

Опыт применения препарата прямого противовирусного действия у детей с хроническим гепатитом С в Московской области

Горбунов С. Г.^{1,2}, Кандоба О. Н.¹, Одинаева Н. Д.^{1,3}

¹ГБУЗ Московской области «НИКИ детства Минздрава Московской области», Москва, Россия

²ФГБОУ ДПО Российской медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

³ГБУЗ Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимировского, Москва, Россия

Россия находится на одном из первых мест как в Европе, так и во всем мире по количеству детей, инфицированных вирусом гепатита С, что определяет медико-социальную важность этой проблемы для отечественного здравоохранения. **Цель:** оценка особенностей клинико-лабораторного течения и эффективности прямой противовирусной терапии ХГС у детей и подростков, проживающих в Подмосковье. **Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 28 детей (13 мальчиков и 15 девочек) в возрасте 3–16 лет с ХГС. Всем детям до начала противовирусной терапии определялся генотип возбудителя, также до и после завершения 8-недельного курса лечения препаратом прямого противовирусного действия гликапревир+пилбрентасвир определялась вирусная нагрузка методом ПЦР, антитела классов IgM и IgG к ВГС методом ИФА, клинический и биохимический анализ крови, коагулограмма, проводились УЗИ органов брюшной полости и фибрэластография печени. **Результаты.** Хронический гепатит С (ХГС) выявляется в основном у детей школьного возраста (в 67,9%), у 60,7% пациентов сочетается с другой различной патологией. Инфицирование происходит в 89,3% случаев при перинатальном контакте с матерью, больной ХГС. Клиническая картина отличается малосимптомностью, преобладают явления астении (слабость – 35,8%, снижение аппетита – 32,1%, головная боль – 7,2%, головокружение – 3,6%, сонливость – 3,6%) и нарушения моторной функции ЖКТ (17,9%). Синдром цитолиза выражен незначительно, отмечается у 39,3–42,9% детей. Преобладают генотипы 1b (32,1%), 3a (25%) и 1a (17,9%). Гепатомегалия по данным УЗИ наблюдается у 28,6% детей, фиброз степени F1 по шкале METAVIR формируется у 39,3% пациентов. Проводимая противовирусная терапия дает в 100% случаев устойчивый вирусологический ответ и способствует нормализации биохимических показателей, а также регрессу фиброза у всех детей, получавших гликапревир+пилбрентасвир в течение 8 недель. **Заключение.** В настоящее время наиболее эффективным методом дальнейшего распространения гепатита С является раннее выявление и лечение детей и подростков, страдающих этой инфекцией, с применением средств прямого противовирусного действия.

Ключевые слова: хронический гепатит С, прямая противовирусная терапия, дети

Experience of using a direct-acting antiviral drug in children with chronic hepatitis C in the Moscow region

Gorbunov S. G.^{1,2}, Kandoba O. N.¹, Odinaeva N. D.^{1,3}

¹Research clinical institute of childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow region, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

³Moscow Regional Research and Clinical Institute by M.F. Vladimirsy, Moscow, Russia

Russia ranks among the first countries both in Europe and around the world in terms of the number of children infected with the hepatitis C virus, which determines the medical and social importance of this problem for domestic healthcare. **The aim** of the study was to evaluate the clinical and laboratory features of the course and effectiveness of direct antiviral therapy of HCV in children and adolescents living in the Moscow region. **Materials and methods.** 28 children (13 boys and 15 girls) aged 3–16 years with HCV were under observation. The genotype of the pathogen was determined for all children before the start of antiviral therapy, and before and after completing an 8-week course of treatment with the direct antiviral drug glecaprevir+pibrentasvir, the viral load was determined by PCR, IgM and IgG antibodies to HCV by ELISA, clinical and biochemical blood tests, coagulogram, ultrasound of the abdominal organs and fibroelastography were performed. the liver. **Results.** Chronic hepatitis C (HCV) is detected mainly in school-age children (in 67.9%), in 60.7% of patients it is combined with other various pathologies. Infection occurs in 89.3% of cases during perinatal contact with a mother with HCV. The clinical picture is characterized by low symptoms, asthenia prevails (weakness – 35.8%, decreased appetite – 32.1%, headache – 7.2%, dizziness – 3.6%, drowsiness – 3.6%) and impaired motor function of the gastrointestinal tract (17.9%). Cytolysis syndrome is slightly pronounced, it is noted in 39.3–42.9% of children. Genotypes 1b (32.1%), 3a (25%) and 1a (17.9%) predominate. According to ultrasound data, hepatomegaly is observed in 28.6% of children, fibrosis grade F1 on the METAVIR scale is formed in 39.3% of patients. Antiviral therapy provides a stable virological response in 100% of cases and contributes to the normalization of biochemical parameters, as well as regression of fibrosis in all children treated with glecaprevir+pibrentasvir for 8 weeks. **Conclusion.** Currently, the most effective method for the further spread of hepatitis C is the early detection and treatment of children and adolescents suffering from this infection using direct antiviral agents.

Keywords: chronic hepatitis C, direct antiviral therapy, children

Для цитирования: Горбунов С.Г., Кандоба О.Н., Одинаева Н.Д. Опыт применения препарата прямого противовирусного действия у детей с хроническим гепатитом С в Московской области. Детские инфекции. 2025; 24(3):24-28. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-3-24-28

For citation: Gorbunov S.G., Kandoba O.N., Odinaeva N.D. Experience of using a direct-acting antiviral drug in children with chronic hepatitis C in the Moscow region. Detskie Infektsii=Children Infections. 2025; 24(3):24-28. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-3-24-28

Информация об авторах:

Горбунов Сергей Георгиевич (Gorbunov S.G.), д.м.н., доцент, заведующий кафедрой детских инфекционных заболеваний и главный научный сотрудник отдела детских инфекционных заболеваний ГБУЗ Московской области «НИКИ детства Минздрава Московской области», профессор кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; gsgsg70@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-6335-0487

Кандоба Ольга Николаевна (Kandoba O.N.), научный сотрудник отдела детских инфекционных заболеваний ГБУЗ Московской области «НИКИ детства Минздрава Московской области»; pediatric-7@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-4006-4987

Одинаева Нуриниса Джумавеева (Odinaeva N.D.), д.м.н., профессор, директор ГБУЗ Московской области «НИКИ детства Минздрава Московской области», заведующий кафедрой педиатрии ФУВ ГБУЗ Московской области МОНИКИ им. М.Ф. Владимировского; nlg05@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-5214-8072

Хронический гепатит С (ХГС) представляет серьезную угрозу общественному здоровью международного масштаба, сопоставимую с ВИЧ и туберкулезом. По оценкам ряда экспертов, распространенность ХГС в детском возрасте во всем мире составляет в среднем 0,13–0,87%, варьируя от более низких показателей в развитых странах до более высоких показателей в развивающихся странах [1, 2, 3]. В абсолютных цифрах количество детей и подростков с ХГС глобально равно 3,26 млн [4]. Россия находится на 6-м месте в мире и 1-м месте в Европе по уровню заболеваемости детей ХГС [3]. Основным путем инфицирования детей вирусом гепатита С (ВГС) является вертикальная передача от больных матерей [5].

Наиболее часто ХГС выявляется у подростков в возрасте 12–18 лет, что приводит к увеличению числа инфицированных женщин детородного возраста и способствует возникновению порочного круга вертикальной передачи. В детском возрасте ХГС протекает в основном доброкачественно, и такие тяжелые исходы этой инфекции как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома могут развиться лишь спустя 20 лет. Прогрессирующее течение ХГС у детей встречается только в 1–2% случаев, что затрудняет клиническую диагностику при отсутствии, как правило, симптомов заболевания. Однако, несмотря на это, риск тяжелого течения во взрослом возрасте сохраняется [6].

В 2016 году Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) объявила о планах по ликвидации ХГС как угрозы общественному здравоохранению во всем мире к 2030 году [7]. Однако медицинская, социальная и экономическая значимость этой инфекции пока остается довольно ощутимой во многих странах [8]. Во многом это связано с существующими проблемами в политике относительно детей и подростков с ХГС. В частности, специалистами рекомендуется обновить руководства по тестированию их на маркеры ВГС, а также проводить скрининг всех беременных женщин на ВГС [4, 9].

С появлением пероральных противовирусных препаратов прямого действия, которые разрешены к применению у детей с 3 лет, появился шанс на полное выздоровление от ХГС без развития неблагоприятных исходов [8]. Эти лекарственные средства воздействуют непосредственно на жизненный цикл ВГС и оказывают очень выраженный противовирусный эффект. В отличие от интерферона они имеют мало противопоказаний и побочных реакций [5]. Важным их преимуществом по сравнению с применявшимися ранее схемами лечения, которые включали наряду с интерферонами также рибавирин, является высокая эффективность при любом генотипе возбудителя [1]. Это позволило включить в частности гликапревир+пибрентасвир как в отечественные, так и в международные рекомендации по лечению детей с ХГС, начиная с возраста 3 лет [6, 10, 11]. Подчеркивается важность именно раннего начала терапии, что по расчетным данным позволит через 20 лет у 10 тысяч детей предотвратить 330 случаев цирроза печени, 18 случаев гепатоцеллюлярной карциномы и 48 смертей, связанных с заболеваниями печени. Соотношение затрат и эффективности раннего лечения по сравнению с отсроченным составило приблизительно 12 690 долларов США на количество лет жизни с поправкой на качество, что считается экономически эффективным [12].

В нашей стране проблеме ХГС уделяется большое внимание на государственном уровне, свидетельством чего является изданное Правительством РФ распоряжение от 02.11.2022 г. № 3306-р «Об утверждении плана мероприятий по борьбе с хроническим вирусным гепатитом С на территории Российской Федерации до 2030 года». Московская область активно включилась в работу по выполнению принятого плана.

В связи с этим **целью** исследования явилась оценка особенностей клинико-лабораторного течения и эффективности прямой противовирусной терапии ХГС у детей и подростков, проживающих в Подмосковье.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением в «Референс-центре по контролю заболеваемости детей вирусными гепатитами» ГБУЗ Московской области «НИКИ детства Минздрава Московской области» за 2022–2024 гг. находилось 28 детей (13 мальчиков и 15 девочек) в возрасте 3–16 лет (в среднем $9,4 \pm 0,8$ года) с ХГС, из них большинство (67,9%) было школьниками, что согласуется с данными других авторов [2, 6, 13]. По данным анамнеза, 60,7% пациентов имели различную сопутствующую патологию: хронический гастродуоденит, синдром Жильбера, дискинезия желчевыводящих путей, хронический тонзиллит, туберкулез внутригрудных лимфоузлов, ожирение, плоскостопие, астигматизм, нарушение аккомодации, нетоксический многоузловой зоб, врожденный порок сердца, железодефицитная анемия, атопический дерматит, бронхиальная астма, рабдомиосаркома, липома, шизофrenия, аутизм, расстройства поведения и эмоциональной сферы, логоневроз. Аллергоанамнез отягощен у 7,2% по атопическому дерматиту и бронхиальной астме. Вакцинированы согласно Национальному календарю профилактических прививок 92,8%, у 7,2% с онкозаболеваниями — медицинский отвод. Перенесли в анамнезе ветряную оспу — 53,6% детей, коклюш и внебольничную пневмонию — по 3,6%. Эпидемиологический анамнез: имели перинatalный контакт по ВГС 89,3% пациентов, оперативные вмешательства перенесли 28,6% (аденомия, аппендицитомия, удаление липомы, рабдомиосаркомы, функциональная биопсия печени), переливание крови проводилось 10,7% пациентам, лечились у стоматолога 78,6% детей, обследовались у гинеколога 14,3% девочек. Следовательно, как и в других исследованиях, в нашей работе перинатальное инфицирование оказалось основным путем заражения в детском возрасте [5, 14].

Всем детям до начала противовирусной терапии определялся генотип возбудителя, также до и после завершения 8-недельного курса лечения препаратом прямого противовирусного действия гликапревир+пибрентасвир определялась вирусная нагрузка (РНК ВГС) методом ПЦР, антитела классов IgM и IgG к ВГС методом ИФА, клинический анализ крови, биохимический анализ крови (аминотрансферазы, общий билирубин и его фракции, общий белок и белковые фракции, общий холестерин, мочевина, креатинин, С-реактивный белок, α -фетопротеин), коагулограмма (фибриноген, протромбин, МНО, протромбиновое время). Проводились инструментальное исследования — УЗИ органов брюшной полости, фиброЭластография с помощью аппарата «FibroScan®502 TOUCH» («Echosens», Франция) с целью определения степени фиброза печени по шкале METAVIR и пр.

Для лечения применяли препарат прямого противовирусного действия гликапревир+пибрентасвир в виде гранул, покрытых оболочкой, содержащих, соответственно, 50 мг + 20 мг лекарственных веществ в 1 саше. Препарат назначали однократно детям с массой тела 12–20 кг по 3 саше/сутки, 20–30 кг — по 4 саше/сутки, 30–45 кг — по 5 саше/сутки; детям с массой тела более 45 кг препарат назначали однократно по 3 таблетки/сутки, содержащих, соответственно, 100 мг + 40 мг лекарственных веществ каждая. Гранулы и таблетки пациенты принимали во время еды в течение 8 недель.

Количественные признаки выражали в виде среднего значения показателей (M) и стандартной ошибки (m). Статистическую обработку полученных результатов проводили с по-

Таблица 1. Клинический анализ крови у детей с ХГС до и после лечения

Table 1. Clinical blood test in children with chronic hepatitis C before and after treatment

Показатель / Indicator	До лечения / Before treatment, n = 28	После лечения / After treatment, n = 28
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$ / Erythrocytes, $10^{12}/\text{l}$	$4,9 \pm 0,1$	$4,7 \pm 0,1$
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	$130,9 \pm 2,6$	$129,3 \pm 2,7$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ / Leukocytes, $10^9/\text{l}$	$6,9 \pm 0,4$	$6,6 \pm 0,6$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ / Platelets, $10^9/\text{l}$	$270,4 \pm 12,6$	$263,7 \pm 20,1$
Нейтрофилы, % / Neutrophils, %	$48,1 \pm 2,3$	$48,7 \pm 4,3$
Эозинофилы, % / Eosinophils, %	$3,0 \pm 0,6$	$3,0 \pm 0,6$
Лимфоциты, % / Lymphocytes, %	$39,6 \pm 2,1$	$37,0 \pm 3,0$
Моноциты, % / Monocytes, %	$8,0 \pm 0,5$	$8,3 \pm 0,7$
СОЭ, мм/час / ESR, mm/hour	$5,0 \pm 0,5$	$7,5 \pm 1,6$

достоверных различий нет / there are no significant differences

мощью программы STATISTICA 10.0 для независимых выборок с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Результаты считались достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Общее состояние всех пациентов до начала лечения расценено как удовлетворительное, лихорадки ни у кого не отмечалось, у 35,8% отмечалась слабость, у 3,6% — сон-

ливость, у 32,1% — снижение аппетита, у 7,2% — периодическая головная боль, у 3,6% — головокружение, у 10,7% — тошнота. В целом клиническая картина характеризовалась малосимптомностью, что отмечается и другими специалистами [6]: кожные высыпания и зуд не были характерны, желтушность кожи наблюдалась у 7,2% детей, иктеричность склер выявлена у 3,6%, имеющего наряду с ХГС также и синдром Жильбера, желтоватый налет на языке наблюдался у 7,2%, боли в животе у 3,6%, гепатомегалия у 10,7%, спленомегалия не отмечалась, у 17,9% пациентов — хронический запор (рис. 1). После завершения курса лечения ни у кого из детей проявленных астений и нарушений моторики ЖКТ не наблюдалось, сохранялась желтушность кожи у одного ребенка с синдромом Жильбера.

Отклонений от референсных значений показателей клинического анализа крови как до начала лечения, так и после его завершения не наблюдалось (табл. 1). В биохимическом анализе крови до лечения аланинаминотрансфераза (АЛТ) повышена до 3 норм у 39,3% пациентов, аспартатаминотрансфераза (АСТ) повышена до 2 норм у 42,9% пациентов, γ -глутамилтранспептидаза (ГГТ) и щелочная фосфатаза (ЩФ) у всех детей оставались в пределах нормы. Уровень общего билирубина и его фракций в среднем до начала лечения оказался нормальным, только у 1 ребенка (3,6%) с синдромом Жильбера общий и непрямой билирубин были повышенены (соответственно, 96,71 и 91,93 мкмоль/л). Общий белок, общий холестерин, мочевина, креатинин, α -фетопротеин у всех обследованных были в пределах возрастной нормы до и после курса терапии. В биохимическом анализе крови после завершения курса лечения у всех детей содержание АЛТ, АСТ, ГГТ и ЩФ было нормальным. Содержание общего билирубина и его фракций также не превышало норму, незначительная гипербилирубинемия за счет непрямой фракции сохранялась у 1 ребенка (3,6%) с синдромом Жильбера практически на том же уровне, что и до получения курса противовирусной терапии (соответственно, 106,8 и 101,9 мкмоль/л). Показатели коагулограммы до и после завершения курса терапии оставались в пределах референсных значений (табл. 2).

Преобладали генотипы ВГС 1b (у 32,1% обследованных), 3a (25%) и 1a (17,9%), остальные генотипы встречались значительно реже (рис. 2). Вирусная нагрузка, определяемая методом ПЦР как РНК ВГС, до начала терапии колебалась в пределах от $1,7 \times 10^3$ до $5,2 \times 10^6$ копий/мл. Устойчивый вирусологический ответ, заключающийся в достижении неопределенного уровня РНК ВГС через 12 недель после завершения курса противовирусной терапии, был достигнут у всех

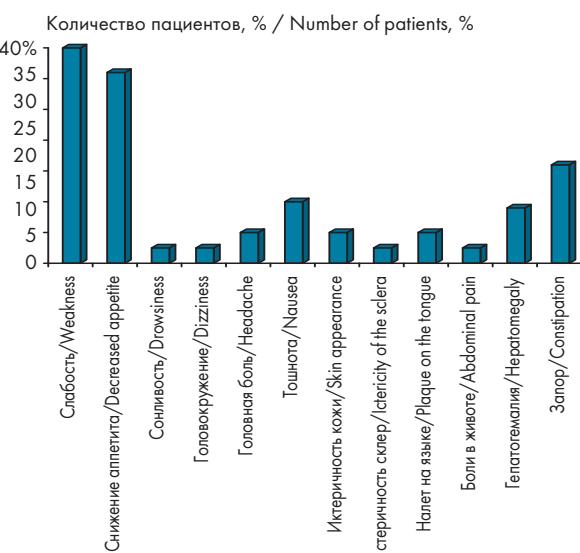
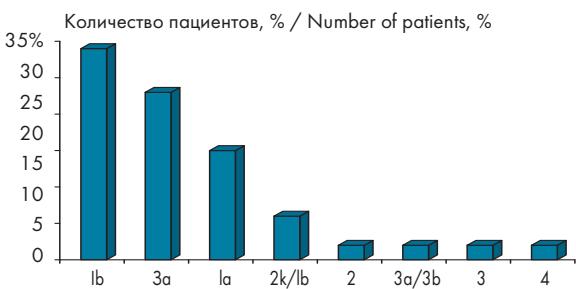
Рисунок 1. Клинические симптомы у пациентов с ХГС до лечения
Figure 1. Clinical symptoms in patients with chronic hepatitis C before treatmentРисунок 2. Генотипы вируса гепатита С у обследованных детей
Figure 2. Hepatitis C virus genotypes in the examined children

Таблица 2. Биохимический анализ крови и коагулограмма у детей с ХГС до и после лечения**Table 2.** Biochemical blood analysis and coagulogram in children with chronic hepatitis C before and after treatment

Показатель / Indicator	До лечения / Before treatment, n = 28	После лечения / After treatment, n = 28
АЛТ, Ед/л / ALT, U/l	51,8 ± 6,1	20,0 ± 3,7*
АСТ, Ед/л / AST, U/l	44,2 ± 4,0	25,8 ± 4,0*
ГГТ, Ед/л / GGT, U/l	18,9 ± 1,6	14,7 ± 1,7
ЩФ, Ед/л / Alkaline phosphatase, U/l	195,2 ± 12,5	239,9 ± 42,9
Общий билирубин, мкмоль/л / Total bilirubin, mcmol/l	11,5 ± 3,6	19,5 ± 8,2
Прямой билирубин, мкмоль/л / Direct bilirubin, mcmol/l	2,7 ± 0,3	3,2 ± 0,6
Непрямой билирубин, мкмоль/л / Indirect bilirubin, mcmol/l	8,6 ± 3,7	17,4 ± 10,6
Общий белок, г/л / Total protein, g/l	71,0 ± 1,1	72,2 ± 1,5
Альбумин, г/л / Albumin, g/l	45,4 ± 0,8	43,3 ± 0,7
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	4,0 ± 0,2	4,0 ± 0,1
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/l	4,0 ± 0,2	4,3 ± 0,2
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, mcmol/l	47,0 ± 2,8	53,7 ± 4,9
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l	2,3 ± 0,1	2,5 ± 0,0
Протромбин, % / Prothrombin, %	93,9 ± 2,0	97,4 ± 0,0
МНО / INR	1,05 ± 0,01	1,02 ± 0,0
Протромбиновое время, сек. / Prothrombin time, sec.	13,3 ± 0,2	18,4 ± 0,0

* — $p < 0,01$ по критерию Манна-Уитни к показателю до лечения; * — $p < 0,01$ according to the Mann-Whitney criterion to the indicator before treatment

Таблица 3. Изменения при УЗИ органов брюшной полости у детей с ХГС до и после лечения**Table 3.** Changes in ultrasound of abdominal organs in children with chronic hepatitis C before and after treatment

Изменения / Indicator	До лечения (%) / Before treatment (%)	После лечения (%) / After treatment (%)
Гепатомегалия / Hepatomegaly	28,6	25,0
Сplenomegалия / Splenomegaly	10,7	0,0
Аномалия желчного пузыря / Gallbladder abnormality	28,6	12,3
Реактивные изменения поджелудочной железы / Reactive changes in the pancreas	25,0	16,7
Мезаденит / Mesadenitis	10,7	0,0

достоверных различий нет / there are no significant differences

28 детей ($p < 0,001$ по критерию Манна-Уитни). Методом ИФА в крови пациентов до лечения были выявлены серологические маркеры — IgM (96,4%) и IgG (100%) к ВГС. При этом после курса терапии сероконверсия (исчезновение в крови IgM к ВГС при сохранении IgG) наблюдалась у 92,3% пациентов ($p < 0,001$ по критерию Манна-Уитни).

По данным УЗИ, до лечения гепатомегалия отмечалась у 28,6% обследованных, спленомегалия — у 10,7%, кроме того, были выявлены аномалия желчного пузыря (28,6%), реактивные изменения поджелудочной железы (25%), мезаденит (10,7%). При проведении эластометрии печени фиброз степени F1 по шкале METAVIR обнаружен у 39,3% детей. По данным УЗИ после окончания лечения гепатомегалия зарегистрирована у 25% обследованных, аномалия желчного пузыря у 12,3% и реактивные изменения поджелудочной железы у 16,7% (табл. 3). При проведении эластометрии печени фиброз не выявлен ни у одного пациента ($p < 0,001$ по критерию Манна-Уитни). В других работах также была отмечена способность противовирусных препаратов прямого действия

значительно улучшать показатели эластометрии печени у детей с ХГС после проведенного курса терапии [15].

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод о том, что ХГС выявляется в основном у детей школьного возраста (в 67,9%), у 60,7% пациентов сочетается с другой различной патологией. Инфицирование происходит в 89,3% случаев при перинатальном контакте с матерью, больной ХГС. Клиническая картина отличается малосимптомностью, преобладают явления астении (слабость — 35,8%, снижение аппетита — 32,1%, головная боль — 7,2%, головокружение — 3,6%, сонливость — 3,6%) и нарушения моторной функции ЖКТ (17,9%). Синдром цитолиза выражен незначительно, отмечается у 39,3–42,9% детей. Преобладают генотипы 1b (32,1%), 3a (25%) и 1a (17,9%). Гепатомегалия по данным УЗИ наблюдается у 28,6% детей, фиброз степени F1 по шкале METAVIR формируется у 39,3% пациентов. Проводимая противовирусная терапия дает в 100% случаев устойчивый вирусологический ответ и способствует нормализации биохимических

