

А.М. Бондаренко

## ЕКСТРЕНА ПРОФІЛАКТИКА ЗАРАЖЕННЯ HCV – РЕАЛЬНІСТЬ І ПЕРСПЕКТИВИ

Центр діагностики та лікування інфекційних хвороб, м. Кривий Ріг

Проаналізовано стан проблеми екстреної профілактики HCV-інфекції при парентеральному контакті потерпілого з джерелом збудника в результаті «нещасного випадку» або «аварії» на виробництві (в медичній установі). Зазначено, що ця проблема не вирішується вже протягом майже 20 років, а екстрена профілактика HCV-інфекції взагалі заперечується або фактично забороняється, що відображено в офіційних нормативних документах сучасної адміністративної медицини більшості країн навіть з розвинутою економікою. Досі навіть не простежується тенденції до вирішення цієї проблеми, незважаючи на усю її актуальність, високий ризик серйозних наслідків і те, що ця проблема передусім безпосередньо стосується медичних працівників, які складають більшість потерпілих і виявляються заручниками ситуації, залишаючись наодинці з проблемою інфікування і розвитку гострої HCV-інфекції. Замість реальної допомоги потерпілим офіційною медициною пропонується просто «пильно очікувати» розвитку гострої HCV-інфекції з ризиком хронізації на рівні 50-90%! Фактично це усвідомлена й узаконена бездіяльність.

Але також протягом більше 20 років невіршеною залишається і проблема лікування гострої HCV-інфекції, навіть незважаючи на появу в останні декілька років високоефективних протівірусних препаратів прямої дії та їх комбінацій. Стан проблеми досі перебуває на стадії «серйозної стурбованості» без яких-небудь практичних рішень. Є тільки рекомендації, що зводяться в основному до офіційно узаконеного очікування «самовільного одужання» або ж очікування розвитку хронічної HCV-інфекції. Наявність уривчастих і розпливчатих рекомендацій з етіотропної терапії гострого гепатиту С також не вирішує проблему і наполегливо рекомендує потерпілому, а тепер вже пацієнтові, самотійно чи разом з його лікарем вирішити питання про індивідуальну протівірусну терапію. І тут офіційна медицина, медичні установи, де сталися «нещасні випадки», і страхові компанії знову залишаються збоку і вже постраждалим медпрацівникам

як пацієнт повинен вирішувати проблему також самотійно! Тому в той же час дивно виглядає і пасивність самих медпрацівників, і їх «мовчазна згода» замість активної позиції в ініціації вирішення проблеми, що безпосередньо стосується їх здоров'я і, правда у віддаленій перспективі, – навіть життя.

Така ситуація повністю абсурдна і, навіть, злочинна, а, отже, вимагає невідкладного вирішення проблеми! За наявності широкого й ефективного арсеналу поки що досить ефективних протівірусних препаратів таку бездіяльність з боку офіційної медицини і з боку самих медпрацівників можна вважати неприпустимим.

**Ключові слова:** гострий гепатит С, хронічний гепатит С, аварія на виробництві, екстрена профілактика.

Не секрет, що навіть при дотриманні усіх можливих заходів безпеки, у медпрацівників, незалежно від займаної посади і виконуваних обов'язків, нерідкі випадки неумисного прямого парентерального контакту з контамінованим біологічним матеріалом, найчастіше з кров'ю. Так, за даними CDC («Centers for Disease Control and Prevention» – федеральне агентство Міністерства охорони здоров'я США), щорічно число медпрацівників, які наразилися на ризик зараження при парентеральній (уколи, порізи та ін.) дії джерел збудників інфекцій (найчастіше кров, трансудати, ексудати та ін.) тільки в США складає не менше 385 000 випадків і ще половина з них не фіксується. Тобто реальна цифра перевищує за 500 000 потерпілих з урахуванням того, що за даними того ж CDC, в медичній галузі один з найвищих рівнів захворюваності, травматизму і нещасних випадків [1-4]. І якщо врахувати те, що в медичній галузі США на 2019 р. працює близько 18 млн медпрацівників (дані CDC на 2019 р.), то число постраждалих щорічно може скласти близько 3 %!

Передусім це стосується медпрацівників з високим рівнем оперативної та маніпуляційної активності, а також тих, хто має безпосередній контакт з біологічним мате-

ріалом. До цієї категорії, передусім, необхідно віднести лікарів і медичних сестер хірургічних спеціальностей, співробітників швидкої допомоги, патологоанатомів, середній і молодший медперсонал маніпуляційних кабінетів і лабораторій. І це далеко не повний перелік кандидатів на можливе інфікування медпрацівників парентеральними інфекціями при «нешасному випадку» або так званій «аварії з кров'ю» на виробництві при безпосередньому виконанні медпрацівником своїх посадових обов'язків.

Так само не секрет, що вказані категорії медпрацівників необхідно віднести до групи осіб з високим рівнем професійного ризику стосовно інфікування парентеральними інфекціями, в першу чергу, ВІЛ і гемоконтактними вірусними гепатитами (HBV, HCV, HDV, HGV), зараження якими, якщо воно вже сталося, як правило, в близькій або віддаленій перспективі призводить до тяжких наслідків. Ця серйозна проблема за своєю суттю має два складних і неоднозначних аспекти, а саме власне юридичний і медичний. Розгляд юридичного аспекту не є предметом цього дослідження, проте він має істотний і безпосередній вплив на медичну частину проблеми. Тому все ж необхідно ознайомитися з його основними складовими і складнощами в умовах сучасної системи охорони здоров'я України.

Першою серйозною і нерідко нерозв'язною проблемою юридичного аспекту є те, що парентеральний контакт медпрацівника з джерелом збудника на робочому місці за своєю суттю є «аварією» і/або «нешасним випадком на виробництві» і повинно кваліфікуватися саме так, згідно з чинним трудовим законодавством України [5, 6]. Крім цього, наслідком цієї «аварії» і/або «нешасного випадку на виробництві», якщо в їх результаті сталося інфікування медпрацівника, як правило, є пов'язане з ними «професійне захворювання». Це дуже серйозна і украй складно вирішувана юридична проблема, в результаті якої часто виникає конфлікт між працедавцем разом із страховою компанією (державною і/або комерційною) з одного боку, і постраждалим медпрацівником з другого боку, що обумовлено значними сумами компенсації на екстрену профілактику зараження парентеральними інфекціями і, найголовніше, – страховими виплатами хворому працівникові, спочатку разовими, у тому числі на діагностику, лікування і тимчасову втрату працездатності, а потім, у разі хронізації захворювання і, особливо, розвитку тривалої і стійкої втрати працездатності (інвалідності), постійними та значними виплатами, у тому числі й так званими «регресними» компенсаціями. Природно, враховуючи високу вартість страхових виплат і значну вартість заходів для екстреної профілактики і, особливо, у разі інфікування медпрацівника, його лікування і відновлення працездат-

ності, кожна зі сторін конфлікту шукатиме можливість: у разі працедавця – знизити або, навіть, за можливості, взагалі відмовитися від фінансування постраждалого медпрацівника, а у разі медпрацівника – максимально забезпечити себе фінансуванням, у тому числі й на майбутнє, з боку працедавця і страхових компаній. Кожна зі сторін приводитиме масу об'єктивних фактів і доказів, згідно з якими вони відстоюватимуть свої інтереси.

Фінансування заходів екстреної профілактики можливого інфікування медпрацівників ВІЛ у результаті «нешасного випадку на виробництві» і/або «аварії» працедавця і страхові компанії, як правило, проводять за своєю ініціативою, самостійно і без примусу. Пояснення цьому досить просте – ці заходи регламентовані нормативними документами профільного міністерства (в нашому випадку МОЗ України у вигляді відповідних «протоколів» [7, 8]), а тому засоби на їх проведення вже спочатку закладені до бюджету працедавця і страхових компаній, які нерідко самі страхують свою відповідальність в інших страхових компаніях, тим самим мінімізуючи свої обов'язкові страхові виплати потерпілим.

Відразу відзначимо, що стосується це практично тільки ВІЛ-інфекції. Відносно інших парентеральних інфекцій усе складається зовсім інакше. Так, у разі інфікування медпрацівника і необхідності проводити йому досить дорогу діагностику і лікування з перспективою продовження значних страхових виплат вже після лікування постраждалого медпрацівника, ставлення працедавця і страхових компаній до такого медпрацівника кардинально міняється і він вже розглядається, не як «потерпілий на виробництві», а вже як сторонній пацієнт, який намагається довести, що його інфікували саме в цій лікувальній установі. Практичний досвід розгляду таких претензій і судових позовів від пацієнтів до лікувальних установ, коли пацієнти намагаються довести те, що їх інфікували саме в цій лікувальній установі, показує, що зробити це украй складно і часто практично неможливо з цілого ряду об'єктивних причин. Знаючи це і уміло цим користуючись, лікувальні установи і страхові компанії відразу відмовляються від своєї відповідальності перед постраждалим медпрацівником (аналогічно перед пацієнтом), логічно мотивуючи тим, що медпрацівник (чи пацієнт) – вже був раніше інфікований! Довести або спростувати це зазвичай украй складно або, навіть, неможливо. І ніяка, навіть найоб'єктивніша експертиза, через ті ж об'єктивні причини не зможе ні довести, ні спростувати заяву працедавця і страхових компаній, оскільки довести і встановити момент (час) інфікування украй складно, а тому часто й неможливо! Украй рідко стається ситуація, коли у медпрацівника є уся необхідна документальна доказова база, а це – ве-

ликий масив лабораторних та інструментальних тестів, а також клінічних оглядів профільними фахівцями, у тому числі й інфекціоністами, проведених у тимчасовому динамічному діапазоні (до і після інфікування), причому бажано, щоб ці документально оформлені дослідження й огляди обов'язково проводилися до інфікування потерпілого і за період часу максимального інкубаційного періоду, що значно перевищує при парентеральній інфекції, якою він заразився (хоч би упродовж мінімум двох максимальних інкубаційних періодів).

В ідеальному випадку до вказаних вище умов було б документально обґрунтоване виключення інфікування безпосередньо перед самою аварією, що практично нереально і можливо тільки через «волю випадку». З усього можливого переліку лабораторних тестів єдиним тестом, який має високу значущість і який досить важко спростувати, – це щомісячне проведення ПЛР-досліджень у медпрацівника на наявність або відсутність в його біологічних зразках (найчастіше це кров) ДНК або РНК передбачуваних збудників парентеральних інфекцій. Це також з галузі нереального, оскільки ці дослідження досить дорогі (навіть якщо у працедавця є своя ПЛР-лабораторія), є необхідність в дослідженні усіх медпрацівників з груп ризику, а це вже масові дослідження, що не дозволить працедавцеві провести ці лабораторні тести, оскільки вони спочатку не закладені до бюджету установи. Виконувати такі дослідження за свій рахунок при сучасному стані фінансування медпрацівників – вони також фактично не в змозі. Така фінансова можливість є тільки в окремих осіб, але й вони навряд чи погодяться проводити такі дослідження (на HIV, HBV, HCV, HDV, HGV) щомісячно!

Проте навіть якщо постійно проводити динамічне тестування медпрацівників (чи пацієнтів) на наявність у них парентеральних інфекцій, але враховуючи те, що поява ДНК або РНК збудника в крові пацієнта, у рівні, достатньому для детекції високочутливою ПЛР, можливо вже через декілька діб (наприклад, для HCV-інфекції це 2-14 діб) після зараження [9]. З чисто юридичної точки зору це може дати можливість стверджувати, що інфікування могло статися до «нешасного випадку» і саме в період 2-14 діб до нього, а отже не пов'язано з «аварією» (зараженням) на виробництві. Виходячи з цього, мінімальним періодом постійного динамічного спостереження (його періодичність) має бути не менше декількох діб (у нашому випадку для HCV – 2 доби)! Така умова абсолютна неприйнятна ні для працедавця і страхових компаній, ні для медпрацівників, оскільки припускає здачу і дослідження біологічного матеріалу, а в нашому випадку це кров – кожні 2 доби!

При використанні імунологічних (серологічних) методів із застосуванням тестів для імуноферментного

аналізу (ІФА) 3-4-го покоління, специфічність і чутливість яких перебуває в межах 97-99 %, виявлення в інфікованих осіб первинних специфічних антитіл класів IgM та IgG можливо вже через 4-6 тиж після інфікування парентеральними інфекціями, такими як HIV, HBV, HCV, HDV, HGV та ін. [10-13].

Чи дає це можливість для осіб з небезпечного контингенту збільшити час між дослідженнями при динамічному моніторингу? На жаль, немає. Навпаки, для юридичних маніпуляцій в даному випадку буде ширше поле, оскільки якщо у разі ПЛР-досліджень спірний період складає всього 2-14 діб, то при використанні ІФА він збільшується вже до 4-6 тиж!

Де ж вихід з фактично тупикової ситуації? Насправді вихід є. Це повне генотипування і обов'язкове повне секвенування РНК або ДНК збудника у джерела збудника і у вже інфікованого після «нешасного випадку» або «аварії» на виробництві медпрацівника (чи пацієнта) з проведенням детального порівняльного аналізу цих зразків нуклеїнових кислот. У разі збігу результатів секвенування (пунклеотидного складу) нуклеїнових кислот збудника від джерела зараження і від інфікованої особи практично зі 100 % упевненістю можна стверджувати, що зараження відбулося саме від цього джерела і саме в результаті «нешасного випадку» на виробництві, якщо такий дійсно мав місце і цьому є офіційне документальне підтвердження.

Але і тут є свої «підводні камені». Перше, це можливі мутації вірусного геному, а, отже, – можливі відмінності в результатах секвенсу ДНК або РНК збудника у джерела і реципієнта інфекції. Вирішити цю проблему можна тільки з урахуванням доказу високого ступеня спорідненості цих геномів і з урахуванням реальної погрішності сучасних методів секвенування ДНК, що становить 0,03-0,07 %. Друга проблема є чисто технічною і має два аспекти: в умовах сучасної України дуже складно знайти лабораторію, оснащену сучасним устаткуванням для високоточного секвенування, але якщо така лабораторія все ж є, вона повинна мати рівень «експертного» («референс-рівень»), а також мати відповідні офіційно затверджені методики секвенування. В ідеальному випадку це має бути лабораторія офіційної судової експертизи, що має усі необхідні ліцензії, сертифікати, допуски і «дестовані» офіційно затверджені методики для секвенування саме геномів збудників парентеральних інфекцій. Але це також сьогодні з галузі навіть ненаукового фантаста. Якщо раніше судовий експерт у разі потреби (чи відсутності в експерта або взагалі експертизи можливості в проведенні необхідних досліджень) міг притягати для експертизи установи і лабораторії, що мають офіційний профільний статус, і використовувати результати їх досліджень для судової

експертизи [14, 15], то на сьогодні (з 03.10.2017 р.) ця норма вилучена з діючого законодавства і нормативно-правових актів про судову експертизу [16]. Насправді проблема вирішувана, але її рішення вимагає виконання низки складних і досить дорогих заходів, що часто не під силу жодній зі сторін конфлікту, оскільки згідно зі 23 ст. чинного Закону України «Про судову експертизу» все ж можливе «Залучення фахівців з інших держав для спільного проведення судових експертиз» [16]. Дивним у цій ситуації є те, що брати участь в експертизі можуть тільки іноземні фахівці, а от вітчизняні на це вже не мають права!

Крім цього, користуючись «презумпцією невинуватості», відповідачі (працедавець і страхові компанії) просто відмовляються від своєї можливої провини і необхідність довести їх провину лягає повністю на потерпілого разом з необхідністю проведення відповідної експертизи (як правило, за рахунок позивача), а через описані вище об'єктивні обмеження зробити це українською складно і в реальних умовах сучасного судочинства по цивільних позовах (як правило, це і суд першої інстанції, і апеляційний суд) – практично неможливо. Слід також зазначити, що у вітчизняному судочинстві, на відміну від низки провідних зарубіжних країн, практично немає офіційної практики і процедури ухвалення рішень згідно з «судовим прецедентом» із аналогічними справами (так зване «прецедентне право»), внаслідок чого за практично повністю аналогічними судовими справами (фактично в одній і тій же справі) різні судді та різні судові інстанції з аналогічних справ можуть ухвалювати навіть кардинально протилежні рішення! Тому довести провину працедавця у цій ситуації в сучасних умовах і реаліях України вдається українцям рідко!

Проаналізувавши юридичну базу і реалії нашої сучасної медицини, і переконавшись в тому, що при «нещасному випадку» або «аварії» на виробництві (в медустанові), коли медпрацівник (чи пацієнт) мав прямий парентеральний контакт з джерелом парентеральної інфекції, тільки у разі ВІЛ-інфекції потерпілий може отримати реальну безкоштовну та ефективну превентивну противірусну терапію в повному обсязі. Як вже було відзначено раніше, це безпосередньо пов'язано з наявністю нормативно-правової бази, а відповідно і фінансування, і матеріального забезпечення необхідними противірусними препаратами. Проте, на відміну від екстреної профілактики ВІЛ-інфекції у потерпілих, відносно такої профілактики при загрозі інфікування HBV і HCV така нормативно-правова база практично відсутня. І якщо при загрозі інфікування HBV є офіційні рекомендації стосовно її екстреної профілактики з використанням спеціального режиму вакцинації (використовуються рекомбінантні HBsAg-вакцини) разом із

використанням гіперімунного гамма-глобуліну до HBsAg (методи екстреної профілактики з використанням прямих противірусних препаратів, наприклад, таких як ламівудин, телбівудин, ентекавір, адефовір та ін. для HBV-інфекції на сьогодні ще не розроблені), то при HCV-інфекції і зарубіжні, і вітчизняні офіційні нормативно-правові документи екстрену профілактику у вигляді проведення специфічної противірусної терапії взагалі офіційно категорично не рекомендують, а фактично забороняють! [12, 13, 17-21].

Дійсно для екстреної профілактики HBV-інфекції все ж існують офіційні рекомендації, які передбачають у разі ризику інфікування введення вакцини проти гепатиту В (що містить рекомбінантний HBsAg) за схемою, – 0-1-2-12 міс. або за прискороною схемою (для вакцин «Комбіотех» або «Енджерикс В») – 0-7-21 доба – 12 міс. одночасно з одноразовим введенням гіперімунного імуноглобуліну в дозі 6-8 МО/кг [22, 23]. Але разом з цим фактично немає нормативних документів, де були б вказані хто і як здійснює ці заходи, а також шляхи їх проведення і джерела фінансування. Найнебезпечнішим у цій ситуації є те, що HBV має дуже низьку інфікувальну дозу з високою стійкістю збудника, а отже – дуже високий ризик зараження при парентеральному контакті з контамінованими біологічними тканинами джерела збудника.

Наслідком цього є перекладання тягаря усіх заходів, у тому числі й фінансування стосовно екстреної профілактики HBV-інфекції на плечі потерпілого. У цій ситуації усе йде за звичною та усім знайомою схемою, а саме: «порятунок потопуючих – справа рук самих потопуючих». І якщо при ризику інфікування HBV немає зобов'язань у фінансуванні з боку працедавця або страхових компаній, але все-таки є чіткі вказівки про проведення екстреної профілактики, то в ситуації з HCV-інфекцією необхідність екстреної профілактики взагалі заперечується!

Виходячи з наведеного, стає очевидним, що найплачевніше положення на сьогодні склалося відносно потерпілих (медпрацівника або пацієнта) при «нещасному випадку» або «аварії» на виробництві (в медустанові) при ризику їх інфікування від джерела HCV! Як вже відзначалося раніше, на таку екстрену профілактику фактично є офіційна заборона! Таким чином, складається взагалі безвихідна ситуація, яка фактично не має ніяких шляхів вирішення. Але це тільки на перший погляд. Відразу необхідно обмовитися, що питання фінансування екстреної профілактики HCV-інфекції з боку медустанови або страхових компаній на сьогодні все ж вирішити не вдасться. Для цього просто немає ніякої правової бази. Але вирішення іншого аспекту проблеми, а саме проведення екстреної профілактики HCV-інфекції



із застосуванням протівірусної терапії – цілком реальне. Саме ці шляхи вирішення проблеми і будуть освітлені далі.

Як вже було зазначено, на сьогодні немає ніяких офіційних рекомендацій і нормативних документів, що регламентують проведення екстреної протівірусної терапії при безпосередньому контакті з джерелом HCV навіть з високим ризиком зараження потерпілого. Передусім це стосується медицини країн з розвинутою економікою і високим рівнем розвитку охорони (США, Євросоюзу, Австралії та ін.) здоров'я, де замість екстреного вирішення проблеми профілактики інфікування HCV обмежилися так званим «пильним очікуванням» зараження і навіть у разі розвитку гострої HCV-інфекції «продовжують чекати», але вже не інфікування, яке сталося, а «спонтанного одужання» або так званого «спонтанного кліренсу» від HCV. Фактично потерпілий, а в нашому випадку це медпрацівник!, з урахуванням того, що інкубаційний період HCV-інфекції складає від 2 тиж до 6 міс. (за деякими джерелами може продовжуватися до 1 р.), залишається наодинці з проблемою і перебуває в режимі «тривожного очікування» протягом 6-12 міс., чекаючи і розраховуючи на те, що він не буде інфікований, не вдаючись до запобігання цій події! Це навіть гірше, ніж очікування виграшу в лотереї. Адже у разі лотереї учасник має можливість зробити вільний і усвідомлений вибір, а саме: брати участь чи відмовитися від лотереї, або у разі участі вибрати лотерейний білет або заповнити його на власний розсуд. У нашому ж випадку потерпілий не просто залишається «наодинці» з проблемою, йому офіційно просто не дають шансів на її вирішення. І така ситуація спостерігається упродовж останніх 20 років і, на жаль, її рішення найближчим часом поки не передбачається і, схоже, особливо не турбує представників керівництва офіційної медицини ні у нас, ні в розвинених країнах, на які ми так хочемо рівнятися й агресивно переймаємо їх досвід!

Чому усе складається саме так? Адже і в нас, і за кордоном постійно і дуже часто стаються випадки прямого небезпечного контакту медпрацівників з джерелами парентеральних інфекцій (як було сказано раніше, тільки у США їх більше 500 000).

Але, враховуючи такий високий рівень постраждалих медпрацівників, стає зрозумілим, що фінансування екстреної профілактики парентеральних інфекцій у потерпілих становитиме величезні суми і фінансуватися вони повинні з бюджету самих медустанов і/або страхових компаній. Проте, зважаючи на той істотний чинник, що сьогодні в багатьох країнах світу медична допомога є суто платною, а також те, що ведучим в охороні здоров'я таких країн, враховуючи капіталістичний тип їх політичного і економічного устрою, є фінансове забезпечення

й отримання прибутку, а не втрати, стає очевидною необхідність ці витрати, якщо не усунути, то принаймні мінімізувати. Для цього є два шляхи вирішення проблеми: знизити число «нешасних випадків» або «аварій» за участю джерел парентеральних інфекцій на виробництві або знизити вартість профілактичних заходів, необхідних для екстреної профілактики у постраждалих медпрацівників.

Незважаючи на усі заходи профілактики, число таких «нешасних випадків» або «аварій» не лише не зменшується, але й росте, що можна пояснити розширенням рівня інвазивної діагностики і терапії, особливо в хірургії [2, 24]. Тому залишається один реальний вихід – знизити вартість екстреної профілактики для потерпілих. У нашій ситуації усе куди простіше. Як вказувалося раніше, потерпілим така профілактика взагалі не проводиться і не розробляється вже упродовж більше 20 років!

Якщо врахувати у край високу вартість протівірусної терапії HCV-інфекції, то для екстреного протівірусного профілактичного лікування потерпілих в медичній галузі і в страховому секторі заощаджені величезні суми, яких за ці роки з лишком би вистачило для розробки оптимальних методів екстреної профілактики HCV-інфекції в першу чергу у медпрацівників. Не може не дивувати і пасивність самих медпрацівників, радше пов'язана з тим, що вони безтурботно вважають, що сьогодні ця фактично первинно хронічна інфекція успішно лікується, а вартість лікування фактично дорівнює вартості екстреної профілактичної терапії.

У той же час відносно небезпеки зараження ВІЛ такої «байдужості» немає і в офіційному секторі медицини, і у самих медпрацівників. Пояснюється це дуже просто. Якщо не запобігти ВІЛ-інфекції і станеться інфікування, в результаті (принаймні сьогодні) потерпілий вимушений буде отримувати довічну антиретровірусну терапію, оскільки без неї усе закінчиться смертю. Тому необхідно вдатися до усіх заходів, аби її не допустити. І тут також провідну роль відіграє фінансове питання. Адже чотиритижневий профілактичний курс екстреної антиретровірусної терапії – значно дешевший за її довічне проведення! І це усі прекрасно розуміють.

Проте відносно вірусних гепатитів В і С, особливо гепатиту С такої настороженості й наполегливості немає. Так, ці інфекції життєво небезпечні при хронізації, але ця небезпека відстрочена на десятки років, навіть без проведення специфічної протівірусної терапії. Та ж ситуація має місце і для ВІЛ-інфекції, але на відміну від гепатитів В і С – тільки у разі проведення інтенсивної постійної і довічної терапії, а це вже у край дорого та все ж небезпечніше для здоров'я і життя. Але слід також пам'ятати, що час невблаганний і нестримно «летить» і ці 10-20 років пройдуть дуже швидко, тож інфікований

HCV, а тепер уже хворий стоятиме перед серйозною проблемою. Незважаючи на загальновідому істину про те, що «легше хворобі запобігти, ніж потім її лікувати», все ж офіційні нормативні документи рекомендують нам очікувати у постраждалого розвитку хронічного гепатиту і потім вже приступати до його лікування, тобто через 6 міс. після розвитку у постраждалого гострого гепатиту С, мотивуючи це тим, що сьогодні противірусна терапія дає гарантований результат елімінації HCV в 97-99 % без наступного рецидиву! Але необхідно відзначити, що активна терапія антивірусними препаратами прямої дії (DAAs – «Direct Acting Antivirals») використовується усього лише 4-5 років і її віддалені результати ще недостатньо визначені. Також слід сказати, що простий, але ретельний історичний (за останні 5 років) аналіз рекомендацій провідних американських і європейських асоціацій, що займаються проблемами терапії HCV-інфекції, показує тенденцію до досить швидкої (раніше це було 6-8-12, а сьогодні вже 3-6 міс.) зміни схем і комбінацій антивірусних препаратів, а також досить швидка поява вже не у стадії клінічних випробувань, а в клінічній практиці усе нових і нових противірусних препаратів.

Українське важливе те, що як і усі нові фармакологічні препарати, а противірусні не є винятком, вони закономірно проходять три основні стадії клінічного застосування, починаючи з періоду «зачарованості», коли препарат сприймається і використовується як «панacea», потім настає період «стабілізації інтересу та застосування» і нарешті період, коли застосування препарату дає можливість нагромадити достатній клінічний досвід для реальної оцінки його справжньої ефективності, можливих побічних ефектів і протипоказань, займає своє реальне місце в клінічній практиці або ж з урахуванням доведеної неефективності, її втрати або встановлених серйозних побічних ефектів закінчує свою еру практичного використання. Як приклад швидкої появи і такого ж швидкого зникнення з клінічної практики можна навести такі противірусні препарати для терапії HCV-інфекції, як семипревір, боцепревір, телапревір. Така ж історія і з препаратами, які спочатку позиціонувалися як пангенотипні, а потім швидко втрачали таку активність. Прикладом тут може служити комбінація софосбувіру і ледіпасвіру, що раніше використовувалася як пангенотипна. Сьогодні вона рекомендована тільки для терапії 1, 4, 5 і 6 генотипів HCV і вже перейшла з першого ешелону препаратів на нижчі рубежі, правда, ще не досягнувши низового рівня «альтернативних» варіантів.

Сьогодні майже кожні 1-3 міс. з'являється інформація про все нові, і все ефективніші, у тому числі й пангенотипні препарати та їх комбінації, які перебувають на

різних стадіях клінічних випробувань і незабаром застосовуватимуться вже в широкій клінічній практиці. На клініцистів практично вже наринув вал таких препаратів і розібратися в усіх тонкощах їх застосування, особливо у вигляді комбінацій, практично неможливо. Противірусні препарати в терапії HCV-інфекції сьогодні швидко з'являються і так же швидко зникають з клінічної практики, і ми не маємо фактично реального досвіду їх реального використання і, особливо, віддалених наслідків їх застосування. Вони швидко і закономірно втрачають свою ефективність, пов'язану зі стійкими мутаціями в геномі HCV, що призводять до селекції резистентних штамів, які і вимагають усе нових і нових антивірусних препаратів (наприклад, зміни протеїну NS5A) [25]. Так, на сьогодні маємо надлишок антивірусних засобів для терапії, які перетворили цю хворобу на чисто комерційну інфекцію. Багато фармацевтичних компаній активно включилися в гонку за прибутком, намагаючись створити вал нових і нових противірусних препаратів. Але, на жаль, час, коли будуть вичерпані резерви в розробці цих засобів і виникнуть високорезистентні штами HCV, стійкі до них і навіть до ще не створених препаратів (як у бактерій) вже «не за горами». Вже в недалекому майбутньому необхідно буде шукати нові препарати з кардинально іншими механізмами противірусної активності. Але за цей час HCV може вийти на новий рівень патогенетичних механізмів, а, отже, – і на новий рівень патології. Це ще раз підкреслює те, що екстрена профілактика інфікування HCV має бути пріоритетним і першочерговим заходом, порівняно з режимами «пильного очікування» і очікування «спонтанного кліренсу», які можуть і мають бути використані тільки як вимушений захід.

Тепер все ж необхідно повернутися до реальних на сьогодні практичних рекомендацій з профілактики HCV-інфекції і постраждалих медпрацівників. Як було зазначено, фактично до розвитку у постраждалого хронічного гепатиту С ніякі заходи профілактики зараження у нього не проводяться. Це пояснюється тим, що, за даними CDC від 2001 р. (дані майже 20-річної давності, але на які усі неодноразово посилаються), HCV має низьку інфікувальну здатність і рівень зараження після парентерального контакту з джерелом збудника, навіть при високій віремії (хоча ці дані не уточнені) не перевищує в середньому 2 % (змінюючись в межах 0-7 %) [26]. Ці дані, а також відомості про високу ефективність (майже 100 %) терапії хронічного гепатиту С і призводять до обґрунтування відмови від проведення екстреної профілактичної терапії у потерпілих. Вона по факту, якщо брати не конкретну людину, а просто статистичну сукупність, дійсно економічно недоцільна – всього 2 % інфікованих і хворих. Але в той же час, наприклад у

США, ці 2 % від більш ніж 540 000 потерпілих вже складуть більше 10 000 медпрацівників за рік і це не абстрактні варіанти в статистичній сукупності, а реальні люди, які постраждали в результаті професійної діяльності. Це і є нерозв'язною дилемою між економічною доцільністю разом зі статистичною «сліпотою» з одного боку і проблемами реальних, не звичайних громадян, а медпрацівників, чиє здоров'я, а потім і життя наражаються на реальну небезпеку.

Але і тут все ж є вихід. Все-таки, медпрацівники, особливо лікарі та середній медперсонал досить інформовані про проблему і також мають досить високий рівень доступу до профільних фахівців (інфекціоністів, гастроентерологів, гепатологів), а отже можуть самостійно або в тісному контакті з профільним фахівцем вирішити питання з урахуванням усіх можливих чинників про доцільність і можливість проведення для себе індивідуальної екстреної профілактичної протівірусної терапії для запобігання зараженню HCV. Також цьому сприяє і широка фактична доступність (вартість у цій ситуації не враховується) протівірусних відносно HCV препаратів. Тобто, сам постраждалий медпрацівник, бажано після консультації і під подальшим спостереженням профільного фахівця, може самостійно або колегіально разом з ним ухвалити рішення про проведення такого лікування і здійснити його під динамічним контролем в оптимальному режимі, вимоги до якого будуть наведені пізніше.

Що стосується об'єктивних і реальних критеріїв рівня ризику інфікування від джерела HCV, то на сьогодні вони ще достовірно не визначені. Проте, за розрізненими даними, можна все ж переконливо говорити про те, що чим вищий рівень віремії HCV в джерелі (біологічний матеріал, культура інфікованих клітин та ін.), а також більший об'єм інфікувального біоматеріалу, тим вищий ризик зараження. Для розуміння цього нижче наведені дані про інфікувальні дози (концентрації) HCV, HBV і ВІЛ для людини. Проте слід вказати, що дані з різних джерел досить суперечливі. Відносно HCV-інфекції – інфікування можливе при концентрації вірусів у крові джерела –  $10\text{-}10^6$ /мл, а вірогідність зараження складає 3-6 %. При HBV-інфекції ці показники відповідно складають –  $10^2\text{-}10^9$ /мл з ризиком інфікування рівним 6-30 %. При ВІЛ-інфекції ці ж показники становлять відповідно  $10\text{-}10^4$ /мл з ризиком інфікування 0-0,3 % [3, 27, 28]. За даними інших джерел, інфікувальна доза для людини при HBV-інфекції складає всього 100 вірусних часток або 0,0005 мл крові, але може становити і 10 вірусних часток [29]. Для ВІЛ-інфекції мінімальною інфікувальною дозою є  $10\text{-}10^2$  -  $6,5 \times 10^4$  вірусних часток або 0,1 мл крові при мінімальній концентрації в ній вірусних часток  $10^3$ /мл [30, 31].

Наведені дані ілюструють те, що мінімальна інфікувальна доза для HCV дуже мала і складає усього лише 10 вірусних часток, що порівнювано з мінімальною інфікувальною дозою при ВІЛ-інфекції. Також порівнювані й рівні вірогідності інфікування при HCV- і ВІЛ-інфекції після парентерального контакту з біоматеріалом, що містить ці віруси, але все таки ризик інфікування HCV в 10-20 разів вищий, ніж при ВІЛ. Крім цього, необхідно особливо вказати, що мінімальні показники інфікувальних доз мають у край важливе і суто практичне значення, оскільки сьогодні навіть найсучасніші методи ПЛР мають чутливість визначення вірусної ДНК або РНК в концентраціях в інтервалі не нижче 25-50 копій/мл (мінімальна чутливість близько 10 МО/мл), що істотно вище від вказаних мінімальних інфікувальних доз [11]! Таким чином, при низькому рівні віремії у джерела збудника (нижче 25-50 копій/мл) навіть при високочутливому ПЛР-дослідженні ми отримаємо негативний результат, а джерело буде розцінене як безпечне. Але насправді він становитиме реальну загрозу для потерпілого при парентеральному контакті з біоматеріалом! Тому, навіть при негативних результатах ПЛР-тестів на наявність у джерела вірусів HCV і ВІЛ, його все ж необхідно розглядати як потенційне джерело зараження, але в цій ситуації, як «умовно безпечне». Сьогодні рівень віремії визначають і в уніфікованих міжнародних одиницях (МО/мл), і в копіях/мл. Необхідно звернути особливу увагу, що ці показники нерівнозначні й кожна тест-система для ПЛР має свій коефіцієнт перерахунку копій/мл в МО/мл. Як правило, рівень віремії в копіях/мл вищий, ніж в МО/мл

Таким чином, стає очевидним високий рівень епідеміологічної схожості HCV- і ВІЛ-інфекції. Але чому тоді при ВІЛ-інфекції проводиться екстрена (не пізніше 48 год після парентерального контакту з джерелом) протівірусна профілактична терапія, а при HCV-інфекції її необхідність взагалі заперечують, хоча ризик інфікування при ній істотно вищий?!

Відповідь досить проста. Як і було вказано раніше, уся різниця в наслідках інфікування. Так, інфікування ВІЛ на сьогодні вже не припускає одужання і спричиняє за собою фактично «довічну» достатньо токсичну протівірусну терапію, без якої дуже високий ризик загибелі хворого. І в цій ситуації, як у нас, так і за кордоном, жорстко працює добре відомий принцип «краще запобігти хворобі, ніж потім її лікувати». Крім того, «запобігти» – значно дешевше, інакше, що стосується ВІЛ-інфекції, будуть потрібні взагалі астрономічні суми і в нашому випадку вони ляжуть на плечі медичних установ, страхових компаній і держави! Але відносно HCV-інфекції, незважаючи на 70-80 % рівень хронізації після інфікування, ставлення кардинально протилежне – ніякої специфічної профілактики, навіть за наявності сьо-

годні величезного арсеналу противірусних препаратів, що також зрозуміло. По-перше, при HCV-інфекції найближчим часом після інфікування немає досить серйозних результатів. По-друге, низький рівень інфікованих (всього 3-6 %) після парентерального контакту з джерелом HCV. По-третє, HCV-інфекція на сьогодні досить успішно лікується з ефективністю на рівні 95-99 %. І, по-четверте, це дорого коштує.

Проте, все ж для об'єктивності необхідно відзначити, що, незважаючи на повну відмову від екстреної профілактичної противірусної терапії і «ухилення» з багатьма нібито об'єктивними умовами від етіотропної терапії гострої HCV-інфекції, практично в усіх офіційних рекомендаціях з терапії HCV-інфекції відзначається «стурбованість» відносно високого рівня хронізації при первинному зараженні та необхідність подальшого розгляду і вивчення можливості терапії гострого HCV-гепатиту. Але як завжди, далі за «серйозну стурбованість» процес не йде і реальні практичні кроки до вирішення проблеми фактично відсутні! Основною причиною цього, як і зазначалося вище, є економічна недоцільність екстреної профілактики HCV-інфекції, що базується на низькому рівні ризику інфікування при прямому парентеральному контакті з джерелом збудника [32].

Проте слід зазначити, що необхідність проведення екстреної профілактики інфікування HCV окремими дослідниками розглядалася і раніше [32-34]. У цих же роботах також були частково сформульовані основні вимоги і режими проведення противірусної терапії для профілактики і терапії гострої HCV-інфекції.

Дійсно, економічна доцільність є основою практичної діяльності медицини і страхових компаній в розвинених країнах (Європа, США, Австралія та ін.). Це і є кардинальною відмінністю класичної вітчизняної від повністю комерційної зарубіжної медицини, де головною є економічна доцільність, на чолі якої стоять банальні гроші, а не індивідуальний підхід до пацієнта і медпрацівника, де їх безпека й інтереси стоять на другому місці, а в першу чергу вирішуються питання фінансування. Але, на жаль, і на нещастя, нашій медицині не просто прищеплюються, а нахабно насаджуються чужі нам зарубіжні медичні стандарти, які не мають жодного стосунку до реальності і принципів вітчизняної медицини. Ми прогресивно й швидко втрачаємо її засадничі принципи – принцип гуманного ставлення до хворого, індивідуальний підхід до кожного пацієнта, лікування хворого, а не хвороби, докладання максимальних зусиль у боротьбі за здоров'я і життя пацієнта, незважаючи на фінансові витрати. Нам же насаджують принципи фінансових взаємин з хворим, фактично розглядаючи його як «гаманець», де наріжним каменем є принципи економічної доцільності, протокольна терапія хвороб, а не хворих,

фактично відмова в медичній допомозі за відсутності можливості її фінансування пацієнтом або страховою компанією.

Перед розглядом питання про вимоги й умови проведення екстреної противірусної профілактичної терапії HCV-інфекції необхідно сказати, що, на відміну від екстреної профілактики HBV-інфекції, де одну з провідних ролей відіграє парентеральне введення потерпілому гіперімунного гамма-глобуліну, що містить високий рівень анти-HBs антитіл класу IgG, при HCV-інфекції аналогічна імунотерапія (введення імуноглобулінів з високим титром анти-HCV антитіл) виявилася неефективною, оскільки специфічні антитіла не мають віруснейтралізуючих властивостей навіть у високих титрах і можуть тільки частково обмежити реплікацію HCV [32, 35-37]. Причиною цього, швидше за все, є високий рівень варіабельності структурних оболонкових білків вірусу за рахунок високої швидкості мутацій вірусного геному, а, отже, існування одночасно декількох варіантів або штамів HCV, які стають вже малодоступними для імунної системи, тим більше не можуть бути нейтралізовані вже готовими імуноглобулінами з константною структурою.

Також відсутні й відповідні вакцини проти HCV-інфекції, тому тактика, методи і засоби екстреної профілактики, що використовується при HBV-інфекції, не можуть аналогічно бути використані при екстреній профілактиці інфікування HCV. Тому для її реалізації реальним засобом залишаються тільки противірусні хіміопрепарати прямої дії (DAAs), які блокують реплікацію HCV.

Визначившись із засобами проведення екстреної профілактики, необхідно сформулювати способи і режими їх застосування.

Враховуючи те, що час мінімальної реплікації HCV в гепатоцитах і накопичення їх пулу в крові людини, який вже здатні вловити високочутливі ПЛР, становить не більше 48 год [11, 38-40], необхідно прийняти цей часовий інтервал за контрольний період для визначення технічних умов проведення противірусної терапії. Проте слід також вказати, що цей період може подовжуватися до 14 днів [11, 38-40].

«Пильне очікування», як правило, згідно з офіційними рекомендаціями проводиться протягом не менше 6 міс. з періодичним дослідженням крові потерпілого на наявність РНК HCV з інтервалом не рідше, ніж 1 міс. [12, 13]. Проте, враховуючи можливу теоретичну максимальну тривалість інкубаційного періоду при HCV-інфекції, оптимальним варіантом є все ж спостереження протягом 12 міс. Крім цього, необхідно рекомендувати дослідження не лише крові, а й виділених з периферичної крові культур мононуклеарів, де вірогідність і частота виявлення РНК HCV значно вища, особливо при низькому



або невизначальному рівні віремії в сироватці або плазмі крові хворого [41, 42]. Такі рекомендації обумовлені тим, що вже давно доведена тропність і активна реплікація HCV в мононуклеарах (Т- і В-лімфоцитах, а також моноцитах), а також депонування вірусу в цих клітинах [39, 40, 42].

Спираючись на ці дані, можна сформулювати і навести умови проведення екстреної противірусної терапії:

1. Доведена відсутність HCV-інфекції у потерпілого протягом перших 48 год (бажано протягом перших декількох годин) у вигляді відсутності детекції РНК HCV за допомогою високочутливої ПЛР (чутливість не менше 15 МО/мл) в крові (плазмі або сироватці крові) і обов'язково в культурі мононуклеарів периферичної крові потерпілого.

2. Обов'язкова оцінка рівня віремії і визначення генотипу HCV у джерела збудника, і у разі відсутності віремії HCV при використанні високочутливої ПЛР провести дослідження наявності РНК HCV у мононуклеарах джерела збудника.

3. Обов'язкова оцінка геному HCV у джерела збудника на наявність мутацій, що забезпечують резистентність вірусу до противірусних препаратів, і на основі цих даних ухвалити рішення про вибір оптимального профілю противірусної терапії (адекватний підбір противірусних препаратів).

4. Початок терапії в перші години (відразу після виявлення доведеної відсутності детекції РНК HCV), але не пізніше 48 год після «нешчасного випадку» або «аварії» при контакт з джерелом інфікування HCV.

5. Негайний початок противірусної терапії при виявленні у постраждалого гострого гепатиту HCV (первинна поява віремії, визначуване у високочутливій ПЛР) у разі «пильного очікування» або неможливості проведення екстреної противірусної терапії до розвитку у постраждалого гострого гепатиту HCV.

6. Відмова при гострому гепатиті HCV від тактики вичікування можливого «спонтанного кліренсу» або «мимовільного звільнення» пацієнта від HCV.

7. Динамічний контроль (бажано щотижневий) рівня РНК HCV на тлі здійснюваної екстреної профілактичної терапії або власне противірусної терапії гострого гепатиту С.

8. У разі появи віремії HCV на тлі екстреної профілактичної терапії (розвитку гострого гепатиту С), розпочати противірусну терапію гострого гепатиту С.

У цій ситуації можливі два варіанти: при виникненні віремії на початкових етапах профілактичного лікування і вже на тлі досить тривалого (декілька тижнів) періоду її застосування.

У першому випадку необхідно продовжити курс терапії, але під суворим динамічним (щотижневим) контр-

олю рівня віремії до 4 тиж і у разі зникнення детекції РНК HCV продовжити курс лікування. Інакше необхідно змінити профіль противірусних препаратів на ефективніший з вищою противірусною активністю. За відсутності такої можливості (технічної або якщо ще не розроблені ефективніші препарати) продовжити терапію до 8 тиж. Якщо віремія зникне або істотно знизиться (не менше, ніж у 100 раз або на 2 «порядки» чи на 2 «log») рекомендовано продовжити курс терапії до 12-24 тиж залежно від її ефективності (індивідуально) під суворим контролем віремії.

У другому випадку тактика має бути аналогічною описаній вище при першому варіанті, при віремії, що триває, після перших 4 тиж терапії.

Якщо не отриманий ефект при обох варіантах упродовж 12-24 тиж і немає можливості змінити профіль противірусних препаратів, таку терапію необхідно припинити і зробити перерву мінімум на 6 міс. Надалі вести таких пацієнтів вже як хворих з хронічним гепатитом С з розрахунком на те, що найближчим часом з'являться нові ефективніші препарати, або ж використовувати тактику повторної противірусної терапії, відображену в офіційних джерелах, що регламентують терапію хронічного гепатиту С [12, 13].

9. Терапія гострого гепатиту С повинна тривати не менше 8 тиж, за необхідності продовжити її до 12 тиж під контролем віремії (щотижневим упродовж перших 4 тиж і з інтервалом в 2 тиж упродовж наступного періоду терапії).

У разі зникнення віремії (обов'язкова додаткова детекція РНК HCV в культурі мононуклеарів периферичної крові) вже на перших тижнях лікування з наступною її відсутністю надалі – терапію через 8 тиж можна припинити.

Якщо віремія зберігається на 4-у тиж лікування, необхідно використовувати тактику, описану в попередньому пункті 8.

Сформулювавши умови проведення екстреної профілактики інфікування HCV, необхідно також вказати й основні вимоги до противірусної терапії при екстреній профілактиці HCV і лікуванні гострого гепатиту С:

1. Пангенотипна активність препаратів.

2. Проведення противірусної терапії відносно збудника з відомим конкретним генотипом не пангенотипними препаратами, якщо їх противірусна активність вища відносно цього генотипу (підтипу) HCV, ніж у пангенотипних.

3. Висока противірусна активність препаратів.

4. Низький профіль резистентності збудників до використовуваних препаратів.

5. Низький рівень виникнення мутацій, що призводить до стійкості збудника до противірусних препаратів.

6. Використання не менше 2 протівірусних препаратів, які блокують різні етапи реплікації збудника (наприклад, полімераз і протеаз).

7. Можливість проведення короткого курсу мінімум 4 і максимум 8 тиж.

8. Динамічна зміна протівірусної терапії при появі нових антивірусних препаратів з вищою і доведеною протівірусною активністю.

9. Низький профіль токсичності, в першу чергу нефро- і гематотоксичності.

10. Відсутність онкогенної активності.

11. Низький рівень побічних ефектів і хороша переносність.

12. Добра поєднуваність з фармакологічними препаратами інших груп, найбільш часто використовуваних при супутній патології (кардіопрепарати, гіпотензивні засоби, анальгетики, протизапальні, антибіотики та ін.).

13. Доступна вартість курсу терапії.

14. Офіційна реєстрація використовуваних протівірусних препаратів в країні.

Що стосується вибору препаратів для проведення екстреної профілактичної терапії, то на сьогодні згідно з рекомендаціями Американської і Європейської асоціацій з вивчення захворювань печінки, а також Американського товариства інфекціоністів (AASLD – IDSA і EASL) [12,13] необхідно відбирати пангенотипні комбінації з інгібітора полімерази (це, як правило, софосбувір) і протеазного інгібітора. Відразу необхідно зазначити, що при включенні в комбінацію більше двох (трьох і більше препаратів) згідно з постулатами фармакодинаміки і фармакокінетики ми можемо отримати практично непрогнозовану і, навіть, непередбачувану взаємодію компонентів комбінації! Тому, незважаючи на те, що теоретично і практично багатоконпонентна комбінація препаратів буде високоефективною, все ж дуже висока вірогідність розвитку серйозних побічних ефектів і ускладнень терапії! Як приклад високоефективної, але в той же час високотоксичної (нефротоксичної) комбінації можна навести одночасне застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та інгібіторів рецепторів ангіотензину (АТ-рецепторів) навіть при нетривалому використанні.

Дійсно, чим більше ланок реплікації вірусу ми зможемо заблокувати або взагалі перервати, тим вищим буде протівірусний ефект, але нам тут же доведеться розплачуватися непрогнозованою міжмедикаментозною взаємодією з усіма негативними наслідками. На жаль, сучасна медицина постійно «грішить» поліпрагмацією і «фармакологічною агресією» відносно пацієнта, і терапія, що одночасно використовує 4-5 і більше препаратів, часто спрямована не на лікування хворого, а на лікування хвороби. Але така фактично помилкова тактика

сьогодні у сфері медицини вже зведена в ранг сучасної та «прогресивної» політики, матеріалізуючись у вигляді так званих національних і локальних «клінічних протоколів». У нашій ситуації така тактика не лише помилкова, але й украй шкідлива, оскільки нам доводиться вирішувати проблему індивідуально для кожного потерпілого і кожного випадку можливого інфікування HCV.

За даними рекомендацій AASLD – IDSA і EASL, сьогодні є три офіційно визнаних пангенотипних комбінацій протівірусних препаратів відносно HCV, це – софосбувір+велпатасвір (інгібітори полімерази NS5B і білка NS5A), софосбувір+велпатасвір+воксилапревір (інгібітори полімерази NS5B і білків NS5A, NS3/4A) і глекапревір+пібрентасвір (інгібітори білків NS3/4A і NS5A).

Виходячи з аналізу рекомендацій AASLD – IDSA і EASL, найбільш оптимальною і вже досить практично апробованою комбінацією в терапії хронічного гепатиту С є поєднання софосбувіру і велпатасвіру, в дозах 400 і 100 мг відповідно з прийомом 1 раз на день. Ця комбінація не має обмежень на відміну від пангенотипних комбінацій з трьох препаратів, а саме софосбувір+велпатасвір+воксилпревір, а також ефективніша, ніж комбінація глекапревір і пібрентасвір. Проте необхідно відзначити, що з трьох наведених схем тільки для комбінації глекапревір+пібрентасвір рекомендований режим прийому складає 8 тиж, дві інші вимагають застосування протягом 12 тиж. Комбінація софосбувір+велпатасвір, на відміну від двох інших, має деякі обмеження при використанні в терапії HCV гепатиту з 3-м генотипом, за наявності в геномі вірусу мутацій, так званих RAS («*resistance – associated substitution*» – нуклеотидні заміни, пов'язані з резистентністю), в зоні що кодує вірусний білок NS5A із заміною в ньому 93-ї амінокислоти тирозину на гістидин (заміна Y93H). У цій ситуації рекомендують використовувати комбінацію софосбувір+велпатасвір+воксилпревір (з додатковим інгібітором протеаз NS3/4A). Але слід вказати, що така рекомендація все ж є «альтернативною» і профіль її обґрунтованості та достовірності нижчий, ніж у комбінації софосбувір+велпатасвір.

Тому, виходячи з наведеного вище, все ж для ініціальної або стартової протівірусної терапії з метою екстреної профілактики інфікування HCV найоптимальніше необхідно використовувати комбінації софосбувіру з велпатасвіром з початковим періодом терапії не менше 4-8 тиж.

У постраждалих осіб з високим ризиком зараження HCV (після парентерального контакту з джерелом збудника) і з супутньою патологією печінки, передусім в осіб з іншими, як правило, хронічними гепатитами, проведення екстреної профілактики у вигляді протівірусної

терапії є пріоритетним заходом. Проте, особливу увагу слід приділити особам із супутньою HBV-інфекцією, оскільки, за даними клінічної практики, можлива її активація [12, 13]. Але ці дані стосуються тільки пацієнтів, які мали мікст-гепатити у вигляді хронічної HBV- і HCV-інфекції та пригнічення реплікації HCV викликало різку активацію реплікації HBV, що нерідко супроводжується тяжким клінічним перебігом реактивації хронічного гепатиту В. Причиною цьому може бути або зняття проти-вірусними анти-HCV препаратами конкурентного пригнічення реплікації HCV, або ж власне активація ними реплікації HBV. У нашому випадку матимемо справу тільки з пацієнтами з хронічним гепатитом В і зняття можливого супресорного впливу HCV на HBV просто не буде. Тому для нас важливе тільки те, чи має місце активація реплікації HBV противірусними анти-HCV препаратами? Проте, будь-яких даних про можливі побічні ефекти екстреної противірусної терапії, спрямованої на пригнічення HCV у хворих з хронічним гепатитом В в доступних інформаційних джерелах немає. Тому, враховуючи наведені дані, в цій групі потерпілих, можливо, потрібна інша тактика екстреної противірусної терапії HCV-інфекції або ж вона буде взагалі неможливою. Але ця проблема вимагає окремого серйозного дослідження.

Отже, незважаючи на фактично категоричну відмову від проведення екстреної противірусної терапії у потерпілих від парентерального контакту з джерелом HCV, регламентований в нормативних документах вітчизняної і зарубіжної медицини, ми все ж обґрунтували не лише доцільність, але й необхідність такої анти-вірусної терапії. Але у тієї ж категорії потерпілих ще залишилася невирішеною проблема противірусної терапії гострого гепатиту С. Як було зазначено раніше, офіційні нормативні документи провідних країн світу (США, Європа та ін.), які прийняті сьогодні за стандарт і активно впроваджуються в нашу медицину, не заперечують можливості (саме, не більше ніж «можливості») проведення противірусної терапії гострого гепатиту С, але в той же час наполегливо рекомендують все ж дочекатися «самовиліковування» або «доведення» пацієнта, як це не дивно, до стадії хронічного гепатиту С і вже тільки після цього почати його противірусне лікування.

Чи адекватний такий підхід і тактика відносно хворих з гострим гепатитом С, тим більше медпрацівників? Чи є доцільність і необхідність в такому лікуванні при усіх «обґрунтованих» запереченнях, основною з яких є економічна недоцільність і високі «необґрунтовані» витрати? Чи так це?

Проаналізуємо наявні у нас дані, зважимо усі аргументи «за і проти» і постараємося прийти до об'єктивного вирішення проблеми.

HCV, маючи невеликий геном (всього 9,5 тис. основ), дуже швидко розмножується, даючи за добу потомство в декілька мільярдів повноцінних вірусів! Крім цього, РНК-залежна РНК-полімераза (NS5В), яка і здійснює синтез вірусної РНК, не є високоточним ферментом і за 1 цикл реплікації РНК може здійснювати від 1 до 3 помилок, що вже само по собі є базою для формування точкових мутацій, а отже і штамів мутантів вірусу навіть за відсутності противірусної терапії [13]. Такий високий рівень відтворення і значна вірогідність природних мутацій є базовою платформою для утворення мутацій, що забезпечують вірусу резистентність до противірусних препаратів, а самі противірусні препарати, у разі їх застосування в терапії HCV-інфекції, вже відіграють роль засобів відбору в селекції високорезистентних штамів HCV. Якщо ж рівень вірусів-мутантів, резистентних до противірусної терапії, досягає у вірусній популяції усього лише 15 %, це призводить до повної втрати її ефективності [12, 13, 25].

Наведені дані і той факт, що рівень хронізації гострої HCV-інфекції складає не менше 70-90 %, з наступним також високим рівнем інвалідизації таких хворих, навіть незважаючи на дані про високоефективну терапію хронічного гепатиту С, роблять екстрену профілактику інфікування HCV при ризику інфікування не лише доцільним, але й украй необхідним і, навіть, життєво важливим.

Якщо після контакту з джерелом HCV, ще з яких-небудь причин (відмова потерпілого від проведення терапії, наявність відносних протипоказань, висока вартість, низька вірогідність інфікування та ін.), екстрена профілактика може не проводитися і може бути замінена на так зване «пильне очікування», то у разі розвитку в потерпілого гострої HCV-інфекції вона підлягає невідкладній противірусній терапії, навіть, незважаючи на наполегливо рекомендоване AASLD – IDSA і EASL, очікування протягом мінімум 12-16 тиж або 6 міс. «спонтанного зникнення» вірусемії або «самовиліковування». Фактично, наслідуючи рекомендації AASLD – IDSA і EASL, ми свідомо залишаємо хворого на гостри гепатит С без противірусної терапії на 3-4 міс. і, відповідно, свідомо підводимо його до хронізації гострого процесу просто «пильно спостерігаючи»! Якщо це з точки зору коректності не можна назвати «дурістю», то, виходячи з юридичної кримінальної оцінки такого діяння, принаймні, його можна кваліфікувати як «Ненадання медичної допомоги медичним працівником» (ст. 139 Кримінального кодексу України – ККУ) і/або «Неналежне виконання професійних обов'язків медичним або фармацевтичним працівником» (ст. 140 ККУ) [43].

Але, знову ж таки, згідно з рекомендаціями AASLD – IDSA, EASL, CDC і *Gastroenterological Society of Australia*, з юридичної точки зору немає повного запереч-

чення і відмови від протівірусної терапії гострого гепатиту С, вони свідомо замінені рекомендаціями «пильного очікування» «спонтанного кліренсу» хворого від HCV. І в такому випадку нам доведеться визнати їх просто помилковими.

Причина таких рекомендацій досить банальна і лежить в суто, як і було сказано вище, економічній площині. Слід звернути увагу на ті дані, які наводяться в офіційних нормативних документах про частоту «спонтанного кліренсу» при гострому гепатиті С [13]. У них відзначено, що при динамічному лабораторному контролі віремії (саме динамічному, оскільки може відбуватися тимчасове спонтанне мимовільне пригнічення віремії у пацієнтів з HCV-інфекцією) у 20-50 % і більше хворих з гострим гепатитом С відбувається «спонтанне самовилікування» протягом перших 6 міс. після інфікування і ще в 11 % самовилікування стається пізніше цього терміну. Таким чином, можна розраховувати на самовільне вилікування у 30-60 % хворих на гострий гепатит С. Але ці цифри суперечать загальновідомим показникам хронізації HCV-інфекції, яка становить 70-90 %. Але якщо усе ж спиратися на дані рівня самовилікування, то з урахуванням цих показників через 6 міс. близько 50 % хворих на гострий гепатит С не потребуватимуть протівірусної терапії. Таким чином і виправдується «очікування» самовилікування, але одночасно це й економія значних коштів, що, по суті, і є основною причиною обґрунтування такого «очікування».

Проте, якщо американські й австралійські фахівці (AASLD – IDSA, CDC, *Gastroenterological Society of Australia*) [9, 12, 13], категорично відмовляються від терапії гострого гепатиту С, то, на відміну від них, і треба віддати належне європейській медицині (EASL) [12]. Вона усе ж таку терапію не заперечує і розглядає її як один з варіантів, але початок лікування HCV-інфекції рекомендує проводити не відразу ж після детекції віремії, а дочекавшись біохімічної симптоматики у вигляді підвищення рівня печінкових трансаміназ [12]. Швидше за все, обґрунтуванням цьому може служити вже загальновідомий досвід застосування протівірусної терапії з використанням інтерферонів, де дійсно вища ефективність терапії спостерігалася при первинному високому рівні віремії та при істотному підвищенні рівня печінкових трансаміназ. Та ці дані стосувалися тільки ініціації терапії і не були обов'язковою або рекомендованою умовою початку протівірусної терапії. Але нам пропонують все ж чекати активного лізису гепатоцитів та активної вірусної реплікації HCV.

Чи виправдане таке очікування? Якщо виходити з даних про патогенез гострого гепатиту С, то значуще збільшення активності печінкових трансаміназ свідчить про активний і досить масивний лізис гепатоцитів. Тоб-

то в цій ситуації має місце активний і розгорнутий патологічний процес, причиною якого є активна вірусна реплікація, що супроводжується також активним імунним та аутоімунним лізисом гепатоцитів. У цій ситуації доречно ще одне запитання. Навіщо чекати посилення патологічного процесу, якщо є можливість йому запобігти (фактично профілактики), пригнітити його і надалі повністю припинити? Відповідь очевидна і також загальновідома. Рання етіотропна терапія, як правило, завжди високоефективна і часто приводить до швидкого абортного перебігу інфекційного процесу. І чим швидше буде припинена реплікація збудника, тим менше пошкоджень буде завдано макроорганізму. Тому вказане очікування активації запального процесу, спричинене активною вірусною реплікацією, – абсолютно невиправдане!

Тому слід наголосити, що в останніх рекомендаціях EASL усе ж наведений, хай і недосконалий, орієнтовний, досить розпливчатий і такий, що є тільки суто інформаційним, а не рекомендованим, деякий алгоритм протівірусної терапії гострого гепатиту С [12]. Згідно з ним (і це дуже важливо в мотиваційній частині), терапія гострого гепатиту С спрямована на запобігання хронізації інфекції. Також вказано, що невідкладне! протівірусне безінтерферонове лікування гострого гепатиту С протівірусними препаратами прямої дії не лише покращує клінічні результати гепатиту, але й показало високу рентабельність, порівняно з відкладеною терапією вже хронічного гепатиту. Проте рекомендовано проводити таку терапію через 6 міс. після інфікування усе ж в очікуванні «спонтанного кліренсу» і «самовилікування»! Але тут же обмовляється умова того, що ідеальний час для ініціації протівірусної терапії, на жаль, ще не визначений і також немає переконливих і обґрунтованих даних про терміни проведення такої терапії. Тут же повідомляється про низьку ефективність комбінації софосбувіру і рибавірину при тривалості лікування 6-12 тиж. Також повідомляється про ефективне використання софосбувіру і ледіпасвіру упродовж 4-6 тиж з ефективністю в межах 77-100 % і використанні комбінація паритапревіру, ритонавіру, омбітасвіру і дасабувіру, застосованих протягом 8 тиж, з ефективністю на рівні 97 %. Також на сьогодні рекомендується проводити лікування не менше 8 тиж, доки не з'являться додаткові дані, що встановлюють необхідний режим лікування і його тривалість. Нині переконливих і об'єктивних даних про ефективність протівірусних препаратів при гострому гепатиті С ще немає. Але абсолютно логічно використовувати в терапії гострого гепатиту С ті ефективні комбінації протівірусних засобів, які з успіхом застосовуються сьогодні в терапії хронічного гепатиту С і базуються на комбінації софосбувіру та інгібітора NS5A, наприклад:



софосбувір+ледіпасвір; софосбувір+велпатасвір і глекапревір+пібрентасвір (без софосбувіру) [12].

Наведені дані й аналіз стану проблеми екстреної профілактики HCV-інфекції при парентеральному контакті потерпілого з джерелом збудника в результаті «нещасного випадку» або «аварії» на виробництві (в медичній установі) свідчать про те, що ця проблема не вирішується вже протягом майже 20 років, а екстрена профілактика HCV-інфекції взагалі заперечується або фактично забороняється, що відображено в офіційних нормативних документах сучасної адміністративної медицини більшості країн навіть з розвинутою економікою. Досі навіть не простежується тенденції до вирішення цієї проблеми, незважаючи на усю її актуальність, високий ризик серйозних наслідків і те, що ця проблема передусім безпосередньо стосується медичних працівників, які складають більшість потерпілих і виявляються заручниками ситуації, залишаючись наодинці з проблемою інфікування і розвитку гострої HCV-інфекції. Замість реальної допомоги потерпілим офіційною медициною пропонується просто «пильно очікувати» розвитку гострої HCV-інфекції з ризиком хронізації на рівні 50-90%! Фактично це усвідомлена й узаконена бездіяльність.

Але також протягом більше 20 років не вирішеною залишається і проблема лікування гострої HCV-інфекції, навіть незважаючи на появу в останні декілька років високоєфективних противірусних препаратів прямої дії та їх комбінацій. Стан проблеми досі перебуває на стадії «серйозної стурбованості» без яких-небудь практичних рішень. Є тільки рекомендації, що зводяться в основному до офіційно узаконеного очікування «самовільного одужання» або ж очікування розвитку хронічної HCV-інфекції. Наявність уривчастих і розпливчатих рекомендацій з етіотропної терапії гострого гепатиту С також не вирішує проблему і наполегливо рекомендує потерпілому, а тепер вже пацієнтові, самостійно чи разом з його лікарем вирішити питання про індивідуальну противірусну терапію. І тут офіційна медицина, медичні

установи, де сталися «нещасні випадки», і страхові компанії знову залишаються збоку і вже постраждалий медпрацівник як пацієнт повинен вирішувати проблему також самостійно! Тому в той же час дивно виглядає і пасивність самих медпрацівників, і їх «мовчазна згода» замість активної позиції в ініціації вирішення проблеми, що безпосередньо стосується їх здоров'я і, правда у віддаленій перспективі, – навіть життя.

Така ситуація повністю абсурдна і, навіть, злочинна, а, отже, вимагає невідкладного вирішення проблеми! За наявності широкого й ефективного арсеналу поки що досить ефективних противірусних препаратів таку бездіяльність з боку офіційної медицини і з боку самих медпрацівників можна вважати злочинною.

Тому найближчим часом у цій ситуації потрібне проведення офіційних з необхідною доказовою базою клінічних випробувань ефективності та екстреної профілактики інфікування HCV і лікування гострої HCV-інфекції, розробка на їх основі реальних критеріїв, способів, методів, засобів і режимів їх проведення (аналогічних таким при ВІЛ- і HBV-інфекції) з обов'язковим внесенням отриманих результатів до нормативних офіційних документів, що регламентують їх застосування. Необхідно в невідкладному порядку зобов'язати уряд та адміністративні органи управління медициною провести вказані заходи, а також за результатами проведених клінічних випробувань внести відповідні зміни до нормативних документів і законодавчої бази, що дозволить захистити порушені права працівників медичної сфери. Але ініціювати вирішення проблеми і змусити її вирішувати можуть і повинні саме самі медпрацівники, усвідомлено захищаючи свої права й інтереси, використовуючи арсенал доступних засобів впливу на органи влади та управління, через існуючі громадські інститути (профспілкові та громадські організації) і/або судову систему. Саме це і дозволить розв'язати поки що не вирішену проблему екстреної профілактики інфікування HCV і лікування гострої HCV-інфекції.

### Література

1. Hughes H. Y. Post-exposure prophylaxis after hepatitis C occupational exposure in the interferon – free era / H. Y. Hughes, D. K. Henderson // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 29, N 4. – P. 373–380.
2. The National surveillance system for healthcare workers (NaSH) NaSH. Summary Report for Blood and Body Fluid Exposure Data Collection from Participating Healthcare Facilities (June 1995 through December 2007) CDC. Retrieved from: <https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/NaSH/NaSH-Report-6-2011.pdf>. – 2019.

3. Transmission of hepatitis C virus among people who inject drugs: Viral stability and association with drug preparation equipment / J. Doerrbecker, P. Behrendt, P. Mateu-Gelabert [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases.* – 2013. – Vol. 207. – P. 281–287.
4. Estimate of the annual number of percutaneous injuries among hospital – based healthcare workers in the United States, 1997-1998 // A. L. Panlilio, J. G. Orellien, P. U. Srivastava [et al.] // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 25, N 7. – P. 556–562.

5. Кодекс законів про працю України» від 10.12.1971 № 322 – VIII, остання редакція від 11.10. 2018, ст. 171.
6. Закон України «Про загальнообов'язкове державне соціальне страхування» від 23.09.1999 № 1105 - XIV, остання редакція 11.10.2018.
7. Наказ МОЗ України № 551 від 12.10.2010 «Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків».
8. Наказ МОЗ України № 955 від 05.11.2013 «Порядок проведення екстреної постконтактної профілактики ВІЛ-інфекції у працівників при виконанні професійних обов'язків».
9. Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement (September 2018). Practice Guidelines // Gastroenterological Society of Australia. – 2018. – 63 p.
10. Губкин С.В. Преимущества метода ПЛР в сравнении с обнаружением антител к вирусу гепатита С при лабораторной диагностике вирусного гепатита С / С.В. Губкин, А.Л. Сычев, В.М. Мицура // Медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 153-154.
11. Кожанова Т.В. Современная диагностика гепатита С и интерпретация результатов выявления маркеров инфицирования / Т.В. Кожанова // Медицинский совет. – 2013. – № 10. – С. 27-31.
12. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. Clinical Practice Guidelines. European Association for the Study of the Liver // Journal of Hepatology. – 2018. – Vol. 69. – P. 461–511.
13. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C // The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2018. Last Updated: May 24, 2018. – 263 p.
14. Лист Міністерства юстиції України № 36-22 – 1358 від 06.07.2006.
15. Закон України «Про судову експертизу» від 25.02.1994 в редакції від 11.10.2017.
16. Закон України «Про судову експертизу» від 25.02.1994 в редакції від 01.01.2019.
17. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. Clinical Practice Guidelines. European Association for the Study of the Liver // Journal of Hepatology. – 2015. – Vol. 63. – P. 199-236.
18. Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected With Hepatitis C Virus AASLD/IDSA HCV. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel // Hepatology. – 2015. – Vol. 62, N 3. – P. 932–954.
19. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. // The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2016. Last Updated: February 24, 2016. – 225 p.
20. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С: Метод. реком. / [Н.Д. Ющук, Е.А. Климова, О.О. Знойко и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – № 6. – С. 4-60.
21. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Вірусний гепатит С у дорослих. Наказ МОЗ України № 729 від 18.07.2016
22. Наказ МОЗ України № 551 від 10.08.2014 «Про удосконалення проведення профілактичних щеплень в Україні»
23. Енджерікс™-В /Engerix™-В Вакцина для профілактики вірусного гепатиту В, рекомбінантна. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Belgium // [http://www.drلز.com.ua/ibp/lz\\_www.nsf/id/CB84A75C7A795214C22582FD003D0B4C/\\$file/UA157400101\\_F9F4.mht,13/01/2019](http://www.drلز.com.ua/ibp/lz_www.nsf/id/CB84A75C7A795214C22582FD003D0B4C/$file/UA157400101_F9F4.mht,13/01/2019)
24. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Stop Sticks Campaign. CDC, 2013 // <https://www.cdc.gov/niosh/stopsticks/default.html>. – 2019
25. Pawlotsky J. M. Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens / J. M. Pawlotsky // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 151, No. 1. – P. 70–86.
26. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) U.S., Department of health and human services. Recommendations and Reports // Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). – 2001. – Vol. 50, N RR–11. – 67 p.
27. Чуйкова К.И. Экстренная и плановая профилактика гепатита В: Метод. реком. для врачей / К.И. Чуйкова, Т.А. Ковалёва, В.Л. Якимов. – Томск, 2013. – 48 с.
28. Weusten J. J. Mathematic modeling of the risk of HBV, HCV, and HIV transmission by window-phase donations not detected by NAT / J. J. Weusten, H. A. Van Drimmelen, P. N. Lelie // Transfusion. – 2002. – Vol. 42. – P. 537–548.
29. Minimum infectious dose of hepatitis b virus in chimpanzees and difference in the dynamics of viremia between genotype A and genotype C / Y. Komiya, K. Katayama, H. Yugi [et al.] // Ttransfusion. – 2008. – Vol. 48, N 2. – P. 286–294.
30. Reid S. Minimum infective dose of HIV for parenteral dosimetry / S. Reid, O. A. Juma // International Journal of STD & AIDS. – 2009. – Vol. 20, N 12. – P. 828–833.
31. Маркин В.А. Оценка минимальных инфицирующих доз ВИЧ при распространении инфекции / В.А. Маркин // Вопросы вирусологии. – 2012. – № 1. – С. 4-8.
32. Henderson D. K. Managing occupational risks for hepatitis C transmission in the health care setting / D. K. Henderson // Clin. Microbiol. Rev. – 2003. – Vol.16, N. 3. – P. 546–568.
33. Therapy of acute hepatitis C / A. Alberti, S. Boccato, A. Vario, L. Benvegñù // Hepatology. – 2002. – Vol. 36, N 5. – P. 195–200.
34. Hoofnagle J. H. Therapy for acute hepatitis C / J. H. Hoofnagle // N. Engl. J. Med. – 2001. – N 345. – P. 1495–1497
35. Schiff E.R. Hepatitis C among health care providers: risk factors and possible prophylaxis / E.R. Schiff // Hepatology. – 1992. – N 16. – 1300–1301.
36. Neutralizing antibody response during acute and chronic hepatitis C virus infection / C. Logvinoff, M. E. Major, D. Oldach [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – Vol. 10, N 27. – P. 10149–10154.
37. Rehmann B. Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence / B. Rehmann // J. Clin. Invest. – 2009. – Vol. 119, N 7. – P. 1745–1754.
38. Bartenschlager R. Replication of hepatitis C virus / R. Bartenschlager, V. Lohmann // Journal of General Virology. – 2000. – N 81. – P. 1631–1648.
39. Peripheral blood neutrophils from hepatitis C virus-infected patients are replication sites of the virus / M. Crovatto, G. Pozzato, F. Zorat [et al.] // Haematologica. – 2000. – Vol. 85, N 4. – P. 356–361.
40. Hepatitis C virus replicates in the same immune cell subsets in chronic hepatitis C and occult infection / T. N. Pham, D. King, S. A. Macparland [et al.] // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 134, N 3. – P. 812–822.
41. Евплова И.А. Современное состояние проблемы гепатита С: успехи в изучении и нерешенные вопросы / И.А. Евплова // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского, 2012. – № 2(3). – С. 45-49.
42. Выявление маркеров репликации вируса гепатита С в мононуклеарных клетках периферической крови больных хроническим гепатитом С / [Т.В. Вишневская, О.В. Масалова, С.В. Альховский и др.] // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 4-5. – С. 397-404.
43. Кримінальний кодекс України, від 05.04.2001, остання редакція 11.01.2019.

## References

- Hughes, H.Y., & Henderson, D.K. (2016). Post-exposure prophylaxis after hepatitis C occupational exposure in the interferon – free era. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 29 (4), 373-380.
- CDC (2019). The National surveillance system for healthcare workers (NaSH) NaSH. *Summary Report for Blood and Body Fluid Exposure Data Collection from Participating Healthcare Facilities (June 1995 through December 2007)*. Retrieved from: <https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/NaSH/NaSH-Report-6-2011.pdf>.
- Doerrbecker, J., Behrendt, P., Mateu-Gelabert, P., Ciesek, S., Riebesehl, N., Wilhelm, C., ... Steinmann, E. (2013). Transmission of hepatitis C virus among people who inject drugs: viral stability and association with drug preparation equipment. *The Journal of Infectious Diseases*, 207, 281-287.
- Panlilio, A.L., Orelie, J.G., Srivastava, P.U., Jagger, J., Cohn, R.D., & Cardo, D.M. (2004). Estimate of the annual number of percutaneous injuries among hospital – based healthcare workers in the United States, 1997-1998. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 25 (7), 556-562.
- (10.12.1971 last edited on 11.10. 2018) «*Kodeks zakoniv pro pratsiu Ukrainy*» № 322 – VIII, stattia 171 [«*The Code of Labor Laws of Ukraine*» No. 322 - VIII, Article 171]. [in Ukrainian].
- Zakon Ukrainy «Pro zahalnooboviazkove derzhavne sotsialne strakhuvannya» № 1105 - XIV* [Law of Ukraine «On Compulsory State Social Insurance» No. 1105 - XIV]. (23.09.1999 last edited on 11.10.2018) [in Ukrainian].
- Nakaz MOZ Ukrainy № 551 «Pro zatverdzhennia klinichnoho protokolu antyretrovirusnoi terapii VIL-infektsii u doroslykh ta pidlitkiv» [Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 551 «On Approving the Clinical Protocol for Antiretroviral Therapy for HIV in Adults and Adolescents»]. (12.10.2010) [in Ukrainian].
- Nakaz MOZ Ukrainy № 955 «Poriadok provedennia ekstrenoi postkontaktnoi profilaktyky VIL-infektsii u pratsivnykiv pry vykonanni profesiynykh oboviazkiv» [Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 955 «The Procedure for Emergency Post-Contact Prophylaxis of HIV in Employees in the Performance of Professional Responsibilities»]. (05.11.2013) [in Ukrainian].
- Gastroenterological Society of Australia. (2018). Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement. Practice Guidelines.
- Gubkin, S.V., Sychev, A.L., & Mitsura, V.M. (2009). Preimushchestva metoda PLR v sravnenii s obnaruzheniyem antitel k virusu gepatita C pri laboratornoy diagnostike virusnogo gepatita C [The advantages of the PCR method in comparison with the detection of antibodies to the hepatitis C virus in the laboratory diagnosis of viral hepatitis C]. *Meditsinskiy zhurnal – Medical Journal*, 2, 153-154 [in Russian].
- Kozhanova, T.V. (2013). Sovremennaya diagnostika gepatita S i interpretatsiya rezultatov vyyavleniya markerov infitsirovaniya [Modern diagnostics of hepatitis C and interpretation of the results of detection of infection markers]. *Meditsinskiy sovet – Medical Advice*, 10, 27-31 [in Russian].
- European Association for the Study of the Liver. (2018). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C Clinical Practice Guidelines. *Journal of Hepatology*, 69, 461-511.
- The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). (2018). HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C.
- Ministerstvo yustytisii Ukrainy (06.07.2006). *Lyst № 36-22 – 1358* [Letter No. 36-22 - 1358] [in Ukrainian].
- Zakon Ukrainy «Pro sudovu ekspertyzu»* [Law of Ukraine «On Forensic Examination»]. (25.02.1994 v redaktsii vid 11.10.2017) [in Ukrainian].
- Zakon Ukrainy «Pro sudovu ekspertyzu»* [Law of Ukraine «On Forensic Examination»]. (25.02.1994 v redaktsii vid 01.01.2019) [in Ukrainian].
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. (2015). Clinical Practice Guidelines. European Association for the Study of the Liver. *Journal of Hepatology*, 63, 199-236.
- AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. (2015). Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected With Hepatitis C Virus AASLD/IDSA HCV. *Hepatology*, 62 (3), 932-954.
- HCV Guidance. (2016). Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. *The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA)*, 225.
- Yushchuk, N.D., Klimova, Ye.A., Znoyko, O.O., Karetkina, G.N., Maksimov, S.L., Martynov, Yu.V., ... Bogomolov, P.O. (2010). Protokol diagnostiki i lecheniya bolnykh virusnymi gepatitami B i C. Metod. rekom. [Protocol for diagnosis and treatment of patients with viral hepatitis B and C. Methodical recommendations]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii – Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 6, 4-60 [in Russian].
- Nakaz MOZ Ukrainy № 729 (18.07.2016). *Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtoryynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoyi dopomohy. Virusnyi hepatyt C u doroslykh [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical aid. Viral Hepatitis C in Adults]*. [in Ukrainian].
- Nakaz MOZ Ukrainy № 551 (10.08.2014). «Pro udoskonalennia provedennia profilaktychnykh shcheplen v Ukraini» [Order of the Ministry of Health of Ukraine «On the improvement of prophylactic vaccinations in Ukraine»]. [in Ukrainian].
- GlaxoSmithKline Biologicals. S.A., Belgium (2019). *Engerix™-B Vaktyna dlia profilaktyky virusnoho hepatytu V, rekombinantna. Instruksii dlia medychnoho zastosuvannya likarskoho zasobu [Vaccine for the prevention of viral hepatitis B, recombinant. Instructions for medical use of medicinal product]*. Retrieved from: [http://www.drlz.com.ua/ibp/lz\\_www.nsf/id/CB84A75C7A795214C22582FD003D0B4C/\\$file/UA157400101\\_F9F4.mht, 13/01/2019](http://www.drlz.com.ua/ibp/lz_www.nsf/id/CB84A75C7A795214C22582FD003D0B4C/$file/UA157400101_F9F4.mht, 13/01/2019) [in Ukrainian].
- The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). (2019). *Stop Sticks Campaign. CDC, 2013*. Retrieved from: <https://www.cdc.gov/niosh/stopsticks/default.html>
- Pawlotsky, J.M. (2016). Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. *Gastroenterology*, 151 (1), 70-86.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) U.S., Department of health and human services. (2001). Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. Recommendations and Reports. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, 50, RR-11, 67.
- Chuykova, K.I., Kovalova, T.A., & Yakimov, V.L. (2013). *Ekstrennaya i planovaya profilaktika gepatita V. Metod. rekom. dlya vrachey [Emergency and planned prevention of hepatitis B. Guidelines for physicians]*. Tomsk [in Russian].
- Weusten, J.J., Van Drimmelen, H.A., & Lelie, P.N. (2002). Mathematic modeling of the risk of HBV, HCV, and HIV transmission by window-phase donations not detected by NAT. *Transfusion*, 42, 537-548.
- Komiya, Y., Katayama, K., Yugi, H., Mizui, M., Matsukura, H., Tomoguri, T., ... Yoshizawa, H. (2008). Minimum infectious dose of hepatitis b virus in chimpanzees and difference in the dynamics of



viremia between genotype A and genotype C. *Transfusion*, 48, 2, 286-294.

30. Reid, S., Juma, O.A. (2009). Minimum infective dose of HIV for parenteral dosimetry. *International Journal of STD & AIDS*, 20, 12, 828-833.

31. Markin, V.A. (2012). Otsenka minimalnykh infitsiruyushchikh doz VICH pri rasprostraneniі infe-ktivnoy [Estimation of the minimum infectious doses of HIV with the spread of infection]. *Voprosy virusologii – Virology Issues*, 1, 4-8 [in Russian].

32. Henderson, D.K. (2003). Managing occupational risks for hepatitis C transmission in the health care setting. *Clin. Microbiol. Rev.*, 16, 3, 546-568.

33. Alberti, A., Boccardo, S., Vario, A., & Benvegnù, L. (2002). Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology*, 36, 5, 195-200.

34. Hoofnagle, J.H. (2001). Therapy for acute hepatitis C. *N. Engl. J. Med.*, 345, 1495-1497.

35. Schiff, E.R. (1992). Hepatitis C among health care providers: risk factors and possible prophylaxis. *Hepatology*, 16, 1300-1301.

36. Logvinoff, C., Major, M.E., Oldach, D., Heyward, S., Talal, A., Balfe, P., ... McKeating, J.A. (2004). Neutralizing antibody response during acute and chronic hepatitis C virus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101 (27), 10149-10154.

37. Rehmann, B. (2009). Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. *J. Clin. Invest.*, 119 (7), 1745-1754.

38. Bartenschlager, R., & Lohmann, V. (2000). Replication of hepatitis C virus. *Journal of General Virology*, 81, 1631-1648.

39. Crovatto, M., Pozzato, G., Zorat, F., Pussini, E., Nascimben, F., Baracetti, S., ... Santini, G. (2000). Peripheral blood neutrophils from hepatitis C virus-infected patients are replication sites of the virus. *Haematologica*, 85, 4, 356-361.

40. Pham, T.N., King, D., Macparland, S.A., McGrath, J.S., Reddy, S.B., Bursey, F.R., & Michalak, T.I. (2008). Hepatitis C virus replicates in the same immune cell subsets in chronic hepatitis C and occult infection. *Gastroenterology*, 134, 3, 812-822.

41. Yevplova, I.A. (2012). Sovremennoye sostoyaniye problemy gepatita S: uspekhi v izuchenii i nereshennyye voprosy [Current status of the problem of hepatitis C: success in studying and unresolved issues]. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo – Bulletin of Nizhny Novgorod University by N.I. Lobachevskyy*, 3 (2), 45-49 [in Russian].

42. Vishnevskaya, T.V., Masalova, O.V., Alkhovskiy, S.V., Pichugin, A.V., Shkurko, T.V., Kelli, Ye.I., ... Kushch, A.A. (2008). Vyyavleniye markerov replikatsii virusa gepatita C v mononuklearnykh kletkakh perifericheskoy krovi bolnykh khronicheskim gepatitom C [Identification of markers of hepatitis C virus replication in mononuclear cells of peripheral blood of patients with chronic hepatitis C]. *Meditsinskaya immunologiya – Medical Immunology*, 10, 4-5, 397-404 [in Russian].

43. *Kryminalnyy kodeks Ukrainy [The Criminal Code of Ukraine]* (05.04.2001, last edited 11.01.2019) [in Ukrainian].

## EMERGENCY PREVENTION OF HCV INFECTION – REALITY AND PERSPECTIVES

A.M. Bondarenko

Kyiv National University

**SUMMARY.** *The aim of the study* was to analyze the state of the problem of emergency HCV infection prevention in case of parenteral contact with the source of the pathogen as a result of an accident in the workplace (in a medical institution).

*It was noticed that this problem had been remaining very relevant for almost 20 years, and the emergency HCV infection prevention is generally denied or technically prohibited, which is reflected in the official regulatory documents of modern administrative medicine in most countries, including economically developed states. There is still no trend towards solving this problem, despite its high relevance, the high risk of unpleasant consequences, and the fact that this issue primarily concerns health workers, which make up the majority of the victims, trapped on their own to deal with the risk of acute HCV infection development. Instead of the real aid, it is offered by the state medicine to simply «carefully*

*wait» for the development of acute HCV infection with a 50–90 % risk of its transition to a chronic form! In fact, this is a deliberate and legitimized inactivity.*

*At the same time, over the past 20 years, the problem of treating acute HCV infection remains unresolved, even despite the fact of the emergence of the highly effective direct-action antiviral drugs and their combinations. The state of the problem is still at a stage of «serious concern» with no practical decisions. There are only recommendations that basically do not go beyond the officially legitimized expectation of «spontaneous recovery» or of the chronic HCV infection development. The presence of fragmentary and vague recommendations for acute hepatitis C etiotropic treatment also does not solve the problem. Moreover, it is strongly recommended that the victim (the patient) has to decide on receiving the individual antiviral therapy on their own or with the help of a physician. And, here the state medicine, medical institutions, where the accident has occurred, and insurance companies are left sideways, thus the potentially infected medical worker has to solve the problem on their own again! Therefore, the passivity of the medical workers and their «tacit consent» seems unreasonable, taking into account*



that the infection directly affects their health and, in the long run, even their lives.

Such a situation is completely absurd and even criminal, and therefore requires an urgent resolution of the problem! In the presence of a broad set of effective antiviral drugs, such inactivity on the part of the state medicine and on the part of the health workers themselves should be considered unwise and even criminal.

**Key words:** acute hepatitis C; chronic hepatitis C; accident in the workplace; emergency prevention.

#### Відомості про автора:

Бондаренко Анатолій Миколайович – д.мед.н., завідувач кафедри екології Криворізького національного університету; керівник Центру діагностики та лікування інфекційних хвороб, м. Кривий Ріг; e-mail: kryobon@ukr.net

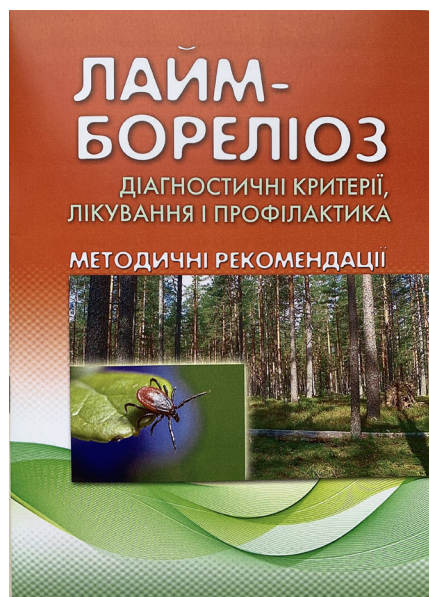
#### Information about author:

Bondarenko A.M. – Doctor of Medicine, Head of the Department of Ecology, Kryvyi Rih National University; Head of the Center for the Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, Kryvyi Rih; e-mail: kryobon@ukr.net

Конфлікт інтересів: немає.

Author has no conflict of interest to declare.

Отримано 8.01.2019 р.



#### НОВІ МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ!

**Лайм-бореліоз.** Діагностичні критерії, лікування і профілактика : метод. рекомендації / [уклад.: М.А. Андрейчин, В.С. Копча, М.І. Шкільна та ін.]. – Тернопіль: ТДМУ, 2019. – 52 с.

Методичні рекомендації присвячені етіології, епідеміології, діагностиці, лікуванню та профілактиці Лайм-бореліозу, з урахуванням сучасних даних літератури, власних досліджень і практичного досвіду авторів цього видання. Особливе значення надається клінічним проявам інфекції, епідеміологічним даним, новим підходам до специфічної діагностики. Запропоновано сучасні схеми лікування, первинної та вторинної профілактики. Призначені для інфекціоністів, дерматологів, сімейних лікарів, неврологів, ревматологів, кардіологів, педіатрів, інших практикуючих лікарів.

З питань замовлення методичних рекомендацій звертайтеся у відділ реклами і збуту ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського за телефоном (0352) 52-80-09.