

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С ВО ВЬЕТНАМЕ, НА ПРИМЕРЕ ГЕПАТОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ Г. ХОШИМИН

Д.А. Лиознов^{1,2}, Н.Х. Чунг^{2,3}, С.Л. Николаенко¹, Т.Б. Трунг⁴, Ф.Т. Лан⁵, Н.З. Фонг³

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

³ Медицинский и фармацевтический университет, Хошимин, Вьетнам

⁴ Гепатологическая клиника, Хошимин, Вьетнам

⁵ Институт им. Пастера, Хошимин, Вьетнам

Clinical and laboratory characteristics of chronic hepatitis C in Vietnam on the example of Ho Chi Minh City Hepatology Clinic

D.A. Lioznov^{1,2}, N.H. Chung^{2,3}, S.L. Nikolaenko¹, T.B. Trung⁴, F.T. Lan⁵, N.Z. Phong³

¹ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

² Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

³ Medical and Pharmacy University, Ho Chi Minh, Vietnam

⁴ Hepatology Clinic, Ho Chi Minh, Vietnam

⁵ Institute named after Pasteur, Ho Chi Minh city, Vietnam

Резюме

Цель исследования: дать клинико-лабораторную характеристику хронического гепатита С во Вьетнаме.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 1870 больных ХГС, наблюдавшихся в клинике гепатологии в г. Хошимин, Вьетнам в 2010–2015 гг.

Результаты. У наблюдаемых пациентов преобладал генотип 1 ВГС (48,8%), генотип 6 зарегистрирован у 29,7% обследованных и генотип 2 – у 18,7%. Фиброз (F3) и цирроз печени (F4) были выявлены у 52% больных. Хроническая ко-инфекция вирусами гепатитов В и С установлена у 6% больных. Почти у каждого десятого наблюдаемого больного ХГС (9%) диагностирована гепатоцеллюлярная карцинома. В группе больных, закончивших полный курс лечения, не ответивших на терапию и имеющих вирусологический прорыв, УВО-24 зарегистрировали у 73,7% и 75,1% пациентов, получавших простой или пегилированный интерфероны соответственно. Таким образом, у коренного населения Вьетнама показана достаточно высокая эффективность комбинированной терапии интерфероном-альфа и рибавирином.

Заключение. Полученные данные о клинико-лабораторных характеристиках больных ХГС и эффективности противовирусной терапии имеют важное практическое значение для составления долгосрочной стратегии элиминации гепатита С во Вьетнаме.

Ключевые слова: хронический гепатит С, Вьетнам, интерфероны альфа-2а.

Abstract

Objectives. To provide clinical and laboratory characteristics of chronic hepatitis C in Vietnam.

Materials and methods. A retrospective analysis of data about 1870 HCV patients observed at Hepatology Clinic in Ho Chi Minh City, Vietnam from 2010 to 2015.

Results. Among observed patients, HCV genotype 1 is predominant (48.8%), genotype 6 was registered in 29.7% of patients, and genotype 2 – 18.7%. Advanced fibrosis (F3) and cirrhosis (F4) were detected in 52% of patients. The rate of chronic co-infection with hepatitis B virus and hepatitis C virus is at 6% of patients. Nearly one-tenth of all observed HCV patients (9%) were diagnosed with hepatocellular carcinoma. In the group of patients who completed the full course of treatment, non-responders to therapy and have virologic breakthrough, SVR-24 was registered at 73.7% and 75.1% of patients treated with simple or pegylated interferon, respectively. Thus, combination therapy with interferon-alpha and ribavirin for the indigenous Vietnamese population has been showed relatively high efficiency.

Conclusion. The findings about clinical and laboratory characteristics of patients with chronic hepatitis C, and the effectiveness of antiviral therapy, have practical importance for preparation a long-term strategy for the elimination of hepatitis C in Vietnam.

Key words: chronic hepatitis C, Vietnam, interferon alfa-2a.

Введение

Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС), является убиквитарной. К регионам с вы-

сокой распространенностью ВГС-инфекции относят страны Юго-Восточной Азии, где, согласно оценкам, может проживать более 60% из 184

миллионов лиц с серологическими маркерами инфекции [9, 10].

Данные о заболеваемости и распространенности ВГС-инфекции во Вьетнаме ограничены. В стране не проводились сероэпидемиологические исследования национального масштаба, нет систематического скрининга лиц, подверженных риску инфицирования ВГС и системы динамического наблюдения за больными (диспансеризации). Согласно ряду исследований, распространенность ВГС-инфекции, оцениваемая по наличию антител к ВГС (anti-HCV), варьирует между регионами и группами риска инфицирования от 1 – 2,9% в общей популяции до 26 – 87% в группах высокого риска (больные, находящиеся на гемодиализе, лица, употребляющие инъекционные наркотики и др.) [4 – 6, 8, 11].

Географическое распределение генотипов и подтипов вируса гепатита С по миру неравномерно [10, 15]. Во Вьетнаме преобладают генотипы ВГС 1 и 6 [12, 13, 14]. При этом следует отметить, что среди всех генотипов ВГС именно генотип 6 характеризуется наибольшим генетическим разнообразием, известно более 20 его субтипов [7].

Клинические и терапевтические аспекты течения хронического гепатита С (ХГС), вызванного ВГС генотипа 6 (далее ХГС (генотип 6)), недостаточно изучены [2, 3], прежде всего вследствие того, что ХГС (генотип 6) преобладает в развивающихся странах с ограниченными финансовыми ресурсами для выявления больных и проведения противовирусной терапии. Кроме того, данные об эффективности противовирусных препаратов у больных ХГС (генотип 6) немногочисленны, так как большинство клинических испытаний проводится в странах Европы и Северной Америки, вследствие чего исследования ограничиваются включением небольшого числа пациентов в каждое из них (от 5 до 40 человек).

Основной противовирусной терапией ХГС во Вьетнаме с 2002 г. являются комбинированные схемы простого или пегилированного интерферона- α с рибавирином. В 2010 г. на рынке появился отечественный дженерический препарат пегилированного интерферона альфа-2а (Pegnano®, Nanogen), что снизило стоимость лечения. Также расширению доступа к противовирусной терапии способствовала частичная компенсация стоимости лечения ХГС национальной медицинской страховой системой с конца 2013 г. Однако официальные данные о числе пролеченных больных и эффективности терапии отсутствуют. Препараты прямого противовирусного действия во Вьетнаме не зарегистрированы. В 2016 г. в стране разрешены к импорту несколько дженерических препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) для лечения ХГС. Число больных, получивших ПППД, и опыт их применения пока ограничены [1].

Цель исследования — дать клинико-лабораторную характеристику хронического гепатита С во Вьетнаме.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ карт наблюдения и электронных баз данных больных ХГС, наблюдавшихся в клинике гепатологии в г. Хошимин, Вьетнам в 2010 – 2015 гг. В исследование включены 1870 человек, представителей коренного населения Вьетнама, у которых диагноз ХГС был подтвержден лабораторно: выявлены антитела к ВГС и РНК ВГС (не менее 6 месяцев). Для анализа использовали демографические данные, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования больного: определения генотипа и вирусной нагрузки ВГС, серологических маркеров инфекции вирусом гепатита В (ВГВ), генотипа интерлейкина 28b (IL28b), эластографии печени, а также сведения о проводимой противовирусной терапии (ПВТ).

Анализ различий между группами больных, получавших противовирусную терапию, проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Достоверными приняты различия с уровнем значимости $p < 0,05$. Анализ проводили с использованием статистического пакета SPSS 20.

Результаты и обсуждение

Средний возраст наблюдаемых больных составил $52,3 \pm 12,3$ лет, женщин — 54%. У 81,7% больных ВГС-инфекция впервые была обнаружена в возрасте 40 лет и старше.

Количественное определение РНК ВГС выполнено 1812 больным. Высокий уровень вирусной нагрузки (более 400 000 МЕ/мл) был зарегистрирован у 1105 больных (61%). Генотипирование ВГС проведено 1650 больным. Как видно из данных, представленных на рисунке 1, у наблюдаемых пациентов преобладал генотип 1 ВГС (48,8%), генотип 6 зарегистрирован у 29,7% обследованных и генотип 2 — у 18,7%. Не удалось расшифровать генотип ВГС в 2,8% случаев (46 человек).

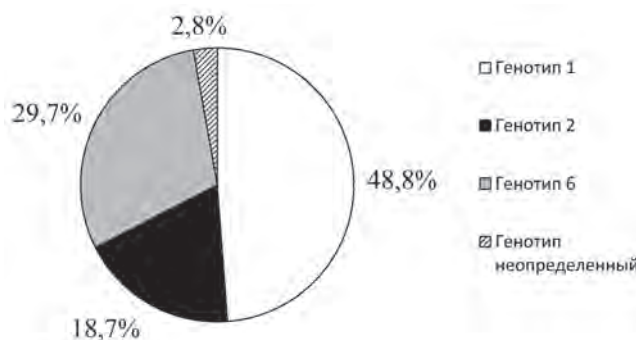


Рис. 1. Результаты генотипирования ВГС у больных ХГС

В соответствии с классификацией тяжести печеночной недостаточности по Чайлд – Пью у 8,2% больных при первом обращении в клинику выявлен суб- и декомпенсированный цирроз печени (табл. 1). Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее часто субкомпенсированный и декомпенсированный цирроз печени наблюдали у пациентов с неопределяемым или неизвестным генотипом ВГС. Неинвазивная оценка стадии фиброза печени методом эластографии у 1665 больных установила более значительное число пациентов с выраженным нарушением структуры печени. Суммарно продвинутые стадии фиброза и цирроз печени (F3 – F4) были выявлены у 52% больных при первом обращении в клинику. Распределение стадий фиброза печени по генотипам ВГС представлено в таблице 2. Цирроз печени (F4) чаще регистрировали у пациентов с неопределяемым или неизвестным генотипом ВГС.

Таблица 1

Тяжесть печеночной недостаточности по Чайлд – Пью у больных ХГС

Параметр	Всего (n = 1870)	Генотип 1 (n = 806)	Генотип 2 (n = 308)	Генотип 6 (n = 490)	Генотип неизвестен* (n = 266)
Без цирроза	64,1%	67,2%	66,6%	70,6%	39,5%
Стадия по Чайлд-Пью					
A	27,1%	28,2%	26,0%	22,4%	33,5%
B	6,6%	3,6%	5,8%	6,3%	17,3%
C	2,2%	1,0%	1,6%	0,6%	9,8%

* включая больных, которым не проводили генотипирование ВГС, и пациентов с нерасшифрованным генотипом.

Таблица 2

Результаты эластометрии печени у больных ХГС

Генотипы ВГС	Стадия фиброза печени			
	F0 – F1	F2	F3	F ⁿ
Всего (n = 1665)	39%	9%	23%	29%
Генотип 1 (n = 713)	40%	9%	26%	25%
Генотип 2 (n = 291)	41%	6%	23%	30%
Генотип 6 (n = 479)	39%	9%	23%	29%
Генотип неизвестен* (n = 182)	32%	4%	14%	50%

* включая больных, которым не проводили генотипирование ВГС, и пациентов с нерасшифрованным генотипом.

Антитела к сердцевинному антигену ВГВ (HBsAb) выявлены у 43% больных. Однако хроническая ко-инфекция вирусами гепатитов В и С установлена у 6% больных.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) впервые была выявлена у 91 больного, всего под наблюдением находилось 159 человек (9%) с ГЦК. Средний возраст обнаружения ВГС-инфекции у больных с гепатоцеллюлярной карциномой составил $63,1 \pm 10,0$ лет. У 46,1% больных ГЦК диагностирована на поздних стадиях, когда возможности лечения были ограничены. Обращает на себя внимание тот факт, что HBsAb были выявлены у 45,9% больных ГЦК (73 человека) и HBsAg – у 10,1% (16 человек).

Для прогнозирования ответа на терапию препаратами интерферонов 986 больным было проведено определение генотипа интерлейкина 28b. Преобладал наиболее благоприятный для лечения генотип CC – 80,3%, генотип СТ и ТТ выявлен в 18,3% и 1,4% случаев соответственно.

Мы проанализировали эффективность противовирусной терапии у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса. До июня 2015 г. во Вьетнаме не были доступны препараты прямого противовирусного действия, схемы лечения включали препараты альфа-интерферонов и рибавирин. Из наблюдаемых нами больных комбинированную терапию простыми или пегилированными интерферонами альфа-2а в сочетании с рибавирином получили 1188 пациентов (63,5%). Распределение больных, начавших лечение, по генотипам ВГС и схемам терапии представлено в таблице 3. Длительность терапии зависела от генотипа ВГС и типа интерферона. Так, всем пациентам, получавшим простые интерфероны, был назначен 48-недельный курс терапии. В свою очередь, пегилированные интерфероны больные, инфицированные ВГС генотипа 1, и с нерасшифрованным генотипом получали в течение 48 недель, при ВГС генотипа 2 – 24 недели и генотипе 6 – 24 или 48 недель в зависимости от вирусной нагрузки возбудителя. Курс терапии продлили до 72 недель у 181 больного ХГС, вызванным ВГС генотипов 1 и 6, из них у 128 больных с циррозом печени и отсутствием РНК ВГС к 12-й неделе лечения. У 53 больных длительность лечения продлили вследствие позднего вирусологического ответа (снижение РНК ВГС более $2 \lg 10$ МЕ/мл к 12-й неделе лечения и отсутствие РНК ВГС к 24-й неделе лечения).

Таблица 3

Распределение больных, начавших лечение по генотипам ВГС и схемам терапии

Схемы терапии	Генотипы ВГС				Всего
	1	2	6	Неизвестный	
Простой интерферон и рибавирин	98 (17,4%)	52 (22,6%)	70 (19,8%)	29 (67,4%)	249 (21%)

Схемы терапии	Генотипы ВГС				Всего
	1	2	6	Неизвестный	
Пегилированный интерферон и рибавирин	464 (82,6%)	178 (77,4%)	283 (80,2%)	14 (32,6%)	939 (79%)
Всего	562 (100%)	230 (100%)	353 (100%)	43 (100%)	1188 (100%)

Устойчивый вирусологический ответ к 24-й неделе после окончания комбинированной терапии (УВО-24), включающей простые интерфероны, зарегистрировали у 63,3% больных ХГС (генотип 1) и у 69,2% и 51,4% больных с генотипами ВГС 2 и 6 соответственно (рис. 2). При этом между группами больных ХГС (генотип 2) и ХГС (генотип 6) установлены статистически значимые различия в доле больных, достигших УВО-24 ($p < 0,05$). Среди пациентов, получивших в схеме комбинированной терапии пегилированные интерфероны, УВО-24 достоверно чаще наблюдали у больных ХГС (генотип 2) (81,0%) по сравнению с генотипом 1 (65,5%, $p < 0,001$) и генотипом 6 (64,3%, $p < 0,001$) (рис. 3). Сравнительный анализ эффективности различных схем терапии в зависимости от генотипа возбудителя выявил различия лишь у больных, инфицированных ВГС генотипа 6. УВО-24 достоверно чаще регистрировали у больных, получающих пегилированные интерфероны по сравнению с простыми интерферонами (51,4% и 64,3%; $p < 0,5$).

Закономерно, что наилучший ответ на терапию отмечали у больных с генотипом СС IL28b (табл. 4).

Анемия являлась наиболее частым побочным эффектом при лечении больных комбинированными схемами ПВТ и регистрировалась в 38,6% случаев. Другие нежелательные эффекты терапии встречались реже и представлены в таблице 5.



Рис. 2. Эффективность комбинированной терапии ХГС простым интерфероном и рибавирином в зависимости от генотипа ВГС

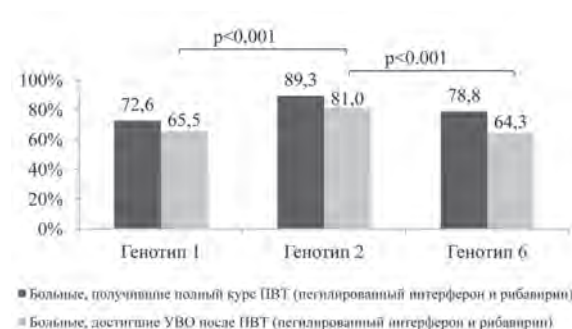


Рис. 3. Эффективность комбинированной терапии ХГС пегилированным интерфероном альфа-2а и рибавирином в зависимости от генотипа ВГС

Таблица 4

Устойчивый вирусологический ответ к 24-й неделе после окончания лечения больных ХГС в зависимости от генотипа ВГС и генотипа IL28b

Генотип вируса	Генотип IL28b	Всего прошли лечение	Достигли УВО		Статистические различия между генотипами IL28b (p)		
			абс.	%	СС/СТ	СС/ТТ	СТ/ТТ
1 (n = 409)	СС	319	231	72,4	<0,001*	0,036*	0,448
	СТ	83	39	47,0			
	ТТ	7	2	28,6			
2 (n = 83)	СС	66	50	75,6	0,339	—	—
	СТ	17	15	88,2			
	ТТ	0	—	—			

Окончание таблицы 4

Генотип вируса	Генотип IL28b	Всего прошли лечение	Достигли УВО		Статистические различия между генотипами IL28b (p)		
			абс.	%	СС/СТ	СС/ТТ	СТ/ТТ
6 (n = 225)	СС	187	128	58,4	0,039*	0,078	0,606
	СТ	34	17	50,0			
	ТТ	4	1	25,0			
Все генотипы (n = 717)	СС	572	409	71,5	<0,001*	0,002*	0,124
	СТ	134	71	53,0			
	ТТ	11	3	27,3			

* — различия показателей статистически значимы.

Таблица 5

Нежелательные эффекты комбинированной терапии ХГС

Нежелательные эффекты	Число больных	
	абс.	%
Анемия (уровень гемоглобин крови <10 г/дл)	459	38,6
Гипертиреоз	33	2,8
Гипотиреоз	10	0,8
Тромбоцитопения в процессе лечения (<50 000/мм ³)	7	0,6
Нейтропения в процессе лечения (<750/мм ³)	3	0,3
Психическое расстройство в процессе лечения	2	0,2
Всего	514	43,3

Наиболее частой причиной прекращения противовирусной терапии было отсутствие ответа на лечение (снижение уровня РНК ВГС менее 2 log₁₀ МЕ/мл к 12-й неделе лечения или сохранение РНК ВГС к 24-й неделе лечения) (табл. 6). Необходимо отметить, что ряд пациентов прекратили лечение по финансовым или по неизвестным нам причинам. У 11 из 146 больных (7,5%), прервавших лечение вследствие нежелательных явлений, зарегистрировали УВО-24.

Таблица 6

Причины прерывания курса комбинированной терапии ХГС

Причины прекращения лечения	Число больных	
	абс.	%
Отсутствие ответа	105	36,8
Выраженные проявления усталости	41	14,4
Вирусологический прорыв	34	11,9
Выявление ГЦК в процессе лечения	15	5,3
Тяжелая тромбоцитопения в процессе лечения (< 25 000/мм ³)	7	2,5
Асцит в процессе лечения	6	2,1
Тяжелая нейтропения в процессе лечения (< 500/мм ³)	4	1,4
Психическое расстройство в процессе лечения	2	0,7

Окончание таблицы 6

Причины прекращения лечения	Число больных	
	абс.	%
Тяжелая анемия (уровень гемоглобин крови < 8,5 г/л)	2	0,7
НМК в процессе лечения	1	0,3
Другие причины	68	23,9
Всего	285	100

На наш взгляд, представляет интерес анализ ответа на ПВТ в группе больных (1042 человек), включающей пациентов, закончивших полный курс лечения, не ответивших на терапию и имеющих вирусологический прорыв. Критерием исключения из анализа являлось прерывание приема противовирусных препаратов по другим причинам. Как видно из данных рисунка 4, нами не выявлено достоверных различий в достижении УВО-24 между больными, получившими простой или пегилированный интерферон, в зависимости от генотипа или без его учета. В то же время наибольшая эффективность лечения (85%) отмечена у больных ХГС (генотип 2), наименьшая — у больных ХГС (генотип 6), получавших простой интерферон в комбинации с рибавирином.

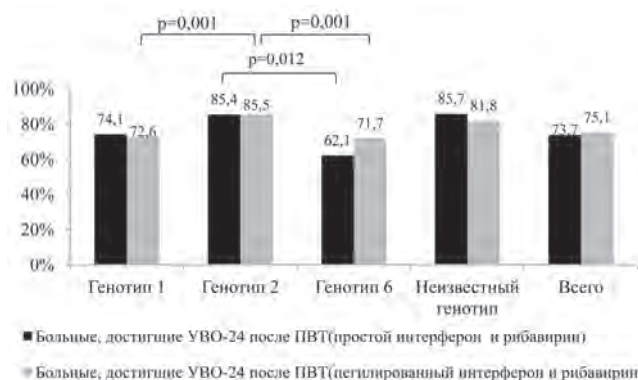


Рис. 4. Эффективность комбинированной терапии ХГС простым или пегилированным интерфероном альфа-2а и рибавирином у больных, закончивших полный курс лечения, не ответивших на терапию и имеющих вирусологический прорыв

Заключение

В этиологической структуре ХГС во Вьетнаме преобладает ВГС генотипа 1 (49%), генотип 6 ВГС составил 30%. У 61% определен высокий уровень вирусной нагрузки ВГС (более 400 000 МЕ/мл). В соответствии с классификацией тяжести печеночной недостаточности по Чайлд — Пью лишь у 8% больных при первом обращении в клинику выявлен суб- и декомпенсированный цирроз печени. Однако выраженный фиброз (F3) и цирроз печени (F4) выявлен более чем у половины больных (23% и 29% соответственно). Почти у каждого десятого наблюдаемого больного ХГС (9%) диагностирована гепатоцеллюлярная карцинома.

Большая часть наблюдаемых больных соответствовала критериям начала ПВТ. В 80% случаев у них был зарегистрирован наиболее благоприятный для лечения генотип СС IL28.

В группе больных, закончивших полный курс лечения, не ответивших на терапию и имеющих вирусологический прорыв, УВО-24 зарегистрировали у 73,7% и 75,1% пациентов, получавших простой или пегилированный интерфероны соответственно. Таким образом, у коренного населения Вьетнама показана достаточно высокая эффективность комбинированной терапии интерфероном-альфа и рибавирином. Причины такого ответа на противовирусную терапию интерферонами недостаточно изучены и могут быть связаны как с генетическими характеристиками населения Азии, более низким индексом массы тела по сравнению с европейской и североамериканской популяцией, так и со свойствами возбудителя.

Разработка и внедрение в клиническую практику высокоэффективных противовирусных препаратов обосновывает переход на новые схемы терапии ХГС. В то же время необходимо учитывать региональные особенности, такие как эффективность схем терапии ХГС, включающей интерферон-альфа, доступ к современным препаратам прямого противовирусного действия и др. Полученные данные о клинико-лабораторных характеристиках больных ХГС и эффективности противовирусной терапии имеют практическое значение для составления долгосрочной стратегии элиминации гепатита С во Вьетнаме.

Литература

1. Лиознов, Д.А. Лечение хронического гепатита С (генотипа 6) у больных, имеющих противопоказания к применению интерферона-а / Д.А. Лиознов, Н.Х. Чунг, С.А. Николаенко // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 4. — С. 100 — 102.
2. Al Naamani K, Al Sinani S, Deschênes M. Epidemiology and treatment of hepatitis C genotypes 5 and 6. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2013; 27(1): e8-e12.2.
3. Bunchorntavakul C, Chavalitdhamrong D, Tanwandee T. Hepatitis C genotype 6: A concise review and response-guided

therapy proposal. *World Journal of Hepatology*. 2013; 5(9): 496-504.

4. Clatts MC, Colon-Lopez V, Giang le M, Goldsamt LA. Prevalence and incidence of HCV infection among Vietnam heroin users with recent onset of injection. *Journal of urban health : bulletin of the New York Academy of Medicine*. 2010; 87: 278 — 291.

5. Dunford L, Carr MJ, Dean J, Waters A, Nguyen LT, Ta Thi TH, et al. Hepatitis C Virus in Vietnam: High Prevalence of Infection in Dialysis and Multi-Transfused Patients Involving Diverse and Novel Virus Variants. 2012. *PLoS ONE* 7(8): e41266.

6. Gish, R. G., Bui, T. D., Nguyen, C. T. K., Nguyen, D. T., Tran, H. V., Tran, D. M. T., Trinh, H. N. and International Group for Liver Health in Viet Nam. Liver disease in Viet Nam: Screening, surveillance, management and education: A 5-year plan and call to action. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2012; 27: 238 — 247.

7. Hübschen, J. M., Jutavijittum, P., Thammavong, T., Samouny, B., Yousukh, A., Toriyama, K., Sausy, A. and Muller, C. P. High genetic diversity including potential new subtypes of hepatitis C virus genotype 6 in Lao People's Democratic Republic. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011; 17: E30 — E34.

8. Kallman JB, Tran S, Arsalla A, Haddad D, Stepanova M, et al. (2011) Vietnamese community screening for hepatitis B virus and hepatitis C virus. *Journal of viral hepatitis* 18: 70 — 76.

9. Khayriyyah Mohd Hanafiah, Justina Groeger, Abraham D. Flaxman, Steven T. Wiersma. Global Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection: New Estimates of Age-Specific Antibody to HCV Seroprevalence. *Hepatology*. 2013; 57(4): 1333-1342.

10. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2015; 61(1): 77-87.

11. Nguyen VT, McLaws ML, Dore GJ Prevalence and risk factors for hepatitis C infection in rural north Vietnam. *Hepatology international*. 2007; 1: 387 — 393.

12. Pham DA, Leuangwutivong P, Jittmittraphap A, Luplertlop N, Bach HK, et al. High prevalence of Hepatitis C virus genotype 6 in Vietnam. *Asian Pacific journal of allergy and immunology/launched by the Allergy and Immunology Society of Thailand*. 2009; 27: 153 — 160.

13. Pham VH, Nguyen HD, Ho PT, Banh DV, Pham HL, et al. Very high prevalence of hepatitis C virus genotype 6 variants in southern Vietnam: largescale survey based on sequence determination. *Japanese journal of infectious diseases*. 2011; 64: 537 — 539.

14. Tanimoto T, Nguyen HC, Ishizaki A, Chung PT, Hoang TT, et al. Multiple routes of hepatitis C virus transmission among injection drug users in Hai Phong, Northern Vietnam. *J Med Virol*. 2010; 82: 1355 — 1363.

15. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016. (<http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>)

References

1. Lioznov D., Chung N.H., Nikolaenko S.L. Treatment of chronic hepatitis C (genotype 6) in patients with contraindications to interferon-alfa. *Journal Infectology*. 2015;7(4):100-102.
2. Al Naamani K, Al Sinani S, Deschênes M. Epidemiology and treatment of hepatitis C genotypes 5 and 6. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2013; 27(1): e8-e12.2.
3. Bunchorntavakul C, Chavalitdhamrong D, Tanwandee T. Hepatitis C genotype 6: A concise review and response-guided therapy proposal. *World Journal of Hepatology*. 2013; 5(9): 496-504.

4. Clatts MC, Colon-Lopez V, Giang le M, Goldsamt LA. Prevalence and incidence of HCV infection among Vietnam heroin users with recent onset of injection. *Journal of urban health : bulletin of the New York Academy of Medicine*. 2010; 87: 278 – 291.
5. Dunford L, Carr MJ, Dean J, Waters A, Nguyen LT, Ta Thi TH, et al. Hepatitis C Virus in Vietnam: High Prevalence of Infection in Dialysis and Multi-Transfused Patients Involving Diverse and Novel Virus Variants. 2012. *PLoS ONE* 7(8): e41266.
6. Gish, R. G., Bui, T. D., Nguyen, C. T. K., Nguyen, D. T., Tran, H. V., Tran, D. M. T., Trinh, H. N. and International Group for Liver Health in Viet Nam. Liver disease in Viet Nam: Screening, surveillance, management and education: A 5-year plan and call to action. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2012; 27: 238 – 247.
7. Hübschen, J. M., Jutavijittum, P., Thammavong, T., Samouny, B., Yousukh, A., Toriyama, K., Sausy, A. and Muller, C. P. High genetic diversity including potential new subtypes of hepatitis C virus genotype 6 in Lao People's Democratic Republic. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011; 17: E30 – E34.
8. Kallman JB, Tran S, Arsalla A, Haddad D, Stepanova M, et al. (2011) Vietnamese community screening for hepatitis B virus and hepatitis C virus. *Journal of viral hepatitis* 18: 70 – 76.
9. Khayriyyah Mohd Hanafiah, Justina Groeger, Abraham D. Flaxman, Steven T. Wiersma. *Global Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection: New Estimates of Age-Specific Antibody to HCV Seroprevalence*. *Hepatology*. 2013; 57(4): 1333-1342.
10. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2015; 61(1): 77-87.
11. Nguyen VT, McLaws ML, Dore GJ Prevalence and risk factors for hepatitis C infection in rural north Vietnam. *Hepatology international*. 2007; 1: 387 – 393.
12. Pham DA, Leuangwutiwong P, Jittmittraphap A, Lulertlop N, Bach HK, et al. High prevalence of Hepatitis C virus genotype 6 in Vietnam. *Asian Pacific journal of allergy and immunology/launched by the Allergy and Immunology Society of Thailand*. 2009; 27: 153 – 160.
13. Pham VH, Nguyen HD, Ho PT, Banh DV, Pham HL, et al. Very high prevalence of hepatitis C virus genotype 6 variants in southern Vietnam: largescale survey based on sequence determination. *Japanese journal of infectious diseases*. 2011; 64: 537 – 539.
14. Tanimoto T, Nguyen HC, Ishizaki A, Chung PT, Hoang TT, et al. Multiple routes of hepatitis C virus transmission among injection drug users in Hai Phong, Northern Vietnam. *J Med Virol*. 2010; 82: 1355 – 1363.
15. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016. (<http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>)

Авторский коллектив:

Длиознов Дмитрий Анатольевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; д.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58; e-mail: dlioznov@yandex.ru

Чунг Нгуен Хыу — очный аспирант Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, ассистент кафедры внутренних болезней Медицинского и фармацевтического университета; e-mail: chung43@mail.ru

Николаенко Светлана Леонидовна — старший научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций НИЦ Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58; e-mail: nikolaenkos@yandex.ru

Трунг Трыонг Ба — лечащий врач Гепатологииической клиники; e-mail: truongbatrung@gmail.com

Лан Фан Тронг — директор Институт им. Пастера (г. Хошимин, Вьетнам); e-mail: pflan2000@yahoo.com

Фонг Нгуен Зуй — главный преподаватель факультета общественного здравоохранения Медицинского и фармацевтического университета; e-mail: nguyenduiphongvn@yahoo.com