

Вирусные гепатиты у детей: состояние и перспективы решения проблемы

(к 30-лЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ КАФЕДРЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ФП И ДПО СПбГПМУ Минздрава России)

Л. Г. ГОРЯЧЕВА^{1,2}, Н. Д. ВЕНЦЛОВАЙТЕ¹, В. А. ГРЕШНЯКОВА¹

¹ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней
Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Российская Федерация,
²ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Проблема вирусных гепатитов (ВГ) на сегодняшний день остро стоит перед мировой системой здравоохранения. Наряду с пандемией COVID-19, пандемия ВГ уносит до 1,5 млн жизней ежегодно. С 2016 года в РФ начата реализация программы ВОЗ, направленной на борьбу с ВГ. Одна из первых ступеней на пути глобальной элиминации — избавление от вируса в так называемых малых группах, среди которых микроэлиминация в детской популяции является одним из перспективных направлений. Обзор посвящен актуальному состоянию проблемы ВГ у детей в РФ на сегодняшний день. Успехи вакцинопрофилактики (против вирусных гепатитов А и В) позволили достичь результатов в виде значительного снижения заболеваемости детей, минимизации риска перинатального инфицирования. Однако в последние годы отмечается прогрессивный спад охвата населения вакцинацией. Главным образом, это связано с ростом популярности антивакцинальных лобби, снижением осведомленности пациентов и медработников о необходимости своевременной вакцинации, а также введением ограничительных мер по профилактике новой коронавирусной инфекции. Появление мутантных, «вакциноускользающих» штаммов, резистентных также и к доступным противовирусным препаратам является еще одной серьезной проблемой на пути ликвидации вирусного ВГВ. В области лечения детей с ВГВ возможности крайне ограничены, доступны только 2 препарата, один из которых (тенофовира алафенамид) — лишь с 12 лет. Регистрация препаратов прямого противовирусного действия для лечения подростков с хроническим гепатитом С позволила приблизить реализацию цели микроэлиминации вируса у детей. Однако высокая стоимость лекарств ставит перед государством задачу необходимости внедрения долгосрочных льготных программ для обеспечения доступности лечения. Кроме того, на данный момент, лечение детей младшего возраста в нашей стране остается перспективой будущего.

Таким образом, несмотря на значительные успехи в отношении стратегии элиминации вирусных гепатитов, ряд проблем остается актуальным и доставляет значительные трудности в достижении глобальной цели.

Ключевые слова: вирусный гепатит А, вирусный гепатит В, вирусный гепатит С, микроэлиминация, вакцинопрофилактика, перинатальное инфицирование, препараты прямого противовирусного действия

Viral hepatitis in children: state and prospects for solving the problem

L. G. Goriacheva^{1,2}, N. D. Ventslovayte¹, V. A. Greshnyakova¹

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases
under the Federal Medical Biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation
²Saint-Petersburg State Paediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

The problem of viral hepatitis (VH) today is an acute problem for the world healthcare system. Along with the COVID-19 pandemic, the VH pandemic claims up to 1.5 million lives annually. Since 2016, the Russian Federation has launched a WHO program aimed at combating VH. One of the first steps on the path of global elimination is getting rid of the virus in the small groups, among which micro-elimination in the child population is one of the promising areas.

This review is devoted to the current state of the problem of VH in children in the Russian Federation today. The success of vaccine prevention (against viral hepatitis A and B) made it possible to achieve results in the form of a significant decrease in the incidence of children, minimizing the risk of perinatal infection. However, in recent years, there has been a progressive decline in vaccination coverage. This is mainly due to the growing popularity of anti-vaccination lobbies, a decrease in the awareness of patients and health workers about the need for timely vaccination, as well as the introduction of restrictive measures to prevent a new coronavirus infection. The emergence of mutant, "vaccine-eluting" strains, which are also resistant to available antiviral drugs, is another serious problem on the way to eliminating viral HBV. In the field of treating children with HBV, the possibilities are extremely limited, only 2 drugs are available, one of which (tenofovir alafenamide) is available only from the age of 12. Registration of direct antiviral drugs for the treatment of adolescents with chronic hepatitis C has made it possible to bring closer the goal of microelimination of the virus in children. However, the high cost of drugs poses a challenge for the state to introduce long-term benefit programs to ensure the availability of treatment. In addition, at the moment, the treatment of young children in our country remains a prospect for the future.

Thus, despite significant advances in the strategy for the elimination of viral hepatitis, a number of problems remain relevant and present significant difficulties in achieving the global goal.

Keywords: viral hepatitis A, viral hepatitis B, viral hepatitis C, micro-elimination, vaccine prophylaxis, perinatal infection, direct antiviral drugs

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

For citation: Goriacheva L.G., N.D. Ventslovayte, V. A. Greshnyakova. Viral hepatitis in children: state and prospects for solving the problem. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2021; 20(4):35-41. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-35-41

Информация об авторах:

Горячева Лариса Георгиевна (L. Goriacheva, MD, leading Researcher), д.м.н., проф. кафедры инфекционных заболеваний у детей ПП и ДПО ФГБУ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; goriacheva@list.ru; http://orcid.org/0000-0001-7890-733X

Венцловайте Наталья Дмитриевна (N. Ventslovayte, Junior Researcher), младший научный сотрудник, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, РФ; ventslovayte.nd@mail.ru; http://orcid.org/0000-0002-9793-8358

Грешнякова Вера Александровна (V. Greshnyakova, Ph.D, Researcher), к.м.н., научный сотрудник отдела вирусных гепатитов, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, РФ; veramamayeva@gmail.com; http://orcid.org/0000-0002-4509-5352

Проблема вирусных гепатитов (ВГ) остро стоит перед мировой системой здравоохранения [1]. Новая коронавирусная инфекция, вызванная коронавирусом SARS-Cov2 в 2020 году была объявлена пандемией, гло-

бальной угрозой жизни и здоровью людей. По данным института Дж. Хопкинса, за первый год эпидемии смертность от COVID-19 достигла 2-х млн человек, в связи с чем основные силы здравоохранения были направлены

на борьбу с этой новой инфекцией. Однако не стоит забывать, что ВГ ежегодно на протяжении десятилетий уносят жизни 1,5 млн человек и являются одной из основных причин смертности в мире. Из этого числа примерно 47% случаев смерти вызвано вирусом гепатита В, 48% — вирусом гепатита С, а остальные — вирусами гепатита А и гепатита Е [1, 2].

В 2016 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приняла «Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусному гепатиту» с целью ликвидировать ВГ как угрозу для здоровья населения к 2030 году. Она включает в себя снижение заболеваемости на 90%, снижение показателей смертности от ВГ на 60% [2]. Для осуществления глобальной программы по достижению элиминации вируса, было рекомендовано начать ликвидацию инфекции с отдельных популяционных групп, так называемую программу «микрoэлиминации». Одной из таких целевых групп были обозначены пациенты детского возраста [2, 3].

С момента принятия стратегии Российская Федерация (РФ) добилась значимых успехов в реализации глобальной цели: отдельные регионы ввели обязательную вакцинацию против вирусного гепатита А (ВГА), повсеместно проводится вакцинация по эпидемическим показаниям, а также вакцинация групп риска; была внедрена стратегия профилактики перинатальной передачи вирусного гепатита В (ВГВ) от матери ребёнку, важнейшая роль в которой также отводится вакцинации (всеобщей и своевременной), были зарегистрированы новые препараты прямого противовирусного действия для лечения вирусных гепатитов В и С (ВГС) у детей в возрасте старше 12 лет, разработаны программы региональных льгот, сделавшие применение этих дорогостоящих препаратов доступным. Однако многие задачи по-прежнему остаются нерешенными. По данным Н. Razavi, РФ находится в числе стран, которым не удастся достигнуть конечной точки поставленной глобальной цели к 2030 году [4]. Кроме того, пандемия COVID-19 создает дополнительные сложности в реализации обозначенных планов.

Вирусный гепатит А: угасающая инфекция?

Заболеваемость вирусным гепатитом А (ВГА) с начала XX века снизилась в логарифмической прогрессии в связи с внедрением эффективных методов дезинфекции источников водоснабжения. Однако и сегодня, в том числе и на территории нашей страны, остаются регионы с недостаточно благоприятной эпидемической обстановкой, где до сих пор регистрируются вспышки ВГА [5]. В 2013—2015 гг. зарегистрировано 49 эпидемических очагов с общим числом пострадавших 1468 человек. За указанный период зарегистрировано 6 крупных вспышек, с общим числом заболевших 606 человек, из них 269 — дети [5, 6].

В 40 странах мира применяется специфическая профилактика гепатита А, 20 стран включили вакцину против ВГА в национальные календари профилактических прививок (НКПП), что позволило достичь потрясающих результатов в снижении заболеваемости [7, 8, 9]. В нашей стране на данный момент вакцинопрофилактика против ВГА не является обязательной, проводится по эпидемическим показаниям, либо по желанию пациента, в

связи с чем уровень коллективного иммунитета остается на низком уровне [10].

Ввиду снижения напряженности иммунитета среди населения, по результатам статистики отмечено смещение заболеваемости в более старшие возрастные группы. Так, в 2020 году отмечалось 2768 случаев заболевания и только в 787 случаях заболевшими были дети до 14 лет [5]. Взрослые, в отличие от детей, болеют тяжелее и длительнее, чаще требуют госпитализации. Более того, по данным зарубежных источников, важную роль в передаче инфекции стал занимать также половой путь. Основная масса заболевших европейцев — лица с нетрадиционной ориентацией [11, 12].

Эта безобидная, на первый взгляд инфекция может служить причиной развития серьезных состояний, вплоть до развития печеночной недостаточности. Особенно уязвимой является когорта больных, имеющих сопутствующие заболевания, связанные с поражением печени. К сожалению, нередки случаи запуска аутоиммунных реакций после перенесенного острого гепатита — развитие аутоиммунных гепатитов, апластической анемии и других патологий [13, 14].

Введение обязательной всеобщей вакцинации может значительно снизить заболеваемость, предотвратить развитие связанных с ним осложнений. Наглядным примером успешной борьбы с гепатитом А путем вакцинации является Республика Тыва. С 2013 года вакцинация против данного гепатита внесена здесь в календарь профилактических прививок. В плановом порядке в возрасте 20 месяцев дети получают одну дозу вакцины. К 2018 г. охват вакцинацией среди детей составил 76,1%, всего привито 144 716 детей. Результатом явилось колоссальное снижение заболеваемости в рекордно короткие сроки, с 141,9 на 100 тыс. населения в 2011 году до 0,69 на 100 тыс нас в 2015 [15].

Вирусный гепатит В: управляемая инфекция?

Согласно данным, опубликованным ВОЗ в 2021 году, около 296 млн людей в мире инфицированы вирусом гепатита В, что ориентировочно составляет 3,8% населения земного шара [16]. Ежегодно в мире заражаются до 1,5—2 млн человек, умирают около 800 тыс. человек [17]. При этом, о наличии инфекции знают лишь 10% инфицированных людей, большинство же не имея информации о своей заразности, представляют собой большую эпидемиологическую угрозу, будучи «скрытым» резервуаром инфекции [16, 17].

Инфицирование детей чаще всего происходит перинатальным путем [18, 19, 20]. Наибольший риск передачи инфекции реализуется среди HBe-позитивных матерей, имеющих высокую вирусную нагрузку и степень биохимической активности [21]. Дети старшего возраста в основном заражаются путем медицинских и немедицинских манипуляций, сопровождающихся повреждением кожи и слизистых оболочек. Заражение HBV при переливании инфицированной крови и ее компонентов, проведении инструментальных обследований в медицинских учреждениях возможно, но оно регистрируется сегодня крайне редко [2, 17, 18, 22]. Частота хронизации инфекции во многом зависит от возраста заражения: в

случае инфицирования в грудном возрасте вероятность достигает 90%, в возрасте до 6 лет — 60—40% [18, 23].

Важнейшим событием в борьбе с ВГВ явилась разработка вакцины в 1987 году. Начиная с 90-х гг XX века вакцина была введена в широкую практику и доказала свою эффективность в 98—100% случаев [18]. С момента начала вакцинации и до 2019 года доля детей младше 5 лет, которые становились хроническими больными ВГВ, снизилась с 5% до 0,8% [19, 20]. Вакцинация против ГВ детей при всех стандартных схемах иммунизации в рамках НКПП является эффективной. Полная серия прививок индуцирует защитные уровни антител у более чем 95% вакцинированных. Число незащищенных через 5 лет после комплексной вакцинации составляет 5,2%, однако с увеличением времени до 7—10 лет, число незащищенных увеличивается до 15,5%, что ставит вопрос о необходимости введения дополнительной бустерной дозы [19, 20]. По результатам одного показательного многоцентрового исследования, проведенного в США, 986 медицинских работников, родившихся в 1991 г. и получивших полный курс вакцинации против ВГВ в возрасте до 7 мес. в 51% имели уровни HBsAB ниже защитных (менее 10 мМЕ/мл) [24].

Несмотря на столь значительные успехи в снижении заболеваемости, в РФ, как и в странах Европы, США, получило активное распространение движение «антипрививочников». Как результат «антивакцинального лобби», охват вакцинацией детей в СЗФО в два (и более) раза ниже средних показателей по стране. Так, в 2017 г. в группе детей до 1 года охват вакцинацией на территории СЗФО составил 49,6%, с вариацией от 33,1% в Ненецком Автономном Округе (НАО) до 60,8% в Ленинградской области. Более обнадеживающими представляются данные по детям более старшего возраста — охват прививками детей в возрасте 1 год — 1 год 11 месяцев 29 дней в СЗФО и на его субъектах составлял более 95,0%, за исключением НАО — 93,9% [25]. Данная ситуация демонстрирует недостаточную осведомленность и понимание в отношении необходимости своевременной (в первые сутки жизни) вакцинации от ВГВ.

Помимо обязательной вакцинации, начиная с первых часов жизни, важнейшей стратегией борьбы с передачей инфекции от матери ребенку является введение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) против ВГВ (HBVIG) в течение 24 часов после рождения. Применение иммуноглобулина может снизить риск передачи вируса от инфицированной матери менее чем до 5% [25, 26]. Однако у 2—10% детей, рожденных от HBeAg-позитивных матерей или имеющих высокий уровень виремии, возможен вертикальный путь заражения HBV, несмотря на вакцинацию и введение ВВИГ, что вероятно обусловлено трансплацентарной передачей инфекции, недостаточной эффективностью вакцины или иммунного ответа [25]. Стоит отметить, что на сегодняшний день в РФ приостановлено производство ВВИГ, а протоколы введения новорожденным не включают введение иммуноглобулинов детям из групп риска.

Для снижения риска перинатального заражения, разработаны стратегии ведения беременных с ХГВ, включающие серологический и вирусологический монито-

ринг, а также применение у HBeAg(+) матерей с высоким уровнем виремии аналогов нуклеозидов (ламивудина, телбивудина, тенофовира) во время 3-го триместра беременности [19, 27, 28].

Еще одной острой проблемой на пути к элиминации ВГВ является возникновение мутаций в α -детерминанте HBsAg, что приводит к дополнительным сложностям диагностики, а также к ускользанию вируса от вакцин [29, 30, 31].

Мутантные «вакцинускользающие» штаммы вируса — одна из основных причин заболеваемости ВГВ в группе привитых детей [29, 30, 31]. По данным Асатряна М.Н. с соавт., мутант G145R станет повсеместно распространенным к 2060 году [31]. На сегодняшний день идет активная разработка вакцин против «ускользающих» штаммов вируса, в частности в 3-ей фазе клинических исследований находятся две вакцины, доказавшие свою иммуногенность как против нативного HBsAg дикого типа, так и против нативного мутанта G145R.

Лечение ХГВ является еще одной неразрешенной до конца проблемой, в частности у детей. Возможность внепеченочной репликации вируса (в клетках крови, костного мозга, селезенки, лимфоузлов) позволяет вирусу ускользать от иммунного надзора, способность вируса интегрировать свой генетический материал в геном, а также длительно сохраняться в ядре в виде ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК) благоприятствует персистенции вируса и его недостижимости для лекарственных препаратов. Все это создает большие сложности для терапии ВГВ-инфекции, в большинстве случаев добиться полной элиминации вируса из организма удастся лишь в редких случаях, чаще всего пациенты получают лечение пожизненно. Кроме того, описаны мутации в различных областях генома HBV, приводящие к образованию вирусов, резистентных к терапии (precore-мутант, YMDD-мутант). Таким образом, возможности противовирусной терапии на сегодняшний день весьма ограничены, в случае ВГВ-инфекции как нельзя уместно подходит правило: «Болезнь легче предотвратить, чем лечить», закономерно, что в современных стратегиях по элиминации ВГВ основной упор акцентируется именно на тактике профилактики [22, 32, 33, 34].

Доступные для лечения ХГВ противовирусные препараты (аналоги нуклеозидов) позволяют достичь элиминации HBsAg и сероконверсии по HBs лишь у 1—6% детей. Кроме того, в РФ из препаратов, применяемых для лечения ХГВ, у детей одобрены препараты ИФН (ИФН-альфа-2b (парентеральные формы — с 1 года, ректальные — с рождения),), Пег-ИФН-альфа-2a (с 3х лет), тенофовира алафенамид (с 12 лет), тенофовира дизопроксила фумарат (с 12 лет). У детей с ко-инфекцией ВГВ + ВИЧ с 3-х лет может быть использован ламивудин. Таким образом, варианты терапии детей, в частности до 12 лет весьма скудные. Возможность применения интерферонов в ряде случаев позволяет добиться элиминации HBsAg, однако терапия с использованием данной группы препаратов ассоциирована со значительным числом нежелательных явлений, а также инвазивным путем введения [18, 35].

Долгосрочное применение препарата тенофовир алафеномид (ТАФ) с высоким барьером резистентности является предпочтительным в качестве монотерапии ХГВ.

В отличие от других нуклеозидных аналогов, ТАФ обладает лучшим профилем безопасности в отношении костной системы и нарушения функции почек [22].

Для детей, в отличие от взрослых, рекомендаций относительно оптимальных сроков и показаний к терапии немного. По данным ESPGHAN, AASLD, APASL, основными рекомендациями к началу терапии независимо от возраста являются: наличие цирроза печени, наличие активного гепатита HBeAg(+) или (-) с повышением уровня аланинаминотрансферазы и ДНК, гистологическими признаками воспаления [36, 37, 38].

Вирусный гепатит С: преграды на пути к элиминации вируса

Вирусный гепатит С является основной причиной хронического поражения печени. По оценкам ВОЗ, во всем мире хроническим гепатитом С страдает 58 миллионов человек. В 2019 году 290 тыс человек умерло в связи с осложнениями хронической инфекции. В детской популяции (от 1 года до 15 лет) насчитывается около 11 млн инфицированных, из них у 6 млн определяется репликация вируса [39, 40, 41, 42]. Однако, данные разнятся в связи с отсутствием в некоторых странах достоверной статистики в отношении инфицированных детей [39]. По данным CDC, Россия занимает 5 место по заболеваемости ХГС среди детей (после Пакистана, Египта, Нигерии и Китая) [41].

За последнее десятилетие заболеваемость хроническим гепатитом С (ХГС) в РФ снизилась в 1,3 раза и составила в 2019 г. — 30,9 сл. на 100 тыс. населения [40]. Наблюдается значительное снижение заболеваемости острым гепатитом С как у взрослых, так и у детей: заболеваемость в возрасте до 17 лет снизилась с 2010 по 2019 гг. в 6 раз (с 0,6 до 0,1 на 100 тыс. детей), а заболеваемость ХГС — в 2,2 раза (с 2,8 до 1,3 на 100 тыс. детей) [39, 40]. Согласно экспертным оценкам, в РФ проживает более 4 тысяч детей с ХГС [42].

Как и при ВГВ, основным механизмом передачи инфекции у детей является перинатальная трансмиссия. Частота передачи составляет 5% среди ВГС-инфицированных матерей, при наличии у матери ко-инфекции ВГС + ВИЧ возрастает в 2 раза (10,8%). У 75—80% детей инфекция переходит в хроническое течение. Вероятность спонтанной элиминации составляет около 18—20% (данные ДНКЦИБ), и, как правило, происходит в грудном и раннем возрасте (до 3-х лет) [34, 39, 42].

ХГС у детей характеризуется малосимптомным течением с медленным прогрессированием заболевания. Однако, у трети этих пациентов по достижению взрослого возраста формируются жизнеугрожающие осложнения. Гистологическое течение заболевание непредсказуемо, несмотря на то что большинство детей до достижения взрослого возраста не имеют признаков выраженного фиброза, описаны случаи развития декомпенсированного цирроза печени и даже гепатоцеллюлярной карциномы у детей до 3-х лет [43—46]. Как правило, прогрессирующий фиброз развивается у детей в случае наличия у них коморбидной патологии (гематологических заболеваний, ожирения, онкопатологии, ко-инфекции ВГС + ВИЧ, ВГС + ВГВ и др. [47, 498. На 20-й Международной конференции по СПИДу (Мельбурн, июль 2014 г.)

были представлены результаты транзиторной эластографии, по результатам которой среди 54 детей с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ 17 (39%) имели фиброз печени 2 степени по METAVIR и более (> 7,3 кПа), из них у 8 детей (19%) выявлен выраженный фиброз или цирроз печени [49. По результатам британского исследования, к 33 годам цирроз печени имеет треть пациентов, инфицированных в детстве, независимо от пути инфицирования [50].

Особая роль отведена социальным аспектам проблемы ХГС. Rodrigue J. с коллегами провели исследование, в котором оценили качество жизни детей с ХГС и их родителей. Пациенты подросткового возраста в большинстве случаев не высказывали серьезной обеспокоенности по поводу своего заболевания и не замечали значительных изменений в состоянии своего здоровья. Напротив, их родители (до 73%), были крайне обеспокоены здоровьем своего ребёнка, переживания связаны с вероятностью развития конечных стадий болезни в молодом возрасте, кроме того, матери, передавшие инфекцию ребёнку, испытывали выраженное чувство вины перед ним [51]. В связи с этими факторами, матери с большей вероятностью полагали, что здоровье их детей было плохим и, вероятно, ухудшится в ближайшее время. По результатам другого исследования, проведенного Nydegger и др., выявлено, что физические и когнитивные способности были значительно ниже у инфицированных пациентов в сравнении с детьми без ВГС [52].

Еще одной социально-эпидемиологической проблемой является распространение вирусного гепатита, связанное с началом половой жизни в подростковом возрасте. Рост сексуальной активности молодых людей зачастую сопровождается недостаточной осведомленностью о методах контрацепции и профилактики инфекций, передающихся половым путем, в том числе ХГС, что способствует распространению вируса в популяции [53, 54].

Одним из наиболее значимых клинических достижений последнего десятилетия стало внедрение препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) в схемы терапии хронического вирусного гепатита С. До 2019 года в РФ лечение ХГС ограничивалось применением препаратов интерферона. Терапия препаратами данной группы имеет ряд существенных недостатков: низкая эффективность (у детей с генотипом 1 ВГС после 48 недель лечения частота УВО составляет от 30% до 50%, а для генотипов 2 и 3 — 80% после 24 недель ПВТ) и плохая переносимость, в т.ч. с развитием серьезных нежелательных явлений (длительно сохраняющаяся фебрильная лихорадка, снижение массы тела более 10%, цитопения, алоpecia, невротические нарушения, провокация аутоиммунных реакций и т.д.) [55—58].

Внедрение ПППД в педиатрическую практику привело к пересмотру тактики терапии ХГС. На сегодняшний день для детей в РФ доступны следующие схемы ПВТ: 1) ПегИФН + рибавирин (для детей с 3-х лет, имеющих 2 и 3 генотип вируса — курс 24 нед., 1 и 4 генотип — 48 нед.); 2) софосбувир + рибавирин (с 12 лет, при 2 генотипе — курс 12 нед, 3 генотипе — 24 нед.); 3) глекапревир/пибрентасвир (с 12 лет, все генотипы — курс 8 нед), 4) софосбувир/велпатасвир (с 12 лет, все генотипы — курс 12 нед), 5) с 12 лет софосбувир + ледипас

вир (+ рибавирин) (с 12 лет для 1, 4, 5 и 6 генотипов — курс 12 или 24 недели).

Анализ эффективности противовирусной терапии (ПВТ) у взрослых с ХГС показал, что исход лечения намного лучше у пациентов без цирроза, в сравнении с пациентами, имеющими признаки прогрессирующего фиброза печени [56]. Таким образом, лечение ХГС рационально начинать в максимально ранние сроки. ВОЗ рекомендует проводить лечение всем лицам старше 12 лет с диагнозом ХГС вне зависимости от стадии заболевания. Для детей младшего возраста с хроническим гепатитом С рекомендуется отсрочить лечение до достижения 12 лет, отказаться от терапии препаратами интерферонов ряда в связи с плохой переносимостью и недостаточной эффективностью по сравнению с ПППД. В РФ пока такое решение не сформулировано, ИФН-содержащие схемы могут применяться для лечения детей младше 12 лет с высокой степенью цитолитической и гистологической активности.

По данным 2020 года, под наблюдением в 268 медицинских организациях находились 2160 детей с хроническим гепатитом С в возрасте от 0 до 17 лет. Количество детей в возрастной группе от 12 до 17 лет включительно составило 42,9%, из них противовирусную терапию получил 141 (8,8%) ребенок. ПППД применялись у 120 детей (85,1%) [42].

В отличие от вирусного гепатита В, вакцина против ВГС на сегодняшний день не создана, но работы над ней продолжаются. Однако разработаны препараты с высоким профилем эффективности и безопасности, позволяющее полностью элиминировать вирус. По данным ДНКЦИБ, где было пролечено 67 детей подросткового возраста ПППД, новые схемы показали свою эффективность в 100% случаев, при этом ни у одного ребенка не наблюдалось серьезных нежелательных явлений [58].

Наиболее полный охват терапией пациентов с ХГС — одна из главных задач ВОЗ на пути к элиминации вирусного гепатита С [2]. Несмотря на очевидные преимущества ПППД, для многих стран эти схемы остаются малодоступными ввиду высокой стоимости препаратов. На сегодняшний день в РФ существуют региональные программы, обеспечивающие доступность терапии для детей с 12 лет. Для реализации элиминации вируса в детской популяции необходимо утверждение долгосрочной государственной программы лечения вирусных гепатитов в РФ, а также внедрение ПППД для младших возрастных групп согласно результатам проведенных клинических исследований.

Немаловажной является проблема недостаточной регистрации ВГС у детей, что значительно снижает достоверность статистики, затрудняет оценку масштаба проблемы, препятствует элиминации вируса в детской популяции. Заниженный процент детей, инфицированных ХГС, связан с нежеланием родителей раскрывать диагноз ни медицинским работникам, ни своим детям. Низкая осведомленность о возможностях терапии, исходах заболевания, наряду с социальными предрассудками, является еще одним препятствием на пути к избавлению от ВГС.

Заключение

Таким образом, успехи вакцинации и прочие стратегии профилактики, разработка и регистрация препаратов прямого противовирусного действия для пациентов детского возраста открывают перспективы элиминации вирусных гепатитов в будущем. Однако на сегодняшний день существует ряд нерешенных задач, препятствующих достижению глобальной цели.

Вакцинация против гепатита А, значительно снизившая заболеваемость в странах, включивших ее в НКПП, не имеет желаемого эффекта при селективном методе вакцинации. Низкий коллективный иммунитет способствует сдвигу заболеваемости в более старшие возрастные группы. Обязательная всеобщая вакцинация против вирусного гепатита В на практике проводится не всем и не всегда. Популярность антивакцинальных лобби, низкая осведомленность населения о вирусных гепатитах и возможностях их профилактики, ложные медицинские отводы, появление «вакцинускользящих» штаммов поддерживают заболеваемость на достаточно высоком уровне. Дети из групп риска не всегда могут получить ВВИГ в первые часы жизни ввиду его отсутствия.

Вакцина против ВГС на данный момент не разработана, однако изобретение ПППД позволило добиться высочайшей эффективности в элиминации вируса. С 2019 года эти препараты стали доступны для детей подросткового возраста, однако для детей младшего возраста они еще не зарегистрированы, выжидательная тактика ВОЗ в РФ используется не всегда: в случае высокой цитолитической и/или гистологической активности применяют препараты ИФН, обладающие низким профилем эффективности и высокой частотой развития нежелательных явлений. С другой стороны, препараты нового поколения являются весьма дорогостоящими, микроэлиминация ВГС в группе пациентов детского возраста будет возможна лишь в случае долгосрочной поддержки льготных программ государством.

Препараты, применяемые для лечения ХГВ, как правило, не способны навсегда элиминировать вирус, кроме того, список препаратов, доступных для детей крайне скуден, что ставит перед врачами сложную задачу, в частности, при необходимости назначения терапии в раннем и грудном возрасте.

Стоит отметить, что перечисленные задачи требуются осуществить на фоне пандемии COVID-19, значительно осложняющей получение качественной медицинской помощи во всех сферах здравоохранения. При наиболее неблагоприятном развитии событий существует угроза значимых сбоев своевременной вакцинации детей против ВГВ, роста числа инфицированных младенцев, задержки проведения диспансерного наблюдения, отсрочки старта противовирусной терапии и т.д. Эти препятствия могут значимым образом отодвинуть достижение победы над ВГ в мире.

Литература / References:

1. <https://www.who.int/ru/health-topics/hepatitis#> (accessed: 06.11.2021)
2. WHO Global health sector strategy on viral hepatitis 2016—2021. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf;jsession->

- id=FF5103B3A020FB916E39B093B897931F?sequence=1 (accessed: 06.11.2021)
- Lazatus J.V. et al. The Micro-Elimination Approach to Eliminating Hepatitis C: Strategic and Operational Considerations Semin. *Liver Dis.* 2018 Aug; 38(3):181–192
 - Razavi, Homie; Gonzalez, Yuri Sanchez; Yuen, Cammy; Cornberg, Markus (2019). Global timing of hepatitis C virus elimination in high-income countries. *Liver International*, liv.14324 . doi:10.1111/liv.14324
 - О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021: 256.
[On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2021:256. (in Russ)]
 - Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 10 выпуск. Под ред. В.И. Покровского, А.А. Тотоляна. СПб: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2016:152.
[Viral hepatitis in the Russian Federation. Analytical review. 10th issue. Ed. V.I. Pokrovsky, A.A. Totolyan. SPb: FBUN NIEM named after Pasteur, 2016:152. (in Russ)]
 - <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/> (accessed: 06.11.2021)
 - <https://patient.info/doctor/immunisation-schedule-uk> (accessed: 06.11.2021)
 - <https://1796web.com/pdfs/Impfkalender2021.pdf> (accessed: 06.11.2021)
 - Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2825-10 «Профилактика вирусного гепатита А» (rosпотреbnadzor.ru) [Sanitary and Epidemiological Rules SP 3.1.2825-10 «Prevention of viral hepatitis A» (rosпотреbnadzor.ru) (in Russ)]
 - Ndumbi P, Freidl G.S., Williams C.J., et al. Hepatitis A outbreak disproportionately affecting men who have sex with men (MSM) in the European Union and European Economic Area, June 2016 to May 2017. *Euro Surveill.* 2018; 23 pii: 1700641.
 - European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A outbreaks in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men — third update, 28 June 2017. Stockholm: ECDC; 2017.
 - Kosterina A.V., Kunst M.A., Gatina R.R., Marchenkova A.N., Akhmadeev A.R. Two cases of hepatitis-associated aplastic anemia. *Practical Medicine.* 2019. 17(6 (part 1)): 81–83.
 - Пономарева М.А., Горячева Л.Г., Э.Г. Бойченко [и др.] Вирусный гепатит А с развитием апластической анемии у ребенка 5 лет (клиническое наблюдение). Журнал инфектологии. 2010. 2(4):30–34.
[Ponomareva M.A., Goryacheva L.G., E.G. Boychenko [and others]. Viral hepatitis A with the development of aplastic anemia in a 5-year-old child (clinical observation). *Journal of Infectology.* 2010. 2(4):30–34. (in Russ)]
 - Даргын О.К. Результаты массовой вакцинации детей против вирусного гепатита А в республике Тыва. Журнал инфектологии. 2019; 11(1–S1): 46–47.
[Dargyn O.K. Results of mass vaccination of children against viral hepatitis A in the Republic of Tyva. *Journal of Infectology.* 2019; 11 (1-S1): 46–47. (in Russ)]
 - Technical Report. Interim guidance for country validation of viral hepatitis elimination. 2021. № June. 1–96 p.
 - World Health Organization. Гепатит В. Информационный бюллетень ВОЗ [Electronic resource]. 2020. № July. P. 1–8. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en>. (accessed: 19.06.2021)
 - Волынец Г.В., Панфилова В.Н. Хронический вирусный гепатит В у детей и подростков: современный взгляд на проблему. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. 65(4): 47–60.
[Volynets G.V., Panfilova V.N. Chronic viral hepatitis B in children and adolescents: a modern view of the problem. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2020. 65(4):47–60.(in Russ)]
 - Шилова И.В. и др. Успехи и проблемы профилактики гепатита В у детей. Новые пути решения. 2019. 21(3):403–409.
[Shilova I.V. and others. Successes and problems of prevention of hepatitis B in children. *Novyye puti resheniya.* 2019. 21(3):403–409. (in Russ)]
 - Talla C. et al. Hepatitis B infection and risk factors among pregnant women and their male partners in the Baby Shower Programme in Nigeria: a cross-sectional study. *Trop. Med. Int. Heal.* Blackwell Publishing Ltd, 2021. 26(3): 316–326.
 - Ip H.M.H. et al. Prevention of hepatitis B virus carrier state in infants according to maternal serum levels of HBV DNA. *Lancet.* 1989. 333(8635): 406–410.
 - EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection | Elsevier Enhanced Reader [Electronic resource]. URL:<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S016882781730185X?token=996B34855DDD70609EE7ADCF455D71735A969FF633F937EFF23051F7A4C119D59EE8800F7057DC95F9265AE3DF0D13FC&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210617135011> (accessed: 17.06.2021).
 - Seeger C., Mason W.S. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology.* Academic Press Inc., 2015. 479–480:672–686.
 - Ritscher A.M., Le Clair-Netzel M., Friedlander N.J., Howard Stewart D.N., Wagner M., Kalscheur N., Caldera F., Hayney M.S. Cross-sectional study of hepatitis B antibody status in health care workers immunized as children at an academic medical center in Wisconsin. *Vaccine.* 2020 Feb 11; 38(7):1597–1600. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.12.036.
 - Indolfi G, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jun; 4(6):466–476. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30042-1. Epub 2019 Apr 11. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 May; 5(5):e4. PMID: 30982722
 - Горячева Л.Г., Харит С.М., Рогозина Н.В. [и др.]. Перинатальная HBV — инфекция: диагностика, лечение и профилактика. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019:32.
[Goryacheva L.G., Kharit S.M., Rogozina N.V. [and etc.]. Perinatal HBV infection: diagnosis, treatment and prevention. St.Pb.: St. Petersburg State Pediatric Medical University «of the Ministry of Health of the Russian Federation», 2019:32. (in Russ)]
 - Lin X. Immunoprophylaxis failure against vertical transmission of CHB virus in Chinese population. *Pediatr inf dis J.* 2014. 33(9): 897–903.
 - Cao L.-H. et al. Effect of hepatitis B vaccination in hepatitis B surface antibody-negative pregnant mothers on the vertical transmission of hepatitis B virus from father to infant. *Exp. Ther. Med.* 2015. 10(1): 279–284.
 - Liu J. et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: A community-based follow-up study. *Gastroenterology.* 2010. 139(2):474–482.
 - Shi W., Zhang Z., Ling C., Zheng W., Zhu C., Carr M.J., Higgins D.G. Hepatitis B virus subgenotyping: history, effects of recombination, misclassifications, and corrections. *Infect Genet Evol.* 2013 Jun; 16:355–61. doi: 10.1016/j.meegid.2013.03.021. Epub 2013 Mar 26. PMID: 23538336
 - Asatryan M.N., Salman E.R., Kilikovskiy V.V., Kiselev K.V., Sipacheva N.B., Semenenko T.A. Study of the processes of distribution of mutant variants of «vaccinal escape» of the hepatitis B virus by means of a computer epidemiological model. *Epidemiologiya i infekcionnie bolezni. Aktualnie problem;* 2013; 6:34 – 38. (in Russ)
 - Trépo C., Chan H.L.Y., Lok A. Hepatitis B virus infection. *The Lancet.* Lancet Publishing Group, 2014. 384(9959): 2053–2063.
 - Lucifora J., Protzer U. Attacking hepatitis B virus cccDNA — The holy grail to hepatitis B cure. *J. Hepatol.* European Association for the Study of the Liver, 2016. 64(1): S41–S48.

34. Венцловайте Н.Д., Горячева Л.Г., Грешнякова В.А., Ефремова Н.А., Шилова И.В. Вирусный гепатит С у детей: ретроспективный анализ и перспективы на будущее. Клиническая инфектология и паразитология, 2021; 10(2). [Ventslovaite N.D., Goryacheva L.G., Greshnyakova V.A., Efremova N.A., Shilova I.V. Viral hepatitis C in children: a retrospective analysis and prospects for the future. *Clinical Infectology and Parasitology*, 2021; 10(2). DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.10.2.027> (in Russ)]
35. Sokal E.M., Paganelli M., Wirth S., Socha P., Vajro P., Laccaille F. et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol* 2013; 59(4): 814–829. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.016
36. Terrault N.A., Lok A.S.F., McMahon B.J., Chang K.M., Hwang J.P., Jonas M.M. et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*, 2018; 67:1560–1599. DOI: 10.1002/hep.29800
37. Sarin S.K., Kumar M., Lau G.K., Abbas Z., Chan H.L., Chen C.J. et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*, 2016; 10(1):1–98. DOI: 10.1007/s12072-015-9675-4
38. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>
39. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020: 299. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2020:299. (in Russ)]
40. Отчет референс центра по мониторингу за вирусными гепатитами в РФ «Особенности эпидемиологии вирусного гепатита С у детей и подростков до 17 лет в Российской Федерации» Москва, Янв. 2019. [Report of the reference center for monitoring viral hepatitis in the Russian Federation «Peculiarities of the epidemiology of viral hepatitis C in children and adolescents under 17 years of age in the Russian Federation» Moscow, Jan 2019. (in Russ)]
41. Lee CK, Jonas MM. Hepatitis C: Issues in Children. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015; 44(4):901–909. doi:10.1016/j.gtc.2015.07.011
42. Фомичева А.А., Мамонова Н.А., Пименов Н.Н., Комарова С.В., Уртиков А.В., Горячева Л.Г., Лобзин Ю.В., Чуланов В.П. Состояние и перспективы терапии хронического гепатита С у детей в Российской Федерации. Журнал инфектологии. 2021; 13(1):50–57. [Fomicheva A.A., Mamonova N.A., Pimenov N.N., Komarova S.V., Urtikov A.V., Goryacheva L.G., Lobzin Yu.V., Chulanov V.P. The state and prospects of treatment of chronic hepatitis C in children in the Russian Federation. *Journal of Infectology*. 2021; 13 (1): 50–57. (in Russ) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-50-57>]
43. Cuadros D.F., Miller F.D., Nagelkerke N., Abu-Raddad L.J. Association between HCV infection and diabetes type 2 in Egypt: is it time to split up? *Ann Epidemiol.* 2015; 25(12):918–923. doi:10.1016/j.annepidem.2015.09.005
44. Cheng Z., Zhou B., Shi X., et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection: 297 cases from a tertiary medical center in Beijing, China. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(7):1206–1210.
45. Indolfi G., Bartolini E., Olivito B., Azzari C., Resti M. Autoimmunity and Extrahepatic Manifestations in Treatment-Naïve Children with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012. doi:10.1155/2012/785627.
46. El-Guindi M.A. Hepatitis C Viral Infection in Children: Updated Review. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2016; 19(2):83–95. doi:10.5223/pghn.2016.19.2.83]
47. Indolfi G., Guido M., Azzari C., Resti M. Histopathology of hepatitis C in children, a systematic review: implications for treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015; 13:1225.
48. Goodman Z.D., Makhlof H.R., Liu L. et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. *Hepatology*, 2008; 47: 836–43.
49. Turkova A. The European Paediatric HIV/ HCV Co-infection Study Group in European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration. Uptake and outcomes of HCV treatment in children and young adults with HIV/HCV co-infection in Europe. 20th International AIDS Conference; 20 – 25 July 2014; Melbourne, Australia.
50. Modin L., Arshad A., Wilkes B. et al. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection among children and young people. *J Hepatol*, 2019; 70: 371–78.
51. Rodrigue J.R., Balistreri W., Haber B., Jonas M.M., Mohan P., Molleston J.P., Murray K.F., Narkewicz M.R., Rosenthal P., Smith L.J., Schwarz K.B., Robuck P., Barton B., González-Peralta R.P. Impact of hepatitis C virus infection on children and their caregivers: quality of life, cognitive, and emotional outcomes. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2009; 48(3):341–347. doi:10.1097/MPG.0b013e318185998f
52. Nydegger A., Srivastava A., Wake M., Smith A.L., Hardikar W. Health-related quality of life in children with hepatitis C acquired in the first year of life. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Feb; 23(2): 226–30. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.04859.x
53. Morales A., Vallejo-Medina P., Abello-Luque D. et al. Sexual risk among Colombian adolescents: knowledge, attitudes, normative beliefs, perceived control, intention, and sexual behavior. *BMC Public Health.* 2018; 18(1):1377. Published 2018 Dec 17. doi:10.1186/s12889-018-6311-y
54. Forsyth S., Rogstad K. Sexual health issues in adolescents and young adults [published correction appears in *Clin Med (Lond)*. 2015 Dec; 15(6):565]. *Clin Med (Lond)*. 2015; 15(5):447–451. doi:10.7861/clinmedicine.15-5-447.
55. Sherbini A.El., S. Mostafa, E. Ali. Systematic review with meta-analysis. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2015; 42(1):12–19.
56. Goodman Z.D., Makhlof H.R., Liu L. et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. *Hepatology*, 2008; 47: 836–43.
57. Диагностика и лечение хронических гепатитов у детей: Медицинское пособие. Горячева Л.Г., Рогозина Н.В., Шилова И.В., Карев В.Е., Грешнякова В.А., С.Пб., 2016. [Diagnostics and treatment of chronic hepatitis in children: Medical manual. Goryacheva L.G., Rogozina N.V., Shilova I.V., Karev V.E., Greshnyakova V.A., S.Pb., 2016. (in Russ)]
58. Венцловайте Н.Д., Горячева Л.Г., Грешнякова В.А., Ефремова Н.А., Шилова И.В. Опыт терапии хронического вирусного гепатита С у детей старше 12 лет комбинированным препаратом прямого противовирусного действия, содержащим глекапревир и пибрентасвир. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021; 10(3):57–66. [Ventslovaite N.D., Goryacheva L.G., Greshnyakova V.A., Efremova N.A., Shilova I.V. Experience in the treatment of chronic viral hepatitis C in children over 12 years of age with a combined direct antiviral drug containing glecaprevir and pibrentasvir. *Infectious Diseases: News, Opinions, Education.* 2021; 10(3):57–66. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-3-57-66> (in Russ)]

Статья поступила 11.11.2021

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.