дослідження повинні бути сконцентровані на підвищенні імунної відповіді, її довготривалості, а також на дослідженні цих препаратів на моделях інших тварин, наприклад, приматах [23].

На сьогодні дві вакцини від гепатиту С пройшли доклінічні та клінічні випробування на людях. Перша рекомбінантна вакцина містить саме глікопротеїни E1 та E2 й спрямована на індукцію нейтралізуючих антитіл та активацію Т-хелперів [36]. Друга створена на основі аденовірусу шимпанзе в якості вектора, та містить РНК, що кодує неструктурні білки вірусу, зокрема, протеази NS3-NS5. Під час використання цієї вакцини на здорових добровольцях виявлено підвищення кількості вірус-специфічних поліфункціональних Т-клітин (CD4 та CD8). Отримані результати дозволили перейти до другої фази клінічних випробувань в групі ризику – у споживачів ін'єкційних наркотиків [36].

## ВИСНОВКИ

Аналіз літературних джерел з наукометричних баз PubMed, Google Scholar, Cochrane Database

за 2011–2021 роки свідчить про високу вірогідність розробки вакцин проти гепатиту С з використанням новітніх технологій, що особливо актуально у групах ризику та осіб з імунodefіцитами. Рання діагностика та лікування гострої форми цієї інфекції із застосуванням специфічних протівірусних хіміопрепаратів з різним механізмом їх дії дозволить знизити ризик формування хронічних форм інфекції та гепатоцелюлярної карциноми, що дозволить реалізувати глобальну стратегію ВООЗ щодо зниження захворюваності на гепатити в світі.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

## REFERENCES

- [Hepatitis C in Ukraine: epidemiological characteristics and assessment of burden (according to the results of data analysis from various sources)] / Ed. Sergeeva TA, Ivanchuk IO. 2018. 111 p. [in Ukrainian]  
View at:  
PubMed Central: <https://www.phc.org.ua/sites/default/files/uploads/files/VGC-2018.pdf>
- Adu PA, Rossi C, Binka M, Wong S, Wilton J, Wong J, Butt ZA, Bartlett S, Jeong D, Pearce M, Darvishian M, Yu A, Alvarez M, Velásquez García HA, Krajden M, Janjua NZ. HCV reinfection rates after cure or spontaneous clearance among HIV-infected and uninfected men who have sex with men. *Liver Int.* 2021 Mar; 41(3): 482-493. DOI: 10.1111/liv.14762  
View at:  
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.14762>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33305525/>
- Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode Ch. et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C following direct-acting antiviral therapy: a prospective cohort study. *Lancet.* 2019; 393(10179): 1453-64. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32111-1  
View at:  
Publisher Site: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32111-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32111-1/fulltext)  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30765123/>
- CDC. Viral hepatitis surveillance – United States, 2017. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019.  
View at:  
Publisher Site: <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2017surveillance/index.htm>
- Center for Disease Control and Prevention Recommendations for hepatitis C screening among adults-2019; Request for comment.  
View at:  
Publisher Site: <https://www.federalregister.gov/documents/2019/10/28/2019-23521/recommen...>
- Chayama K, Suzuki F, Karino Y, Kawakami Y, Sato K, Atarashi T, Naganuma A, Watanabe T, Eguchi Y, Yoshiji H, Seike M, Takei Y, Kato K, Alves K, Burroughs M, Redman R, Pugatch DL, Pilot-Matias TJ, Krishnan P, Oberoi RK, Xie W, Kumada H. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis. *J Gastroenterol.* 2018; 53(4): 557-565. DOI: 10.1007/s00535-017-1391-5.  
View at:  
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00535-017-1391-5>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28948366/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5866824/>
- Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, Foschi FG, Lenzi M, Mazzella G, Verucchi G, Andreone P, Brillanti S. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol.* 2016 Oct; 65(4): 727-733. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.06.015.  
View at:  
Publisher Site: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(16\)30303-8/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(16)30303-8/fulltext)  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27349488/>
- Cooke GS, Andrieux-Meyer I, Applegate TL, et al.: Accelerating the elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019; 4(2): 135-84. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30270-X  
View at:  
Publisher Site: [https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253\(18\)30270-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253(18)30270-X/fulltext)  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30647010/>
- Dalgard O, Weiland O, Noraberg G, Karlsen L, Heggelund L, Färkkilä M, et al. Sofosbuvir based treatment of chronic hepatitis C genotype 3 infections – A Scandinavian real-life study. 2017. *PLoS ONE* 12(7): e0179764. DOI: 10.1371/journal.pone.0179764  
View at:  
Publisher Site: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0179764>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28704381/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5509146/>

10. Denise P C Chan, Hsin-Yun Sun, Horas T H Wong, Shui-Shan Lee, Chien-Ching Hung. Sexually acquired hepatitis C virus infection: a review. *Int J Infect Dis.* 2016 Aug; 49: 47-58. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.05.030  
View at:  
Publisher Site: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(16\)31073-6/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(16)31073-6/fulltext)  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27270138/>
11. European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver: EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018; 69(2): 461-511. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.026  
View at:  
Publisher Site: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)31968-8/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)31968-8/fulltext)  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29650333/>
12. Frisk P, Aggefors K, Cars T. *et al.* Introduction of the second-generation direct-acting antivirals (DAAs) in chronic hepatitis C: a register-based study in Sweden. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018; 74(7): 971-978. DOI: 10.1007/s00228-018-2456-y  
View at:  
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-018-2456-y>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29632961/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5999144/>
13. Geddawy A, Ibrahim YF, Elbahie NM, Ibrahim MA. Direct Acting Anti-hepatitis C Virus Drugs: Clinical Pharmacology and Future Direction. *J Transl Int Med.* 2017; 5(1): 8-17. DOI: 10.1515/jtim-2017-0007  
View at:  
Publisher Site: <https://www.sciendo.com/article/10.1515/jtim-2017-0007>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28680834/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5490957/>
14. Grassi G, Di Caprio G, Fimia GM, Ippolito G, Tripodi M, Alonzi T. Hepatitis C virus relies on lipoproteins for its life cycle. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(6): 1953-1965. DOI: 10.3748/wjg.v22.i6.1953  
View at:  
Publisher Site: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v22/i6/1953.htm>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26877603/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4726671/>
15. Guidelines for the care and treatment of persons with chronic Hepatitis C virus infection. July 2018. World Health Organization 2018.  
View at:  
Publisher Site: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273174/9789241550345-eng.pdf?ua=1>
16. He L, Tzarum N, Lin X, Shapero B, Sou C, Mann CJ, Stano A, Zhang L, Nagy K, Giang E, Law M, Wilson IA, Zhu J. Proof of concept for rational design of hepatitis C virus E2 core nanoparticle vaccines. *Sci Adv.* 2020 Apr 15; 6(16): eaaz6225. DOI: 10.1126/sciadv.aaz6225  
View at:  
Publisher Site: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.aaz6225>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32494617/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159917/>
17. He L, Zhu J. Computational tools for epitope vaccine design and evaluation. *Curr Opin Virol.* 2015; 11:103-112. DOI: 10.1016/j.coviro.2015.03.013  
View at:  
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1879625715000449?via%3Dihub>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25837467/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4456225/>
18. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2017; S0168-8278(17)32273-0. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.08.030  
View at:  
Publisher Site: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)32273-0/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)32273-0/fulltext)  
Scopus: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827817322730>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28887168/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5837901/>
19. Jones CR, Flower BF, Barber E, Simmons B, Cooke GS. Treatment optimisation for hepatitis C in the era of combination direct-acting antiviral therapy: a systematic review and meta-analysis [version 1; peer review: 2 approved]. *Wellcome Open Res.* 2019; 4:132. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.15411.1  
View at:  
Publisher Site: <https://wellcomeopenresearch.org/articles/4-132/v1>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31754636/>

- PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6854875/>
20. Kempf MC, Ott C, Wise JM, Footman AP, Araya BY, Hardy CM, Walker C, Latham C, Stockett R, Daniels G, Alexander M, Lanzi RG. Universal screening for HIV and hepatitis C infection: a community-based pilot project. *Am J Prev Med.* 2018;55(5 Suppl 1):S112- S121. DOI: 10.1016/j.amepre.2018.05.015  
View at:  
Publisher Site: [https://www.ajpmonline.org/article/S0749-3797\(18\)31901-9/fulltext](https://www.ajpmonline.org/article/S0749-3797(18)31901-9/fulltext)  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30670196/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6548448/>
21. Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut.* 2015; 64:830-841. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306842  
View at:  
Publisher Site: <https://gut.bmj.com/content/64/5/830>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25681399/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4477794/>
22. Marshall AD, Pawlotsky J-M, Lazarus JV, Aghemo A, Dore GJ, Grebely J. The removal of DAA restrictions in Europe – One step closer to eliminating HCV as a major public health threat. *J Hepatol.* 2018; 69(5):1188-1196. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.016  
View at:  
Publisher Site: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)32169-X/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)32169-X/fulltext)  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29959953/>
23. Martinello M, Grebely J, Petoumenos K, Gane E, Hellard M, Shaw D, Sasadeusz J, Applegate TL, Dore GJ, Matthews GV. HCV reinfection incidence among individuals treated for recent infection. *J Viral Hepat.* 2017 May; 24(5): 359-370. DOI: 10.1111/jvh.12666  
View at:  
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvh.12666>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28027424/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5400730/>
24. Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. *World J Hepatol.* 2018; 10(2): 186-212. DOI: 10.4254/wjh.v10.i2.186  
View at:  
Publisher Site: <https://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v10/i2/186.htm>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29527256/>
- PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838439/>
25. Njuguna HN, Stinson D, Montgomery P, Turner N, D'Angeli M, Carr J, Podczervinski S, Wasserman C, Ramachandran S, Lucas T, Bixler D, Perkins K, Benowitz I, Moorman A. Hepatitis C virus potentially transmitted by opioid drug diversion from a nurse – Washington, August 2017 – March 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019; 68(16): 374-376.  
View at:  
Publisher Site: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6816a3.htm>
26. Ovrehus ALH, Krarup H, Birkemose I, Holm DK, Mössner B, Ernst A, Christensen PB. Four weeks of ledipasvir/sofosbuvir and ribavirin with or without pegylated interferon for chronic hepatitis C in non-cirrhotic people who inject drugs. A randomized trial. *J Hepatol.* 2018; 68(4): 840-842. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.031.  
View at:  
Publisher Site: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)32475-3/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)32475-3/fulltext)  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29223370/>
27. Parlati L, Sirmai L, Dupuy CA, Glotz D, Pol S. Evidence of HCV recovery after therapy of hepatitis C virus infection by direct acting antivirals. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019; 43(2):e18-e19. DOI: 10.1016/j.clinre.2018.09.002  
View at:  
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2210740118301839?via%3Dihub>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30293896/>
28. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(34): 7824-7840. DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7824  
View at:  
Publisher Site: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v22/i34/7824.htm>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27678366/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5016383/>
29. Pierce BG, Boucher EN, Piepenbrink KH, Ejemel M, Rapp CA, Thomas WD Jr, Sundberg EJ, Weng Z, Wang Y. Structure-Based Design of Hepatitis C Virus Vaccines That Elicit Neutralizing Antibody Responses to a Conserved Epitope. *J Virol.* 2017 Sep; 91(20):e01032-17. DOI: 10.1128/JVI.01032-17.  
View at:

- Publisher Site: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.01032-17>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28794021/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5625506/>
30. Pol S, Lagaye S. The remarkable history of the hepatitis C virus. *Genes Immun.* 2019; 20(5): 436-446. DOI: 10.1038/s41435-019-0066-z  
View at:  
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41435-019-0066-z>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31019253/>
31. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Bazzi AM, Alfouzan WA, Alsuliman SA, Aldrazi FA, Haque S. Overview of hepatitis C infection, molecular biology, and new treatment. *Journal of Infection and Public Health.* 2020; 13(5): 773-783. DOI: 10.1016/j.jiph.2019.11.015  
View at:  
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034119303569?via%3Dihub>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31870632/>
32. Sandmann L, Schulte B, Manns M, P, Maasoumy B: Treatment of Chronic Hepatitis C: Efficacy, Side Effects and Complications. *Visc Med.* 2019;35(3):161-170. DOI: 10.1159/000500963  
View at:  
Publisher Site: <https://www.karger.com/Article/FullText/500963>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31367613/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6616049/>
33. Schillie S, Wester C, Osborne M, Wesolowski L, Ryerson AB. CDC Recommendations for Hepatitis C Screening Among Adults – United States, 2020. *MMWR Recomm Rep.* 2020 Apr 10;69(2):1-17. DOI: 10.15585/mmwr.rr6902a1.  
View at:  
Publisher Site: [https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/rr/rr6902a1.htm?s\\_cid=rr6902a1\\_w](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/rr/rr6902a1.htm?s_cid=rr6902a1_w)  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271723/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7147910/>
34. Scott N, Ólafsson S, Gottfreðsson M, Tyrfinngsson T, Rúnarsdóttir V, Hansdóttir I, Hernandez UB, Sigmundsdóttir G, Hellard M. Modelling the elimination of hepatitis C as a public health threat in Iceland: A goal attainable by 2020. *J Hepatol.* 2018; 68(5): 932-939. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.12.013.  
View at:  
Publisher Site: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)32528-X/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)32528-X/fulltext)  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29274408/>
35. Sharifnia Z, Bandehpour M, Kazemi B, Zarghami N. Design and Development of Modified mRNA Encoding Core Antigen of Hepatitis C Virus: a Possible Application in Vaccine Production. *Iran Biomed J.* 2019; 23(1): 57-67. DOI: 10.29252/23.1.57.  
View at:  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30056690/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6305823/>
36. Shoukry NH. Hepatitis C Vaccines, Antibodies, and T Cells. *Front. Immunol.* 2018; 9:1480. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01480  
View at:  
Publisher Site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01480/full>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30002657/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6031729/>
37. Tzarum N, Wilson IA, Law M. The Neutralizing Face of Hepatitis C Virus E2 Envelope Glycoprotein. *Front. Immunol.* 2018. 9:1315. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01315  
View at:  
Publisher Site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01315/full>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29951061/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6008530/>
38. World Health Organization. [Hepatitis C fact sheet]. [in Russian]  
View at:  
Publisher Site: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

Article history:  
Received: 10.02.2022  
Revision requested: 26.02.2022  
Revision received: 11.03.2022  
Accepted: 24.03.2022  
Published: 30.03.2022

**PECULIARITIES OF TREATMENT AND PREVENTION  
OF INFECTION CAUSED BY HEPATITIS C VIRUS. Review**

*Hrydina T.L.*

*Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*

tatyanagridina1207@mail.com

**Relevance.** The goal of the WHO Global Strategy on Hepatitis Agents, in particular hepatitis C virus, is to identify infected people early for treatment and prevention of chronic infection. Early detection and treatment of this infection with direct antiviral drugs significantly reduces the incidence of liver cirrhosis and subsequent deaths. Development of an effective hepatitis C vaccine that can primarily protect at-risk individuals is ongoing.

**Objective:** to determine the main approaches for the treatment and prevention of hepatitis C, proposed by WHO, which can lead to the prevention of the formation of chronic forms of the disease and the development of hepatocarcinoma.

**Methods.** Analysis of publications from scientometric databases PubMed, Google Scholar, Cochrane Database by keywords. Search depth is 10 years (2011–2021).

**Results.** Analysis of literature sources about the peculiarities of the treatment of C viral hepatitis showed the feasibility of using drugs with direct antiviral action. Selection of such drugs in order the structural features of the pathogen and specificity of inhibition of the stages of viral reproduction process is discussed and justified. The specificity of the action of these drugs and the main targets of their application are considered. Today, WHO recommends the using of thirteen antiviral drugs with direct action. Two preparations are inhibitors of viral polymerase and the other eleven drugs inhibit of the viral proteases activity. Two direct-acting drugs with a different mechanism of activity are used in the therapeutic schemes. The genotype of the virus, the age and state of health of the patients, especially liver state, have to be considered during the treatment process. This treatment allows to get a positive result without using of interferon, which can cause some complication. Prospects with using new technologies for the creation of effective drugs for the specific prevention of hepatitis C, such as recombinant vaccines, nanovaccines, mRNA containing modified vaccines are considered. Such vaccines will allow to provide specific prophylaxis, especially among people from risk groups, including those with immunodeficiency states.

**Conclusions.** The application of the global strategy proposed by WHO such as early detection and treatment of acute hepatitis C for prevention of the development of chronic forms will lead to a decrease in the incidence of hepatitis in the world.

**Key words:** hepatitis C virus, diagnosis, treatment, specific prevention.