



Оригинальная статья

# Результаты практического применения глекапревира/пибрентасвира для лечения хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С генотипов 1 и 3, у подростков 12–17 лет в Московской области

Мескина Е.Р.<sup>1</sup> • Целипанова Е.Е.<sup>1</sup> • Галкина Л.А.<sup>1</sup>

**Мескина Елена Руслановна** – д-р мед. наук, заведующая отделением детских инфекций отдела терапии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1960-6868>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.  
E-mail: meskinaelena@rambler.ru

**Целипанова Елена Евгеньевна** – ст. науч. сотр. отделения детских инфекций отдела терапии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0586-8402>.  
E-mail: elena-tselip@yandex.ru

**Галкина Лидия Алексеевна** – ст. науч. сотр. отделения детских инфекций отдела терапии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0052-2867>.  
E-mail: lidiya140855@mail.ru

**Актуальность.** Первые препараты прямого противовирусного действия для лечения подростков с хронической инфекцией вируса гепатита С (ВГС) были одобрены сравнительно недавно – в 2017 году в мире и в 2019 году в России. В настоящее время во всем мире лечение получает лишь незначительное число подростков; в Российской Федерации – не более 9–15%. Результаты практического применения различных схем препаратов прямого противовирусного действия у подростков 12–17 лет могут быть полезны для формирования политики местных систем здравоохранения. **Цель** – оценить эффективность и безопасность фиксированной комбинации глекапревира и пибрентасвира (ГЛЕ/ПИБ) у подростков 12–17 лет с инфекцией ВГС генотипов (GT) 1 и 3 в Московской области.

**Материал и методы.** Ретроспективно проанализированы результаты лечения 32 подростков (распределение по гендерному признаку – 1:1), получавших лечение инфекции ВГС (GT1 – 49,9% случаев, GT3 – 53,1%; фиброз F1 по шкале METAVIR – 37,5% пациентов, F2 – 9,4%) с применением ГЛЕ/ПИБ в течение 2019–2022 гг. по Программе государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи гражданам Московской области. Курс лечения составил 8 недель (без опыта лечения, n = 31) и 16 недель (перелечивание после безуспешного применения интерфероновой схемы, n = 1). Информация извлечена из карт пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и из выписок из карт дневного стационара. Сопутствующие заболевания диагностированы у 75% подростков.

**Результаты.** На 4-й неделе терапии ГЛЕ/ПИБ рибонуклеиновая кислота ВГС не обнаруживалась у 90,6% (95% доверительный интервал (ДИ) 75,0–98,0) пациентов, уровень аланинаминотрансферазы достиг референсного интервала у всех пациентов (100%). Частота устойчивого вирусологического ответа через 12 недель терапии

составила 96,9% (95% ДИ 83,8–99,9), в том числе у пациентов с GT1 – 100% (95% ДИ 78,2–100) и GT3 – 94,1% (95% ДИ 71,3–99,9). Через 24 недели после окончания курса ГЛЕ/ПИБ частота фиброза печени по шкале METAVIR снизилась с 46,9 до 12,5% (p < 0,001). Отсутствие ответа на ГЛЕ/ПИБ у одного пациента с ВГС GT3а, по-видимому, объясняется пропуском приема препарата. Нежелательные явления, связанные с ГЛЕ/ПИБ (головная боль, утомляемость, тошнота, диарея), регистрировали редко – в 9,4% (95% ДИ 1,9–25,0) случаев; не связанные с приемом препарата (симптомы острой респираторной вирусной инфекции) – у 15,6% (95% ДИ 5,3–32,8) пациентов. Все нежелательные явления были легкими, возникали на 2–3-й неделе лечения и не требовали дополнительной фармакологической коррекции. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности терапии ГЛЕ/ПИБ для лечения хронической инфекции ВГС у подростков 12–17 лет и могут быть использованы местными системами здравоохранения для выбора наиболее удобных для детей пангенотипных схем лечения.

**Ключевые слова:** дети, подростки, хронический гепатит С, генотипы 1 и 3 вируса гепатита С, фиброз печени, глекапревир/пибрентасвир, препараты прямого противовирусного действия

**Для цитирования:** Мескина ЕР, Целипанова ЕЕ, Галкина ЛА. Результаты практического применения глекапревира/пибрентасвира для лечения хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С генотипов 1 и 3, у подростков 12–17 лет в Московской области. Альманах клинической медицины. 2023;51(4):236–245. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-026.

Поступила 06.07.2023; доработана 07.09.2023; принята к публикации 15.09.2023; опубликована онлайн 02.10.2023

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



**И**нфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС), – серьезное бремя для общественного здравоохранения. Ежегодно в мире регистрируют 6,2 млн новых случаев инфекции ВГС, 0,54 млн смертей и 15,3 млн DALY (англ. disability-adjusted life year – годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности) [1]. С 2013 г. только в США уровень заболеваемости острым гепатитом С удвоился (вырос на 124%), а в 2020 г. увеличился на 15% по сравнению с 2019 г. [2]. В мире распространенность инфекции ВГС среди детей, рассчитанная с помощью регрессионной модели по данным на 2018 год, составила 0,13%, что соответствует 3,26 млн (95% доверительный интервал (ДИ) 2,07–3,99) [3]. Более поздние данные нуждаются в оценке. J. Schmelzer и соавт. [3] выявили наличие корреляции между распространенностью инфекции ВГС у женщин детородного возраста и у детей младше 4 лет, у взрослых и у детей 5–19 лет. А доля инфицированных ВГС лиц, употребляющих инъекционные наркотики, ассоциирована с распространенностью инфекции ВГС у подростков 15–19 лет [3]. У заразившихся вертикально и в раннем периоде детства инфекция ВГС протекает легче, чем у взрослых, редко регистрируются внепеченочные проявления [4], что было подтверждено и в педиатрической популяции Московской области [5]. Болезнь печени прогрессирует медленно, у перинатально инфицированных детей цирроз печени формируется к наиболее активному и работоспособному 36-летнему возрасту с диапазоном 17–53 года [6].

В последние годы благодаря одобрению препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) для лечения инфекции ВГС у детей были достигнуты значительные успехи. В мире первые схемы ПППД для подростков старше 12 лет были разрешены к применению в апреле 2017 г. [7], в Российской Федерации – в 2019 г. [8]. Существенные результаты были получены за счет коротких курсов лечения с высоким профилем эффективности и безопасности. В 2021 г. в мире (включая Российскую Федерацию) лечение ВГС с применением пероральных ПППД одобрено всем детям старше 3 лет независимо от стадии заболевания печени. По мнению экспертов, такой подход уменьшает или вовсе устраняет пожизненные риски хронической болезни печени и неблагоприятных ее исходов (внепеченочных проявлений инфекции ВГС, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, потребности в трансплантации печени), а также улучшает качество жизни пациентов [7, 9, 10]. Несмотря на высокую стоимость, ранняя эрадикация ВГС у детей признана рентабельной, поскольку, по прогнозам,

через 20 лет раннее лечение 10 000 детей должно предотвратить 330 случаев цирроза, 18 случаев гепатоцеллюлярной карциномы и 48 случаев смерти, связанных с болезнью печени. При сравнении ранней эрадикации ВГС с отсроченным лечением показатель приростной экономической эффективности (англ. incremental cost-effectiveness ratio, ICER) раннего лечения равнялся около 12 690 долларов США, разделенных на количество продленных лет жизни с поправкой на качество [11, 12].

Для лечения взрослых с хронической инфекцией ВГС одобрено 13 ПППД и 6 комбинаций ингибиторов неструктурных белков вируса с фиксированными дозами. Первоначальное отсутствие клинических данных, специфичных для подростков и детей с хронической инфекцией ВГС, отсрочило внедрение этих препаратов в педиатрии. В Российской Федерации разрешены к применению 4 схемы: софосбувир/рибавирин, софосбувир/ледипасвир (СОФ/ЛЕД), глекапревир/пибрентасвир (ГЛЕ/ПИБ), софосбувир/велпатасвир (СОФ/ВЕЛ), при этом 2 из них (ГЛЕ/ПИБ и СОФ/ВЕЛ) являются пангенотипными, что упрощает принятие решения о выборе лечения в реальной практике. Схемы отличаются главным образом продолжительностью курса и особенностями применения у отдельных групп пациентов (с циррозом или без него, реципиентов трансплантатов или не ответивших на предшествующую терапию) [7], а также условиями применения (необходимостью учета взаимодействия с другими лекарственными препаратами и продуктами питания). Особое преимущество лечения ВГС в педиатрической практике – эффективность короткого курса [13]. Минимальный 8-недельный курс ПППД (пациентам без цирроза и с компенсированным циррозом) одобрен у детей только для ГЛЕ/ПИБ [7]. По мнению экспертов Федерации международных обществ детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (англ. Federation of International Societies for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), до настоящего времени в педиатрических руководствах, медицинских консенсусах и позиционных документах специалистов разных стран наблюдаются значительные расхождения относительно конкретных схем ПППД и стратегий лечения [14].

Несмотря на имеющиеся возможности, лечение хронической инфекции ВГС получает лишь незначительное число детей и подростков во всем мире [9], в Российской Федерации – не более 9–15% подростков [8, 15]. Вместе с тем для достижения цели ликвидации инфекции ВГС как угрозы общественному здравоохранению во всем мире необходимо охватить все группы населения [4]. Педиатрические рекомендации применения ПППД



основаны на экстраполяции результатов, полученных при лечении взрослых [7]. Остается высокой потребность в ускоренном устранении критических пробелов в фактических данных и проведении клинических исследований, оценивающих эффективность и безопасность схем назначения ПППД у детей и подростков [4].

Учитывая, что на европейском континенте число инфицированных ВГС детей и подростков относительно невелико, а стоимость лечения существенная, результаты практического применения препарата ГЛЕ/ПИБ у подростков 12–17 лет могут быть полезны для глобальной оценки эффективности пангенотипных схем ПППД (включая генотип 3 ВГС).

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность фиксированной комбинации ГЛЕ/ПИБ у подростков 12–17 лет с инфекцией ВГС генотипов 1 и 3 (GT1 и GT3) в Московской области.

## Материал и методы

Проведено ретроспективное неинтервенционное исследование. Тема исследования утверждена Министерством здравоохранения Московской области в рамках государственного задания на 2020–2024 гг. от 15.01.2020 на проведение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского научно-исследовательских работ. Исследование не проходило этическую экспертизу в связи с ретроспективным сбором данных и подписанным пациентами информированным согласием на основании Распоряжения Министерства здравоохранения Московской области от 19 июля 2021 г. № 144-Р «Об утверждении форм информированных согласий на обработку и передачу персональных данных, а также на обработку и передачу специальных категорий персональных данных». Информация извлечена из карт пациентов, получавших медицинскую помощь в амбулаторных условиях (учетная форма № 003/у), и из выписок из карт пациентов, получавших медицинскую помощь в стационарных условиях (форма № 027/у).

Выполнен анализ медицинской документации 32 подростков 12–17 лет, получавших лечение хронической инфекции ВГС в течение 2019–2022 гг. по Московской областной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Диагноз хронической инфекции ВГС устанавливался на основании обнаружения РНК ВГС в двух или более образцах крови с интервалом не менее 6 месяцев. Для подростков, инфицированных не вертикально, продолжительность инфекции рассчитывалась от даты первичного обнаружения вируса. Болезнь

печени, вызванная ВГС (хронический гепатит С), диагностирована на основании обнаружения клинических симптомов и лабораторных признаков воспаления печени у детей с определяемой РНК ВГС и/или наличием фиброза печени.

Количественное содержание РНК ВГС до лечения и в динамике наблюдения и генотипирование вируса исследованы методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции с применением тест-систем «ОТ-ГЕПАТОГЕН-С количественный с детекцией в режиме реального времени» и «ОТ-ГЕПАТОГЕН-С ГЕНОТИП» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) в лаборатории СПИД и вирусных гепатитов ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Чувствительность метода составила 15 МЕ/мл. Инфицирование вирусом гепатита В было исключено у всех пациентов.

Оценены результаты стандартного динамического обследования пациента с ХВГС (общий клинический анализ крови и мочи, сывороточный уровень общего билирубина и его фракций, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, уровни холестерина и глюкозы). Для оценки стадии фиброза печени применялись неинвазивные методы, жесткость печени была определена методом транзитной эластографии у 27 (84,4%) пациентов с помощью аппарата для неинвазивного определения фиброза печени “FibroScan 502 TOUCH” с ультразвуковым датчиком (“Echosens”, Франция). Результаты транзитной эластографии классифицировались согласно принятым критериям: нет фиброза – до 5,0 кПа по шкале METAVIR F0; минимальный фиброз – от 5,0 до 7,0 кПа, METAVIR F1; умеренный – 7,0–9,0 кПа, METAVIR F2; выраженный фиброз – 9,0 и более кПа [16, 17]. У 5 (15,6%) пациентов стадия фиброза печени была рассчитана с использованием индекса FIB-4 по следующей формуле:  $FIB-4 = \text{Возраст (годы)} \times \text{АСТ} / (\text{тромбоциты (10}^9/\text{л)} \times \sqrt{\text{АЛТ}})$ . Значение FIB-4 менее 1,45 свидетельствует об отсутствии значимого фиброза печени, значение более 3,25 с большей вероятностью подтверждает наличие фиброза стадии 4–6 по шкале Ishak с достаточной чувствительностью и специфичностью [18]. Стадия фиброза была оценена дважды (перед лечением и через 24 недели после его завершения). Всем пациентам проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости до лечения и через 24 недели после него.

Все пациенты получали ГЛЕ/ПИБ в дозе 300 мг/120 мг в сутки (3 таблетки с фиксированной дозой комбинации ингибитора протеазы NS3/4А и ингибитора NS5А ВГС) однократно во время еды. Препарат получал 31 подросток без опыта лечения



в течение 8 недель и 1 ребенок с опытом предыдущего лечения интерфероном в течение 16 недель согласно инструкции по применению со строгим учетом лекарственного взаимодействия. Успешный результат лечения определялся как устойчивый вирусологический ответ (отсутствие РНК ВГС) по окончании терапии и через 12 недель после нее (УВО12) [19]. Дополнительно оценен УВО через 24 недели (УВО24).

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2011 и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные для нормально распределенных совокупностей представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), для ненормально распределенных совокупностей – в виде медианы и квартилей ( $Me [Q1; Q3]$ ). Дискретные признаки представлены как частота событий, выраженная в процентах от общего числа пациентов в группе, с 95% ДИ для долей. Для оценки разницы частоты события до и после лечения использован критерий  $\chi^2$  МакНемара. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Характеристика пролеченных пациентов до начала лечения

Характеристика пациентов (средний возраст 15 [12; 17] лет) дана в табл. 1. Преобладали подростки 15–17 лет (56,3%). По гендерному признаку пациенты распределились поровну. Источником заражения 62,5% подростков был перинатальный контакт с матерью, большой хронической инфекцией ВГС, медицинские манипуляции в анамнезе получали 12,5%, источник заражения у 25% остался невыясненным. Четыре (12,5%) подростка прибыли на территорию Московской области из других регионов России (Благовещенск, Республика Крым) и стран ближнего зарубежья (Туркменистан). Средняя длительность хронической инфекции ВГС в выборке составила 13 [6; 15] лет, у подростков с перинатальным контактом по ВГС – 15 [13; 16] лет.

Пациентов отличала высокая частота коморбидности (75%, в том числе атопический дерматит – 6,3%, аллергический ринит – 9,4%, спастический парез нижних конечностей, острый лимфобластный лейкоз, остеосаркома, опухоль поджелудочной железы, болезнь Шенлейна – Геноха, синдром Жильбера), а также социальная отягощенность (четверть пациентов – дети-сироты и социальные сироты, проживающие в социальных учреждениях или приемных семьях с опекунами) (см. табл. 1).

В структуре генотипов ВГС определены GT1 и GT3 с незначительным преобладанием GT3 (53,1%).

Хроническая болезнь печени, в основном минимальной степени активности, диагностирована у 46,9% пациентов (см. табл. 1). У 25% детей отмечено одновременное повышение активности АЛТ, АСТ, у 34,4% – щелочной фосфатазы. Высокая вирусная нагрузка подтверждена у 28,1% пациентов. Конъюгированную гипербилирубинемию с повышением концентрации прямого билирубина до 11,3 мкмоль/л имели 15,6% подростков, неконъюгированную – 3,1% (1 пациент с синдромом Жильбера). Легкая гипергликемия была обнаружена у 1 (3,13%) пациента с сахарным диабетом 1-го типа и гиперхолестеринемия – у пациента с болезнью Шенлейна – Геноха и ожирением 1-й степени.

Минимальный или умеренный фиброз печени был зафиксирован почти у половины пациентов (46,9%, см. табл. 1), продвинутые стадии фиброза у пролеченных пациентов отсутствовали. Эхокардиографические признаки изменений органов брюшной полости перед началом терапии обнаружены у большинства подростков (87,5%), в том числе гепатомегалия (12,5%) и спленомегалия (3,1%), диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы (40,6%), деформация желчного пузыря (56,3%). У 5 (15,6%) пациентов отмечено сочетание изменений.

## Результаты

Через 4 недели от начала терапии ГЛЕ/ПИУ у большинства пациентов ( $n = 29$  (90,6%), 95% ДИ 75,0–98,0) был достигнут клиренс вируса, у 2 подростков РНК ВГС была обнаружена в количестве 15 МЕ/мл и у одного – 120 МЕ/мл. По окончании курса терапии ГЛЕ/ПИУ (8 недель и у одного пациента 16 недель) клиренс ВГС достигнут в 96,9% случаев. У одного подростка мужского пола 16 лет с ВГС GT3a была обнаружена РНК ВГС в количестве 1000 МЕ/мл, что, по-видимому, было обусловлено пропусками приема препарата (количество пропусков точно не было установлено). УВО12 и УВО24 достигли 96,9% (95% ДИ 83,8–99,9) пациентов, в том числе с GT1 ВГС – 100% (95% ДИ 78,2–100) и GT3 – 94,1% (95% ДИ 71,3–99,9).

Активность АЛТ и АСТ через 4 недели лечения и далее во всех временных точках (окончание лечения, УВО12 и УВО24) у всех пациентов находилась в пределах референсного интервала. Повышение уровня непрямого билирубина зарегистрировано у одного пациента с синдромом Жильбера с колебаниями уровня на протяжении всего периода наблюдения. Концентрация прямого билирубина,

**Таблица 1.** Характеристика пролеченных пациентов с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (n = 32)

Показатель	Количество пациентов, n (%)	95% ДИ
<b>Возраст, годы</b>		
12–14	14 (43,75)	26,36–62,34
15–17	18 (56,25)	37,66–73,64
<b>Пол</b>		
женский	16 (50)	31,89–68,11
мужской	16 (50)	31,89–68,11
<b>Путь передачи</b>		
вертикальный, в том числе перинатальный контакт	20 (62,5)	43,7–78,9
с ВГС	16 (50)	31,9–68,1
с ВГС/ВИЧ	4 (12,5)	3,5–29,0
медицинские процедуры	4 (12,5)	3,1–29,0
неизвестный	8 (25)	11,5–43,4
<b>Регион заражения</b>		
Московская область	28 (87,5)	71,0–96,5
другие регионы РФ	2 (6,25)	0,77–20,8
страны ближнего зарубежья	2 (6,25)	0,77–20,8
<b>Социальные факторы</b>		
воспитанники социальных учреждений	1 (3,1)	0,08–16,2
наличие опекуна	7 (21,9)	9,3–40,0
проживание с родителями	24 (75,0)	56,6–88,5
<b>Сопутствующие заболевания и состояния</b>	24 (75,0)	56,6–88,5
болезни органов пищеварения, в том числе	16 (50)	31,9–68,1
дисфункция билиарного тракта	16 (50)	31,9–68,1
хронический гастрит и гастроуденит	9 (28,1)	13,8–46,8
аллергические заболевания	5 (15,6)	5,3–32,8
болезни нервной системы	1 (3,1)	0,08–16,2
новообразования	3 (9,4)	1,9–25,0
болезни эндокринной системы и обмена веществ, в том числе	3 (9,4)	1,9–25,0
сахарный диабет 1-го типа	1 (3,1)	0,08–16,2
синдром Жильбера	1 (3,1)	0,08–16,2
системный васкулит	1 (3,1)	0,08–16,2
хроническая болезнь печени	15 (46,9)	29,1–65,3
минимальная активность (< 2 норм АЛТ)	12 (37,5)	21,1–56,3
низкая активность (2–5 норм АЛТ)	2 (6,25)	0,77–20,8
средняя активность (5–10 норм АЛТ)	1 (3,1)	0,08–16,2
<b>Генотип ВГС</b>		
GT1a	3 (9,4)	1,9–25,0
GT1b	11 (34,4)	18,6–53,2
GT1a/1b	1 (3,1)	0,08–16,2
GT3a	8 (25,0)	11,5–43,4
GT3a/3b	9 (28,1)	13,8–46,8
Всего GT1	15 (46,9)	29,1–65,3
Всего GT3	17 (53,1)	34,7–70,9
<b>Вирусная нагрузка</b>		
10 <sup>4</sup> МЕ/мл	11 (34,4)	18,6–53,2
10 <sup>5</sup> МЕ/мл	12 (37,5)	21,1–56,3
10 <sup>6</sup> МЕ/мл	8 (25,0)	11,5–43,4
10 <sup>7</sup> МЕ/мл	1 (3,13)	0,08–16,2
<b>Стадии фиброза печени по шкале METAVIR</b>		
F0	17 (53,1)	21,1–56,3
F1	12 (37,5)	21,1–56,3
F2	3 (9,37)	1,9–25,0

АЛТ – аланинаминотрансфераза, ВГС – вирус гепатита С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ДИ – доверительный интервал

**Таблица 2.** Динамика биохимических показателей крови у наблюдавшихся детей с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С

Показатель	Средние значения показателей, М ± SD (n = 32)			
	до лечения	через 4 недели лечения	через 8 недель лечения	УВО12
АЛТ, Ед/мл	48,75 ± 54,67	17,47 ± 7,28*	13,22 ± 3,28*	13,54 ± 5,06*
АСТ, Ед/мл	38,83 ± 25,50	29,65 ± 3,56*	19,28 ± 3,04*	18,89 ± 4,89*
ОБ, мкмоль/л	14,13 ± 11,17	11,08 ± 6,12	11,95 ± 8,53	14,14 ± 13,56
ЩФ, Ед/л	246,38 ± 203,95	180,81 ± 109,43*	172,96 ± 95,29*	179,10 ± 121,01

АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ВГС – вирус гепатита С, ОБ – общий билирубин, УВО12 – устойчивый вирусологический ответ через 12 недель терапии, ЩФ – щелочная фосфатаза

\* p < 0,05 в сравнении с исходным показателем (до лечения)

минимально повышенного перед началом лечения у 5 пациентов (15,6%), существенно не изменилась. Активность щелочной фосфатазы оставалась незначительно повышенной в 25 и 21,9% случаев через 8 недель лечения и через 12 недель после его окончания соответственно. Средние значения биохимических показателей статистически значимо снизились до уровня референсного интервала уже через 4 недели лечения и оставались в этих же пределах на протяжении всего периода дальнейшего наблюдения (табл. 2). В клиническом анализе крови и общем

анализе мочи каких-либо изменений до и после лечения не наблюдалось, показатели соответствовали возрастным нормативным значениям.

Через 24 недели после окончания ГЛЕ/ПИБ частота фиброза печени по шкале METAVIR снизилась с 46,9 до 12,5% (p < 0,001), стадия фиброза F2 уже не встречалась. В эти же сроки по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости частота регистрации эхокардиографических признаков деформации желчного пузыря (37,5%), диффузных изменений паренхимы печени и поджелудочной железы (29,2%) и их сочетаний (8,3%) определена без статистических различий.

Нежелательные явления при применении ГЛЕ/ПИБ были зарегистрированы у четверти (25%) пациентов (95% ДИ 11,5–43,4) в первые 2–3 недели лечения (табл. 3): утомляемость и головная боль (2 пациента), диарейный синдром в течение 3 дней (1 пациент); всего 3 пациента (9,4%). Признаки инфекций верхних дыхательных путей (ринит, кашель, боль в горле), не связанные с применением ГЛЕ/ПИБ, наблюдались у 5 пациентов и соответствовали сезонному спектру заболеваний, характерных для детской популяции. Все нежелательные явления были легкими, не требовали отмены препарата и купировались без дополнительной фармакологической коррекции. Повышения уровня билирубина *de novo* выявлено не было. Прием ПППД не вызывал каких-либо трудностей у пациентов при применении.

## Обсуждение

Прогресс в лечении хронической инфекции ВГС в педиатрической популяции связан с лицензированием ПППД. Безусловные преимущества их широкого внедрения в реальную практику – короткий курс, универсальность (возможность использования при любом генотипе ВГС), простота

**Таблица 3.** Нежелательные реакции в период лечения у детей с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (n = 32)

Нежелательная реакция	Количество пациентов, n (%)	95% ДИ
Головная боль	2 (6,25)	0,77–20,8
Утомляемость	2 (6,25)	0,77–20,8
Астения	–	
Тошнота	1 (3,1)	0,08–16,2
Диарея	1 (3,1)	0,08–16,2
Ринит	5 (15,6)	5,3–32,8
Кашель	3 (9,4)	1,9–25,0
Боль в горле	4 (12,5)	3,5–29,0
Зуд кожных покровов	–	
Всего пациентов с жалобами, связанными с применением ГЛЕ/ПИБ	3 (9,4)	1,9–25,0
Всего пациентов с жалобами, не связанными с применением ГЛЕ/ПИБ	5 (15,6)	5,3–32,8
Итого	8 (25,0)	11,5–43,4

ВГС – вирус гепатита С, ГЛЕ/ПИБ – глекапревир/пибрентасвир, ДИ – доверительный интервал



назначения у пациентов с разной стадией болезни печени и сопутствующими заболеваниями, высокий профиль безопасности.

Предшествующие исследования показали, что УВО12 (основной критерий эффективности) через 8 недель лечения ГЛЕ/ПИБ подростков с компенсированным циррозом или без него сопоставим с показателями взрослых пациентов и составляет 92–100% [20–22]. Применение ГЛЕ/ПИБ позволяет использовать упрощенный стандартный мониторинг [23] (в настоящее время рекомендован только у взрослых [7]) и сокращает количество посещений, уменьшая нагрузку на систему здравоохранения [4, 24]. Полученные в реальной практике данные пациентов из Московской области полностью совпадают с результатами предшествующих исследований, в том числе проведенных в России [21, 25, 26]. В настоящем исследовании эффективность лечения подростков 12–17 лет с длительностью инфекции ВГС 13 [6; 15] лет без цирроза печени составила 96,9% (95% ДИ 83,8–99,9). В нашей работе только один пациент с генотипом GT3a/3b получал лечение ГЛЕ/ПИБ после неудачи интерфероновой схемы с достижением УВО12. Данных по эффективности применения у детей современных ПППД после интерфероновых схем недостаточно, сообщения единичны [26–28]. У подростков наличие коинфекции ВГС/ВИЧ не снижало эффективность ГЛЕ/ПИБ [27, 28]. У наблюдавшихся подростков клиренс ВГС и нормализация уровня трансаминаз в сыворотке крови наступали быстро, уже через 4 недели лечения, что подтвердили и другие авторы [21].

В настоящем исследовании УВО12 для ВГС GT1 составил 100% (95% ДИ 78,2–100), (95% ДИ 71,3–99,9). Неудача лечения у одного пациента с GT3a, по-видимому, была связана с пропусками приема препарата. По имеющимся данным, нарушение режима терапии, наблюдаемое при длительном лечении, служит частой причиной неудач при приеме современных ПППД [29]. С этой точки зрения короткие курсы имеют преимущества. До появления пангенотипных ПППД инфекция ВГС GT3 чаще ассоциировалась с неудачами лечения и требовала более длительных курсов комбинаций ПППД [30, 31]. Более поздние исследования показывают достаточную эффективность ГЛЕ/ПИБ для лечения ВГС GT3 у ранее не леченных пациентов, как взрослых [32], так и детей [23].

Дополнительным преимуществом достижения эрадикации ВГС (достижения УВО) выступает регрессия фиброза. Скорость и кинетика восстановления структуры печени зависят от выраженности исходного воспаления и фиброза. ПППД показывают лучший результат, чем интерфероновые схемы

[33]. У взрослых пациентов с исходно умеренной стадией фиброза в точках УВО24 и УВО48 после ПППД плотность печени прогрессивно и значительно снижалась [33, 34]. Для детской популяции таких данных недостаточно, имеются единичные сведения, измеренные в различных временных точках. В группе подростков, получавших СОФ/ЛЕД, через 6 месяцев после лечения отмечено снижение плотности печени или отсутствие прогрессирования фиброза в 73% случаев, за исключением детей с  $\beta$ -талассемией и стеатозом печени [35]. В других исследованиях наблюдали сопоставимый результат через год после окончания терапии СОФ/ЛЕД [36]. Однако следует отметить, что у многих подростков, в том числе инфицированных вертикально, не обнаруживается фиброз печени, измеренный с помощью неинвазивных методов [5]. В нашем исследовании через 24 недели после ГЛЕ/ПИБ частота обнаружения F1–2 по шкале METAVIR снизилась с 46,9 до 12,5% ( $p < 0,001$ ), стадия фиброза F2 не зарегистрирована ни у одного подростка.

В данном исследовании безопасность ГЛЕ/ПИБ была высокой, частота нежелательных явлений (25% (95% ДИ 11,5–43,4)) оказалась сопоставимой с ранее опубликованными исследованиями у взрослых и подростков [20, 21, 30, 37]. Инфекции верхних дыхательных путей, как и в других исследованиях, были наиболее частыми нежелательными явлениями и ассоциировались с сезонным распространением острых респираторных вирусных инфекций. Связанные с ГЛЕ/ПИБ нежелательные явления (утомляемость, головная боль) в нашем исследовании, как и в других, наблюдались редко (9,4%) [24]. Все нежелательные явления были легкими и не требовали отмены ГЛЕ/ПИБ. Мы не наблюдали зуда кожи или билирубинемии, которые описаны у некоторых подростков, получающих ГЛЕ/ПИБ [21]. По имеющимся сведениям, нежелательные явления, требующие отмены лечения, встречаются редко ( $< 1\%$ ) и ассоциированы с продвинутыми стадиями фиброза или циррозом, исходной высокой билирубинемией или высоким уровнем активности  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы [37, 38], что, как правило, не встречается в педиатрической практике.

## Заключение

Пангенотипные схемы ПППД для лечения инфекции ВГС рекомендованы к применению в педиатрической практике на основании экстраполяции результатов исследований, проведенных у взрослых. Предшествующие исследования подтвердили высокую эффективность и безопасность ГЛЕ/ПИБ у подростков, однако эти работы выполнены на основании



небольшого числа наблюдений. Настоящее исследование дополняет опубликованные данные о применении 8-недельного курса ГЛЕ/ПИБ у подростков старше 12 лет без цирроза печени, мы получили сопоставимо высокие эффективность и безопасность.

## Дополнительная информация

### Финансирование

Тема исследования финансировалась Министерством здравоохранения Московской области в рамках перечня научно-исследовательских работ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского согласно Государственному заданию на 2020–2024 гг. от 15.01.2020.

### Конфликт интересов

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

Результаты практического применения препарата ГЛЕ/ПИБ у подростков 12–17 лет могут быть использованы при формировании местными системами здравоохранения политики, направленной на достижение целей стратегии элиминации ВГС. 

### Участие авторов

Е.Р. Мескина – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация полученных данных, редактирование текста; Е.Е. Целипанова – наблюдение и лечение пациентов, набор клинического материала, статистический анализ результатов, интерпретация полученных данных; Л.А. Галкина – набор клинического материала. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Список литературы / References

- Yang J, Qi JL, Wang XX, Li XH, Jin R, Liu BY, Liu HX, Rao HY. The burden of hepatitis C virus in the world, China, India, and the United States from 1990 to 2019. *Front Public Health*. 2023;11:1041201. doi: 10.3389/fpubh.2023.1041201.
- Centers for Disease Control and Prevention. Viral Hepatitis Surveillance Report [Internet]. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2020surveillance/index.htm>.
- Schmelzer J, Dugan E, Blach S, Coleman S, Cai Z, DePaola M, Estes C, Gamkrelidze I, Jerabek K, Ma S, Montoya S, Razavi-Shearer D, Razavi-Shearer K, Robbins-Scott S, Razavi H, El Sayed MH. Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(4):374–392. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30385-1.
- Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, El-Sayed MH, Jonas MM, Thorne C, Bulterys M, Siberry G, Walsh N, Chang MH, Meyers T, Giaquinto C, Wirth S, Chan PL, Penazzato M. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(6):477–487. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30046-9.
- Мескина ЕР, Галкина ЛА, Целипанова ЕЕ, Одинаева НД. Каскад медицинской помощи детям с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, в Московской области. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(5):525–539. doi: 10.36233/0372-9311-330. [Meskina ER, Galkina LA, Tselipanova EE, Odinaeva ND. [Hepatitis C virus care cascade for children in Moscow Region]. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2022;99(5):525–539. doi: 10.36233/0372-9311-330.]
- Modin L, Arshad A, Wilkes B, Benselin J, Lloyd C, Irving WL, Kelly DA. 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.
- Bhattacharya D, Aronsohn A, Price J, Lo Re V; AASLD-IDSА HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2023 Update: AASLD-IDSА Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 2023;ciad319. doi: 10.1093/cid/ciad319.
- Malik F, Chulanov V, Pimenov N, Fomicheva A, Lundin R, Levina N, Thorne C, Turkova A, Indolfi G. Treatment and monitoring of children and adolescents with hepatitis C in Russia: Results from a multi-centre survey on policy and practice. *J Virus Erad*. 2022;8(1):100063. doi: 10.1016/j.jve.2022.100063.
- Mari PC, Gulati R, Fragassi P. Adolescent Hepatitis C: Prevalence, Impact, and Management Challenges. *Adolesc Health Med Ther*. 2021;12:45–53. doi: 10.2147/AHMT.S263864.
- Younossi ZM, Stepanova M, Balistreri W, Schwarz K, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Hunt S. 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.
- Greenaway E, Haines A, Ling SC, Krahn M. Treatment of Chronic Hepatitis C in Young Children Reduces Adverse Outcomes and Is Cost-Effective Compared with Deferring Treatment to Adulthood. *J Pediatr*. 2021;230:38–45.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.08.088.
- Nguyen J, Barritt AS 4<sup>th</sup>, Jhaveri R. Cost Effectiveness of Early Treatment with Direct-Acting Antiviral Therapy in Adolescent Patients with Hepatitis C Virus Infection. *J Pediatr*. 2019;207:90–96. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.12.012.
- Fu Z, Dong C, Ge Z, Wang C, Zhang Y, Shen C, Li J, Zhu C, Wang Y, Huang P, Yue M. High SVR12 With 8-Week Course of Direct-Acting Antivirals in Adolescents and Children With Chronic Hepatitis C: A Comprehensive Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:608760. doi: 10.3389/fmed.2021.608760.
- Indolfi G, Fischler B, Gonzalez-Peralta RP, Ciocca M, Porta G, Neelam M, El-Guindi M, Kelly D, Ni YH, Sibal A, Leung DH, Chang MH; Hepatitis Expert Team of the Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (FISPGHAN). Comparison of Recommendations for Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children and Adolescents: A Position Paper of the Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(5):711–717. doi: 10.1097/MPG.0000000000002710.
- Фомичева АА, Мамонова НА, Пименов НН, Комарова СВ, Уртиков АВ, Горячева ЛГ, Лобзин ЮВ, Чуланов ВП. Состояние и перспективы терапии хронического гепатита С у детей в Российской Федерации. *Журнал инфектологии*. 2021;13(1):50–57. doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-50-57. [Fomicheva AA, Mamonova NA, Pimenov NN, Komarova SV, Urtikov AV, Goriacheva LG, Lobzin YV, Chulanov VP. [State and prospects of therapeutic treatment of children with chronic hepatitis C in the Russian Federation]. *Journal Infectology*. 2021;13(1):50–57. Russian. doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-50-57.]
- Nobili V, Monti L, Alisi A, Lo Zupone C, Pietrobatista A, Tomà P. Transient elastography for assessment of fibrosis in paediatric liver disease. *Pediatr Radiol*. 2011;41(10):1232–1238. doi: 10.1007/s00247-011-2143-y.
- Nobili V, Vizzutti F, Arena U, Abalde JG, Marra F, Pietrobattista A, Fruhwirth R, Marcellini M, Pinzani M. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2008;48(2):442–448. doi: 10.1002/hep.22376.



18. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice–easloffice.eu; Clinical Practice Guidelines Panel: Chair; EASL Governing Board representative; Panel members: EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol.* 2020;73(5):1170–1218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.
19. World Health Organization. Monitoring and evaluation for viral hepatitis B and C: recommended indicators and framework. Technical report [Internet]. 2016. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204790/1/9789241510288\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204790/1/9789241510288_eng.pdf).
20. Jonas MM, Squires RH, Rhee SM, Lin CW, Bessho K, Feiterna-Sperling C, Hierro L, Kelly D, Ling SC, Strokova T, Del Valle-Segarra A, Lovell S, Liu W, Ng TI, Porcalla A, Gonzalez YS, Burroughs M, Sokal E. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adolescents With Chronic Hepatitis C Virus: Part 1 of the DORA Study. *Hepatology.* 2020;71(2):456–462. doi: 10.1002/hep.30840.
21. Венцловайте НД, Горячева ЛГ, Грешнякова ВА, Ефремова НА, Шилова ИВ. 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. doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-57-66. [Ventslovayte ND, Gorischeva LG, Goriacheva VA, Efremova NA, Shilova IV. [HCV treatment experience in children over 12 years old with a combined direct acting antiviral containing glecaprevir and pibrentasvir]. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2021;10(3):57–66. Russian. doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-57-66.]
22. Mizuochi T, Iwama I, Inui A, Ito Y, Takaki Y, Mushiaki S, Tokuhara D, Ishige T, Ito K, Murakami J, Hishiki H, Mikami H, Bessho K, Kato K, Yasuda R, Yamashita Y, Tanaka Y, Tajiri H. Real-world efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese adolescents with chronic hepatitis C: a prospective multicenter study. *J Gastroenterol.* 2023;58(4):405–412. doi: 10.1007/s00535-023-01968-x.
23. Dore GJ, Feld JJ, Thompson A, Martinello M, Muir AJ, Agarwal K, Müllhaupt B, Wedemeyer H, Lacombe K, Matthews GV, Schultz M, Klein M, Hezode C, Mercade GE, Kho D, Petoumenos K, Marks P, Tatsch F, Dos Santos AGP, Gane E; SMART-C Study Group. Simplified monitoring for hepatitis C virus treatment with glecaprevir plus pibrentasvir, a randomised non-inferiority trial. *J Hepatol.* 2020;72(3):431–440. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.010.
24. Huang CF, Kuo HT, Chang TS, Lo CC, Hung CH, Huang CW, Chong LW, Cheng PN, Yeh ML, Peng CY, Cheng CY, Huang JF, Bair MJ, Lin CL, Yang CC, Wang SJ, Hsieh TY, Lee TH, Lee PL, Wu WC, Lin CL, Su WW, Yang SS, Wang CC, Hu JT, Mo LR, Chen CT, Huang YH, Chang CC, Huang CS, Chen GY, Kao CN, Tai CM, Liu CJ, Lee MH, Tsai PC, Dai CY, Kao JH, Lin HC, Chuang WL, Chen CY, Tseng KC, Yu ML. Nationwide registry of glecaprevir plus pibrentasvir in the treatment of HCV in Taiwan. *Sci Rep.* 2021;11(1):23473. doi: 10.1038/s41598-021-03006-3.
25. Indolfi G, Giometto S, Serranti D, Bettiol A, Bigagli E, De Masi S, Lucenteforte E. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of direct-acting antivirals in children and adolescents with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(7):1125–1133. doi: 10.1111/apt.16037.
26. Строкова ТВ, Матинян ИА, Павловская ЕВ, Багаева МЭ, Таран НН, Зубович АИ, Кутырева ЕН. Результаты терапии препаратами прямого противовирусного действия у детей с хроническим гепатитом С. *Вопросы практической педиатрии.* 2021;16(1):79–84. doi: 10.20953/1817-7646-2021-1-79-84. [Strokova TV, Matinyan IA, Pavlovskaya EV, Bagaeva ME, Taran NN, Zubovich AI, Kutyreva EN. [Results of therapy with direct-acting antiviral drugs in children with chronic hepatitis C]. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2021;16(1):79–84. Russian. doi: 10.20953/1817-7646-2021-1-79-84.]
27. Мазус АИ, Влацкая ЮФ, Набиуллина ДР. Опыт применения глекапревир/пибрентасвира у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС в Московском городском центре профилактики и борьбы со СПИД. *Журнал инфектологии.* 2021;13(4):35–42. doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-4-35-42. [Mazus AI, Vlatshkaya YuF, Nabiullina DR. [The experience of the Moscow City Center for AIDS Prevention and Treatment of using glecaprevir/pibrentasvir in patients with HIV/HCV coinfection]. *Journal Infectology.* 2021;13(4):35–42. Russian. doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-4-35-42.]
28. Ястребова ЕБ, Чернова ОЭ, Калышенко АМ, Вертоградова ГА. Хронический гепатит С у детей с ВИЧ-инфекцией: особенности течения, успехи противовирусной терапии. *Инфекционные болезни.* 2021;19(2):52–58. doi: 10.20953/1729-9225-2021-2-52-58. [Yastrebova EB, Chernova OE, Kalyshenko AM, Vertogradova GA. [Chronic hepatitis C in children with HIV infection: disease phenotype and efficacy of antiviral therapy]. *Infectious Diseases.* 2021;19(2):52–58. Russian. doi: 10.20953/1729-9225-2021-2-52-58.]
29. Carson J, Barbieri S, Matthews GV, Dore GJ, Hajarizadeh B. Increasing national trend of direct-acting antiviral discontinuation among people treated for HCV 2016–2021. *Hepatology Commun.* 2023;7(4):e0125. doi: 10.1097/HCV.0000000000000125.
30. Fathi H, Clark A, Hill NR, Dusheiko G. Effectiveness of current and future regimens for treating genotype 3 hepatitis C virus infection: a large-scale systematic review. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):722. doi: 10.1186/s12879-017-2820-z.
31. Wehmeyer MH, Ingiliz P, Christensen S, Hueppe D, Lutz T, Simon KG, Schewe K, Boesecke C, Baumgarten A, Busch H, Rockstroh J, Schmutz G, Kimhofer T, Berger F, Mauss S, Schulze Zur Wiesch J. Real-world effectiveness of sofosbuvir-based treatment regimens for chronic hepatitis C genotype 3 infection: Results from the multicenter German hepatitis C cohort (GECCO-03). *J Med Virol.* 2018;90(2):304–312. doi: 10.1002/jmv.24903.
32. Margusino-Framiñán L, Cid-Silva P, Rotea-Salvo S, Mena-de-Cea Á, Suárez-López F, Vázquez-Rodríguez P, Delgado-Blanco M, Sanclaudio-Luhia AI, Martín-Herranz I, Castro-Iglesias Á. Effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin vs glecaprevir/pibrentasvir in genotype 3 hepatitis C virus infected patients. *Eur J Hosp Pharm.* 2020;27(e1):e41–e47. doi: 10.1136/ejhp-pharm-2019-002060.
33. Singh S, Facciorusso A, Loomba R, Falck-Ytter YT. Magnitude and Kinetics of Decrease in Liver Stiffness After Antiviral Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(1):27–38. e4. doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.038.
34. Kobayashi N, Iijima H, Tada T, Kumada T, Yoshida M, Aoki T, Nishimura T, Nakano C, Takata R, Yoh K, Ishii A, Takashima T, Sakai Y, Aizawa N, Nishikawa H, Ikeda N, Iwata Y, Enomoto H, Hirota S, Fujimoto J, Nishiguchi S. Changes in liver stiffness and steatosis among patients with hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(5):546–551. doi: 10.1097/MEG.0000000000001106.
35. Fahmy DM, Shokeir M, El Zeiny SM, Jonas MM, Abdallah A. Changes in Liver Stiffness and Non-invasive Fibrosis Scores in Egyptian Adolescents Successfully Treated with Ledipasvir-Sofosbuvir for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *J Pediatr.* 2021;231:110–116. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.12.031.
36. Moghahed EA, El-Karakasy H, Abdullatif H, Yasin NA, Nagy A, Alem SA, Eldeen HG, El-Raziky MS. Improvement in Liver Stiffness in Pediatric Patients with Hepatitis C Virus after Treatment with Direct Acting Antivirals. *J Pediatr.* 2021;233:126–131. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.02.012.
37. Tamai H, Okamura J. Risk Factors of Glecaprevir/Pibrentasvir-Induced Liver Injury and Efficacy of Ursodeoxycholic Acid. *Viruses.* 2023;15(2):489. doi: 10.3390/v15020489.
38. Wei L, Wang G, Alami NN, Xie W, Heo J, Xie Q, Zhang M, Kim YJ, Lim SG, Fredrick LM, Lu W, Liu W, Kalluri HV, Krishnan P, Tripathi R, Mobashery N, Burroughs M, Asatryan A, Jia J, Hou J. Glecaprevir-pibrentasvir to treat chronic hepatitis C virus infection in Asia: two multicenter, phase 3 studies—a randomised, double-blind study (VOYAGE-1) and an open-label, single-arm study (VOYAGE-2). *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(9):839–849. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30086-8.



# The results of real-world practice with glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection genotypes 1 and 3 in adolescents aged 12 to 17 years in the Moscow region

E.R. Meskina<sup>1</sup> • E.E. Tselipanova<sup>1</sup> • L.A. Galkina<sup>1</sup>

**Rationale:** The first direct anti-viral agents (DAVA) for the treatment of adolescents with chronic hepatitis C virus (HCV) infection have been approved quite recently, i.e. in 2017 worldwide and in 2019 in Russia. Currently, only few adolescents are treated worldwide, their proportion in the Russian Federation not exceeding 9 to 15%. The results of real-world practice with various DAVA regimens in adolescents aged 12 to 17 years could be useful to choose the strategies for local healthcare bodies.

**Aim:** To evaluate the efficacy and safety of the fixed combination of glecaprevir and pibrentasvir (GLE/PIB) in adolescents aged 12 to 17 years with HCV infection genotypes (GT) 1 and 3 in the Moscow region.

**Materials and methods:** We retrospectively analyzed the results of treatment of 32 adolescents (gender ratio 1:1) who were treated for HCV infection (GT1, 49.9% of the cases, GT3, 53.1%; F1 fibrosis according to the METAVIR scale, 37.5% of the patients, F2, 9.4%) with GLE/PIB during 2019 to 2022 within the Program of State-guaranteed free medical care to the citizens of the Moscow region. The treatment course lasted for 8 weeks in 31 treatment-naïve patients and 16 weeks in one patient who had failed on interferon treatment. The information was extracted from medical files of the patients treated on the outpatient basis and from discharge letters from the day care unit. Concomitant diseases were diagnosed in 75% of the adolescents.

**Results:** At week 4 of GLE/PIB treatment, HCV RNA was undetectable in 90.6% (95% confidence interval (CI) 75.0–98.0) of the patients, and alanine aminotransferase activity reached the reference interval in all patients (100%). The rate of sustained viral response at 12 week of therapy was 96.9% (95% CI 83.8–99.9), including 100% (95% CI 78.2–100) in the

GT1 patients and 94.1% (95% CI 71.3–99.9) in the GT3 patients. At week 24 after the GLE/PIB treatment had been finished, the rate of liver fibrosis according to METAVIR decreased from 46.9% to 12.5% ( $p < 0.001$ ). The lack of response to GLE/PIB in one patient with GT1 HCV appeared to be due to missed doses of the drug. GLE/PIB-related adverse events (headache, fatigue, nausea, and diarrhea) were rare and were recorded in 9.4% (95% CI 1.9–25.0) of the patients, whereas unrelated adverse events (acute respiratory infection symptoms) in 15.6% (95% CI 5.3–32.8) of the patients. All adverse events were mild, occurred at 2–3 weeks of the treatment and did not require additional pharmacological intervention.

**Conclusion:** The results obtained indicate a high efficacy and safety profile of GLE/PIB for the treatment of chronic HCV infection in adolescents aged 12 to 17 years. They can be used by local healthcare authorities to choose the treatment regimens effective for all genotypes and most suitable for children.

**Key words:** children, adolescents, chronic hepatitis C, chronic hepatitis C virus genotypes 1 and 3, liver fibrosis, glecaprevir/pibrentasvir, direct antiviral agents

**For citation:** Meskina ER, Tselipanova EE, Galkina LA. The results of real-world practice with glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection genotypes 1 and 3 in adolescents aged 12 to 17 years in the Moscow region. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(4):236–245. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-026.

Received 6 July 2023; revised 7 September 2023; accepted 15 September 2023; published online 2 October 2023

## Funding

The study topic was financed by the Ministry of Health of the Moscow Region within the list of research activities of Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI) according to the State Task for 2020 to 2024 from 15.01.2020.

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

## Authors' contributions

E.R. Meskina, the study concept and design, data analysis and interpretation, text editing; E.E. Tselipanova, patient management and treatment, clinical data collection, statistical analysis, data interpretation; L.A. Galkina, clinical data collection. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Elena R. Meskina** – MD, PhD, Head of Department of Children's Infectious Disease<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1960-6868>

✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: [meskinaelena@rambler.ru](mailto:meskinaelena@rambler.ru)

**Elena E. Tselipanova** – Senior Research Fellow, Department of Children's Infectious Disease<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0586-8402>. E-mail: [elena-tselip@yandex.ru](mailto:elena-tselip@yandex.ru)

**Lidiya A. Galkina** – Senior Research Fellow, Department of Children's Infectious Disease<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0052-2867>. E-mail: [lidiya140855@mail.ru](mailto:lidiya140855@mail.ru)

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation