
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS

Научная статья

УДК 616.36-002.2

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-3-168-172>

Лечение хронической HCV-инфекции у детей: проблемы и перспективы на региональном уровне

Кирилл Олегович Каплунов ✉, Иван Николаевич Шишиморов

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. В статье рассматриваются вопросы лечения хронической формы вирусного гепатита С (ХВГС) у детей. Множество проблем рассматриваемого вопроса относятся как к скудности официальных статистических данных, так и к неоднозначности подходов терапии ХВГС у детей в нашей стране и за рубежом. Авторами показаны наиболее проблемные локусы с различных аспектов: со стороны эпидемиологии и клинических точек зрения – инфектологии, клинической фармакологии, а также предложены рациональные пути решения имеющихся проблем.

Ключевые слова: дети, вирус гепатита С, хронический вирусный гепатит С, лечение

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-3-168-172>

Treating chronic HCV infection in children: challenges and regional perspectives

Kirill O. Kaplunov ✉, Ivan N. Shishimorov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The article discusses the treatment of chronic form of viral hepatitis C (HVGS) in children. Many problems of the issue under consideration relate to both the scarcity of official statistics and the ambiguity of approaches to the treatment of HVGS in children in our country and abroad. The authors show the most problematic loci from various aspects: from the side of epidemiology and clinical points of view - infectology, clinical pharmacology, and also proposed rational ways to solve existing problems.

Keywords: children, hepatitis C virus, chronic viral hepatitis C, treatment

Гепатит С входит в перечень социально значимых заболеваний, что обусловлено в том числе его тяжелыми осложнениями (Постановление Правительства Российской Федерации № 715 от 01.12.04 г.). Хроническое течение инфекции связано с развитием таких представляющих угрозу жизни состояний, как цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Наиболее часто они формируются в течение весьма длительного времени, и своевременная противовирусная терапия (ПВТ) предупреждает их развитие. ЦП и ГЦК в детском возрасте встречается крайне редко. Однако у 4,5 % детей с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) все же регистрируются продвинутые стадии фиброза печени (F3–F4), а у 23 % – начальные стадии (F1–F2) [1]. Литературные данные указывают на то, что треть взрослых больных с ХВГС и выраженным фиброзом печени были инфицированы вирусным гепатитом С (ВГС) в раннем детстве [2, 3]. То есть дети с ХВГС, не получившие ПВТ, имеют вы-

сокий риск развития неблагоприятных отдаленных осложнений еще в молодом трудоспособном возрасте, которые могут привести не только к инвалидизации, но и к летальному исходу.

До недавнего времени детям уделялось недостаточно внимания, главным образом из-за более легкого течения ХВГС и отставания одобрения схем ПВТ в педиатрической практике. Проблемы в данном вопросе начинаются с отсутствия общедоступной официальной статистической информации, зачастую приходится оперировать ориентировочными, порой сильно разнящимися данными статистики. Так, в мире около 13,2 млн детей в возрасте 1–15 лет инфицированы вирусом гепатита С (HCV), что в 8 раз превышает число детей, инфицированных ВИЧ [4]. По другим данным в детской популяции (от 1 года до 15 лет) насчитывается около 11 млн инфицированных, из них у 6 млн определяется репликация вируса [5, 6]. Согласно данным ВОЗ за 2022 год, Россия занимает шестое место в мире

(первое в Европе) и имеет около 150 тысяч инфицированных детей и подростков (Updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV infection: policy brief. WHO, 2022).

Относительно эпидемиологической ситуации в нашей стране в открытых источниках Роспотребнадзора имеются данные за 2018 год, всего было зафиксировано 48012 случая ХВГС, из них дети и подростки в возрасте 0–17 лет – 426 человек (0,89 %) ¹. Более актуальные данные содержатся в Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году» [7]. Всего в 2022 г. зарегистрировано более 43,3 тыс. случаев ХВГ. В этиологической структуре впервые зарегистрированных случаев ХВГ преобладает ХВГС, доля его составляет 78,1 % среди всех ХВГ. Заболеваемость ХВГС в 2022 г. превышала заболеваемость ХГВ в 3,6 раза и составила 23,23 на 100 тыс. населения. Среди детей до 17 лет в 2022 г. зарегистрировано 344 случая ХВГС (1,13 на 100 тыс. населения), наибольший удельный вес приходится на возрастную группу с 14 до 17 лет (35 %).

В статистическом сборнике Росстата за 2023 г. отсутствуют данные по хроническим формам вирусных гепатитов, наблюдалось 1,2 тысячи случаев всех форм вирусных гепатитов среди детей 0–14 лет, зарегистрированных в течение 2022 г. ²

Более полная эпидемиологическая картина складывается при анализе статистических данных по Волгоградской области. Согласно форме Федерального статистического наблюдения № 65 «Сведения о хронических вирусных гепатитах» по состоянию на 2023 г. зафиксировано 43 ребенка с ХВГС, двум из которых заболевание диагностировано впервые. При этом генотипирование ВГС осуществлено у 36 пациентов (83,7 %), в том числе генотип 1 – 26 больных (72,2 % от обследованных), генотип 2 – 2 (5,6 %), генотип 3 – 8 (22,2 %). Что касается ПБТ, данные из указанной региональной формы свидетельствуют о 24 пациентах, получивших терапию против ХВГС (55,8 % из всех наблюдаемых), из них 22 прошли лечение на основе схем с использованием противовирусных препаратов прямого действия (ПППД), в том числе наивных пациентов – 18, 4 – с опытом лечения. Двое пациентов имели опыт интерферонотерапии (1 – наивный и 1 – неответчик на предшествующий курс). ПБТ планомерно завершена у 18 пациентов в связи с достижением устойчивого вирусологического ответа – УВО12 (75 %), 6 – продолжают терапию ПППД.

Анализируя статистические региональные данные, можно отметить несколько фактов. Во-первых, обращает на себя внимание скромный суммарный региональный показатель детей с ХВГС – 43 ребенка. На начало 2020 г. в Волгоградской области численность детского населения в возрасте до 18 лет составляла 476,3 тысячи человек ³. Если, взяв за образец вышеупомянутый доклад Роспотребнадзора за 2022 г., рассчитать относительные показатели детской заболеваемости ХВГС по отношению к взрослому контингенту больных, получается, что дети с установленным диагнозом составляют около 1 % от взрослых больных, что совпадает с актуальными данными американских специалистов. Главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава профессор Владимир Чуланов в июле 2021 г. сообщил: «По расчетам многих исследователей, популяция людей, которые могли быть инфицированы, оценивается где-то в 5,7 млн человек». Таким образом, расчетная цифра детской заболеваемости – около 57 тыс. пациентов в масштабе страны. Зная детское население страны – около 32,86 млн человек, экстраполируя федеральные показатели на территориальные, пропорционально вычисляем ожидаемое региональное количество инфицированных детей – получаем около 830 потенциальных больных.

Во-вторых, молекулярно-генетическим обследованием не охвачено около 16 % пациентов, то есть гипотетически около 133 инфицированных детей из всех расчетных могут нуждаться в ПБТ.

В-третьих, обращает на себя внимание дисбаланс в зафиксированных генотипах ВГС: первый генотип диагностирован примерно в три раза чаще третьего, хотя из литературных данных известно, что первый и третий генотипы встречаются в популяции детей приблизительно с равной частотой [8]. Следует отметить, что данный факт не играет роли при назначении ПБТ, поскольку наиболее часто отдается предпочтение пангенотипным схемам.

В-четвертых, остается относительно невысоким процент охвата ПБТ – около 56 % больных получили этиотропное лечение. Объяснить это можно, с одной стороны, недостаточной широтой ПЦР-исследований, и неполным объемом финансирования – с другой. Хотя следует отметить, что эти региональные данные согласуются с современными показателями в глобальной популяции и превышают показатели европейского доступа к ПБТ у детей по состоянию на 2019 г. [9].

¹ https://www.rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277 (дата обращения 25.02.2024).

² <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения 25.02.2024).

³ https://34.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/children_1june_01062020.htm#:~:text=%D0%9D%D0%B0%20%D0%BD%D0%B0%D1%87%D0%B0%BB%D0%BE%202020%20%D0%B3%D0%BE%D0%B4%D0%B0%20%D0%B2,%D0%BF%D0%BE%D0%B4%D1%80%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%BA%D0%B8%2015%2D17%20%D0%BB%D0%B5%D1%82%20%E2%80%93%2015%25 (дата обращения 25.02.2024).

Столь неутешительные цифры статистики диктуют необходимость активного поиска решения сложившейся ситуации. Глобальная стратегия была утверждена в 2016 г., когда Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приняла «Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусному гепатиту (ВГ)» с целью ликвидировать ВГ как угрозу для здоровья населения к 2030 году [10]. В нашем государстве борьба с ВГС стратегически закреплена в Распоряжении Правительства РФ от 02.11.2022 № 3306-р «Об утверждении плана мероприятий по борьбе с хроническим вирусным гепатитом С на территории РФ до 2030 года». Продолжается работа над развитием системы оказания медицинской помощи пациентам с вирусными гепатитами. По данным Правительства РФ, в 2024 году для учета таких пациентов будет сформирован единый регистр, который поможет четко и оперативно оценивать объем необходимых для них лекарств и финансовых ресурсов.

С начала 2023 года ХВГС вошел в базовую программу государственных гарантий. На данный момент лекарственные средства для лечения закупаются за счет средств федерального (коинфекция с ВИЧ) и регионального бюджетов, ОМС и других источников (например, в рамках 178-ФЗ о государственной социальной помощи). Что касается лечения детей, то перечень нозологий фонда «Круг добра» в марте 2023 года пополнился ХВГС, несмотря на то, что это заболевание не относится к категории орфанных. Также известно, что с 2023 г. родители или законные представители ребенка с ХВГС могут подать заявление на обеспечение лекарствами на портале Госуслуг.

Главные сложности кроются в вопросе старта ПБТ у практикующих врачей. По данным аналитиков, в России только 26 330 пациентов всех возрастов получили лечение от ХВГС в 2022 г. и 24 947 – к июлю 2023-го. Таким образом, охватить лечением удалось только около 4 % всего контингента пациентов. Как говорилось выше, в отношении оптимального подхода к лечению детей с хронической HCV-инфекцией в настоящее время существует неопределенность:

схемы ПБТ в педиатрической практике существенно отстают от начала применения у взрослых. Так, применение безинтерфероновых схем ПБТ в педиатрии в нашей стране началось лишь в 2019 г. (здесь и далее приводим схемы у наивных пациентов без цирроза печени): было разрешено использование препарата «Совальди» (софосбувир, СОФ) в комбинации с рибавирином (РБВ) для лечения ХВГС у детей в возрасте от 12 до 18 лет с генотипами 2 (12 недель) и 3 (24 недели). Далее, в 2020 г. было одобрено применение пангенотипной схемы софосбувир + велпатасвир (СОФ + ВЕЛ), а также комбинации софосбувира с ледипасвиром (СОФ + ЛЕД), обе с 12 лет, курс 12 недель (при G3 + РБВ – 24 недели). Лишь с 2022 г. используется наиболее эффективная схема глекапревир + пибрентасвир (ГЛЕ + ПИБ) с трехлетнего возраста и продолжительностью 8 недель.

В рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL, 2020) обозначается старт ПБТ с трехлетнего возраста, при этом рекомендованы лишь 2 пангенотипные схемы: СОФ + ВЕЛ и ГЛЕ + ПИБ, причем у детей 3–11 лет продолжительность обеих схем составляет 12 недель, а у подростков 12–17 лет – совпадает с курсовым приемом у взрослых (12 и 8 недель соответственно) [11].

Вышеупомянутые рекомендации ВОЗ по состоянию на 2022 год предписывают использовать уже 3 пангенотипные схемы: СОФ + ВЕЛ, софосбувир + даклатасвир (СОФ + ДАК), а также ГЛЕ + ПИБ, при этом последний вариант длится 8 недель, а первые два – по 12. Кроме того, с трехлетнего возраста допускается применение комбинации СОФ + ЛЕД при G 1, 4, 5, 6 в течение 12 недель.

Наконец, обновленное клиническое руководство по лечению ВГС у детей в США предлагает к применению следующие комбинации у детей старше 3 лет: ГЛЕ + ПИБ в течение 8 недель, СОФ + ВЕЛ и СОФ + ЛЕД (при G 1, 4, 5, 6) – обе в течение 12 недель [12]. Приводим обобщенные данные по различным стратегиям ПБТ у детей при ХВГС (см. табл.).

Сравнение рекомендаций по ПБТ ХВГС у детей

Схема	РФ, 2024	WHO, 2022	CDC, 2024	EASL, 2020
СОФ + ВЕЛ	Применяется с 12 лет, 12 недель		Применяется с 3 лет, 12 недель	
ГЛЕ + ПИБ	Применяется с 3 лет, 8 недель			Применяется с 3 лет, 8 недель – у подростков (12–17 лет); 12 недель – у детей 3–11 лет
СОФ + ЛЕД	Применяется, с 12 лет, G1, 4, 5, 6 (8 недель), G3 + РБВ (24 недели)	Применяется, с 3 лет, G1, 4, 5, 6 (12 недель)	Не применяется	
СОФ + ДАК	Не применяется	Применяется, с 3 лет, 12 недель	Не применяется	
СОФ + РБВ	Применяется с 12 лет, G2 (12 недель), G3 (24 недели)	Не применяется		

Основная сложность терапии ХВГС в нашей стране – отсутствие актуальных регламентирующих документов – клинических рекомендаций, одобренных Минздравом. Таким образом, сложилась непростая ситуация: с одной стороны, отсутствует общедоступная официальная статистика заболеваемости хронической HCV-инфекции в педиатрическом контингенте больных, которая могла бы обозначить четкие границы при планировании лечебных мероприятий на различных уровнях. С другой стороны, что главное, врачи лишены нормативных документов, согласно которым назначалась бы терапия и администрировалась оплата. При этом единственным документом, на который можно сослаться врачам при назначении ПВТ – инструкции по применению лекарственных средств.

Решением статистических вопросов занимаются органы Роспотребнадзора, Росстата, Минздрава. Формирование единого федерального регистра, содержащего в том числе данные по детскому контингенту больных, поможет четко и оперативно оценивать объем финансовых ресурсов и необходимых лекарственных средств. Помимо этого, единый для всей страны регистр поможет сохранить преемственность лечения при переезде больного в другой регион.

Анализируя региональные метаданные, следует стремиться к более активной диагностике ХВГС среди детского населения. Это наиболее достижимо в случае тщательного обследования детей с перинатальным контактом по ВГС, поскольку он является ведущим механизмом инфицирования детей, а также укрепляя преемственность между медицинскими организациями с целью раннего лечения женщин детородного возраста. Относительно практических аспектов, необходима разработка клинических рекомендаций по ХВГС у детей, где будет исчерпывающе обозначен круг применяемых противовирусных препаратов, на основании чего будут определено обеспечение всех детей современными высокоэффективными схемами терапии. Указанные меры способствовали бы снижению риска жизнеугрожающих состояний во взрослом возрасте, связанных с ХВГС – ЦП и ГЦК, профилактике внепеченочных проявлений, включая аутоиммунные процессы и лимфопролиферативные заболевания, что в конечном итоге будет способствовать сокращению экономических потерь, связанных с лечением заболевания на поздних стадиях.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Фомичева А.А., Мамонова Н.А., Пименов Н.Н. и др. Состояние и перспективы терапии хронического гепатита С у детей в Российской Федерации. *Журнал инфектологии*. 2021;13(1):50–57. doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-50-57
2. Karnsakul W., Schwarz K.B. Management of Hepatitis C Infection in children in the era of Direct-acting Antiviral Agents. *Journal of viral hepatitis*. 2019;26(9):1034–1039.

3. Рудакова А.В., Гусев Д.А., Усков А.Н. и др. Эффективность затрат на терапию хронического гепатита С при фиброзе печени различной степени тяжести. *Журнал инфектологии*. 2017;9(4):93–101. doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-93-101.

4. Indolfi G., Hierro L., Dezsofi A. et al. Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2018;66(3):505–515. doi: 10.1097/MPG.0000000000001872.

5. Lee C.K., Jonas M.M. Hepatitis C: Issues in Children. *Gastroenterology clinics of North America*. 2015;44(4):901–909. doi: 10.1016/j.gtc.2015.07.011.

6. Фомичева А.А., Мамонова Н.А., Пименов Н.Н. и др. Состояние и перспективы терапии хронического гепатита С у детей в Российской Федерации. *Журнал инфектологии*. 2021;13(1):50–57. doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-50-57.

7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с.

8. Мескина Е.Р., Галкина Л.А., Целипанова Е.Е., Одинаева Н.Д. Каскад медицинской помощи детям с инфекций, вызванной вирусом гепатита С, в Московской области. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(5):525–539. doi: 10.36233/0372-9311-330.

9. Indolfi G., Easterbrook P., Dusheiko G. et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*. 2019;4(6):477–487.

10. Горячева Л.Г., Венцловайте Н.Д., Грешнякова В.А. Вирусные гепатиты у детей: состояние и перспективы решения проблемы. *Детские инфекции*. 2021;20(4):35–41. doi: 10.22627/2072-8107-2021-20-4-35-41.

11. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guidelines Panel: Chai; EASL Governing Board representative; Panel members: EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *Journal of hepatology*. 2020 Nov;73(5):1170–1218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.

12. Jarasvaraparn C., Hartley C., Karnsakul W. Updated Clinical Guidelines on the Management of Hepatitis C Infection in Children. *Pathogens*. 2024;13(2):180. doi: 10.3390/pathogens13020180.

REFERENCES

1. Fomicheva A.A., Mamonova N.A., Pimenov N.N. et al. State and prospects of therapeutic treatment of children with chronic hepatitis C in the Russian Federation. *Zhurnal infekologii = Journal Infectology*. 2021;13(1):50–57. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-50-57.
2. Karnsakul W., Schwarz K.B. Management of Hepatitis C Infection in children in the era of Direct-acting Antiviral Agents. *Journal of viral hepatitis*. 2019;26(9):1034–1039.

3. Rudakova A.V., Gusev D.A., Uskov A.N. et al. Cost-effectiveness of antiviral therapy in treatment-naïve patients with chronic hepatitis c (genotype 1) with various severity of fibrosis stage. *Zhurnal infektologii = Jurnal infektologii*. 2017;9(4):93–101. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-93-101.
4. Indolfi G., Hierro L., Dezsofi A. et al. Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2018;66(3):505–515. doi: 10.1097/MPG.0000000000001872.
5. Lee C.K., Jonas M.M. Hepatitis C: Issues in Children. *Gastroenterology clinics of North America*. 2015;44(4):901–909. doi: 10.1016/j.gtc.2015.07.011.
6. Fomicheva A.A., Mamonova N.A., Pimenov N.N. et al. State and prospects of therapeutic treatment of children with chronic hepatitis C in the Russian Federation. *Zhurnal infektologii = Jurnal infektologii*. 2021;13(1):50–57. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-50-57.
7. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2022: State report. Moscow, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2023. 368 p. (In Russ.).
8. Meskina E.R., Galkina L.A., Tselipanova E.E., Odinaeva N.D. Hepatitis C virus care cascade for children in Moscow Region. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2022;99(5):525–539. (In Russ.) doi: 10.36233/0372-9311-330.
9. Indolfi G., Easterbrook P., Dusheiko G. et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*. 2019;4(6):477–487.
10. Goriacheva L.G., Ventslovayte N.D., Greshnyakova V.A. Viral hepatitis in children: state and prospects for solving the problem. *Detskie infektsii = Children infections*. 2021;20(4):35–41. (In Russ.) doi: 10.22627/2072-8107-2021-20-4-35-41.
11. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guidelines Panel: Chai; EASL Governing Board representative; Panel members: EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *Journal of hepatology*. 2020 Nov;73(5):1170–1218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.
12. Jarasvaraparn C., Hartley C., Karnsakul W. Updated Clinical Guidelines on the Management of Hepatitis C Infection in Children. *Pathogens*. 2024;13(2):180. doi: 10.3390/pathogens13020180.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

К.О. Каплунов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ kkaplunovtmss@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4758-917X>

И.Н. Шишиморов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; drshishimorov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6098-7028>

Статья поступила в редакцию 25.04.2024; одобрена после рецензирования 10.06.2024; принята к публикации 08.08.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

K.O. Kaplunov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ kkaplunovtmss@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4758-917X>

I.N. Shishimorov – MD, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; drshishimorov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6098-7028>

The article was submitted 25.04.2024; approved after reviewing 10.06.2024; accepted for publication 08.08.2024.