

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛЕКАПРЕВИРА/ПИБРЕНТАСВИРА У ПАЦИЕНТОВ С КО-ИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ВГС В МОСКОВСКОМ ГОРОДСКОМ ЦЕНТРЕ ПРОФИЛАКТИКИ И БОРЬБЫ СО СПИД

А.И. Мазус, Ю.Ф. Влацкая, Д.Р. Набиуллина

Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИД, Москва, Россия

The experience of the Moscow City Center for AIDS Prevention and Treatment of using glecaprevir/pibrentasvir in patients with HIV/HCV coinfection

A.I. Mazus, Yu.F. Vlatshkaya, D.R. Nabiullina

Moscow City Centre for AIDS Prevention and Treatment, Moscow, Russia

Резюме

Цель: анализ опыта Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД Департамента здравоохранения города Москвы по противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов, ко-инфицированных ВИЧ/ВГС, в реальной клинической практике.

Материалы и методы. За период с 2020 г. по октябрь 2021 г. проанализированы данные 12 взрослых и 53 детских амбулаторных карт пациентов Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД Департамента здравоохранения города Москвы, ко-инфицированных ВИЧ/ВГС. Помимо стандартных методов обследования, у всех больных исследовались вирусная нагрузка РНК ВИЧ, РНК ВГС, определялся генотип ВГС, оценивалась степень фиброза печени методом фиброэластометрии.

Результаты. В группе взрослых пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС 10 (83,4%) были инфицированы Gt 3 ВГС, у 2 пациентов (16,6%) был определен Gt 1a/3. Ранее получали противовирусную терапию софосбувиром и даклатасвиром 7 (58,3%) пациентов, 5 (41,7%) – были первичными. Все 12 взрослых пациентов получили глекапревир/пибрентасвир длительностью 8–16 недель в зависимости от опыта предшествующей терапии. 3 (25%) пациента с Gt 3 ВГС и опытом лечения препаратами прямого противовирусного действия получили комбинированную терапию глекапревиром/пибрентасвиром, софосбувиром и рибавирином в течение 12 недель. В результате лечения 100% (12/12) пациентов достигли УВО12, нежелательных явлений и случаев непереносимости не выявлено.

В общей группе подростков с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, наблюдавшихся в центре (n = 53), распределение по генотипам ВГС было следующим: Gt 1 – 26 (49%), Gt 3 – 27 (51%). 15 (28,3%) подростков имели опыт лечения интерфероном-2а с эффективностью 40% (6/15), 9 (17%) – получили терапию пегилированным интерфероном-2а с эффективностью 33% (3/9) и 16 (30,2%) – получили глекапревир/пибрентасвир. Средняя длительность ко-инфекции ВИЧ/ВГС у 16 подростков, получивших глекапревир/пибрентасвир, составила 12,5 (1–17) лет. Из них 11 (68,3%) были инфицированы ВГС Gt 1 и 5 (31,7%) – ВГС Gt 3. 11 пациентов

Abstract

The aim of the study is to analyze the experience of the Moscow Center for HIV/AIDS Prevention and Treatment on antiviral therapy of chronic hepatitis C in patients with HIV/HCV coinfection in real-world evidence (RWE).

Methods. The data from the outpatient cards of 12 adults and 53 children with HIV/HCV in the Moscow Center for HIV/AIDS Prevention and Treatment were analyzed for the period from 2020 to October 2021. In addition to standard laboratory tests, the viral load of HIV RNA, HCV RNA was examined in all patients, the HCV genotype was determined, the degree of liver fibrosis was assessed by liver fibroelastometry.

Results: Among adult patients 10 (83,4%) were infected with HCV Gt 3, while 2 patients (16,6%) had Gt 1a/3. 5 (41,7%) patients were treatment-naïve and 7 (58,3%) had previously received sofosbuvir and daclatasvir. All 12 adult patients received glecaprevir/pibrentasvir for 8-16 weeks, depending on the treatment experience. 3 (25%) patients with HCV Gt 3 previously treated with DAAs received triple combination of glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir and ribavirin for 12 weeks. As a result, 100% (12/12) of patients treated with glecaprevir/pibrentasvir achieved SVR12, no adverse events or cases of intolerance were identified.

In the general group of adolescents with HCV/HIV coinfection (n = 53), the distribution by HCV genotypes was as follows: Gt 1 – 26 (49%), Gt 3 – 27 (51%). 15 (28,3%) adolescents received interferon-2a (SVR – 40% (6/15)), 9 adolescents received Peg-interferon-2a (SVR – 33% (3/9)) and 16 adolescents received glecaprevir/pibrentasvir. The mean duration of HIV/HCV coinfection in 16 adolescents receiving glecaprevir/pibrentasvir was 12,5 (1-17) years. Of these, 11 (68,3%) were infected with HCV Gt 1 and 5 (31,7%) with HCV Gt 3. 11 patients (68,3%) had prior treatment history with interferon and peginterferon regimens. The distribution of fibrosis stages was as follows: F0 – 56,3% (9/16), F1 – 31,3% (5/16), F2 – 12,4% (2/16). All 16 adolescents received 8 weeks of glecaprevir/pibrentasvir. 100% of patients were aviremic after 4 weeks from the start of therapy. All patients achieved SVR12. No adverse events and/or intolerance of glecaprevir/pibrentasvir were identified.

Conclusion. This observation demonstrates the high efficacy and safety of treatment with direct-acting antiviral

(68,3%), получивших глекапревир/пибрентасвир, имели опыт предшествующей противовирусной терапии интерферонсодержащими режимами. Распределение по стадиям фиброза было следующим: F0 – 56,3% (9/16), F1 – 31,3% (5/16), F2 – 12,4% (2/16). Курс лечения глекапревир/пибрентасвир продолжительностью 8 недель получили все подростки (n=16). Отмечено снижение уровня РНК ВГС до неопределяемых значений через 4 недели от начала терапии в 100% случаев. Все пациенты достигли УВО12. Нежелательных явлений и случаев непереносимости препарата не было выявлено.

Заключение: данное наблюдение демонстрирует высокую эффективность и безопасность лечения препаратами прямого противовирусного действия как у взрослых, так и у детей с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС. Выявление и лечение хронического гепатита С у коинфицированных ВИЧ/ВГС пациентов репродуктивного возраста до наступления беременности сделает возможным полностью исключить риск вертикальной передачи ВГС детям, а своевременная и эффективная современная противовирусная терапия уже инфицированных ВГС подростков позволит сделать шаг в направлении элиминации гепатита С через микроэлиминацию в описанных социально значимых группах пациентов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ко-инфекция ВИЧ/ВГС, ХГС, реальная клиническая практика.

Введение

Гепатит С – инфекционное заболевание с парентеральным путем заражения, вызываемое вирусом гепатита С (ВГС). В мире насчитывается более 58 млн (46–76 млн) человек, инфицированных ВГС, из них около 12,5 млн (10–13,8 млн) – в Европейском регионе [13]. Контакт с вирусом в 80% случаев приводит к развитию хронической инфекции. Персистенция ВГС в организме является причиной формирования фиброза и цирроза печени, повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы, а также различной внепеченочной патологии (криоваскулит, лимфомы, сахарный диабет и др.). ВГС-инфекция широко распространена у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). В мире число людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, на начало 2021 г. составило 37,7 млн человек (30,2–45,1 млн), в Европейском регионе – 2,6 млн человек (2,3–3 млн) [13]. По зарубежным данным, в Западной Европе и США от 1/4 до 1/3 ВИЧ-серопозитивных пациентов имеют ко-инфекцию с ВГС [2]. По российским данным, распространенность вирусного гепатита С среди ВИЧ-инфицированных пациентов составляет 34% [4].

ВГС-инфекция выявляется у 8% беременных женщин. ВГС может передаваться вертикально от матери ребенку [1]. Частота передачи ВГС от матери ребенку в случае моноинфекции составляет 3–5% [3]. Ко-инфекция с ВИЧ увеличивает частоту вертикальной передачи ВГС до 19,4% [3]. У женщин

drugs in both adults and children with HIV/HCV coinfection. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis C in patients of reproductive age with HIV/HCV coinfection before pregnancy will help to completely eliminate the risk of mother-to-child transmission of HCV. Timely, effective, and modern antiviral therapy of already infected adolescents with HCV will make it possible to take a step towards eliminating hepatitis C through microelimination in the described socially significant groups of patients.

Key words: HIV infection, HIV/HCV coinfection, chronic hepatitis C, RWE.

с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС во время беременности в большей степени, чем при изолированной ВИЧ-или ВГС-инфекции, выявляются анемии (57,5–64,8% случаев), угроза прерывания беременности (51,9–62,3%), хроническая фетоплацентарная недостаточность (58,9–60,3%), задержка внутриутробного развития плода (19,2–19,6%), многоводие (15,1–20,2%), угроза преждевременных родов (12,5–22,0%) [14–16]. При этом высокая концентрация ВГС в крови дополнительно повышает риск передачи инфекции от матери ребенку [2]. Кроме того, в период беременности у пациенток с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС повышен риск гепатотоксического действия антиретровирусной терапии (АРТ) [12].

ВГС-инфекция у детей является значимой медико-социальной проблемой для нашей страны. Россия находится на 6-м месте в мировом рейтинге стран с наибольшим числом детей, инфицированных ВГС [7]. У детей с хроническим гепатитом С (ХГС) и коморбидными состояниями, включая ВИЧ-инфекцию, прогрессирование фиброза печени ускоряется [6]. Гепатит С оказывает негативное влияние на психологические и физические показатели здоровья детей и их семей [8]. На фоне снижения качества жизни у детей отмечены случаи задержки умственного развития, нарушение процессов обучения [8, 9]. Уже в детском возрасте существует риск серьезных осложнений и развития жизнеугрожающих состояний, особенно при наличии сопутствующей патологии, ускоряющей

течение ХГС. Так, по данным референс-центра по мониторингу за вирусными гепатитами Роспотребнадзора, у 1/3 детей с ХГС в России развивается фиброз печени, а у 4% зарегистрирован цирроз печени [10].

На сегодняшний день не описаны методики, позволяющие снизить риск перинатальной передачи и неонатального инфицирования ВГС [5]. Несмотря на существенный прогресс в медикаментозном лечении ХГС, наблюдающийся в последние годы, связанный с внедрением безинтерфероновой терапии, на сегодняшний день ни у одного из препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) нет показаний для назначения во время беременности [11].

Цель исследования — анализ опыта Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД Департамента здравоохранения города Москвы (МГЦ СПИД ДЗМ) по противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС) у пациентов, ко-инфицированных ВИЧ/ВГС, в реальной клинической практике.

Материалы и методы

За период с 2020 г. по октябрь 2021 г. проанализированы данные 12 взрослых и 53 детских амбулаторных карт пациентов МГЦ СПИД ДЗМ, ко-инфицированных ВИЧ/ВГС. Помимо стандартных методов обследования, у всех больных исследовались показатели вирусной нагрузки ВИЧ, ВГС, определялся генотип ВГС, оценивалась степень фиброза печени методом фиброэластометрии. Все исследуемые пациенты находились на диспансерном учете в поликлиническом и амбулаторно-поликлиническом педиатрическом отделении МГЦ СПИД ДЗМ.

Результаты и обсуждение

На 01.11.2021 г. на диспансерном учете в МГЦ СПИД ДЗМ состояло 13 359 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, что составляет 37,8% от общего числа наблюдающихся в центре пациентов с ВИЧ-инфекцией. По данным МГЦ СПИД ДЗМ, до 30% ВИЧ-позитивных беременных инфицированы ВГС.

Лечение ВГС-инфекции с 1987 г. (нарастающим итогом) назначено в МГЦ СПИД ДЗМ 3 237 (24,2%) пациентам с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС. Из них интерферонсодержащие режимы лечения использовались у 2324 (71,8%) пациентов, тройная терапия (симепревивир, софосбувир или нарлапревивир в сочетании с пегилированным интерфероном и рибавирином) — у 153 (4,7%), ПППД без интерферона — 760 (23,5%).

В 2021 г. лечение ХГС препаратом глекапревивир/пибрентасвир в МГЦ СПИД ДЗМ получили

12 взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов, из них мужчины — 10 (83%) человек, женщины — 2 (17%). Средний возраст пациентов составил 40 лет ($33 \pm 7,5$).

Как видно из таблицы 1, заражение ВИЧ/ВГС-инфекцией в 75% случаев произошло парентеральным путём при употреблении психоактивных веществ (ПАВ). Половой путь ВИЧ/ВГС-инфицирования выявлен у 3 (25%) пациентов. Генотип (Гт) 3 ВГС выявлен у 10 (83,3%) больных, Гт 1а и 3 одновременно — у 2 (16,7%).

Таблица 1

Характеристика взрослых пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, получивших курс лечения препаратом глекапревивир/пибрентасвир, (n=12)

Данные характеристики	Показатели
Пол м/ж, n (%)	10 (83)/2 (17)
Стадия ВИЧ-инфекции, n (%):	
3	4 (33,3)
4А	4 (33,3)
4Б	1 (8,3)
4В	2 (16,6)
Путь инфицирования ВИЧ/ВГС, n (%):	
Половой	3 (25)
Парентеральный	9 (75)
Длительность заболевания ВИЧ/ВГС, лет (m)	10,5 (1 – 19)
Генотип ВГС, n (%):	
1а/3	2 (16,6)
3	10 (83,4)
Продолжительность АРТ, лет (m)	9,2 (1 – 17)
Опыт лечения ВГС, n (%):	
Без опыта ПВТ	5 (41,7)
С опытом ПВТ	7 (58,3)
Исходный уровень РНК ВГС (МЕ/мл), n (%):	
До 100 000	3 (25)
100 000 – 499 999	4 (33,3)
500 000 – 1 000 000	0
Более 1 000 000	5 (41,7)

Более чем у половины пациентов (58,2%) диагностирована ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний (4А, 4Б и 4В), которые на момент начала лечения ВГС были в фазе ремиссии, у 4 (33,3%) больных — 3 (бессимптомная) стадия, ВИЧ-инфекции. Все пациенты получали АРТ, состоящую из 2 нуклеозидных ингибиторов транскриптазы ВИЧ (НИОТ) и ингибиторов интегразы ВИЧ (ИИ) с иммунологической и вирусологической эффективностью лечения. Уровень РНК ВИЧ в крови до назначения курса глекапревивир/пибрентасвира не определялся у 100% пациентов.

В анамнезе опыт лечения ХГС ПППД софосбувир и даклатасвир отмечен у 7 (58,3%) пациентов. Применение данной схемы было неэффективно: у 6 (85,7%) больных вследствие вирусологической

Таблица 2

Характеристика пациентов в возрасте от 0 до 18 лет с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, (n=53)

Данные характеристики	Показатели
Пол м/ж, n (%)	26 (49)/27 (51)
Стадия ВИЧ-инфекции, n (%):	
3	30 (56,6)
4А	17 (32)
4Б	5 (9,5)
4В	1 (1,9)
Путь инфицирования ВИЧ/ВГС, n (%):	
Перинатальный	45 (85)
Половой	4 (7,5)
Парентеральный	4 (7,5)
Длительность заболевания ВИЧ/ВГС, лет (m)	9,8 (1 – 17)
Генотип ВГС, n (%):	
1	26 (49)
3	27 (51)
Продолжительность АРТ, лет (m)	9,2 (1 – 17)
Опыт лечения ВГС/ремиссия, n (%):	
ИНФ α -2a	21 (45,3)/9 (16,9)
ПэгИНФ α -2a	15 (28,3)/6 (11,3)
	9 (17)/3 (5,6)

неэффективности, у 1 (14,3%) – из-за низкой приверженности и нарушения режима приема препаратов. У 5 (41,7%) пациентов ПВТ ХГС назначена впервые.

Высокий исходный уровень РНК ВГС в крови (более 1 000 000 МЕ/мл) диагностирован у 5 (41,7%) пациентов. Фиброз печени F1–F2 по шкале METAVIR выявлен у 50% больных, F4 – у 2 (16,7%), фиброз печени отсутствовал у 3 (25%) пациентов.

Курс лечения препаратом глекапревир/пибрентасвир продолжительностью 8 недель получили 5 (41,7%) пациентов без предшествующего опыта лечения ХГС, 16-недельный курс – 4 (33,3%) пациента с Гт 3 ВГС и опытом лечения ПППД (софосбувир). Комбинированной ПВТ в течение 12 недель, включавшей глекапревир/пибрентасвир, софосбувир и рибавирин, было пролечено 3 (25%) пациента с Гт 3 ВГС и предшествующим опытом лечения ПППД. Все пациенты прошли оценку достижения устойчивого вирусологического ответа на терапию через 12 недель после ее окончания (УВО12), в 100% достигнута авиремия. Нежелательных явлений, непереносимости препарата не выявлено.

Таким образом, препарат глекапревир/пибрентасвир продемонстрировал 100% эффективность у ВИЧ-инфицированных пациентов с Гт 1a и 3 ВГС, в том числе и у имевших опыт лечения ПППД, отсутствие нежелательных явлений и хорошую переносимость. Эффективность применения глекапревира/пибрентасвира не зависела от Гт ВГС, степени фиброза печени, а также от длительности заболевания ХГС и предшествующего опыта ПВТ ПППД.

Опыт применения глекапревира/пибрентасвира у подростков 12–17 лет с ВИЧ/ВГС-инфекцией

За период с 1982 по 2021 г. в МГЦ СПИД ДЗМ наблюдались 10 945 детей в возрасте от 0 до 18 лет. У 679 выявлена ВИЧ-инфекция. Ко-инфекция ВИЧ/ВГС подтверждена у 53 детей. Среди ко-инфицированных пациентов распределение по путям заражения было следующим: 45 (85%) – перинатальный, 4 (7,5%) – половой и 4 (7,5%) парентеральный (2 – потребители ПАВ, 2 – медицинские манипуляции).

Как видно из таблицы 2, в группе пациентов с ВИЧ/ВГС-инфекцией наблюдались 26 мальчиков и 27 девочек. Более чем у половины пациентов диагностирована 3 (бессимптомная) стадия ВИЧ-инфекции. Заражение ВИЧ/ВГС-инфекцией в 85% случаев произошло перинатальным путём, от ВИЧ/ВГС-инфицированной матери во время беременности или родов. Отмечено 2 случая сохранения грудного вскармливания до возраста 3 и 6 месяцев жизни детей.

Половой путь ВИЧ/ВГС-инфицирования выявлен у 4 девочек-подростков, парентеральный – у 2 подростков (м/ж), потребителей ПАВ и у 2 детей, заражённых на первом году жизни при проведении медицинских манипуляций.

У 44,5% детей, заражённых ВИЧ/ВГС перинатальным путём, матери являлись потребителями ПАВ, у 12% – страдали алкоголизмом. Туберкулёз, сифилис, цитомегаловирусная инфекция диагностированы у 17% матерей.

Профилактика перинатальной передачи ВИЧ-инфекции во время беременности была проведена в 11% случаев. По данным анамнеза, 89% женщин во время беременности в женской консультации не наблюдались, АРТ не получали.

Состояние детей после рождения расценивалось как тяжёлое у 42% детей и было связано с недоношенностью (37%), морфофункциональной незрелостью (46%), внутриутробной гипотрофией (28%), внутриутробной гипоксией (57%), абстинентным синдромом (23%), сепсисом (8%). Средний вес при рождении составил 2570 г (1540 – 3470 г). В кровных семьях проживают 15,6% пациентов, остальные имеют социальный статус подопечных и воспитываются в приёмных семьях вследствие смерти или отказа родителей.

Детям с перинатальным ВИЧ/ВГС-инфицированием в 100% случаев диагноз «ВИЧ-инфекция» и в 88% случаев диагноз «Вирусный гепатит С» был установлен на первом году жизни. Гт 1 ВГС выявлен у 49% пациентов, Гт 3 – у 51%.

Таблица 3

Характеристика пациентов 12–17 лет с ВИЧ/ВГС-инфекцией, получивших курс лечения препаратом глекапревир/пибрентасвир, (n=16)

Данные характеристики	Показатели
Пол м/ж, n (%)	6 (37,5)/10 (62,5)
Возраст, лет (m)	14,5 (12 – 17)
Стадия ВИЧ-инфекции, n (%):	
3	9 (56,3)
4А	5 (31,3)
4Б	2 (12,4)
4В	–
Путь инфицирования ВИЧ/ВГС, n (%):	
Перинатальный	14 (87,4)
Половой	1 (6,3)
Парентеральный	1 (6,3)
Длительность заболевания ВИЧ/ВГС, лет (m)	12,5 (1 – 17)
Продолжительность АРТ, лет (m)	9,8 (1 – 17)
Опыт лечения ВГС, n (%):	
ИНФ α-2а	11 (68,3)
ПэгИНФ α-2а	9 (56,3)
	2 (12,4)
Исходный уровень РНК ВГС (МЕ/мл), n (%):	
До 100 000	6 (37,5)
100 000 – 499 999	5 (31,3)
500 000 – 1 000 000	3 (18,8)
Более 1 000 000	2 (12,4)
Генотип ВГС, n (%)	
1	11 (68,3)
3	5 (31,7)
Степень фиброза печени по шкале METAVIR, n (%):	
F0	9 (56,3)
F1	5 (31,3)
F2	2 (12,4)
Уровень РНК ВИЧ (коп/мл), n (%):	
Менее 20	10 (62,5)
20 – 999	5 (31,2)
Более 1000	1 (6,3)
CD4 (кл/мкл), n (%):	
Менее 500	1 (6,3)

Длительность ВИЧ/ВГС-инфицирования составила в среднем 9,8 лет (от 1 до 17 лет). Отмечено 2 случая спонтанного выздоровления от ВГС-инфекции у детей 3 и 6 лет. АРТ получали все пациенты с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, со средней продолжительностью лечения 9,2 года (от 1 до 17 лет). Схема АРТ у 47% пациентов состояла из 2 НИОТ и ИИ, у 21% – из 2 НИОТ и ингибитора протеазы ВИЧ (ИП), 32% детей получали препараты с фиксированной комбинацией доз (ФКД).

Курс лечения ХГС был назначен 21 (43,3%) пациенту. В группе получавших интерферон α-2а и пегилированный интерферон α-2а стойкая ремиссия достигнута в 11,3% и 5,6% случаев соответственно. Неудачи в лечении у 68% пациентов были связаны с вирусологической неэффективностью терапии, у 32% – с низкой приверженностью вследствие плохой переносимости препаратов и отказа от лечения из-за болезненной процедуры введения препарата. Были отмечены следующие нежелательные явления при лечении интерферонами: нарушения аппетита, снижение веса, анемия, снижение уровня CD4 Т-лимфоцитов, астения, снижение двигательной активности, депрессивные состояния, алопеция.

Препарат глекапревир/пибрентасвир получили 16 (30,2%) детей (6 юношей и 10 девушек) в возрасте от 12 до 17 лет.

Как показано в таблице 3, перинатальный путь ВГС-инфицирования выявлен в 14 (87,4%) случаях. Гт 1 ВГС определялся у 11 (68,3%) подростков, Гт 3 – у 5 (31,7%).

ВИЧ-инфекция, стадия 3 (субклиническая), диагностирована в 9 (56,3%) случаях. Из сопутствующих заболеваний у 4 детей в анамнезе ЦМВ-инфекция (пролечена), у 1 – генерализованный туберкулёз (пролечен). Схему АРТ из 2 НИОТ и ИИ получали 10 (62,5%) пациентов, 6 (37,5%) назначены препараты с ФКД.

Опыт лечения ХГС интерферонсодержащими схемами отмечен у 11 (68,3%) пациентов. Во всех случаях применение интерферонов было неэффективно: у 8 (72,3%) детей вследствие вирусологической неэффективности, у 3 (27,7%) из-за низкой приверженности.

Высокий исходный уровень РНК ВГС (более 1 000 000 МЕ/мл) диагностирован у 2 (12,4%) подростков, повышение уровня АЛТ и АСТ в 3 и более раза – у 3 (18,8%). Фиброз печени F1 – F2 по шкале METAVIR выявлен у 7 (43,7%) пациентов. До начала ПВТ препаратом глекапревир/пибрентасвир уровень РНК ВИЧ в крови не определялся у 10 (62,5%) подростков. РНК ВИЧ в крови более 1000 коп/мл и иммуносупрессия диагностирована у 1 (6,3%) пациента.

Все пациенты получили 8-недельный курс ПВТ препаратом глекапревир/пибрентасвир. У всех пациентов выявлено снижение уровня РНК ВГС в крови до неопределяемых значений через 4 недели от начала терапии. На протяжении всего курса лечения препарат хорошо переносился, нежелательные явления не зарегистрированы. В 100% случаев достигнут УВО12.

Продолжительность катamnестического наблюдения составила более 48 недель у 7 (43,8%) пациентов, 24 – 48 недель – у 7 (43,8%), менее 24 недель – у 2 (12,4%). За весь период наблюдения РНК ВИЧ в крови не определялась у всех подростков, нормализовались уровни АЛТ и АСТ у пациентов с исходно повышенными значениями.

Таким образом, препарат глекапревир/пибрен-тасвир в реальной клинической практике продемон-стрировал 100% вирусологическую эффектив-ность, отсутствие нежелательных явлений и хоро-шую переносимость, как у взрослых, так и у детей с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС. Эффективность при-менения глекапревира/пибрен-тасвира не зависе-ла от Гт ВГС, степени фиброза печени, а также от длительности заболевания ВГС-инфекцией. При-меняемые дозы препарата соответствовали реко-мендуемым дозам для взрослых и детей. Удобный режим дозирования, 1 раз в сутки, без рибавири-на, способствовал формированию 100% привер-женности лечению. Схемы АРТ были подобраны с учетом межлекарственных взаимодействий.

Заключение

Данное наблюдение демонстрирует высокую эффективность и безопасность лечения препа-ратами прямого противовирусного действия как у взрослых, так и у детей с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС. Выявление и лечение хронического гепати-та С у ко-инфицированных ВИЧ/ВГС пациентов репродуктивного возраста до наступления бере-менности сделает возможным полностью исклю-чить риск вертикальной передачи ВГС детям, а своевременная и эффективная современная про-тивовирусная терапия уже инфицированных ВГС подростков позволит сделать шаг в направлении элиминации гепатита С через микроэлиминацию в описанных социально значимых группах паци-ентов.

Литература

1. Eijnsink Job F. H. et al. Cost-effectiveness of hepatitis C virus screening, and subsequent monitoring or treatment among pregnant women in the Netherlands // *The European Journal of Health Economics*. — 2021. — Vol. 22. — P. 75–88.
2. Ferrero S. et al. HIV-HCV co-infection during pregnancy // *Minerva Ginecol.* — 2005. — Vol. 57. — P. 627–35.
3. Floreani A. Hepatitis C and pregnancy // *World Journal of Gastroenterology*. — 2013. — 19(40). — P. 6714-6720.
4. Пронин, А.Ю. Многоцентровое эпидемиологическое исследование, проведенное с целью описания поздней ста-дии заболевания у пациентов с впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации / А.Ю. Пронин [и др.] // *Постерный доклад PP02.11 – й конгресс по лекарственной терапии ВИЧ-инфекции, Глазго, Великобритания*. — 11–15 ноября 2012 г.
5. Chappel C.A. et al. Ledipasvir plus sofosbuvir in pregnant women with hepatitis C virus infection: a phase 1 pharmacokinetic study // *Lancet Microbe*. — 2020. — 1(5). — P. 200–208.
6. Squires James E., Balistreri William F. Hepatitis C virus infection in children and adolescents // *Hepatology Communications*. — 2017. — 1(2). — P. 87–98.
7. Shmelzer O. et al. Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modelling study // *Lancet Gastroenterology & Hepatology*. — 2020. — Vol. 5. — P. 374–92.
8. Nydegger A., Srivastava A., Wake M., et al. Health-related quality of life in children with hepatitis C acquired in the

first year of life // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. — 2008. — Vol. 23. — P. 226–30.

9. Rodriguez J.R., Balistreri W., Haber B. et al. 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. — Vol. 48. — P. 341–7.

10. Отчет референс центра по мониторингу за вирусны-ми гепатитами в РФ «Особенности эпидемиологии вирус-ного гепатита С у детей и подростков до 17 лет в Российской Федерации» // *Национальное научное общество инфекци-онистов*. — М., январь 2019 г.

11. Инструкции по медицинскому применению препа-ратов прямого действия в РФ // grls.rosminzdrav.ru — дата обращения 01.11.2021.

12. Ingrid J.M., Snijdewind et al. HCV/HIV coinfection, an important risk factor for hepatotoxicity in pregnant women starting antiretroviral therapy // *Journal of Infection*. — 2012. — 64(4). — P. 409-16.

13. Global progress report on HIV, viral hepatitis, and sexually transmitted infections. — 2021. — [<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342808/9789240030985-eng.pdf>].

14. Connell L.E., Salihu H.M., Salemi J.L., August E.M. et al. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes // *Liver International*. — 2011. — Vol. 31. — P. 1163–1170.

15. Reddick K., Jhaveri R., Gandhi M. et al. Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis // *Journal of Viral Hepatitis*. — 2011. - Vol. 1. - P. 394–8.

16. Huang Q.T., Huang Q., Zhong M. et al. Chronic hepatitis C virus infection is associated with increased risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies // *Journal of Viral Hepatitis*. — 2015. - Vol. 22. — P. 1033–1042.

References

1. Eijnsink Job F. H. et al. Cost-effectiveness of hepatitis C virus screening, and subsequent monitoring or treatment among pregnant women in the Netherlands // *The European Journal of Health Economics*. — 2021. — Vol. 22. — P. 75–88.
2. Ferrero S. et al. HIV-HCV co-infection during pregnancy // *Minerva Ginecol.* — 2005. — Vol. 57. — P. 627–35.
3. Floreani A. Hepatitis C and pregnancy // *World Journal of Gastroenterology*. — 2013. — 19(40). — P. 6714-6720.
4. Pronin A. et al. A multicenter epidemiological study conducted to describe the late stage of the disease in patients with newly diagnosed HIV infection in the Russian Federation // *Poster report PP02. 11th Congress on HIV Drug Therapy, 11-15 November 2012, Glasgow, UK*.
5. Chappel C.A. et al. Ledipasvir plus sofosbuvir in pregnant women with hepatitis C virus infection: a phase 1 pharmacoki- netic study // *Lancet Microbe*. — 2020. — 1(5). — P. 200–208.
6. Squires James E., Balistreri William F. Hepatitis C virus infection in children and adolescents // *Hepatology Communi- cations*. — 2017. — 1(2). — P. 87–98.
7. Shmelzer O. et al. Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modelling study // *Lancet Gastroenterology & Hepatology*. — 2020. — Vol. 5. — P. 374–92.
8. Nydegger A., Srivastava A., Wake M., et al. Health-relat- ed quality of life in children with hepatitis C acquired in the first year of life // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. — 2008. — Vol. 23. — P. 226–30.
9. Rodriguez J.R., Balistreri W., Haber B. et al. 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. — Vol. 48. — P. 341–7.

10. Report of the reference center for monitoring viral hepatitis in the Russian Federation «Features of the epidemiology of viral hepatitis C in children and adolescents under 17 years of age in the Russian Federation», Moscow, January 2019.

11. Instructions for the medical use of direct-acting antivirals for the treatment of HCV-infection in the Russian Federation; grls.rosminzdrav.ru (accessed 01.11.2021).

12. Ingrid J.M., Snijdewind et al. HCV/HIV coinfection, an important risk factor for hepatotoxicity in pregnant women starting antiretroviral therapy // Journal of Infection. — 2012. — 64(4). — P. 409-16.

13. Global progress report on HIV, viral hepatitis, and sexually transmitted infections. — 2021. — [http://apps.who.int/

iris/bitstream/handle/10665/342808/9789240030985-eng.pdf].

14. Connell L.E., Salihu H.M., Salemi J.L., August E.M. et al. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes // Liver International. — 2011. — Vol. 31. — P. 1163–1170.

15. Reddick K., Jhaveri R., Gandhi M. et al. Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis // Journal of Viral Hepatitis. — 2011.- Vol. 1.- P. 394–8.

16. Huang Q.T., Huang Q., Zhong M. et al. Chronic hepatitis C virus infection is associated with increased risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies // Journal of Viral Hepatitis. — 2015.- Vol. 22. — P. 1033–1042.

Авторский коллектив:

Мазус Алексей Израилевич — руководитель Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД, главный внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции МЗ РФ и Департамента здравоохранения города Москвы, д.м.н.; тел.: +7-985-761-47-06, e-mail lettermazus@spid.ru

Влацкая Юлия Фёдоровна — заведующая детским амбулаторно-поликлиническим отделением Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД, к.м.н.; тел.: +7-938-413-00-85, e-mail dr.vlatskaya@mail.ru

Набиулина Динара Ринатовна — врач-инфекционист поликлинического отделения Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД; тел.: +7-905-543-05-02, e-mail dinara.nab@gmail.com

Сильный союзник в борьбе с вирусом гепатита С

Сила
Высокая эффективность
в отношении ВГС всех генотипов*^{1,2}

Скорость
8-недельная терапия подходит более
чем для 90% пациентов с ХГС^{-1,3,4}

Стабильность
Благоприятный профиль безопасности
у взрослых и детей^{5,6}

Не требует добавления рибавирина¹

*Генотипы 1-6
¹На основании расчетных данных о доле пациентов, которым показан 8-недельный курс Мавириета по инструкции к препарату в РФ, в общей популяции ВГС-инфицированных больных в России.
² Инструкция по применению препарата Мавирет в РФ, gts.gosminzdrav.ru, обращение 1,02.2021. 2. Brown S et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial, 2020 Mar;72(3):441-449. 3. Пименов Н.Н., Комарова С.В., Карандашова И.В., Чапкова Н.Н., Волчкова Е.В., Чуланов В.П., Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции, Инфекционные болезни, 2018; 16(3): 37-45, DOI: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45. 4. С.Е. Шаницына, З.З. Бурневич, Е.Н. Ивжукина, А.Л. Филатова, Н.А. Мужин, Клини. фармакол. тер., 2018, 27 (1): 27-34. 5. E. Gane et al. Clin Infect Dis. Safety and Pharmacokinetics of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Genotype 1-6 Hepatitis C Virus Infections and Compensated Liver Disease 2019 Oct 30;69(10):1657-1664. 6. MJ Jonas et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Patients with Genotypes 1-6 Chronic HCV Infection: Part 1 of the Dora Study HEPATOLOGY, VOLUME 68, NUMBER 1 (SUPPL), page 1347A, Abstr 2379.

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ: ЛП-004804, МНН: Глекапревир + Пибрентасвир, ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противовирусное средство. КОД АТХ: J05AP57. ПОКАЗАНИЯ: лечение хронического гепатита С у взрослых и детей с 12 лет. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к любому действующему веществу препарата или к любому из вспомогательных веществ; пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью); совместное применение с атазанавиром, аторвастатином, симвастатином, дабигатраном этексилатом, препаратами, содержащими эстрадиол, сильными индукторами Р-гликопротеина и СУРА, например, рифампицином, карбамазепином, препаратами зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum), фенотропином, фенитоином, примидоном; детский возраст до 12 лет; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: применять совместно с омега-3 жирными кислотами (40 мг), дарунавиром/ритонавиром, эфавирензом, линиавиром/ритонавиром, ловастатином, циклоспорином (>100 мг в день), дигоксинном, правастатином, розувастатином, фулувастатином, литавастатином, такролимусом. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Рекомендуемая доза для взрослых и детей с 12 лет – 300 мг/120 мг в 1 приём (3 таблетки по 100 мг/40 мг) 1 раз в сутки во время еды (см. табл.1 и табл.2). Пациентам после трансплантации печени препарат Мавирет необходимо применять в течение как минимум 12 недель (см. раздел полной инструкции по применению «Особые указания»). В случае если пациенту назначена более длительная терапия (в течение 16 недель), и во время терапии была проведена трансплантация печени, то 16 недельный курс лечения должен быть введен до конца. ПРОПУСК ПРИЕМА ПРЕПАРАТА: В случае пропуска Мавириета можно принять в течение 18 часов после планового времени приема. Если с момента планового времени приема прошло более 18 часов, не следует принимать пропущенную дозу, а следующую дозу следует принять в обычное время по расписанию. Не следует принимать двойную дозу препарата. Если в течение 3 часов после приема произошла рвота, то необходимо принять дополнительную дозу препарата. Если рвота произошла позднее 3 часов после применения препарата Мавирет, то прием дополнительной дозы не требуется. Рекомендации к применению у пациентов пожилого возраста, детей, пациентов с нарушенной функцией почек, лечения, пациентов после трансплантации печени или почки, пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1 содержатся в полной инструкции по применению. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: оценка безопасности у взрослых пациентов с компенсированной функцией печени (с циррозом печени или без него) проведена по результатам исследований фазы 2 и 3, в которых участвовали около 2 300 взрослых пациентов, инфицированных ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6, получавших Мавирет в течение 8, 12 или 16 недель. Очень частые нежелательные реакции (> 1/10): головная боль, утомляемость. Частые нежелательные реакции (от >1/10 до <1/10): тошнота, диарея, астения. Менее чем у 0,1% взрослых пациентов, получавших лечение препаратом Мавирет, развились серьезные нежелательные реакции (транзиторная ишемическая атака). 0,1% взрослых пациентов окончательно прекратили лечение по причине развития нежелательных реакций. Ими и тяжесть нежелательных реакций у взрослых пациентов с циррозом печени были сопоставимы с таковыми у пациентов без цирроза печени. Безопасность препарата Мавирет у детей, инфицированных ВГС генотипов 1-6 оценивалась в открытом исследовании 2/3 фазы с участием 47 пациентов в возрасте от 12 до 18 лет, получавших терапию в течение 8-16 недель. Нежелательные реакции, зафиксированные в ходе данного исследования были сопоставимы с реакциями, наблюдаемыми у взрослых пациентов. Для получения подробной информации о побочных эффектах, пожалуйста, обратитесь к полной инструкции по медицинскому применению. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: описаны в полной инструкции по применению. Список препаратов, противопоказанных к применению с препаратом Мавирет, указан в разделе «Противопоказания». ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Перед началом терапии все пациенты должны проходить обследование на наличие ВГВ. Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВГС подвержены риску реактивации ВГВ, поэтому следует проводить их мониторинг и ведение с соблюдением современных рекомендаций. Безопасность и эффективность применения у пациентов, перенесших трансплантацию печени, не оценивались. Лечение должно основываться на оценке потенциальной пользы и рисков для каждого конкретного пациента. Мавирет не рекомендуется при печеночной недостаточности средней тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) и противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд-Пью). У пациентов может наблюдаться улучшение функционирования печени в результате лечения ВГС, выражающееся в улучшении метаболизма глюкозы в печени. Для пациентов с диабетом это означает улучшение показателей уровня глюкозы в крови. Редкие случаи симптоматической гипогликемии были зарегистрированы в рамках терапии препаратами прямого противовирусного действия, поэтому у пациентов с диабетом рекомендуется проводить тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови для определения целесообразности коррекции доз сахароснижающих препаратов. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ: Препарат не оказывает влияния на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами. ФОРМА ВЫПУСКА: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг + 40 мг. По 3 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в блистере. По 7 блистеров в пачке картонной, по 4 пачки картонных вместе с инструкцией по применению в пачке картонной. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. ХРАНИТЬ: при температуре не выше 25°C. УСЛОВИЯ ОТПУСКА: по рецепту. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ: ООО «ЗббВи», Россия 125196,

г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 4, помещение 1, ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ: Фурнье Лэбораториз Айрленд Лимитед, Ирландия, Эннгроув, Карригтвилл, Ко. Корк, Ирландия. ФАСОВЩИК, УПАКОВЩИК, ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА: ЗббВи Дойчланд ГмбХ и Ко.КГ, Германия, Кнольштрассе, 67061 Людвигсхафен, Германия. В случае упаковки/выпускающего контроля качества на территории РФ указываются: Производитель готовой лекарственной формы Фурнье Лэбораториз Айрленд Лимитед, Ирландия / Fournier Laboratories Ireland Limited, Ireland Эннгроув, Карригтвилл, Ко. Корк, Ирландия / Ann Grove, Carrigtwohill, Co. Cork, Ireland. Фасовщик (первичная упаковка) ЗббВи Дойчланд ГмбХ и Ко. КГ, Германия / AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Germany Кнольштрассе, 67061 Людвигсхафен, Германия / Knoellstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany. Упаковщик (вторичная упаковка), выпускающий контроль качества АО «ОРТА», Россия, 157092, Костромская обл., Суванский район, с. Северное, мкр. Харитоновое, тел./факс [4942] 650-806 Информация только для медицинских и фармацевтических работников. Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «ЗббВи»: 125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады», здание «А», тел. +7 495 258 42 77, факс +7 495 258 42 87, e-mail: Russia.info@abbvie.com

ТАБЛ. 1 РЕКОМЕНДОВАННАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, РАННЕ НЕ ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ

Популяция пациентов	Рекомендованная продолжительность лечения	
	Без цирроза печени	С циррозом печени
ГТ 1-6	8 недель	8 недель

ТАБЛ. 2 РЕКОМЕНДОВАННАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, НЕ ОТВЕТВИХ НА ПРЕДЫДУЩУЮ ТЕРАПИЮ

Популяция пациентов	Предшествующий режим терапии	Рекомендованная продолжительность лечения	
		Без цирроза печени	С циррозом печени
ГТ 1	Ингибиторы NS5A ¹ без предшествующей терапии ингибиторами протеазы NS3/4A	16 недель	16 недель
	Ингибиторы протеазы NS3/4A ² без предшествующей терапии ингибиторами NS5A	12 недель	12 недель
ГТ 1, 2, 4, 5 или 6	Предшествующая терапия следующими режимами: интерферон (или пегилированный интерферон) + рибавирин; интерферон (или пегилированный интерферон) + рибавирин + соfosбувир; соfosбувир + рибавирин.	8 недель	12 недель
	Предшествующая терапия следующими режимами: интерферон (или пегилированный интерферон) + рибавирин; интерферон (или пегилированный интерферон) + рибавирин + соfosбувир; соfosбувир + рибавирин	16 недель	16 недель

1. В клинических исследованиях пациенты получали предшествующую терапию, содержащую ледипасвир и соfosбувир или даклатасвир с пегилированным интерфероном и рибавирином.
 2. В клинических исследованиях пациенты получали предшествующую терапию, содержащую симепревир и соfosбувир, или симепревир, боцепревир, или телапревир с пегилированным интерфероном и рибавирином