

**ГОО ВПО Донецкий национальный медицинский университет  
имени М. Горького  
Кафедра детских инфекционных болезней**

# **Врожденный хронический вирусный гепатит С, оценка эффективности противовирусной терапии у детей**

**Медведева Виктория Валерьевна, Кучеренко Нина Петровна,  
Бобровицкая Антонина Ивановна, Гончарова Лидия  
Алексеевна, Коваленко Татьяна Ивановна  
2023**

# Актуальность

✓ В 2016 году Всемирная организация здравоохранения определила глобальную концепцию сектора здравоохранения по вирусным гепатитам, которая была продлена до 2030 года. Целью стала элиминация вирусных гепатитов, в особенности социально значимых – В и С.

✓ Неэффективность иммунной защиты новорожденных и формирование иммунной толерантности при вирусных гепатитах В и С приводит к первично-хроническому гепатиту в исходе внутриутробного инфицирования у 90% детей.

✓ Выжидательная тактика – устаревший подход.

✓ Элиминация вирусного гепатита С во всех клинических вариантах.

✓ Лечение хронического вирусного гепатита С (ХВГС) у детей препаратами прямого противовирусного действия (ППВД) обуславливает интерес к изучению их эффективности и безопасности.

# Клинические формы врожденных гепатитов В и С

## ✓ *Транзиторная виремия.*

Выявление ДНК-НВV и РНК-НСV без заболевания.

## ✓ *Острая форма гепатита.*

Молниеносный неонатальный гепатит, для гепатита В при наличии у матери пресорес-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.

# 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.



# Скрининг и мониторинг HCV-инфекции у детей

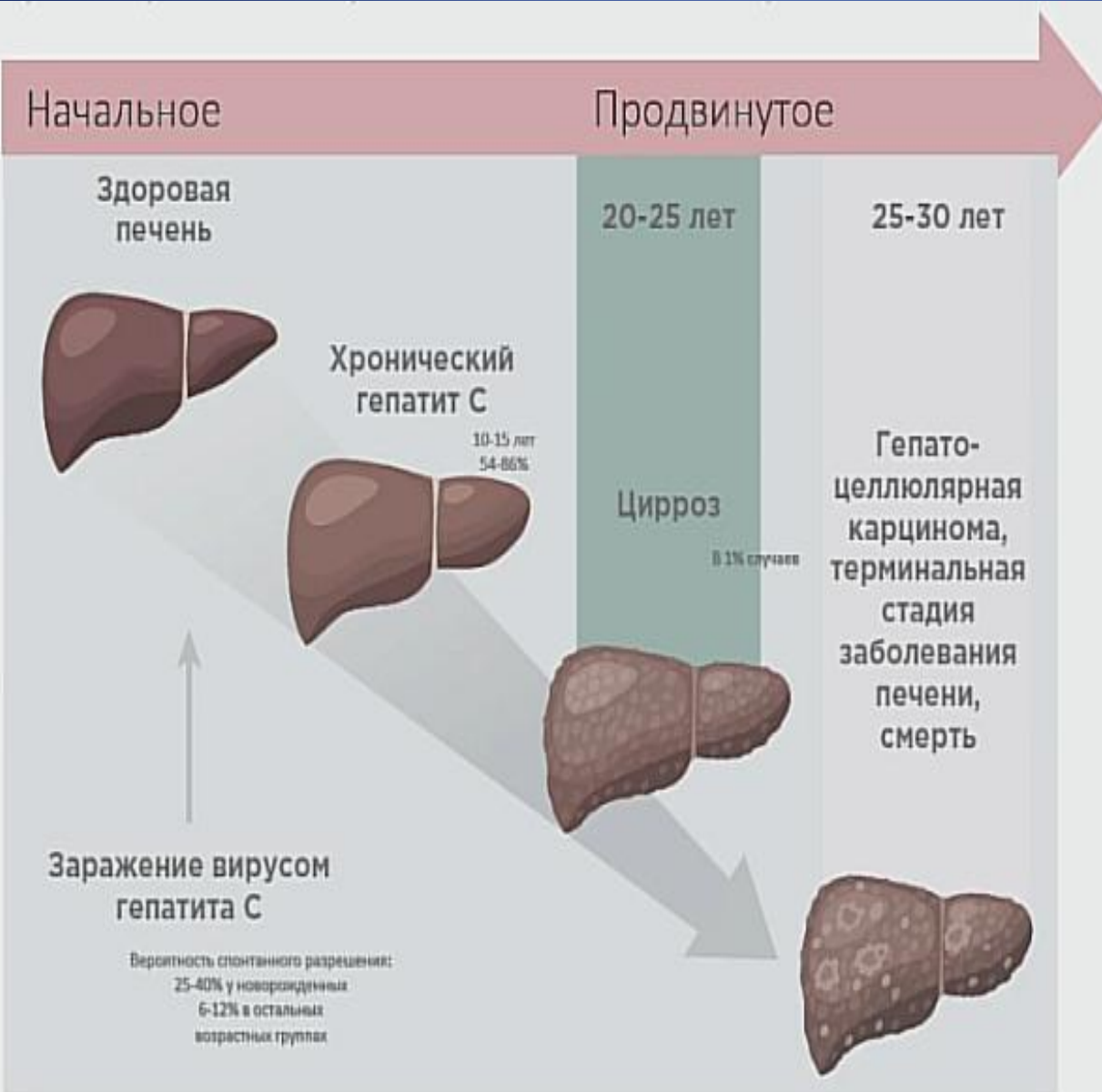
*Рекомендации Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN)*

- 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.

# Современный взгляд на HCV-инфекцию у детей

- ✓ Во всем мире 58 млн инфицированных HCV, из них 3,5 млн детей.
- ✓ 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).

# Прогрессирование поражения печени при ХВГС



В долгосрочной перспективе инфицирование ВГС у подростков...

⇒ через 20-30 лет разовьется хроническое заболевание печени с циррозом

Чрезвычайно важно своевременное начало терапии!

# Международные рекомендации по лечению хронической HCV-инфекции



Дети с 3 до 18 лет:

**ГЛЕ/ПИБ** 8 нед.

все ГТ

**СОФ/ВЕЛ** 12 нед.

все ГТ

**СОФ+ДАК** 12 нед.

все ГТ у детей 12+

*NB! В России схема СОФ+ДАК не зарегистрирована для пациентов младше 18 лет)*



Пациенты без цирроза или с компенсированным циррозом:

**ГЛЕ/ПИБ** 8 нед.

все ГТ

**СОФ/ВЕЛ** 12 нед.

все ГТ

**ЛЕД/СОФ** 12 нед.

ГТ 1,4,5 и 6



Подростки 12-17 лет

*(без опыта и с опытом терапии)*

без цирроза или с

компенсированным циррозом

должны получать терапию в

соответствии с рекомендациями для

взрослых в отношении режимов

**ГЛЕ/ПИБ** или **СОФ/ВЕЛ**

**ГЛЕ/ПИБ** - Глекапревир + Пибрентасвир, гранулы (Мавирет); **СОФ/ВЕЛ** - Софосбувир+велпатасвир (Эпклюза, Веласоф) ; **ЛЕД/СОФ** - Софосбувир +ледипасвир (Гарвони)

# 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 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.

# 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.

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

**Материалы и методы:** Под наблюдением находились 23 пациента в возрасте 5-17 лет, проходивших лечение в ЛПУ Донецкой области в 2020-2022 гг. с диагнозом В18.2 Хронический вирусный гепатит С. Терапия проводилась одним из пангенотипных ПППД: Софосбувир+Велпатасвир или Софосбувир+Ледипасвир. Препараты получили 10 подростков 11-17 лет с весом более 30 кг. Длительность курса - 12 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 и последней 12 неделе лечения и в течение 2-х лет после лечения.

**Результаты и обсуждения:** Все дети были инфицированы перинатально и имели длительный период инфицирования до начала терапии. Некоторые больные (20%) имели неудачный опыт предшествующей терапии. Сопутствующие заболевания имелись у 90% детей. Высокая вирусная нагрузка перед началом курса лечения отмечалась у 50,9% подростков; повышение уровня АЛТ от 2 до 5 норм зарегистрировано у 30,9%; повышение АСТ — у 37,5% детей, максимально — до 3 норм; гипербилирубинемия — у 14,7% обследуемых; явления холестаза с повышением ЩФ и ГГТП — у 2,3% и 14,7% соответственно. Гепатомегалия, диффузные изменения печени на УЗИ определялись у всех пациентов. По данным фибротеста и эластографии печени: у 34% пациентов показатели эластичности печени соответствовали 1 стадии фиброза (F1 по Metavir); у 3,4% - F2 по Metavir); цирроза печени не было ни у одного из пролеченных пациентов.

У всех детей уже на 4 неделе получен отрицательный результат ПЦР РНК ВГС. Элиминация вируса достигнута к 12 неделе лечения у 100% детей. 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. После клинико-лабораторного мониторинга в течение 2 лет, у всех детей был получен устойчивый вирусологический ответ (ПЦР RNA HCV не обнаружена) и элиминация ВГС.



# Выводы

1. Эффективность терапии препаратами прямого противовирусного действия у детей достигает 100%.
2. У всех пациентов была достигнута элиминация вируса и нормализовались биохимические показатели.
3. Независимо от наличия сопутствующих заболеваний, опыта предшествующей терапии, активности гепатита перед началом терапии подтверждена безопасность и высокая эффективность ПППД:  
Софосбувир+Велпатасвир и Софосбувир+Ледипасвир в терапии ХВГС у детей.
4. Не было выявлено не одного серьезного нежелательного побочного явления при пангенотипном режиме лечения у детей.

# 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!**

