

Донецкий национальный медицинский университет

имени М. Горького

Кафедра детских инфекционных болезней

**Хронические вирусные гепатиты у
детей: естественное течение,
новые возможности диагностики,
современные подходы к лечению**

Медведева Виктория Валерьевна

2021

Актуальность проблемы

- ✓ Вирусный гепатит во всем мире представляет собой одну из наиболее значимых медико-социальных проблем.
- ✓ Вирусный гепатит по распространенности занимает 2-е место в мире после гриппа и острых респираторных инфекций.
- ✓ По данным Всемирной организации здравоохранения, около 325 млн человек в мире живут с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В или вирусом гепатита С.
- ✓ Сложность лечения ХГВ связана с невозможностью полного подавления вирусной репликации, т. к. ДНК ВГВ внедряется в геном больного человека.
- ✓ Продолжаются поиски эффективных методов лечения хронического гепатита, способных позитивно влиять на регенерацию гепатоцитов и уменьшать степень фиброза печени.
- ✓ Перспективы применения новых терапевтических подходов позволяют надеяться на существенное улучшение результатов лечения.

Современный взгляд на проблему HBV-инфекции у детей

Социальную и медицинскую значимость вирусного гепатита В обуславливают высокая распространенность инфекции, невозможность элиминации вируса из ткани печени, наличие оккультной формы инфекции, которая плохо диагностируется и при длительном существовании в организме человека может привести к таким грозным поражениям печени, как цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома.

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Современный взгляд на HCV-инфекцию у детей

- ✓ Во всем мире 13,2 млн детей в возрасте от 1 до 15 лет инфицированы HCV.
- ✓ У детей, как правило, хроническая HCV-инфекция более вялотекущая, чем у взрослых; внепеченочные проявления преимущественно в виде субклинического гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита встречаются соответственно в 11 и 5,6% случаев.
- ✓ 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%.
- ✓ Кроме прямого цитопатического действия, к ведущим механизмам повреждения клеток печени относятся иммунный цитолиз, апоптоз, а также аутоиммунный механизм, с которым связана высокая частота внепеченочных проявлений при HCV-инфекции (васкулит, гломерулонефрит, периферическая нейропатия, узелковый периартериит, артриты, синдром Шегрена).

Актуальность проблемы

- ✓ Значительная часть хронических гепатитов у взрослых имеют истоки в детском возрасте (42%) и являются одним из основных факторов поддержания высокой частоты хронической инфекции.
- ✓ Неэффективность иммунной защиты новорожденных и формирование иммунной толерантности при вирусных гепатитах В и С приводит к первично-хроническому течению заболевания и развитию в последующем хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.
- ✓ Перинатальные гепатиты отличаются прогрессирующим течением. Частота формирования первично-хронического гепатита в исходе внутриутробного инфицирования достигает 90%.

Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) в 2017 г. была принята новая номенклатура HBV-инфекции

➤ Хроническая HBV-инфекция в отсутствие терапевтического вмешательства, в результате взаимодействия вируса и хозяина претерпевает 5 фаз: *иммунная реактивность* → *толерантность* → *иммунная реактивность* → *неактивное носительство* → *HBsAg-негативный хронический гепатит В* → *HBsAg-негативная фаза*.

➤ Для классификации фазы инфекции требуется последовательный мониторинг уровней HBeAg, ДНК HBV и уровня АЛТ.

➤ Фазы хронической HBV-инфекции не обязательно могут быть последовательными.

Фаза 1. HBeAg-положительная хроническая HBV-инфекция (иммунотолерантная)

Инфицирование перинатально, ассоциируется с определением HBV при сохранной специфической функции Т-клеток до зрелого возраста.

Маркеры данной фазы:

- наличие в сыворотке крови HBeAg;
- очень высокий уровень ДНК HBV;
- стабильно нормальный уровень АЛТ (40 МЕ/л);
- минимальные некровоспалительные изменения в ткани печени;
- отсутствие или медленное прогрессирование фиброза;
- высокий уровень интеграции ДНК HBV и клональной экспансии гепатоцитов (это свидетельствует о возможном начале гепатоканцерогенеза уже в этой фазе инфекции).

В этой фазе очень низка частота спонтанной элиминации HBeAg. Пациенты значительно инфекциозны из-за высокого уровня ДНК HBV.

Фаза 2. HBeAg-положительный хронический гепатит В (фаза иммунной реактивности)

Эта фаза может наступить через нескольких лет после первой фазы и чаще возникает у лиц, инфицированных в зрелом возрасте.

Маркеры данной фазы:

- наличие HBeAg в сыворотке крови;
- высокий уровень ДНК HBV;
- повышенный уровень АЛТ;
- умеренный или тяжелый воспалительный процесс в печени;
- ускоренное прогрессирование фиброза.

Большинство пациентов могут достичь сероконверсии HBeAg на HBeAb и подавления ДНК HBV с переходом в фазу HBeAg-негативной инфекции; у других пациентов контроль репликации HBV может отсутствовать, и процесс будет прогрессировать до HBeAg-отрицательной фазы хронического гепатита В в течение многих лет.

Фаза 3. HBeAg-негативная хроническая HBV-инфекция (фаза неактивного носительства)

Исчезновение HBeAg или его сероконверсия на HBeAb могут происходить спонтанно (1–3% случаев в год).

Маркеры данной фазы:

- наличие в сыворотке антител к HBeAg (HBeAb);
- необнаруживаемый или низкий (<2000 МЕ/мл $<20\ 000$ МЕ/мл) уровень ДНК HBV;
- низкий (<1000 МЕ/мл) уровень HBsAg;
- нормальный уровень АЛТ;
- минимальная печеночно-воспалительная активность и незначительный фиброз.

Фаза 4. HBeAg-негативный хронический гепатит В

Эта фаза связана с низкой частотой спонтанной ремиссии заболевания.

Маркеры данной фазы:

- отсутствие HBeAg;
- наличие HBeAb;
- умеренный или высокий уровень ДНК HBV;
- периодически или постоянно повышенные уровни АЛТ;
- некровоспаление и фиброз по данным гистологического исследования ткани печени.

У большинства пациентов имеются мутации HBV в предъядерной (*pre-core*) или в ядерной (*core*) промоторных областях ядра, что исключает и сводит к минимуму экспрессию HBeAg.

Фаза 5. HBsAg-негативная фаза (оккультная HBV-инфекция)

Элиминация HBsAg до начала цирроза связана с минимальным риском развития цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы и улучшением выживаемости.

Маркеры данной фазы:

- отрицательный HBsAg;
- положительные антитела к HBcAg (HBcAb) с или без обнаруживаемых антител к HBsAg (HBsAb);
- нормальные уровни АЛТ;
- не обнаруживаемая ДНК HBV;
- ДНК гепатита В (сссДНК) можно обнаружить в печени.

У этих пациентов к реактивации HBV может привести иммуносупрессия.

Клинические формы врожденных гепатитов В и С

- ✓ *Транзиторная вирусемия.* Выявление
- ✓ ДНК-НВV и РНК-НСV без заболевания.
- ✓ *Острая форма гепатита.* Молниеносный неонатальный гепатит, для гепатита В при наличии у матери преcore-мутанта.
- ✓ *Первично-хронический гепатит* с периодами обострений и ремиссий.

Транзиторная виремия

Характеризуется спонтанной эрадикацией вируса в течение года.

Острая форма гепатита врожденного гепатита В развивается в 5-10% случаев и протекает как желтушный вариант с гепатоспленомегалией, гиперферментемией, прямой гипербилирубинемией. Интенсивность желтухи быстро нарастает и продолжается от 2-3 недель до 2-3 месяцев. Возможно развитие фульминантной формы гепатита с формированием печеночной недостаточности и печеночной энцефалопатии на 3-4 месяце жизни.

Первично-хронический гепатит

Развивается в 90% случаев и характеризуется минимальными клиническими проявлениями (умеренные явления интоксикации, отставание в физическом развитии, отсутствие желтухи, нормальные показатели билирубина, гепатомегалия, спленомегалия), незначительным повышением трансаминаз, повышение уровня холестерина, липопротеидов, умеренной вирусемией и слабо выраженными гистологическими изменениями. В динамике быстрое появление признаков фиброза. Инфекция протекает с рецидивами и устойчивым прогрессированием.

Диагностика врожденного гепатита В

- ДНК-НВV и НВsAg в 6–12 мес (для снижения ложноположительных результатов), поскольку ДНК НВV и НВsAg могут временно определяться при рождении и в первые 6 месяцев жизни и не отражают хроническую инфекцию НВV;
- контроль прививочных титров (анти-НВs) у детей, рожденных от НВV-инфицированных матерей – на 8 месяце жизни.
- Биохимические показатели: АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, билирубин, альбумин, гамма-глобулины
- Маркеры фиброза: неинвазивные (эластография или биомаркеры) или биопсия печени.

Интерпретация вирусологических показателей HBV-инфекции

HBsAg - поверхностный антиген HBV. Основной скрининговый показатель HBV-инфекции. Генноинженерный HBsAg используется в вакцинах.

HBsAb IgG - показатель иммунитета к HBV или реконвалесценции после острого вирусного гепатита В, или успешная вакцинация от гепатита В.

HBcAb (анти-HBcor) IgG - подтверждение инфицированности вирусом гепатита В – текущей или перенесенной инфекции.

HBcAb (анти-HBcor) IgM - маркер острой инфекции, вызванной HBV.

HBeAg - антиген оболочки ядра HBV, отражает наличие вируса в крови, зависит от генотипа вируса. Маркером репликации в настоящее время не служит.

HBeAb IgG - показатель сероконверсии HBeAg, типичен для генотипа D HBV.

ДНК HBV - прямой маркер репликации вируса.

Диагностика врожденного гепатита С

- анти-НСV - с 18-месячного возраста.
- РНК-НСV и его генома - в возрасте 2-х мес при повышении трансаминаз или развитии симптомокомплекса гепатита.
- Повторно ПЦР РНК-НСV - при кратковременном грудном вскармливании (до 3 мес) – в 12 мес, при длительном грудном вскармливании (более 6 мес.) – в 14-18 мес.

В связи с существующей 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.

Дети от матерей-носителей HBV-инфекции и с острым гепатитом В в большинстве случаев рождаются негативными по HBsAg.

Антигенемия у них развивается в возрасте от 1 до 3 мес.

Современные подходы к лечению HBV-

инфекции у детей

За последние три десятилетия после появления новых противовирусных препаратов результаты лечения больных хронической HBV-инфекцией изменились. Помимо интерферона-альфа и пегилированного интерферона-альфа (PegIFN- α) разработаны нуклеозидные или нуклеотидные аналоги с низким (ламивудин, адефовир, телбивудин) и высоким (тенофовир, энтекавир) генетическими барьерами устойчивости. Это мощные ингибиторы репликации HBV, которые используются длительно и в качестве курсового лечения (в сочетании с интерфероном или без него) с целью получения устойчивого вирусологического ответа после окончания терапии. В качестве предпочтительной начальной терапии, AASLD и ВОЗ рекомендуют тенофовир или энтекавир. Препараты интерферона-альфа рассматриваются APASL, EASL и AASLD в качестве терапии второй линии.

Рекомендации Американской ассоциации по изучению болезней печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD, EASL и ВОЗ)

Ключевые положения Рекомендаций ВОЗ, 2018 год

- 1. Лечение детей с ВГС-инфекцией отложить до 12 лет.*
- 2. Лечение на основе ИФН больше не должно применяться.*

В настоящее время ИФН исключен из детских разделов ведущих мировых рекомендаций по лечению хронического гепатита!

В детском возрасте актуальна стратегия «treatment as prevention» – лечение как профилактика!

Основные положения по вопросам лечения детей с хронической HCV-инфекцией (Рекомендации ESPGHAN, 2018 г.)

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.

3. Детям младше 12 лет, инфицированным HCV, комбинированная терапия PegIFN и рибавирином больше не рекомендуется.

4. Решение о начале терапии у детей младше 12 лет следует принимать индивидуально с учетом генотипа HCV, степени тяжести заболевания печени, возможности побочных эффектов, вероятности возникновения сопутствующих заболеваний. В этих случаях пациентов следует направить в центр с опытом лечения детей с хронической HCV-инфекцией, где можно было бы рассмотреть возможное использование препаратов прямого противовирусного действия, имеющих возрастные ограничения.

Противовирусная терапия ХГС на современном этапе

- Появление противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) кардинально изменил подход к терапии ХГС у детей.
- К ПППД относятся ингибитор полимеразы ВГС — **софосбувир** и ингибитор NS5A **ледипасвир (велпатасвир)**, которые принимаются в виде таблеток *разовой дозы 400/90* мг в течение 12 недель.
- В 2018 году Европейское агентство по лекарственным средствам и контролю за продуктами и лекарствами и Международный конгресс печени (EASL) одобрили ПППД для подростков (возраста 12 лет и старше) с хроническим гепатитом С.
- Последние рекомендации EASL 2020 года по лечению ХГС включают рекомендации по лечению ПППД детей старше 3-х лет.

Противовирусные препараты, разрешенные у детей с хронической HBV-инфекцией

Рекомендации EASL, AASLD, EMA и ВОЗ

В качестве терапии первой линии нуклеозидные и нуклеотидные аналоги:

- *с низким барьером устойчивости к HBV:*
 - **Ламивудин** (с 3 мес - 2мг/кг/сут, с 2-х лет - 3 мг/кг/сут, максимально 100 мг/сут)
 - **Адефовир** (старше 12 лет - 10 мг/сутки, в РФ с 18 лет)
- *с высоким барьером устойчивости к HBV:*
 - **Энтекавир** (старше 2-х лет, с массой тела 10 - 30 кг: 0,015 мг/кг/сут, максимально 0,5 мг/сут, в РФ с 18 лет)
 - **Тенофовир дизопроксила фумарат** (старше 2-х лет, в РФ с 12 лет - 300 мг/сут, с массой тела не менее 35 кг)
 - **Тенофовира алафенамид** (старше 12-ти лет - 25 мг/сут)

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. Рекомендуется ежегодный мониторинг всем пациентам с ХВГВ и ХВГС не получающим ПВТ.

Патогенетическая терапия

Гепатопротекторы

- **Урсодеоксихолевая кислота** (урсофальк, урсосан) в суточной дозе 15-20 мг/кг в 3 приема, поддерживающая доза 10 мг/кг/сут. Курс лечения 3-12 месяцев.
- **Фосфоглив, Гептрал** (эссенциальные фосфолипиды, соли глицирризиновой кислоты) по 0,5-1 таб. 3 раза в день. Курс 1 месяц.
- **Хофитол** по 5-15 капель. Курс 3-4 недели.
- **Галстена** - 1 капля на год жизни 2 раза в день через час после еды. Курс 2-3 недели.

ПРОФИЛАКТИКА

- **Беременным женщинам**, инфицированным вирусами гепатитов В или С, с 35 по 40 неделю гестации применяют виферон 500 тыс. МЕ 2 раза в сутки через день трижды в неделю.
- В настоящее время для снижения риска вертикальной передачи HBV доказана эффективность применения нуклеозидных и нуклеотидных аналогов (ламивудин, телбивудин, тенофовир) во время третьего триместра беременности у высокоинфицированных HBeAg-позитивных матерей в сочетании со стандартной иммунопрофилактикой у детей. Препаратом выбора является тенофовир, который может применяться у беременных в последний триместр беременности и затем в течение 1–3 мес после родов.
- **Пассивно–активная иммунизация новорожденных** до 12 часов после рождения: **вакцинация против гепатита В** и специфический иммуноглобулин **Неогепатект** в дозе 0,4-0,5 мл/кг (не менее 2 мл на введение) для внутривенного введения . В дальнейшем **вакцинация** в соответствии с календарем (0, 1, 2, 12).
- Это уменьшает вероятность вертикальной передачи вируса на 90% особенно при наличии у матери HBeAg-позитивного ХГВ.

Скрининг и мониторинг HCV-инфекции у детей

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.
- После ПВТ – мониторинг в течение 2-х лет - РНК-HCV качественно или количественно – через 6 мес, 12 мес, 18 мес, 24 мес.

Мониторинг HBV-инфекции у детей

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

- 1. HBeAg-позитивные пациенты с повышенным уровнем АЛТ** - определение активности АЛТ и уровня ДНК HBV каждые 3–4 мес в течение не менее 1 года для установления показаний к терапии;
- 2. HBeAg-позитивные пациенты с нормальным уровнем АЛТ** – определение активности АЛТ и уровня ДНК HBV каждые 6 мес.
- 3. HBeAg-негативные пациенты** – определение активности АЛТ и уровня ДНК HBV каждые 3–4 мес в течение не менее 1 года для исключения HBeAg-негативного активного гепатита;
- 4. Дети, получающие противовирусную терапию** – мониторинг эффективности, безопасности и приверженности к терапии проводится индивидуально.

Заключение

- ✓ Основные рекомендации Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN), Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA), Управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) и ВОЗ в 2020 году состоят в одобрении применения препаратов прямого противовирусного действия для детей в возрасте от 3 до 12 лет, вследствие низкой эффективности и большой продолжительности лечения на основе интерферона, выраженности побочных эффектов.
- ✓ Применение ПППД для всех детей, поможет как можно раньше ликвидировать HCV-инфекцию, независимо от стадии заболевания печени и скорости прогрессирования болезни.
- ✓ В этом случае дети смогут вырасти «свободными» от возможных стигматизаций и психологических последствий хронической трансмиссивной инфекции.

Спасибо за внимание!

