

Современный взгляд на лечение хронического гепатита С у детей и подростков

Г.В. Волынец

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

A modern view on the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents

G.V. Volynets

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Цель статьи – обобщающий обзор подходов к лечению инфекции, вызванной вирусом гепатита С (HCV), у детей и подростков. Статья посвящена вопросам, затрагивающим показания, противопоказания и оптимальные схемы лечения у детей и подростков с хронической HCV-инфекцией.

Во всем мире 13,2 (11,5–21,2) млн детей в возрасте от 1 до 15 лет инфицированы HCV. У детей, как правило, хроническая HCV-инфекция более вялотекущая, чем у взрослых; внепеченочные проявления преимущественно в виде субклинического гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита встречаются соответственно в 11 и 5,6% случаев. Риск развития цирроза печени у детей с хронической HCV-инфекцией составляет от 1 до 4%, в то время как мостовидный фиброз и тяжелое воспаление печени описаны примерно у 15%. В статье рассматриваются вопросы терапии: цели, конечные точки, показания, противопоказания и оптимальный режим лечения у детей с хронической HCV-инфекцией. Представлены рекомендации, сформулированные Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN).

Заключение. Хроническая HCV-инфекция у детей в целом протекает в доброкачественной форме, однако лечение заболевания требуется для достижения успеха в деле ликвидации гепатита С.

Ключевые слова: дети, вирус гепатита С, лечение, противовирусные препараты прямого действия.

Для цитирования: Волынец Г.В., Хавкин А.И. Современный взгляд на лечение хронического гепатита С у детей и подростков. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(6): 11–19. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-11-19

The purpose of the article is a summary overview of approaches to the treatment of infection caused by hepatitis C virus (HCV) in children and adolescents. The article is devoted to issues affecting indications, contraindications and optimal treatment regimens in children and adolescents with chronic HCV infection.

All over the world, 13.2 (11.5–21.2) million children aged 1–15 years have HCV. Chronic HCV infection in children, as a rule, is more lethargic than in adults; extrahepatic manifestations mainly in the form of subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis occur, respectively, in 11 and 5.6% of cases. The risk of developing liver cirrhosis in children with chronic HCV infection ranges from 1 to 4%, while bridging fibrosis and severe liver inflammation are described in approximately 15%. The article discusses the issues of therapy: goals, endpoints, indications, contraindications and the optimal treatment regimen in children with chronic HCV infection. The recommendations made by the European Society for Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists (ESPGHAN) are provided.

Conclusion. Chronic HCV infection in children in general is in a benign form, but treatment of the disease is required to achieve success in eliminating hepatitis C.

Key words: children, hepatitis C virus, treatment, direct-acting antiviral drugs.

For citation: Volynets G.V., Khavkin A.I. A modern view on the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(6): 11–19 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-11-19

Хронический вирусный гепатит С – заболевание, вызываемое РНК-содержащим вирусом гепатита С (HCV), с парентеральным механизмом передачи. Вирус попадает в организм восприимчивого человека вместе с инфицированной кровью. Непременным условием развития инфекционного процесса является проникновение HCV в гепатоциты, где происходит его репликация и иммунопатологический процесс взаимодействия с иммунной сис-

темой. Поражение гепатоцитов обусловлено включением клеточных и гуморальных реакций иммунной системы, направленных в конечном счете на удаление вируса. Клеточные цитотоксические реакции опосредованы клетками-эффекторами различных классов. Кроме прямого цитопатического действия, к ведущим механизмам повреждения клеток печени относятся иммунный цитолиз, апоптоз, а также аутоиммунный механизм, с которым связана высокая частота внепеченочных проявлений при HCV-инфекции (васкулит, гломерулонефрит, периферическая нейропатия, узелковый периартериит, артриты, синдром Шегрена) [1].

Геном HCV кодирует структурные и неструктурные белки. К структурным белкам относятся

© Волынец Г.В., 2019

Адрес для корреспонденции: Волынец Галина Васильевна – д.м.н., гл. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева,

ORCID: 0000-0002-5413-9599

volynetsgv@gmail.com

белок нуклеокапсида HCV (Core-Ag HCV) и гликопротеины оболочки E1 и E2, к неструктурным – комплекс белков, имеющих определенную ферментативную активность (NS-3–NS-5). К каждому из структурных и неструктурных белков вируса вырабатываются антитела, которые не обладают вируснейтрализующим свойством. Особенность HCV заключается в способности к быстрой замене нуклеотидов, что приводит к образованию большого числа генотипов, субтипов и мутантных штаммов. Выделяют 7 генотипов вируса и более 90 субтипов. Такая вариабельность генома вируса приводит к изменениям в строении антигенных детерминант, которые определяют выработку специфических антител, не способных элиминировать вирус из организма и препятствующих созданию эффективной вакцины против гепатита С. В Российской Федерации наиболее распространены генотипы 1, 3, 2 и субтипы 1в и 3а. Генотипы 4–6 на территории РФ практически не встречаются.

HCV малоустойчив во внешней среде и к действию физических и химических факторов. Он чувствителен к хлороформу, формалину, ультрафиолетовому облучению, при температуре 60 °С инактивируется через 30 мин, а при кипячении (100 °С) – в течение 2 мин [2, 3].

В странах со средним и высоким уровнем дохода населения причиной большого числа случаев заражения HCV служит употребление инъекционных наркотиков. Передача HCV половым путем в основном регистрировалась в Европе, Австралии и США у мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами [4–7]. В странах с низким уровнем дохода и в некоторых странах со средним уровнем дохода HCV-инфекция у взрослых, подростков и детей чаще всего связана с инвазивными медицинскими манипуляциями [8], особенно у детей со злокачественными новообразованиями, получающих оперативное лечение, у детей с почечной недостаточностью, нуждающихся в гемодиализе [9]. Основным путем инфицирования детей в настоящее время после введения в службу переливания крови обязательного скрининга на наличие HCV-инфекции – вертикальная передача [10], при этом частота инфицирования детей у матерей с моноинфекцией HCV составляет около 5%, у матерей с коинфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)–HCV – около 10% [11]. Частота передачи HCV увеличивается при более высокой вирусной нагрузке у матери, увеличении продолжительности родов, использовании амниоцентеза или мониторинга состояния кожи головы плода и длительном безводном периоде [10–12]. Считается, что горизонтальная и внутрисемейная передача играет незначительную роль в инфицировании HCV [13]. Подростки подвергаются риску заражения в результате незащищенной сексуальной практики (особенно среди мужчин-гомосексуалистов), а также

при нанесении татуировок в неконтролируемых условиях [6, 14].

Инфекция HCV – основная причина хронических заболеваний печени и связанных с ними заболеваемости и смертности во всем мире [15, 16].

Обновленный в 2016 г. систематический обзор [17] (пока не опубликованный), основанный на исследованиях в 102 странах, оценил распространенность виремии HCV у детей и подростков в возрасте 1–19 лет как 0,3% в странах с высоким уровнем дохода и 0,6% в странах с низким уровнем дохода, с общим числом 3,5 млн случаев, или 0,15% населения мира [18]. Истинная распространенность HCV среди детей и подростков вследствие недостаточного количества исследований даже в Западной Европе и США может быть недооценена [18, 19]. Данные из США отражают растущую распространенность HCV среди подростков, что связано с парентеральным использованием наркотиков и ростом распространенности HCV-инфекции среди женщин репродуктивного возраста [18–20].

По оценкам ВОЗ, в 2016 г. во всем мире насчитывался 71 млн человек с хронической HCV-инфекцией и в 2015 г. зарегистрировано 399 тыс. смертей [16], главным образом от цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы [15, 16]. Кроме того, ежегодно регистрируется около 1,75 млн новых случаев заражения [16]. В 2016 г. ВОЗ наметила глобальные цели и стратегию в области здравоохранения по вирусным гепатитам на 2016–2021 гг. и приоритетные меры для достижения цели по ликвидации вирусного гепатита как угрозы для общественного здравоохранения к 2030 г. [20]. Устранение было определено как снижение распространенности хронической HCV-инфекции на 90% и смертности на 65%.

Значительный прогресс в улучшении доступа к лечению препаратами прямого противовирусного действия был достигнут благодаря существенному снижению стоимости непатентованных лекарств. К концу 2016 г. около 3 млн взрослых получили лечение. Однако для достижения глобальных целей по снижению смертности потребуются существенное увеличение масштабов тестирования и лечения, поскольку по оценкам ВОЗ выявлены менее 20% людей, хронически инфицированных HCV, а в 2015 г. менее 10% людей с диагнозом хронической HCV-инфекции получили лечение.

При вертикальном инфицировании и отсутствии лечения у 20% детей обычно в первые 4 года жизни происходит спонтанная элиминация HCV, тогда как у остальных 80% развивается хроническая HCV-инфекция, которая сохраняется и у взрослых [21, 22]. Хроническая HCV-инфекция в детском возрасте обычно протекает бессимптомно. Единственным клиническим проявлением бывает незначительная гепатомегалия, которая встречается у 10% детей, рожденных от матерей, инфицированных HCV.

У этих детей, в том числе по данным крупнейшего педиатрического обсервационного исследования хронической HCV-инфекции [23–25], устойчиво повышенный уровень аланинаминотрансферазы наблюдается почти в 50% случаев. Внепеченочные проявления HCV-инфекции, которые являются потенциально тяжелыми у взрослых, у детей редки, за исключением субклинического гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита, встречающихся соответственно в 11 и 5,6% случаев [26, 27].

У детей, как правило, HCV-инфекция более вялотекущая, чем у взрослых. Согласно результатам основных исследований фиброз печени медленно прогрессирует и ассоциируется с возрастом пациента, длительностью инфекции и тяжестью гистологического некровоспаления [28–31], хотя некоторые исследования не смогли найти этих ассоциаций. Был описан широкий спектр результатов гистологического исследования ткани печени, вплоть до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [28–31]. В большинстве случаев у инфицированных в детском возрасте более чем через 20-летний период наблюдается почти нормальная гистологическая картина печени [28, 31]. Однако у некоторых 3-летних детей уже через 1 год после заражения было выявлено прогрессирующее поражение органа [23, 31]. Риск развития цирроза печени у детей, страдающих хронической HCV-инфекцией, составляет от 1 до 4%, в то время как мостовидный фиброз и тяжелое воспаление описаны примерно у 15% [23, 24, 26, 28–31]. Гепатоцеллюлярная карцинома встречается редко, к настоящему времени описаны только 3 случая [32, 33].

При катamnестическом обследовании 1049 пациентов, инфицированных в детском возрасте, установлено, что тяжелое заболевание печени развивается в 32% случаев, в среднем через 33 года после заражения, независимо от способа заражения. У пациентов с перинатальным инфицированием цирроз печени развивается в более раннем возрасте. Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой составляет 5%, в трансплантации печени нуждаются 4% пациентов, а летальный исход наблюдается у 3%. Из этой группы наблюдаемых лечение получали 663 пациента: у 55% использовался интерферон/пегилированный интерферон (PegIFN), у 40% – препараты прямого противовирусного действия. Устойчивый вирусологический ответ был достигнут у 406 (75%). Более высокая смертность отмечена среди пациентов, не достигших устойчивого вирусологического ответа, по сравнению с пациентами, достигшими такового (5% против 1%; $p=0,003$). Лечение было более эффективным у пациентов без цирроза печени, и прогрессирование заболевания было менее частым (13%), чем у пациентов с циррозом печени во время терапии (28%; $p<0,001$). У пациентов с циррозом больше склонность к развитию гепатоцеллюлярной карциномы, они нуждаются в трансплантации печени или умирают [34].

Это приводит к заключению о том, что лечение HCV-инфекции необходимо начинать как можно раньше.

Лечение детей в настоящее время

Перспективы лечения пациентов, инфицированных HCV, существенно изменились с появлением в 2011 г. первого препарата прямого противовирусного действия против HCV. В настоящее время хроническую HCV-инфекцию у взрослых стало лечить значительно проще. Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration – FDA) были лицензированы десять различных режимов перорального приема препаратов для лечения взрослых с хронической HCV-инфекцией. Каждую из этих схем можно использовать для достижения высоких (>90%) показателей устойчивого вирусологического ответа через 12 нед (УВО12) после окончания лечения, независимо от генотипа HCV, стадии фиброза и сопутствующей инфекции ВИЧ [35, 36]. Для определенных групп пациентов высокие показатели устойчивого вирусологического ответа могут быть достигнуты при лечении в течение 8 нед.

В отношении оптимального подхода к лечению детей с хронической HCV-инфекцией в настоящее время существует неопределенность. Данных об использовании препаратов прямого противовирусного действия в педиатрии мало, и многие исследования еще продолжаются. В Европе и США для лечения хронической HCV-инфекции у детей с возрастными и весовыми ограничениями лицензированы такие препараты, как интерферон, PegIFN, рибавирин и комбинация фиксированной дозы ледипасвира/софосбувира и софосбувира.

Пегилированный интерферон и рибавирин. Эффективность комбинированной терапии pegIFN и рибавирином была выше у детей, инфицированных HCV 2-го и 3-го генотипов (устойчивый вирусологический ответ получен в 90% случаев), чем у детей, инфицированных HCV 1-го и 4-го генотипов. Частота рецидивов, не зависящая от генотипа и продолжительности лечения, составила 6%. Прекращение лечения зарегистрировано у 17% детей, получавших лечение. Прекращение из-за клинически значимых побочных эффектов произошло у 2% [37–39].

Противовирусные препараты прямого действия. Эти препараты подразделяются на несколько категорий в зависимости от их молекулярной мишени: ингибиторы протеазы NS3/4A, нуклеотидные и нуклеотидные ингибиторы полимеразы NS5B и ингибиторы NS5A. Разработка новых комбинаций препаратов основана на концепции, согласно которой для достижения цели лечения и получения высоких показателей устойчивого вирусологического ответа (>90–95%), необходимы как минимум 2 препарата [40].

Когда основой лечения является нуклеозидный ингибитор NS5B (в основном, софосбувир), обычно требуется только одно дополнительное лекарственное средство – ингибитор протеазы NS3/4A или ингибитор NS5A. И наоборот, ненуклеозидный ингибитор NS5B следует использовать вместе с ингибиторами протеазы NS3/4A и ингибиторами NS5A.

В таблице перечислены препараты, одобренные в настоящее время ЕМА и FDA для лечения детей с хронической HCV-инфекцией, включая показания, возрастные ограничения, дозировку и пути введения. Комбинация фиксированных доз ледипасвира/софосбувира и комбинации софосбувира и рибавирина были одобрены FDA и ЕМА в апреле и июне–июле 2017 г. соответственно. Эти препараты можно использовать для лечения подростков (12–17 лет) или детей с массой тела более 35 кг с хроническим вирусным гепатитом С, вызванного HCV 1, 4, 5 и 6-го генотипов и HCV 2-го и 3-го генотипов соответственно. Дети младше 12 лет в США и Европе могут лечиться с помощью двухкомпонентной терапии PegIFN- α -2a или -2b и рибавирином. Длительность лечения детей, инфицированных HCV 1-го или 4-го генотипа составляет 48 нед, а HCV 2-го или 3-го генотипа – 24 нед [35, 36].

Использование комбинации фиксированных доз софосбувира/ледипасвира для подростков (12–17 лет и масса тела ≥ 35 кг), инфицированных HCV 1, 4, 5 или 6-го генотипа, и софосбувира в сочетании с рибавирином для подростков, инфицированных HCV 2-го или 3-го генотипа, было одобрено FDA в апреле 2017 г. и ЕМА в июне 2017 г. и июле 2017 г. на основе результатов двух исследований [37, 38]. В одном исследовании 100 нелеченных и ранее получавших лечение подростков, инфицированных HCV 1-го генотипа, получали софосбувир/ледипасвир (400 мг софосбувира и 90 мг ледипасвира) в виде одной таблетки один раз в день в течение 12 нед [39, 40]. Частота УВО12 составила 98% с хорошей переносимостью и удовлетворительным фармакокинетическим профилем. Эффективность и безопасность этого режима были подтверждены в двух исследованиях, в которых приняли участие 184 подростка, инфицированных HCV 4-го генотипа, у которых УВО12 получен в 99% случаев [45, 46]. Изучали эффективность лечения софосбувиром и рибавирином в течение 12 нед у 52 подростков с HCV-инфекцией, вызванной вирусом 2-го или 3-го генотипа [37]. Частота УВО12 составляла 100% (13 из 13) у пациентов со 2-м генотипом HCV и 97% (38 из 39) у пациентов с 3-м генотипом HCV. О клинически значимых побочных эффектах, приводящих к прекращению лечения, или заметным отклонениям в лабораторных показателях не сообщалось [40]. Было отмечено значительное улучшения социального функционирования и школьной успеваемости после достижения устойчивого вирусологического

ответа у подростков, получавших препараты прямого противовирусного действия [38, 39].

В апреле 2019 г. ЕМА было одобрено применение пангенотипической фиксированной дозы гликапревира-пибрентасвира для применения у подростков (12–17 лет), инфицированных HCV, на основе высокой частоты УВО12 (100%; 47 из 47 пациентов) в исследовании Dora [47]. Подобные высокие показатели УВО и хорошая переносимость были зарегистрированы в пилотных исследованиях других противовирусных схем препаратов прямого противовирусного действия (омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него и с рибавирином или без такового [48] и софосбувир/дактатасвир [45, 49–51]); в исследовании участвовали подростки с циррозом и без цирроза печени. В исследовании софосбувир/рибавирин [37] и в исследовании омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него и с рибавирином или без него [47] применение рибавирина не сопровождалось клинически значимыми нежелательными изменениями лабораторных показателей.

Единственное одобренное лечение для детей младше 12 лет – 24–48 еженедельных инъекций PegIFN- α -2a или PegIFN- α -2b с рибавирином 2 раза в день в соответствии с генотипом HCV (24 нед для 2-го и 3-го генотипов и 48 нед для 1-го и 4-го генотипов) [43]. В целом было проведено 11 клинических испытаний (1 рандомизированное и 10 открытых нерандомизированных) по применению PegIFN- α у подростков и детей младше 12 лет. В случае 1-го генотипа HCV частота УВО12 при использовании PegIFN- α и рибавирина была ниже, чем при назначении препаратов прямого противовирусного действия: частот УВО12 составляла только 52% у лиц с 1-м генотипом HCV и 4 и 89% – со 2-м и 3-м генотипами соответственно [27, 29, 52–54]. Применение PegIFN- α и рибавирином сопровождается выраженными побочными эффектами во время лечения и потенциально необратимыми в отдаленном периоде, такими как заболевание щитовидной железы, диабет 1-го типа, офтальмологические осложнения и задержка роста [27, 29, 52–54]. В клинической практике лечение интерфероном- α в основном ограничивалось небольшим числом детей с постоянно повышенным уровнем аминотрансфераз в сыворотке крови, прогрессирующим поражением печени (т.е. фиброзом при гистологическом исследовании ткани печени) или ко-инфекцией ВИЧ [53], в то время как для большинства детей предпочтительным было наблюдение за их состоянием здоровья без назначения лечения до достижения совершеннолетия [55].

Были проведены исследования по оценке эффективности комбинации фиксированных доз софосбувира и ледипасвира у детей в возрасте 6–11 лет и 3–5 лет, не получавших терапии или ранее получавших лечение (200 мг софосбувира и 45 мг ледипасвира,

Таблица. Сравнение международных рекомендаций по лечению хронической HCV-инфекции у детей и подростков
Table. Comparison of international guidelines for treatment of chronic HCV-infection in children and adolescents

Организация	Основные положения рекомендаций	Лечение в зависимости от генотипа HCV
Американская ассоциация изучения заболеваний печени (AASLD) [41]	Лечение рекомендуется всем инфицированным HCV детям старше 3 лет независимо от тяжести заболевания. Лечение детей в возрасте 3–11 лет с хронической HCV-инфекции следует отложить до тех пор, пока ни будут доступны безинтерфероновые схемы терапии	Генотип 1-й: софосбувир (400 мг) и ледипасвир (90 мг) в течение 12 нед для пациентов, которые ранее не лечились и не имеют ЦП или с компенсированным ЦП либо которые ранее получали лечение и не имеют ЦП. Генотип 1-й: софосбувир (400 мг) и ледипасвир (90 мг) в течение 24 нед для пациентов, ранее получавших лечение с компенсированным ЦП. Генотип 2-й: софосбувир (400 мг) + рибавирин (15 мг/кг в 2 приема) в течение 12 нед для пациентов, которые получали или не получали ранее лечение и не имеют ЦП либо имеют компенсированный ЦП. Генотип 3-й: софосбувир (400 мг) плюс рибавирин (15 мг/кг в 2 приема) в течение 24 нед для пациентов, которые получали или не получали ранее лечение и не имеют ЦП либо имеют компенсированный ЦП. Генотипы 4–6-й: софосбувир (400 мг) и ледипасвир (90 мг) в течение 12 нед для пациентов, которые получали или не получали ранее лечение и не имеют ЦП либо имеют компенсированный ЦП
Европейская ассоциация по исследованию печени (EASL) [42]	Лечение рекомендуется для подростков в возрасте ≥ 12 лет с HCV, которые получали или не получали лечение ранее, а также без ЦП или с компенсированным ЦП (Child-Pugh A). У детей <12 лет лечение следует отложить до тех пор, пока ни будут доступны безинтерфероновые схемы терапии, включая пангенотипические схемы, одобрены для этой возрастной группы	Генотипы 1-й и 4–6-й: комбинация фиксированных доз софосбувира (400 мг) и ледипасвира (90 мг) в течение 12 нед для подростков в возрасте ≥ 12 лет, которые получали или не получали лечение ранее и не имеют ЦП либо имеют компенсированный ЦП (Child-Pugh A). Генотипы 2-й и 3-й: подросткам в возрасте ≥ 12 лет, которые получали или не получали лечение ранее и не имеют ЦП либо имеют компенсированный ЦП (Child-Pugh A), с осторожностью могут быть назначены другие схемы, одобренные для взрослых, в ожидании большего количества данных безопасности в этой возрастной группе
Всемирная организация здравоохранения (WHO) [43]	Лечение показано всем лицам ≥ 12 лет с HCV-инфекцией независимо от стадии заболевания	Генотипы 1-й и 4–6-й: софосбувир (400 мг) и ледипасвир (90 мг) в течение 12 нед. Генотип 2-й: софосбувир (400 мг) плюс рибавирин (15 мг/кг в 2 приема) в течение 12 нед. Генотип 3-й: софосбувир (400 мг) плюс рибавирин (15 мг/кг в 2 приема) в течение 24 нед
Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению печени (APASL) [36]	Не рекомендовано	Не рекомендовано
Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) [44]	У всех детей, получавших и не получавших ранее лечение, детей с хронической HCV-инфекцией должна быть рассмотрена необходимость терапии. Лечение может быть отложено в более молодых возрастных группах, для которых PegIFN и рибавирин являются единственным доступным вариантом лечения в настоящее время	Генотипы 1-й и 4-й: детям >12 лет или с массой тела >35 кг следует назначать комбинацию софосбувира (400 мг) и ледипасвира (90 мг) в одной таблетке, вводимой один раз в день в течение 12 нед; рекомендуемая продолжительность терапии для детей, ранее получавших лечение, инфицированным HCV 1-го генотипа, с компенсированным ЦП составляет 24 нед. Генотип 2-й: детям >12 лет или с массой тела >35 кг следует назначать софосбувир (400 мг) один раз в день + рибавирин (15 мг/кг в 2 приема) в течение 12 нед. Генотип 3-й: детям >12 лет или с массой тела >35 кг следует назначать софосбувир (400 мг) один раз в день + рибавирин (15 мг/кг в 2 приема) в течение 24 нед

Примечание. ЦП – цирроз печени.

если масса тела ≥ 17 кг, и 150 мг софобувира и 33,75 мг ледипасвира, если масса тела < 17 кг) при инфицировании HCV 1, 3 и 4-го генотипов [39, 40, 44–46] и софосбувиром/рибавирином у детей в возрасте 3–11 лет, получавших и не получавших ранее лечения и инфицированных HCV 2-го и 3-го генотипов [56]. В регистрационном исследовании софосбувир/ледипасвир [57] частота УВО12 составила 99% (89 из 90 пациентов) для детей в возрасте 6–11 лет и 97% (33 из 34 пациентов) для детей в возрасте 3–5 лет; у 2 пациентов с 3-м генотипом HCV лечение препаратом софосбувир/ледипасвир и рибавирином продолжалось 24 нед, в конце которого они достигли устойчивого вирусологического ответа [56, 57]. Только один 3-летний пациент прекратил лечение через 4 дня из-за неприятного вкуса лекарства и рвоты [56]. Лечение было хорошо переносимым, отличались побочные эффекты только легкой или умеренной степени. У 2 детей, получавших рибавирин, побочных эффектов, связанных с приемом препарата, не было. Данные о фармакокинетике софосбувира/ледипасвира у 12 детей в возрасте 6–11 лет и у 15 детей в возрасте 3–5 лет [56–58] показали воздействие софосбувира и ледипасвира на сыворотку крови, сходное с таковым у взрослых. В пилотном проспективном исследовании [59] с участием 20 детей в возрасте 6–12 лет, которые получали 200 мг софосбувира и 45 мг ледипасвира один раз в день в течение 12 нед, частота УВО12 составила 95% (95% доверительный интервал ИКР 76,4–99,1%; 19 из 20 пациентов). Данные о фармакокинетике софосбувира (200 мг один раз в день) и рибавирина у 12 детей в возрасте 6–11 лет свидетельствовали о воздействии софосбувира на сыворотку крови, сходном с таковым у взрослых [58]. В регистрационном исследовании софосбувира и рибавирина частота развития УВО12 среди пациентов в возрасте 6–11 лет составляла 100% (41 из 41), а среди пациентов в возрасте 3–5 лет – 92% (12 из 13) [56].

Предполагается, что дальнейшие исследования по использованию препаратов прямого противовирусного действия у детей в возрасте 6–11 лет будут завершены в 2019 г. с ожидаемым разрешением регулирующих органов. Согласно реестру клинических испытаний исследования препаратов омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него и с рибавирином или без него (NCT02486406), гликапревир/пибрентасвир (NCT03067129) и софосбувир/велпатасвир планируется завершить в ноябре 2020 г., августе 2022 г. и январе 2020 г. соответственно, хотя вполне вероятно, что эти испытания будут завершены раньше.

Основные положения по вопросам лечения детей с HCV-инфекцией были пересмотрены в 2018 г. Рекомендации ESPGHAN по лечению хронической HCV-инфекции у детей следующие [44]:

1. Целью терапии у детей является лечение HCV-инфекции для предотвращения потенциального

прогрессирования заболевания печени, связанного с HCV, и его осложнений (A1).

2. Конечной точкой терапии у детей является не обнаруживаемая с помощью чувствительного метода исследования (нижний порог чувствительности < 15 МЕ/мл) РНК HCV в крови через 12 нед (УВО12) после окончания лечения препаратами прямого противовирусного действия или через 24 нед (УВО24) после лечения интерфероном и рибавирином (A1).

3. Обоснование, лежащее в основе показаний к лечению взрослых с хронической HCV-инфекцией, действует также для детей (B1).

4. Рекомендуется проводить терапию детям с хронической HCV-инфекцией как не получавшим, так и получавшим ранее лечение (A1).

5. Биопсия печени для морфологического исследования ее печени обычно не показана у детей с хронической HCV-инфекцией, но в некоторых случаях ее следует проводить (A1).

6. Рекомендуется проводить лечение без промедления при наличии значительного фиброза и цирроза, внепеченочных проявлений и сопутствующих заболеваний, повышающих риск быстрого развития заболевания печени (реципиент трансплантата органов или гемопоэтических стволовых клеток, другие пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию (A1)).

7. В возрастных группах, в которых комбинированная терапия PegIFN и рибавирином являются единственным вариантом терапии, лечение может быть отложено (C1).

8. Для подростков (возраст > 12 лет, масса тела > 35 кг), инфицированных HCV, независимо от стадии заболевания печени и сопутствующих заболеваний, наилучшими вариантами терапии являются безинтерфероновые схемы лечения (C1).

9. С 2017 г. для лечения ВИЧ-инфицированных подростков PegIFN и рибавирин больше не рекомендуются (C1).

10. Детям старше 12 лет или с массой тела > 35 кг, хронически инфицированным HCV 1-го или 4-го генотипа, рекомендуется лечение с применением комбинации ледипасвира (90 мг)/софосбувира (400 мг) по одной таблетке, вводимой один раз в день в течение 12 нед (C1). Рекомендуемая продолжительность терапии для детей, ранее получавших лечение, с HCV-инфекцией, вызванной вирусом 1-го генотипа, и с компенсированным циррозом печени составляет 24 нед (C2).

11. Детям старше 12 лет или с массой тела > 35 кг, хронически инфицированным HCV 2-го генотипа, рекомендуется лечение софосбувиром 400 мг один раз в день и рибавирином (15 мг/кг в 2 приема) в течение 12 нед (C1).

12. Детям старше 12 лет или с массой тела > 35 кг, хронически инфицированным HCV 3-го генотипа, рекомендуется лечение софосбувиром 400 мг один

раз в день и рибавирином (15 мг/кг в 2 приема) в течение 12 нед (С1).

13. Детям младше 12 лет, инфицированным HCV, комбинированная терапия PegIFN и рибавирином больше не рекомендуется (С1).

14. Решение о начале терапии у детей младше 12 лет следует принимать индивидуально с учетом генотипа HCV, степени тяжести заболевания печени (по данным морфологического исследования ткани печени), возможности побочных эффектов, вероятности возникновения сопутствующих заболеваний. В этих случаях пациентов следует направить в центр с опытом лечения детей с хронической HCV-инфекцией, где можно было бы рассмотреть возможное использование препаратов прямого противовирусного действия, имеющих возрастные ограничения (С1).

Основные рекомендации ESPGHAN [50] EМА, FDA и ВОЗ состоят в том, чтобы отложить лечение по возрастным группам до тех пор, пока не будут утверждены препараты прямого противовирусного действия, вследствие низкой эффективности и большой продолжительности лечения на основе интерферона, выраженности побочных эффектов, а также в связи с низкой заболеваемостью хроническим вирусным гепатитом С детей младше 12 лет и ожидаемым одобрением применения указанных препаратов в 2019 или 2020 г. После того как эти препараты будут одобрены для детей в возрасте от 3 до 12 лет, можно

рассмотреть возможность их применения для всех детей, чтобы как можно раньше ликвидировать HCV-инфекцию, независимо от стадии заболевания печени и скорости прогрессирования болезни. В этом случае дети смогут вырасти «свободными» от возможных стигматизаций и психологических последствий хронической трансмиссивной инфекции.

В России в марте 2019 г. одобрено применение препарата мавирет (глекапревир/пибрентасвир), принимаемого один раз в сутки без рибавирина, для лечения хронического вирусного гепатита С, вызванного вирусом всех основных генотипов у пациентов в возрасте от 12 до 17 лет. Мавирет — это первая безинтерфероновая схема терапии, одобренная в России для применения у подростков. Основным преимуществом мавирета является то, что он представляет собой пангенотипную схему, т.е. может использоваться для лечения пациентов с любым из 6 генотипов HCV.

В июне 2019 г. в России разрешено использование препарата совальди (софосбувир) в комбинации с другими медикаментозными средствами для лечения гепатита С у детей в возрасте от 12 до 18 лет. Основываясь на рекомендациях ВОЗ, в Коалиции предполагают, что это лекарственное средство будет комбинироваться с рибавирином и использоваться для лечения гепатита, обусловленного HCV 2-го и 3-го генотипов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Cacoub P., Gragnani L., Comarmond C., Zignego A.L.* Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis* 2014; 46(5): 165–173. DOI: 10.1016/j.dld.2014.10.005
2. *Kanto T., Hayashi N.* Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection: multifaceted strategies subverting innate and adaptive immunity. *Intern Med* 2006; 45(4): 183–191. DOI: 10.2169/internalmedicine.45.1530
3. *Семенов А.В., Арсентьева Н.А., Елезов Д.С., Кондратьев И.В., Толольян А.А.* Особенности популяционного состава CXCR3-положительных лимфоцитов периферической крови больных хроническим гепатитом С. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии* 2013; 6: 69–76. [Semenov A.V., Arsent'eva N.A., Elezov D.S., Kondrat'ev I.V., Totolian A.A. Features of population composition of peripheral blood CXCR3-positive lymphocytes in chronic viral hepatitis c patients. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* 2013; 6: 69–76 (in Russ.)]
4. *Cotte L., Cua E., Reynes J., Raffi F., Rey D., Delobel P., et al.* Hepatitis C virus incidence in HIV-infected and in preexposure prophylaxis (PrEP)-using men having sex with men. *Liver Int* 2018; published online June 30. DOI: 10.1111/liv.13922
5. *Platt L., Easterbrook P., Gower E., McDonald B., Sabin K., McGowan C. et al.* Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(7): 797–808. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00485-5
6. *van de Laar T., Pybus O., Bruisten S., Brown D., Nelson M., Bhagani S. et al.* Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterol* 2009; 136(5): 1609–1617. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.006
7. *Zibbell J.E., Iqbal K., Patel R.C., Suryaprasad A., Sanders K.J., Moore-Moravian L. et al.* Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Increases in hepatitis C virus infection related to injection drug use among persons aged ≤30 years — Kentucky, Tennessee, Virginia, and West Virginia, 2006–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64(17): 453–458.
8. WHO. Global hepatitis report 2017. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255016>
9. *Thursz M., Fontanet A.* HCV transmission in industrialized countries and resource-constrained areas. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11(1): 28–35. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.179
10. *Indolfi G., Azzari C., Resti M.* Perinatal transmission of hepatitis C virus. *J Pediatr* 2013; 163(6): 1549–1552.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.06.077
11. *Benova L., Mohamoud Y.A., Calvert C., Abu-Raddad L.J.* Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 59(6): 765–73. DOI: 10.1093/cid/ciu447
12. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. A significant sex—but not elective cesarean section—effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2005; 192: 1872–1879.
13. *Indolfi G., Nesi A., Resti M.* Intrafamilial transmission of hepatitis C virus. *J Med Virol* 2013; 85(4): 608–614. DOI: 10.1002/jmv.23522
14. *Jafari S., Copes R., Baharlou S., Etmiman M., Buxton J.* Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a system-

- atic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2010; 14(11): e928–40. DOI: 10.1016/j.ijid.2010.03.019
15. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386(9995): 743–800. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4
 16. *El-Sayed M.H., Razavi H.* Global estimate of HCV infection in the pediatric and adolescent population. *J Hepatol* 2015; 62(2): 831–832. DOI: 10.1016/S0168-8278(15)31458-6
 17. *Razavi H., El-Sayed M.* Updated global estimate of HCV infection in the pediatric population. 2016. <http://cdfaound.org/content/Downloads/Pediatric%20Prevalence%20161201.pdf> (accessed March 31, 2019).
 18. *Delgado-Borrego A., Smith L., Jonas M.M., Hall C.A., Negre B., Jordan S.H. et al.* Expected and actual case ascertainment and treatment rates for children infected with hepatitis C in Florida and the United States: epidemiologic evidence from statewide and nationwide surveys. *J Pediatr* 2012; 161(5): 915–921. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.05.002
 19. *Koneru A., Nelson N., Hariri S., Canary L., Sanders K.J., Maxwell J.F. et al.* Increased Hepatitis C Virus (HCV) Detection in Women of Childbearing Age and Potential Risk for Vertical Transmission – United States and Kentucky, 2011–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(28): 705–710.
 20. United Nations. Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development. New York: United Nations, 2015. <https://www.preventionweb.net/go/45418>
 21. *Bortolotti F., Verucchi G., Camma C., Cabibo G., Zancan L., Indolfi G. et al.* Long-Term Course of Chronic Hepatitis C in Children: From Viral Clearance to End-Stage Liver Disease. *Gastroenterol* 2008; 134: 1900–1907. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.082
 22. *Resti M., Jara P., Hierro L., Azzari C., Giacchino R., Zuin G. et al.* Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2003; 70: 373–377. DOI: 10.1002/jmv.10405
 23. Network EPHCV. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 45–51. DOI: 10.1086/430601
 24. *Garazzino S., Calitri C., Versace A., Alfano A., Scolfaro C., Bertaina C. et al.* Natural history of vertically acquired HCV infection and associated autoimmune phenomena. *Eur J Pediatr* 2014; 173(8): 1025–1031. DOI: 10.1007/s00431-014-2286-6
 25. *Jara P., Resti M., Hierro L., Giacchino R., Barbera C., Zancan L. et al.* Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 275–280. DOI: 10.1086/345908
 26. *Cacoub P., Gragnani L., Comarmond C., Zignego A.L.* Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis* 2014; 46(5): 165–173. DOI: 10.1016/j.dld.2014.10.005
 27. *Indolfi G., Stagi S., Bartolini E., Salti R., de Martino M., Azzari C., Resti M.* Thyroid function and anti-thyroid autoantibodies in untreated children with vertically acquired chronic hepatitis C virus infection. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 117–121. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03009.x
 28. *Goodman Z.D., Makhlof H.R., Liu L., Balistreri W., Gonzalez-Peralta R.P., Haber B. et al.* Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. *Hepatology* 2008; 47: 836–843. DOI: 10.1002/hep.22094
 29. *Harris H.E., Mieli-Vergani G., Kelly D., Davison S., Gibb D.M., Ramsay M.E.; HCV National Register Steering Group.* A national sample of individuals who acquired hepatitis C virus infections in childhood or adolescence: risk factors for advanced disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45(3): 335–341. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3180dc9337
 30. *Iorio R., Giannattasio A., Sepe A., Terracciano L.M., Vecchi-one R., Vegnente A.* Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience. *Clin Infect Dis* 2005; 41(10): 1431–7. DOI: 10.1086/497141
 31. *Mohan P., Barton B.A., Narkewicz M.R., Molleston J.P., Gonzalez-Peralta R.P., Rosenthal P. et al.* Evaluating progression of liver disease from repeat liver biopsies in children with chronic hepatitis C – a retrospective study. *Hepatology* 2013; 58(5): 1580–1586. DOI: 10.1002/hep.26519
 32. *González-Peralta R.P., Langham M.R.Jr., Andres J.M., Mohan P., Colombani P.M., Alford M.K., Schwarz K.B.* Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48(5): 630–635. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318170af04
 33. *Malik S., Dekio F., Wen J.W.* Liver transplantation in a child with multifocal hepatocellular carcinoma hepatitis C and management of post-transplant viral recurrence using boceprevir. *Pediatr Transplant* 2014; 18(2): E64–68. DOI: 10.1111/ptr.12223
 34. *Modin L., Arshad A., Wilkes B., Benselin J., Lloyd C., Irving W.L., Kelly D.A.* Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection among children and young people. *J Hepatol* 2019; 70(3): 371–378. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.11.013
 35. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017; 66(1): 153–194. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.09.001
 36. *Omata M., Kanda T., Wei L., Yu M.L., Chuang W.L., Ibrahim A. et al.* APASL consensus statements and recommendation on treatment of hepatitis C. *Hepatol Int* 2016; 10(5): 702–726. DOI: 10.1007/s12072-016-9717-6
 37. *Wirth S., Rosenthal P., Gonzalez-Peralta R.P., Jonas M.M., Balistreri W.F., Lin C.H. et al.* Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12–17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* 2017; 66(4): 1102–1110. DOI: 10.1002/hep.29278
 38. *Younossi Z.M., Stepanova M., Schwarz K.B., Wirth S., Rosenthal P., Gonzalez-Peralta R. et al.* Quality of life in adolescents with hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin. *J Viral Hepat* 2018; 25(4): 354–362. DOI: 10.1111/jvh.12830
 39. *Younossi Z.M., Stepanova M., Balistreri W., Schwarz K., Murray K.F., Rosenthal P. et al.* Health-related Quality of Life in Adolescent Patients With Hepatitis C Genotype 1 Treated With Sofosbuvir and Ledipasvir. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66(1): 112–116. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001754
 40. *Balistreri W.F., Murray K.F., Rosenthal P., Bansal S., Lin C.H., Kersey K. et al.* The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12–17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology* 2017; 66(2): 371–378. DOI: 10.1002/hep.28995
 41. AASLD-IDS A HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDS Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis* 2018; 67(10): 1477–1492. DOI: 10.1093/cid/ciy585
 42. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018; 69(2): 461–511. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.026
 43. WHO. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: World Health Organization, 2018; 108.
 44. *Indolfi G., Hierro L., Dezsöfi A., Jahnel J., Debray D., Hadzic N. 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66(3): 505–515. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001872
 45. *El-Khayat H.R., Kamal E.M., El-Sayed M.H., El-Shabrawi M., Ayoub H., Rizk A. et al.* The effectiveness and safety of le-

- dipasvir plus sofosbuvir in adolescents with chronic hepatitis C virus genotype 4 infection: a real-world experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(6): 838–844. DOI: 10.1111/apt.14502
46. *El-Karakasy H., Mogahed E.A., Abdullatif H., Ghobrial C., El-Raziky M.S., El-Koofy N. et al.* Sustained Viral Response in Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus-infected Children and Adolescents Treated With Sofosbuvir/Ledipasvir. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67(5): 626–630. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002101
 47. *Jonas M.M., Squires R.H., Rhee S.M., Lin C.W., Bessho K., Feiterna-Sperling C. 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* 2018; 68(suppl): 1347A–1348A.
 48. *Leung D.H., Wirth S., Yao B.B., Viani R.M., Gonzalez-Peralta R.P., Jonas M.M. et al.* Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir With or Without Dasabuvir and With or Without Ribavirin for Adolescents With HCV Genotype 1 or 4. *Hepatol Commun* 2018; 2(11): 1311–1319. DOI: 10.1002/hep4.1250
 49. *El-Sayed M., Hassany M., Asem N.* A pilot study for safety and efficacy of 12 weeks sofosbuvir plus daclatasvir with or without ribavirin in egyptian adolescents with chronic hepatitis C virus Infection. *J Hepatol* 2017; 66(suppl): 178. DOI: 10.1016/S0168-8278(17)30642-6
 50. *El-Shabrawi M.H., Abdo A.M., El-Khayat H.R., Yakoot M.* Shortened 8 Weeks Course of Dual Sofosbuvir/Daclatasvir Therapy in Adolescent Patients, With Chronic Hepatitis C Infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66(3): 425–427. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001838
 51. *Yakoot M., El-Shabrawi M.H., AbdElgawad M.M., Mahfouz A.A., Helmy S., Abdo A.M., El-Khayat H.R.* Dual Sofosbuvir/Daclatasvir Therapy in Adolescent Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67(1): 86–89. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001968
 52. *Al Ali J., Owayed S., Al-Qabandi W., Husain K., Hasan F.* Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 in adolescents. *Ann Hepatol* 2010; 9(2): 156–160.
 53. *Turkova A., Giacomet V., Goetghebuer T., Miloenko M., Nicolini L.A., Noguera-Julian A. et al.* HCV treatment in children and young adults with HIV/HCV co-infection in Europe. *J Virus Erad* 2015; 1(3): 179–184.
 54. *Druyts E., Thorlund K., Wu P., Kanters S., Yaya S., Cooper C.L., Mills E.J.* Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013; 56(7): 961–967. DOI: 10.1093/cid/cis1031
 55. *Mack C.L., Gonzalez-Peralta R.P., Gupta N., Leung D., Narkewicz M.R., Roberts E.A. et al.* NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(6): 838–855. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318258328d
 56. *Rosenthal P., Schwarz K.B., Gonzalez-Peralta R.P., Lin C.H., Kelly D.A., Nightingale S. et al.* Sofosbuvir and Ribavirin Therapy for Children 3 to <12 Years Old With Hepatitis C Virus Genotype 2 or 3 Infection. *Hepatology*. 2019 Jun 20. DOI: 10.1002/hep.30821
 57. *Murray K.F., Balistreri W.F., Bansal S., Whitworth S., Evans H.M., Gonzalez-Peralta R.P. et al.* Safety and Efficacy of Ledipasvir-Sofosbuvir With or Without Ribavirin for Chronic Hepatitis C in Children Ages 6–11. *Hepatology* 2018; 68(6): 2158–2166. DOI: 10.1002/hep.30123
 58. *Garrison K.L., Mathias A., Kersey K., Kanwar B., Ni L., Jain A. et al.* Pharmacokinetics of once-daily Sofosbuvir and Ledipasvir/Sofosbuvir in HCV-infected pediatrics aged 6 to <12 years old. *Hepatology* 2016; 64 (suppl):436A.
 59. *El-Shabrawi M.H.F., Kamal N.M., El-Khayat H.R., Kamal E.M., AbdElgawad M.M., Yakoot M.* A pilot single arm observational study of sofosbuvir/ledipasvir (200 + 45 mg) in 6- to 12-year old children. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(12): 1699–1704. DOI: 10.1111/apt.14677

Поступила: 15.08.19

Received on: 2019.08.15

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.