

© С. П. Кокорева¹,
Л. М. Илунина¹, А. В. Макарова¹,
А. А. Дрыжакова²

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

¹ Кафедра детских инфекционных
болезней, Воронежская
государственная медицинская академия
им. Н. Н. Бурденко

² Областная детская клиническая
больница № 2, Воронеж

Резюме. Изучена эффективность противовирусной терапии у 24 детей (2–17 лет) с хроническим гепатитом С, лечившимся в ОДКБ № 2 г. Воронежа в 2004–2009 гг. Хорошие результаты получены при лечении препаратами парентерального интерферона в сочетании с рибавирином (комбинированная терапия) у детей старшего возраста и подростков. У детей раннего возраста, лечившихся только препаратами рекомбинантного интерферона, лучший эффект дала терапия парентеральным интерфероном по сравнению с вифероном.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С; альфа-интерферон; рибавирин; дети; подростки.

Хронический гепатит С (ХГС) является серьезной проблемой для здравоохранения всего мира. Высокие уровни заболеваемости и хронизации инфекционного процесса, преимущественно молодой возраст инфицированных вирусом гепатита С (ВГС), неблагоприятный прогноз на ближайшие десятилетия обуславливают социальную значимость этой инфекции, выводя ее за рамки чисто медицинской проблемы. В настоящее время вирусом гепатита С заражено около 10% населения земного шара. ВГС является одной из основных причин формирования хронического гепатита, цирроза печени, гепатокарциномы [1, 2, 5]. Терапия хронических вирусных гепатитов является наиболее трудной и нерешенной проблемой гепатологии. Препаратами выбора являются рекомбинантные альфа-интерфероны и аналоги нуклеозидов, способные подавлять репликацию гепатотропных вирусов [6]. Однако, эффективность противовирусной терапии (ПВТ) пока невелика [1]. Проведение ПВТ в детском возрасте, при меньшей продолжительности заболевания, повышает шансы на успех терапии [2, 3]. Тем не менее, назначение противовирусных препаратов детям сдерживается из-за возможных побочных эффектов. Высокая стоимость лечения также создает большие проблемы.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение эффективности и переносимости противовирусной терапии у детей и подростков, больных хроническим гепатитом С.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением в гепатоцентре ОДКБ № 2 г. Воронежа в течение 2004–2009 гг. находилось 25 детей с ХГС. Больные госпитализировались в стационар перед началом терапии; на 1–3–6–9–12 месяце лечения, а также после окончания терапии через 3–6–12 месяцев. Проводилось клиническое обследование, определялись стандартные биохимические показатели функций печени (билирубин, трансаминазы, щелочная фосфатаза, протеинограмма, липидограмма, коагулограмма), полный набор маркеров вирусных гепатитов, включая определение RNA HCV качественным и количественным методами (уровень вирусной нагрузки), генотип HCV, УЗИ гепатобилиарной зоны и щитовидной железы, ФГС и др. Лечение назначали при наличии RNA HCV в сыворотке крови и отсутствии противопоказаний к противовирусной терапии (ПВТ). Комбинированную терапию парентеральным альфа-интерфероном в сочетании с рибавирином (ребетол, рибомидил) получали 18 больных (возраст 12–17 лет), виферон в свечах — 6 больных (возраст 2–6 лет), препараты парентерального альфа-интерферона — 2 больных (возраст 3–10 лет). Интерферон назначали в дозах: 3 млн МЕ ежедневно в течение 4 недель лечения (индуцированная терапия), затем 3 млн МЕ 3 раза в неделю до 36–48 недель лечения в зависимости от генотипа вируса HCV. Рибавирин — 10,6–13,9 мг/кг/сутки в течение 36–48 недель лечения. Виферон детям 2–3 лет по 250000 ед 2 раза в сутки, 4–6 лет — 500000 ед 2 раза в сутки ректально в течение первых 10 дней ежедневно, затем 3 раза в неделю. Длительность курса — 48 недель.

УДК: 616.36-002.1-053.2

Эффективность ПВТ оценивалась в соответствии с критериями консенсуса EUROHEP [6].

1. Полная первичная ремиссия (**ППР**) — нормальный уровень трансаминаз и отрицательные значения RNA HCV в конце курса лечения.

2. Полная стабильная ремиссия (**ПСР**) — то же через 12 месяцев после лечения.

3. Обрыв ремиссии (рецидив) — возврат цитолиза и вирусной репликации.

4. Отсутствие ремиссии — сохранение цитолиза и репликации HCV в течение 24 недель лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных больных мальчиков было 14 (56%), девочек — 11 (44%), возраст от 2 до 17 лет, 12 (50%) — инвалиды детства. У 23 детей был диагностирован ХГС, у 2 — ХГС+G. Генотип 1в — 15 человек (60%), 2а — 2 человека (8%), 3а — 8 человек (32%). У 20 (80%) больных в анамнезе были трансфузии и оперативные вмешательства, инфицирование у большинства из них произошло на фоне тяжелых соматических заболеваний: острый лимфобластный лейкоз — 2 человека, гемофилия — 1 человек, апластическая анемия — 2 человека, врожденный порок сердца — 2 человека, иммунодефицитное состояние — 1 человек, внепеченочная форма портальной гипертензии — 1 человек, ожоговая болезнь — 1 человек и т. д. 5 (20%) детей были инфицированы от матерей перинатально. Предположительная давность заболевания: до 5 лет — 11 человек, 6–10 лет — 11 человек, больше 10 лет — 3. У всех детей гепатит протекал как первично-хронический. Ни у одного из наблюдаемых больных не отмечалось желтухи. Клинически выявлялось только увеличение печени до 1–3 см плотной консистенции. Астеновегетативный синдром был выражен у 18 (75%) больных, диспепсический — у 15 (62%). Проявления диспепсического синдрома были в большей степени обусловлены сопутствующими заболеваниями (дискинезия желчевыводящих путей, реактивная панкреатопатия, гастродуоденит). У всех больных до начала лечения имелись признаки биохимической активности (повышение трансаминаз в 1,5–2 раза — 21 человек, в 3–5 раз — 4 человека) и вирусологической активности (выявлялась RNA HCV, уровень вирусной нагрузки был от 10⁵ до 10⁷ в 1 мл). У 21 больного определялась минимальная степень активности ХГС, у 4 — умеренная. По данным УЗИ у 7 больных имели место диффузные изменения структуры печени, у 2 — фиброзные.

Из 18 пациентов, получивших курс комбинированной противовирусной терапии и наблюдавших-

ся не менее 6–12 месяцев после окончания лечения ППР была отмечена у 16 (89%) больных, ПСР — у 14 (78%), у 2 (11%) зафиксирован рецидив ХГС (обрыв ремиссии), преимущественно в течение 6 месяцев после окончания лечения, 2 (11%) больных не дали вирусологического ответа и лечение было прекращено через 24 недели. Лечение было неэффективным у детей с неблагоприятным фоном (апластическая анемия, гемофилия, иммунодефицитное состояние, узловая гиперплазия щитовидной железы). Больные с лейкозом дали ПСР.

В группе детей, лечившихся вифероном, ППР была у 3 (50%) больных, ПСР у 2 (33%), у 1 (17%) произошел рецидив, 3 (50%) детей не ответили на лечение. 2 детей, получавшие препараты парентерального интерферона дали ранний вирусологический ответ, полную первичную и стабильную ремиссию. Один из них получал противовирусную терапию повторно, после безуспешно проведенного ранее курса виферонотерапии.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ

Побочные эффекты комбинированной терапии в большинстве случаев были умеренно выражены и полностью купировались через 1–3 месяца после окончания лечения. У всех больных после первых инъекций интерферона развивался гриппоподобный синдром с повышением температуры до фебрильных цифр, который купировался назначением парацетамола. В последующем (через 7–10 дней) температура нормализовалась, но нарастали проявления нерезко выраженного астенического (14 человек) и депрессивного (2 человека) синдромов. Последний проявлялся сниженным настроением, раздражительностью, нарушением сна. Потеря массы тела до 3–5 кг отмечалась у 8 больных, до 10 кг — у 1, выпадение волос — у 1. Почти у всех больных на фоне лечения развивалась реактивная панкреатопатия, которая проявлялась небольшим повышением амилазы в крови, диффузными изменениями поджелудочной железы при УЗИ-исследовании, клинических проявлений не было. У 15 больных на фоне лечения развилась лейкопения и нейтропения легкой степени, у 13 — умеренное снижение гемоглобина (миелосупрессивный синдром). Только у 2 больных развитие побочных эффектов потребовало коррекции дозы лекарственных препаратов. Через 1 год после ПВТ у 1 девочки произошла манифестация коллагеноза, развился ювенильный артрит.

ВЫВОДЫ

1. Лечение больных хроническим вирусным гепатитом С является сложной проблемой здравоохране-

ния. Однако, последние годы вследствие применения современных противовирусных средств (препараты рекомбинантного альфа-интерферона и аналоги нуклеозидов) достигнуты положительные результаты.

2. Комбинированная терапия (альфа-интерферон с рибавирином) хронического гепатита С является наиболее эффективным методом лечения у детей старшего возраста и подростков. По нашим данным, полная стабильная ремиссия при комбинированной ПВТ достигнута у 78% больных.

3. У детей раннего возраста, лечившихся только препаратами интерферона (рибавирин противопоказан до 14–17 лет) наилучший эффект дала терапия препаратами парентерального альфа-интерферона (ПРС у 100%), по сравнению с вифероном в свечах (ПРС у 33%).

4. Побочные эффекты достаточно часто наблюдались при комбинированной противовирусной терапии и лечении парентеральными интерферонами, но они были выражены умеренно и обратимы. Побочные эффекты при лечении вифероном не отмечались.

ЛИТЕРАТУРА

1. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: пер. с нем. – М., 2004. – 423 с.
2. Московская И. А. Болезни печени у детей / Под ред. акад. РАМН Студеникина М. Я. – Тула, 2007. – 536 с.
3. Рейзис А. Р. Сравнительная эффективность современной интерферонотерапии хронического гепатита

С у детей и взрослых // Инфекционные болезни. – 2005. – Т. 3, № 3 – С. 31–33.

4. Хронические вирусные гепатиты у детей: метод. рекомендации / Воронеж. гос. мед. акад.; сост. С. П. Кокорева, Э. А. Журавец, Л. М. Илунина. – Воронеж: ВГМА, 2008. – 46 с.
5. Чердниченко Т. В. Гепатит С у детей // Детские инфекции. – 2006. – № 2. – С. 52–55.
6. Abstracts of the 12 International symposium on viral Hepatitis and liver disease. Paris. July 1–5, 2006 // J. Clinical virology. – 2006. – Vol. 36. – Suppl. 2.

ANTI-VIRUS TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

S. P. Kokoreva, L. M. Ilunina, A. V. Makarova, A. A. Dryzhakova

◆ **Resume:** Efficiency of anti-virus treatment has been studied in 24 children (2–17 years old) suffering from chronic hepatitis C being treated in the Voronezh Regional Paediatric Hospital № 2 in 2004–2009. The research showed that the results of parenteral interferon plus ribavirin combination therapy are good in case of older children and adolescents. In case of younger children being treated only with recombinant interferon alfa the better results were given by the parenteral interferon compared with viferon.

◆ **Key words:** chronic viral hepatitis C; alpha-interferon; ribavirin; children; adolescents.

◆ Информация об авторах

Кокорева Светлана Петровна – д. м. н., доцент, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней ГОУ ВПО «Воронежская ГМА им. Н. Н. Бурденко федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: anna-docenco@mail.ru

Илунина Людмила Михайловна – к. м. н. ГОУ ВПО «Воронежская ГМА им. Н. Н. Бурденко федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: anna-docenco@mail.ru

Макарова Алла Вячеславовна – к. м. н. ГОУ ВПО «Воронежская ГМА им. Н. Н. Бурденко федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: anna-docenco@mail.ru

Дрыжакова Анна Александровна – врач. ГУЗ ОДКБ № 2 г. Воронежа. 394024, Воронеж, ул. 45 Стрелковой Дивизии, д. 64. E-mail: anna-docenco@mail.ru

Kokoreva Svetlana Petrovna – doctor of medical science, docent, Head of children infectious diseases Chair of Voronezh N. N. Burdenko State Medical Academy. 394036, Voronezh, Studencheskaya st., 10. E-mail: anna-docenco@mail.ru.

Ilunina Lyudmila Mikhailovna – assistant of children infectious diseases Chair of Voronezh N. N. Burdenko State Medical Academy. 394036, Voronezh, Studencheskaya st., 10. E-mail: anna-docenco@mail.ru.

Makarova Alla Vyacheslavovna – docent of children infectious diseases Chair of Voronezh N. N. Burdenko State Medical Academy. 394036, Voronezh, Studencheskaya st., 10. E-mail: anna-docenco@mail.ru.

Dryzhakova Anna Aleksandrovna – infectious diseases specialist of Voronezh Regional Paediatric Hospital № 2. 394024, Voronezh, 45 Strelkovoy Divizii st., 64. E-mail: anna-docenco@mail.ru