

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра детских инфекционных болезней

Эффективность терапии хронического вирусного гепатита С у детей препаратами прямого противовирусного действия

доцент, к.м.н. Медведева В.В., профессор, д.м.н. Кучеренко Н. П.,
доцент, к.м.н. Гончарова Л. А., доцент, к.м.н. Коваленко Т. И.

Донецк 2025

Актуальность

- ✓ Во всем мире 58 млн инфицированных HCV, из них 3,5 млн детей.
- ✓ Хроническая HCV-инфекция у детей более вялотекущая, чем у взрослых.
- ✓ Кроме прямого цитопатического действия, ведущим механизмом повреждения клеток печени является аутоиммунный, с которым связана высокая частота внепеченочных проявлений при HCV-инфекции (васкулит, гломерулонефрит, периферическая нейропатия, узелковый периартериит, артриты, аутоиммунная гемолитическая анемия, субклинический гипотиреоз и аутоиммунный тиреоидит).

Актуальность

- ✓ Способ родоразрешения и грудное вскармливание не оказывают влияния на риск перинатального инфицирования и не являются мерой профилактики гепатита С.
- ✓ Риск развития цирроза печени у детей с хронической HCV-инфекцией составляет от 1 до 4%, в то время как мостовидный фиброз и тяжелое воспаление печени описаны примерно у 15%.
- ✓ Значительная часть хронических гепатитов у взрослых имеют истоки в детском возрасте (42%) и являются одним из основных факторов поддержания высокой частоты хронической инфекции.

Актуальность проблемы

- ✓ Всемирная организация здравоохранения рекомендует проводить пангенотипную противовирусную терапию (ПВТ) препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) всем детям старше 3-х лет с диагнозом ХВГС вне зависимости от стадии заболевания и отказаться от терапии препаратами интерферонового ряда в связи с плохой переносимостью и недостаточной эффективностью по сравнению с ПППД.
- ✓ Внедрение препаратов с прямым противовирусным действием в педиатрическую практику кардинально поменяло тактику терапии хронического вирусного гепатита С в детском возрасте.
- ✓ В России лечение ХВГС у детей ПППД стало доступным с 2019 года, а детские формы препаратов ПППД старше 3-х лет – в 2022 году.
- ✓ Обеспечение пангенотипной ПВТ у детей с ХГС в РФ происходит через фонд «Круг добра».

Клинические формы перинатального гепатита С

- ✓ *Транзиторная виремия.* Выявление РНК-НСV без заболевания.
- ✓ *Первично-хронический гепатит* с периодами обострений и ремиссий.

Транзиторная виремия

- ✓ Характеризуется спонтанной эрадикацией вируса в течение года.
- ✓ В связи с вероятностью спонтанной эрадикации вируса на первом году жизни, определение HCV-РНК и анти-HCV в крови грудных детей, рожденных от HCV-инфицированных матерей, проводить не рекомендуется.

Рекомендации Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN), Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) и Американской ассоциации по изучению болезней печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)

Первично-хронический гепатит

Неэффективность иммунной защиты новорожденных и формирование иммунной толерантности при вирусном гепатите С приводит к первично-хроническому течению заболевания (90%). Инфекция протекает с рецидивами и устойчивым прогрессированием (умеренные явления интоксикации, отставание в физическом развитии, отсутствие желтухи, нормальные показатели билирубина, гепатомегалия, спленомегалия, незначительное повышение трансаминаз, повышение уровня холестерина, липопротеидов, умеренная вирусемия).

Скрининг и мониторинг HCV-инфекции у детей после перинатального контакта

Рекомендации Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN)

- 1-е исследование детей из перинатального контакта рекомендовано в возрасте старше 2-х месяцев - РНК-HCV.
- 2-е исследование в 6 мес - АСТ, АЛТ, при измененных показателях провести дообследование - анти-HCV и РНК-HCV.
- 3-е исследование – в 12 мес - АСТ, АЛТ и анти-HCV
- 4-е исследование - в 1,5 года (18 мес.) - АЛТ, АСТ, анти-HCV и РНК HCV.

Эволюция терапии ХВС

1. Целью терапии у детей является лечение HCV-инфекции для предотвращения потенциального прогрессирования заболевания печени, связанного с HCV, и его осложнений.

2. Для подростков (возраст >12 лет, масса тела >35 кг), инфицированных HCV, независимо от стадии заболевания печени и сопутствующих заболеваний, наилучшими вариантами терапии являются безинтерфероновые схемы лечения – пангенотипные режимы лечения (ГЛЕ/ПИБ или СОФ/ВЕЛ).

3. Детям, инфицированным HCV, комбинированная терапия PegIFN и рибавирином больше не рекомендуется.

4. Препарат для лечения гепатита С у детей младше 12 лет (детская форма ГЛЕ/ПИБ) появился на лекарственном рынке Российской Федерации только в конце 2022 г.

5. Пациентов следует направить в центр с опытом лечения детей с хронической HCV-инфекцией, где можно было бы рассмотреть возможное использование препаратов прямого противовирусного действия.

EASL 2020 года: рекомендации по лечению ХГС у детей

- Терапия HCV-инфекции показана всем детям старше 3-х лет.
- Дети 3-11 лет лечатся специальной лекарственной формой - **Глекапревир + Пибрентасвир**, в гранулах 50/20 мг (**Мавирет**) в течение 8 недель.
- Подростки 12-17 лет лечатся аналогично взрослым ПППД - ингибитор полимеразы ВГС — **софосбувир** и ингибитор NS5A **ледипасвир (велпатасвир)**, в таблетках 400/90мг/сут в течение 12 недель или **Глекапревир + Пибрентасвир** в таблетках 100/40 мг по 3 таб/сут в течение 8 недель.

Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN), Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL), Американская ассоциация по изучению болезней печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD), Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)

Цель исследования: оценить эффективность терапии ХВГС у детей препаратами прямого противовирусного действия.

Материалы и методы: в выборку вошли 13 пациентов в возрасте 3-18 лет, проходивших лечение в ЛПУ Донецкой области в 2020-2024 гг. с диагнозом В18.2 Хронический вирусный гепатит С.

Диагноз подтвержден выявлением антител IgG класса к структурным (core) и неструктурным (NS3, NS4, NS5) белкам вируса гепатита С в сыворотке и плазме крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) и РНК вируса гепатита С методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Терапия проводилась одним из пангенотипных
ПППД:

→ 7 подростков с 12 до 17 лет с весом более
35 кг получили Софосбувир+Велпатасвир
400/100 мг/таб и 1 ребенок –
Софосбувир+Ледипасвир 400/90мг/таб.,
длительность курса - 12 недель.

→ 5 детей с 3 до 11 лет получили
Глекапревир/пибрентасвир (Мавирет)
50/20 мг/саше, длительность курса – 8 недель.

Оценка наличия и выраженности синдромов цитолиза, холестаза, нарушения билирубинового обмена проводилась с помощью анализа лабораторных данных: АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, уровня общего и прямого билирубина.

Изменения структуры печени определялись ультразвуковым исследованием органов брюшной полости и эластографией печени на аппарате Fibroscan. Эффективность терапии оценивалась по динамике биохимических показателей крови и ПЦР РНК ВГС на 4, последней неделе лечения и через 12 недель после лечения.

Лечение проводилось в рамках дневного стационара с контрольными обследованиями 1 раз в 14-28 дней.

Результаты и обсуждения:

Все дети были инфицированы перинатально и имели длительный период инфицирования до начала терапии. Некоторые больные (30,8%) имели неудачный опыт предшествующей терапии. Сопутствующие заболевания имелись у 76,9% детей. Высокая вирусная нагрузка перед началом курса лечения отмечалась у 84,6% подростков; повышение уровня АЛТ от 2 до 5 норм зарегистрировано у 30,8%; повышение АСТ — у 38,5% детей, максимально - до 5 норм; гипербилирубинемия — у 15,2% обследуемых; явления холестаза с повышением ЩФ и ГГТП — у 7,7% и 15,2% соответственно. Гепатомегалия, диффузные изменения печени на УЗИ определялись у всех пациентов. По данным фибротеста и эластографии печени: у 30,8% пациентов показатели эластичности печени соответствовали 1 стадии фиброза (F1 по Metavir); у 15,2% - F2 по Metavir); у 7,7% - F3, цирроз печени не было ни у одного из пролеченных пациентов. На протяжении терапии проводился контроль ПЦР РНК ВГС и биохимических показателей крови. У всех детей уже на 4 неделе получен отрицательный результат ПЦР, и к окончанию терапии все пациенты имели отрицательный ПЦР. Элиминация вируса достигнута к 12 неделе лечения у 100% детей (СВО12). Показатели АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП вернулись к нормальным значениям у 100% подростков на второй неделе, уровень общего и прямого билирубина определялся в норме у всех пациентов. Спустя 24 нед после лечения у всех результат исследования РНК был отрицательным и показатели АЛТ в пределах нормы.

Эффективность терапии ХВГС у детей препаратами прямого противовирусного действия

Нормализация АЛТ/АСТ

Элиминация HCV



Старт терапии



■ Норма
■ до 3-5 N



Окончание терапии



4-я неделя терапии



■ ПЦР (-)
■ ПЦР (+)



Мониторинг противовирусной терапии хронического гепатита

1. Уровень АЛТ и АСТ, результаты неинвазивных тестов (фибротест, индекс APRI и FibroScan).
2. Уровень РНК ХГС, ДНК ВГВ, HBsAg и HBeAg во время и после лечения - ПЦР на 4-й неделе, 12-й и 24-й неделе.
3. Регулярно проверять функцию почек (креатинин, мочевины, каждые 10 дней).
4. После ПВТ – мониторинг в течение 2-х лет - РНК-НСV качественно или количественно – через 6 мес, 12 мес, 18 мес, 24 мес.
5. Рекомендуется ежегодный мониторинг всем пациентам с ХВГС не получающим ПВТ.

Выводы

- Независимо от наличия сопутствующих заболеваний, опыта предшествующей терапии, активности гепатита перед началом терапии подтверждена безопасность и высокая эффективность препаратов прямого противовирусного действия в терапии хронического вирусного гепатита у детей.
- Простота и удобство применения, короткий курс лечения препаратами прямого противовирусного действия у детей позволяют полностью отказаться от использования интерферон-содержащих схем терапии с плохой переносимостью, инвазивностью введения и недостаточной эффективностью.

Заключение

- Доступность ПППД для детей в рамках региональных программ РФ (фонд «Круг добра») приближает выполнение задачи элиминации вирусного гепатита С.
- Достижение глобальной цели по элиминации гепатита С невозможно без внедрения скрининга. Точное количество детей с гепатитом С в Донецком регионе оценить затруднительно, в связи с отсутствием единого реестра до 2023 года.
- На сегодняшний день согласно Реестра детей с ХВГ Донецкого региона в 2025 году в терапии нуждаются 7 детей с ХВГС, при этом 33,7% из них – дети младше 12 лет.
- На примере Донецкой Народной Республики очевидно, что задача микроэлиминации гепатита С в детской популяции, а далее и во взрослой – вполне осуществима.
- Данный успех вселяет надежду, что через несколько десятилетий проблема гепатита С будет решена полностью, и случаи инфицирования у детей станут единичными.

Спасибо за внимание!

