

---

Березенко В.С.

Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, Киев, Украина

Berezenko V.

Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

## Проблема хронического вирусного гепатита С у детей: возможности и перспективы лечения в Украине

The problem of chronic viral hepatitis C in children: opportunities and prospects of treatment in Ukraine

---

### Резюме

В статье проанализированы современные тенденции эпидемиологии вирусного гепатита С у детей. На основании данных литературы и собственных исследований раскрыты особенности клинического течения хронической HCV-инфекции с учетом параклинических данных. Проанализированы современное состояние терапевтических методик, а также перспективы использования нуклеозидных аналогов в педиатрической практике.

**Ключевые слова:** дети, хроническая HCV-инфекция, гепатит.

---

### Abstract

We studied modern trends of epidemiology of viral hepatitis C in children, analyzed the features of clinical course of chronic HCV infection, taking into account the paraclinical data, based on the literature and our own research. We also analyzed the current state of therapeutic methods and the prospects of use of nucleoside analogues in pediatric practice.

**Keywords:** children, chronic HCV-infection, hepatitis.

---

Вирус гепатита С (HCV) – один из основных факторов развития хронических заболеваний печени в мире. По данным ВОЗ, на конец 2016 г. в мире инфицировано 185 млн человек. Дети составляют небольшую (до 30% случаев), но очень важную часть среди инфицированных этим вирусом [1]. Для HCV-инфекции в детском возрасте присущи определенные особенности, связанные с путями передачи, частотой спонтанного клиренса, особенностями течения и лечения.

Распространенность этой инфекции в детской популяции варьирует в различных странах мира и в значительной степени определяется их экономическим развитием: от 0% в Японии, 0,4% в Италии до 14,5% в Камеруне. В Северной Америке среди детей в возрасте 6–11 лет распространенность HCV (по наличию anti-HCV) составляет 0,17%, а 12–19-летних – 0,39%. Характерно, что инфицированность HCV детей, получавших

препараты крови до 1992 г. в США, выше, что связано с применением для скрининга препаратов крови менее чувствительных тест-систем. Количество детей с хронической HCV-инфекцией в США находится в пределах 23–46 тыс. человек [1, 2].

Сегодня в Украине практически невозможно оценить реальную картину распространенности HCV не только в детской популяции, но и у взрослых, поскольку клинически выраженные формы острого гепатита С регистрируются с 2003 г., а ХГС только с 2009 г. По данным МЗ Украины распространенность хронического вирусного гепатита С (ХГС) у детей в 2015 г. составляла 0,078 на 1000 детского населения.

Основной путь инфицирования детей в высокоразвитых странах – перинатальный. Риск заражения новорожденного от инфицированной матери составляет 4,7–6,7%, при этом степень риска зависит от вирусной нагрузки у матери (повышается при вирусемии >600 000 МЕ/мл), а также возрастает до 20% при наличии у матери коинфекции HIV [3–5]. Факторами риска вертикальной передачи вируса является длительный (более 6 ч) безводный период в родах и применение внутреннего фетального мониторинга [6, 7]. Большинство (2/3) случаев вертикальной передачи инфекции происходит перинатально, что подтверждается отсутствием РНК HCV у новорожденных при определении сразу после родов. Проведение кесарева сечения не уменьшает риска перинатальной передачи вируса [8].

С момента внедрения в развитых странах мира тестирования донорской крови на маркеры HCV с помощью ПЦР-диагностики случаи посттрансфузионного гепатита в этих странах стали почти казуистическими. По нашим данным, у 23,7% детей с ХГС, которые находились на лечении в центре детской гепатологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины», причиной инфицирования было введение препаратов крови и медицинские манипуляции [8]. Инфицирование детей HCV может происходить при контакте с инфицированной кровью при проведении медицинских, хирургических процедур, переливании крови и ее компонентов, употреблении инъекционных наркотиков, проведении пирсинга, татуажа и др. Стоит обратить внимание на высокий риск внутрисемейной передачи HCV-инфекции. Так, риск передачи вируса между детьми в одной семье составляет 31%, а от матери к ребенку – 23%. Это, по мнению авторов публикации, связано с более тесными бытовыми контактами в пределах семьи и генетически детерминированной особенностью иммунного ответа на инфекцию [9, 10].

Течение хронической HCV-инфекции у детей, по данным литературы, в отличие от взрослых, более благоприятно, а прогрессирование фиброза печени у детей с ХГС происходит более медленно. По данным различных авторов, ХГС у детей имеет преимущественно мягкое бессимптомное течение с незначительным повышением уровня трансаминаз. Данные литературы [11, 12] и наши собственные многолетние наблюдения [8] свидетельствуют, что ХГС у детей чаще всего проявляется симптомами астеновегетативного и диспепсического синдромов, незначительной гепатомегалией или ее отсутствием, нормальным или минимально повышенным уровнем сывороточных трансаминаз. Долгое время бытовала точка зрения, что ХГС у детей не приводит к тяжелым осложнениям, а преимущественно субклиническое течение заболевания

в детском возрасте сопровождается низкими темпами фиброгенеза и в большинстве случаев не требует противовирусной терапии (ПВТ) [13, 14]. По нашим данным, основанным на результатах гистологического исследования биоптатов печени, ХГС у детей, в отличие от хронического гепатита В (ХГВ), характеризуется более агрессивным коллагенообразованием в печени. Об этом свидетельствовала диагностированная у 40,0% обследованных детей стадия фиброза F2-F3 по METAVIR и наличие в 52,0% случаев в пространстве Диссе «плотного» коллагена I типа [15].

Формирование ЦП у детей, сравнительно со взрослыми, более медленное. Так, в течение 9 лет ЦП формируется у 1,8% детей с ХГС, по сравнению с 20% у взрослых за такой же промежуток времени. ГЦК у детей с ХГС встречается редко [16].

Особое внимание следует обратить на тот факт, что все дети с ХГС требуют обязательной прививки против вирусов гепатита В и А, поскольку суперинфекция этими вирусами значительно усложняет течение и прогноз гепатита. Важно также уведомить больного, его родителей и социум о том, что дети с ХГС не имеют никаких медицинских, эпидемиологических и социальных оснований для запрета посещать дошкольные, школьные учебные заведения и любые массовые мероприятия [17, 18].

Лечение ХГС у детей является этиотропным и должно проводиться в специализированных медицинских учреждениях медицинским персоналом, который имеет опыт лечения этого заболевания. Целью лечения является достижение элиминации ВГС из крови пациента, приостановка прогрессирования хронического гепатита до конечной стадии – цирроза, развитие ГЦК и ликвидация внепеченочных проявлений инфекции. Мотивацией для лечения ХГС в детском возрасте является тот факт, что у этих пациентов имеют место социальная дезадаптация, низкие физические, психологические, когнитивные характеристики, по сравнению с неинфицированными [18, 19].

Противовирусная терапия является основным методом лечения ХГС у детей. Вопрос о проведении ПВТ должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае с учетом риска прогрессирования ХГС в цирроз печени не только в детском, но и молодом возрасте.

По данным литературы, эффективность ПВТ у детей выше, чем у взрослых [19], что обусловлено более низкой вирусной нагрузкой, меньшей стадией фиброза и меньшей продолжительностью инфицирования в детском возрасте. Кроме того, у детей практически отсутствует сопутствующая патология, что может значительно усложнить проведение лечения. ПВТ в детском возрасте проводится под контролем родителей, что позволяет обеспечить стопроцентное выполнение рекомендаций врача и своевременно распознать побочные эффекты лечения [20].

Кандидатами для проведения ПВТ могут быть все дети с ХГС, достигшие трехлетнего возраста и не имеющие противопоказаний для назначения противовирусных препаратов. Лечение не должно откладываться у детей с повышенным уровнем трансаминаз и выраженным фиброзом печени по данным биопсии [21]. Аргументированной выглядит точка зрения о целесообразности лечения детей в дошкольный период (3–6 лет), поскольку у школьников наслаивается повышенная интеллектуальная нагрузка, а в подростковом возрасте еще и гормональная

Вопрос о проведении ПВТ должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае с учетом риска прогрессирования ХГС в цирроз печени не только в детском, но и молодом возрасте.

перестройка, что может быть причиной худшей переносимости лечения и развития большего количества побочных эффектов [22]. Достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) – отсутствие РНК HCV в сыворотке крови через 24 недели после окончания лечения – основной критерий эффективности ПВТ.

Данные литературы свидетельствуют, что противовирусное лечение замедляет процессы фиброза в печени при ХВГ (установлена прямая корреляция между степенью подавления виремии в процессе ПВТ и улучшением гистологических показателей). При этом регресс фиброза происходит только у пациентов, у которых удается добиться элиминации вируса. При рецидиве виремии фиброз печени может снова прогрессировать [30, 31].

С 2008 г. в США, с 2009-го в странах Европы, а с 2011 г. и в Украине для лечения ХГС у детей разрешено использование комбинаций пегилированного интерферона альфа-2b в дозе 60 мкг/м<sup>2</sup> и рибавирина – 15 мг/кг/сутки. Основанием для указанных рекомендаций стало глобальное, мультицентровое, открытое исследование, в котором оценена эффективность, безопасность, переносимость и фармакокинетика пегИФН α-2b с рибавирином у 107 детей и подростков [23, 24]. Сегодня в большинстве стран мира стандартом для лечения ХГС у детей все еще остается комбинация пегилированного интерферона (пегИФН) и рибавирина. До 2015 г. у детей, в отличие от взрослых, был разрешен только пегИФН α-2b. С февраля 2015 г. возможности для лечения ХГС у детей расширились в связи с регистрацией для лечения детей с 5-летнего возраста пегИФН α-2a (Пегасис). Опубликованные в 2010 г. в журнале *Hepatology* результаты многоцентрового открытого проспективного исследования (CHIPS), в котором проведена оценка безопасности эффективности генотип-обоснованной терапии пегилированным интерфероном α-2a и рибавирином раньше не леченных детей с ХГС, убедительно доказали эффективность такого варианта ПВТ в детском возрасте [26]. В рамках данного исследования не установлено влияния способа передачи вируса на достижение УВО. Кроме того, как и в исследовании Wirth et al. (2010), УВО был достигнут как у пациентов с нормальными показателями трансаминаз, так и с их повышением. Комбинированная терапия пегИФН α-2a с рибавирином в детском возрасте по результатам исследования CHIPS характеризуется высоким профилем безопасности. Только у 2 пациентов в связи с развитием острого гепатита и тиреотоксикоза лечение было отменено, коррекция дозового режима из-за возникновения побочных эффектов была проведена только у 23% пациентов. Задержки роста детей на фоне ПВТ в данном исследовании не наблюдалось. Наиболее частыми побочными явлениями у детей были гриппоподобные и диспепсические проявления, а у 34% пациентов отмечалась раздражительность и проявления депрессии, которые не стали причиной отмены терапии. Результаты этого исследования свидетельствуют, что лечение пегИФН α-2a (Пегасис) в комбинации с рибавирином у детей и подростков с ХГС имеет доказанную эффективность, приемлемый профиль безопасности, а побочные эффекты встречаются реже, чем при использовании такой же комбинации у взрослых. Эффективность ПВТ у детей с использованием комбинации пегИФН α и рибавирина в разных исследованиях представлена в таблице [25, 26].

Сегодня в Украине лечение ХГС регламентировано Приказом МЗ № 729 от 18.07.2016 г. [27]. Положения утвержденного унифицированного протокола свидетельствуют, что лечение детей с ХГС в Украине может осуществляться путем назначения пегИФН  $\alpha$  из расчета на м<sup>2</sup> площади тела ребенка в комбинации с рибавирином в дозе 15 мг/кг. Длительность лечения составляет 48 недель для пациентов с 1-м генотипом и 24 – для пациентов со 2-м и 3-м генотипом HCV.

В соответствии с протоколом ПВТ обязательно назначается детям:

- 1) с наличием РНК ВГС со 2-м, 3-м генотипом;
- 2) возрастом  $\geq 3$  лет для пегИФН  $\alpha$ -2b и  $\geq 5$  лет для пегИФН  $\alpha$ -2a;
- 3) с постоянным повышением уровня аминотрансфераз в сыворотке крови;
- 4) с выраженным фиброзом ( $\geq F2$  по METAVIR) и наличием некрвоспалительных изменений в ткани печени независимо от активности трансаминаз.

При принятии решения о начале лечения у детей необходимо учитывать возраст, тяжесть болезни, эффективность проводимого ранее лечения, побочные действия, согласие с лечением и желание выздороветь.

Предикторы эффективности ПВТ ХГС у детей: генотип вируса (не 1-й, 4-й), продолжительность инфекции (до 3 лет), низкая вирусная нагрузка, отсутствие иммуносупрессии, низкий уровень железа в ткани печени (до 650 мкг/г), нормальный уровень железа и ферритина в сыворотке крови. Как и у взрослых, важными прогностическими факторами достижения УВО у детей является формирование быстрого вирусологического ответа (БВО) – отсутствие РНК ВГС в сыворотке крови при количественном исследовании чувствительной тест-системой ПЦР на 4 недели терапии (частота УВО – 100%) и раннего вирусологического ответа (РВО) – отсутствие или снижение уровня РНК ВГС на 2 log (в 100 раз и более) через 12 недель лечения (частота УВО – 94%). Оценка РВО определяющая для принятия решения о дальнейшем проведении ПВТ. Согласно протоколу пациентам, у которых отсутствует РВО на противовирусную терапию, необходимо прекратить ее в связи с минимальной вероятностью достижения УВО после его окончания [27, 29]. В случае снижения вирусной нагрузки на 12-й неделе лечения более чем на 2 log лечение следует продолжить до 24-й недели и повторно провести ПЦР-диагностику. При отсутствии РНК HCV терапию продолжают до 48-й недели (при 1-м генотипе вируса). При сохранении РНК HCV в сыворотке крови на 24-й неделе ПВТ целесообразно прекратить [27].

Проведение мониторинга ПВТ позволяет своевременно выявить побочные реакции и осложнения терапии, оценить предикторы

#### Эффективность различных вариантов ПВТ у детей с ХГС

Исследование, год	N	Вариант	Устойчивый вирусологический ответ		
			все типы	HCV 1-й генотип	HCV 2/3/6-й генотип
Wirth et al., 2010	107	пегИФН $\alpha$ -2b – рибавирин	70 (65)	38 (53)	28 (93)
Schwarz et al., 2011	55	пегИФН $\alpha$ -2a – рибавирин	29 (53)	21 (47)	8 (80)
Sokal et al., 2010	65	пегИФН $\alpha$ -2a – рибавирин	40 (66)	47 (57%)	16/18 (89%)

эффективности лечения и при необходимости обеспечить модификацию схемы лечения. Мониторинг ПВТ у детей в соответствии с протоколом включает в себя мониторинг техники инъекций, массы тела, роста, психоневрологических расстройств, параклинических методов исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, гамма-глутамилтрансфераза, общий белок, альбумин, глюкоза, протромбиновое время / международное нормализованное отношение, креатинин, мочеви́на, электролиты (K, Na, Ca, P, Cl), моче́вая кислота, триглицериды, холестерин), гормоны щитовидной железы (ТТГ, Т3 свободный, Т4 свободный, антитела к ТТГ и тиреопероксидазе), количественное определение РНК HCV (в МЕ/л)).

Значительной клинической проблемой в детской гепатологии является группа детей, которые не ответили на ПВТ, – это преимущественно пациенты с 1-м генотипом вируса и сложные в плане курации группы пациентов (с психиатрическими заболеваниями, дети-наркоманы, дети с коинфекцией ВИЧ и ВГВ, пациенты с гематологическими заболеваниями, которым проводилось многократное переливание крови, после трансплантации (почки, печень), пациенты на гемодиализе (почечная недостаточность), с циррозом печени. Четких рекомендаций по ведению таких пациентов сегодня нет. Обнадешивающие в этом плане успешные результаты лечения ХГС у взрослых с использованием препаратов прямого противовирусного действия (ингибиторы полимеразы и протеаз – софосбувир, ледипасвир, даклатасвир и др.) в различных комбинациях без применения интерферонов 12–24-недельным курсом. Эти схемы лечения показали высокую эффективность и низкую токсичность. Данные препараты за счет структурного сходства с нуклеотидными основаниями, входящими в состав ДНК или РНК, могут конкурентно ингибировать репликацию вирусной РНК. В 2014 г. начато два мультицентровых исследования, целью которых является изучение фармакокинетики, эффективности, переносимости и безопасности комбинации софосбувира и рибавирина (NCT 02175758) у детей со 2-м и 3-м генотипом вируса в течение 12, 24 недель и софосбувира/ледипасвира – Харвони (NCT 0224982) в течение 12 недель у детей с 1-м генотипом разных возрастных групп. Окончание этих исследований планируется в 2018 г. В апреле 2017 г. по результатам этих исследований FDA разрешила применение препаратов Харвони (ледипасвир 90 мг/сутки и софосбувир 400 мг/сутки – стандартная доза для детей массой от 35 кг до 75 кг) и Совальди/софосбувир (дозировка зависит от массы тела) детям с 12 лет [29].

Таким образом, современная стратегия лечения ХГС у детей при наличии показаний для ее проведения предусматривает использование комбинации пегИФН  $\alpha$  и рибавирина. В Украине сегодня только при условии необходимости проведения терапии ХГС и невозможности использования регламентированной комбинации пегИФН  $\alpha$  с рибавирином следует рассматривать возможность назначения разрешенных FDA препаратов прямого противовирусного действия при получении информированного согласия родителей и положительного решения локального этического комитета.

Отсрочка лечения может приводить к снижению шансов на успех терапии и ухудшает прогноз, особенно при наличии предикторов прогрессирования фиброза печени. В большинстве случаев ПВТ у детей переносится хорошо, а побочные эффекты редко являются причиной ее отмены.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. (2017) HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Infectious disease society of America.
2. (1998) Hepatitis C virus infection. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics*, 101, pp. 481–485.
3. Jafri W., Jafri N., Yakoob J. (2006) Hepatitis B and C prevalence and risk factors associated with seropositivity among children in Karachi, Pakistan. *BMC Infect Dis.*, vol. 6, pp. 101–109.
4. Saira K., Ross Sh., John A.G. (2014) Hepatitis C in the pediatric population transmission, natural history, treatment. *World Journal of gastroenterology*, vol. 20, no 32, pp. 11281–11286.
5. Mast E.E., Hwang L.Y., Seto D.S., Nolte F.S., Nainan O.V., Wurtzel H. (2005) Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis*, 192, pp. 1880–1889.
6. Gibb D.M. (2000) Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet*, 356 (9233), pp. 304–7.
7. Manzini P., Saracco G., Cerchier A., Riva C., Musso A., Ricotti E. (1995) Human immunodeficiency virus infection as risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission; persistence of anti-hepatitis C virus in children is associated with the mother's anti-hepatitis C virus immunoblotting pattern. *Hepatology*, 21, pp. 328–332.
8. Berezenko V., TSar'ova O. (2015) Kliniko-paraklinichni aspekti perebigu hronichnogo virusnogo gepatitu C u dityachomu vitsi [Clinical-paraclinical aspects of the course of chronic viral hepatitis C in children]. *Perinatologiya i pediatriya*, 2, pp. 32–34.
9. Mok J. (2005) When does mother to child transmission of hepatitis C occur? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*, 90 (2), pp. 156–60.
10. Plancoulaine (2008) Dissection of familial correlations in hepatitis C virus (HCV) seroprevalence suggests intrafamilial viral transmission and genetic predisposition to infection. *Gut*, 57, pp. 1268–1274. doi: 10.1136/gut.2007.140681
11. Mohan P., Colvin C., Glymph C., Chandra R.R., Kleiner D.E., Patel K.M. (2007) Clinical spectrum and histopathologic features of chronic hepatitis C infection in children. *J Pediatr*, 150, pp. 168–174.
12. Bortolotti F., Verucchi G., Camma C. (2008) Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology*, 134, pp. 1900–1907.
13. Giada Sebastiani, Konstantinos Gkouvatsos, Kostas Pantopoulos (2014) Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol.*, 20 (32), pp. 11033–11053.
14. Alberti A., Chemello L., Benvegnù L. (1999) Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.*, 31 Suppl. 1, pp. 17–24.
15. Berezenko V., Zadorozhna T., Denisova M., Pasichnik O. (2002) Morfologichna charakteristika hronichnih gepatitiv u ditei [Morphological characteristics of chronic hepatitis in children]. *Visnik morfologii*, 1, pp. 82–83.
16. Yang J.D., Roberts L.R. (2010) Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*, 7, pp. 448–458.
17. Anthony F. Portoa, Lauren Tormeyb, Joseph K. Lim (2012) Management of chronic hepatitis C infection in children. *Curr Opin Pediatr.*, vol. 24, no 1.

18. Hardikar W. (2004) Natural history and treatment of hepatitis C infection in children. *J. Gastroenterol. and Hepatol.*, 19, pp. 379–381.
19. Paloma Jara, Loreto Hierro (2010) Treatment of Hepatitis C in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.*, 4 (1), pp. 51–61.
20. Palumbo E. (2009) Treatment for chronic hepatitis C in children: a review. *Am. J. Ther.*, 16, pp. 446–450.
21. Parvathi Mohan, Bruce A. Barton, Michael R. Narkewicz, Jean P. Molleston, Regino P. Gonzalez-Peralta (2013) Evaluating Progression of Liver Disease From Repeat Liver Biopsies in Children With Chronic Hepatitis C: A Retrospective Study. *Hepatology*, 58 (5), pp. 1580–6. doi: 10.1002/hep.26519. Epub 2013 Sep 30
22. Yeung L.T., Roberts E.A. (2010) Current issues in the management of pediatric viral hepatitis. *Liver Int.*, vol. 30, pp. 5–18.
23. Reizis A. (2005) Sravnitel'naya effektivnost' interferonoterapii hronicheskogo gepatita S u detei i vzroslih [Comparative effectiveness of interferon therapy of chronic hepatitis C in children and adults]. *Infektsionnie bolezni*, vol. 3, pp. 31–33.
24. Gonzalez-Peralta R.P., Kelly D.A., Haber B., Molleston J., Murray K.F., Jonas M.M. (2005) Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Hepatology*, 42, pp. 1010–1018.
25. Wirth S., Ribes-Koninckx C., Calzado M., Bortolotti F., Zancan L. (2010) High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol*, 52, pp. 501–507.
26. Etienne M. Sokal, Annick Bourgois, Xavier Stephenne (2010) Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Journal of Hepatology*, vol. 52, pp. 827–831.
27. Nakaz MOZ Ukraïni №729 vid 18.07.2016 roku «Pro zatverdzhennya unifikovanogo klinichnogo protokolu pervinnoi, vtorinnoi (spetsializovanoi), tretinnoi (visokospetsializovanoi) medichnoi dopomogi dityam z hronichnim virusnim gepatitom C» [Order of the Ministry of Health of Ukraine №729 from July 18, 2016 "On the approval of the unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care for children with chronic viral hepatitis C"].
28. Schwarz. K.B., Valsamakis F., Balistreri W. (2009) Early changes in viral load predict sustained viral PEDS-C trial. *Hepatology*, 50 (4 Suppl), 419 A.
29. (2017) FDA approves two hepatitis C drugs for pediatric patients. *FDA News Release*.
30. Highleyman Liz (2015) Liver Fibrosis Improves after Successful Treatment for Chronic Hepatitis C. *AASLD*. Available at: <http://www.infohep.org/page/3016335>.
31. Abdurahmanov D. (2010) Protivovirusnaya terapiya i regress fibroza pecheni pri hronicheskom gepatite B [Antiviral therapy and regress of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B]. *RZHGGK*, vol. 20, no 1, pp. 14–20.