

А.С. Потапов, Н.Л. Пахомовская, Г.В. Волинец

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Эффективность противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С у детей

Контактная информация:

Потапов Александр Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-06-93

Статья поступила: 27.10.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

Изучен опыт применения интерферона альфа-2а (Роферон-А) у 69 детей с хроническим вирусным гепатитом С. Показана частота формирования первичной и длительной ремиссии, а также роль таких факторов как генотип вируса, уровень вирусной нагрузки, сроки элиминации вируса, степень выраженности гистологических изменений в паренхиме печени в прогнозе развития ремиссии и позднего рецидива. Проведена оценка побочных эффектов препарата.

Ключевые слова: дети, хронический вирусный гепатит С, интерферон альфа-2а, лечение.

Вопросы лечения хронического гепатита С (ХГС) у детей в настоящее время приобретают все большую актуальность. В первую очередь, это связано с высоким уровнем заболеваемости и хронизацией инфекционного процесса. В настоящее время около 170 млн человек в мире, то есть почти 2,5% населения земного шара, инфицированы вирусом гепатита С (HCV). Ежегодно фиксируется 3–4 млн новых случаев заражения HCV, причем в 80% из них развивается хроническая форма заболевания. В 76% случаев ХГС является причиной развития гепатоцеллюлярной карциномы, а также причиной 65% трансплантаций печени в развитых странах [1–3]. У 20–30% больных вирусным гепатитом С в течение 20–30 лет развивается цирроз печени [4].

По данным российских исследователей, вирусный гепатит С встречается у 10,1% лиц, заболевших острыми вирусными гепатитами. В период с 2003 по 2007 гг. заболеваемость ХГС детей до 14 лет (на 100 тыс.) варьировала от 2,36 до 3,00 (по данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии; <http://fcgsen.ru/>). Частота распространения инфицирования HCV у детей с онкогематологическими заболеваниями, которым проводили регулярные трансфузии крови и ее дериватов, составляет 70–80% [5].

Данные о частоте развития хронической формы острого вирусного гепатита С противоречивы: по мнению ряда авторов ХГС развивается у 70–90% больных с острой формой заболевания [6, 7], по данным других — частота

A.S. Potapov, N.L. Pakhomovskaya, G.V. Volynets

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Effectiveness of antiviral therapy of chronic viral hepatitis C in children

The article describes an efficacy of interferon alpha-2a (Roferon-A) in 69 children with chronic viral hepatitis C. The frequency of forming of initial and prolonged remission and the role of such factors as viral genotype, the level of viral load, terms of elimination of virus, the evidence of histological changes in liver's parenchyma in prognosis of remission and late relapse development was shown. Authors estimated the safety of the drug.

Key words: children, chronic viral hepatitis C, interferon alpha-2a, treatment.

перехода острого гепатита С в хронический не превышает 30% [8].

В настоящее время считается, что естественное течение вирусного гепатита С у большинства детей является более легким и длительным, чем у взрослых, и имеет ряд особенностей. Для детей характерны бессимптомное течение заболевания, нормальная или почти нормальная активность трансаминаз, медленное развитие печеночной недостаточности, выше частота спонтанного излечения [9].

В большинстве случаев заболевание не имеет четкого начала, не сопровождается желтухой, протекает субклинически и проявляется, преимущественно, астеновегетативными расстройствами и незначительным увеличением печени при нормальном или умеренном повышении уровня трансаминаз крови, что нередко обнаруживается лишь при случайном обследовании. Вирусные гепатиты у детей с онкогематологическими заболеваниями имеют первично-хроническое течение в 80–90% случаев [5]. Манифестация симптомов (желтушность кожных покровов, спленомегалия и др.) отмечается поздно, знаменая собой переход в цирротическую фазу болезни, что затрудняет своевременную постановку диагноза и приводит к частому выявлению заболевания уже на стадии хронического течения [6, 10].

Инфицирование детей, произошедшее в результате переливания крови или парентеральных вмешательств, устраняется спонтанно в 20–45% случаев; также высока вероятность спонтанного излечения на 1 году жизни ребенка при перинатальном инфицировании HCV. Однако при сохранении виремии вероятность формирования цирроза у детей остается относительно высокой. Угроза развития цирроза печени при вирусном гепатите С у детей в период от 3 до 10 лет после инфицирования колеблется от 0 до 10% [8].

Более чем у половины детей при повторных пункционных биопсиях печени наблюдается нарастание фиброза, причем основным фактором, определяющим темпы фиброобразования ткани печени, является продолжительность инфицирования и уровень вирусной репликации [5]. По данным многоцентровых исследований ХГС у детей является фибротическим прогрессирующим заболеванием, при котором выраженность фиброза коррелирует с возрастом ребенка и длительностью инфицирования [11]. Вместе с тем, ранняя диагностика ХГС и начало противовирусного лечения могут существенно и благоприятно повлиять на течение и исход заболевания.

Лечение ХГС — одна из основных проблем современной гепатологии. Главной целью лечения, согласно имеющимся представлениям, является прекращение вирусной репликации, ведущее к снижению активности процесса, уменьшению темпов фиброобразования, и замедляющее формирование цирроза печени. По сравнению со взрослыми пациентами, педиатры ограничены в выборе противовирусных препаратов, далеко не все из которых разрешены к применению у детей.

Наиболее широко в настоящее время в лечении ХГС у детей используются препараты интерферона α , эффективность которых доказана в многочисленных исследованиях. Лечение препаратами интерферонов уменьшает степень фиброза и скорость его прогрессирования. В связи с этим, интерферонотерапия в настоящее время является основным направлением и методом выбора в лечении ХГС [8, 12].

В ряде исследований показано, что проведение противовирусной терапии ХГС существенно снижает темпы прогрессирования воспаления и формирования фиброза

ткани печени. При этом улучшение гистологических показателей отмечено также и у детей, у которых, несмотря на проводимое противовирусное лечение, выявляется в крови РНК HCV [13, 14]. По литературным данным, на фоне терапии интерфероном α через 5 лет после установления диагноза ХГС тяжелый фиброз печени диагностируется у 18,8%, в контрольной группе — у 52,9% детей [13]. Результаты исследований иллюстрируют необходимость проведения специфической противовирусной терапии детей с ХГС, несмотря на часто малосимптомное течение заболевания и нормальные или незначительно повышенные уровни трансаминаз.

Эффективность лечения ХГС оценивают по частоте *устойчивого вирусологического ответа*, под которым подразумевается отсутствие РНК вируса при его детекции методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) через 6 или 12 мес после прекращения противовирусной терапии [15]. По мнению ряда авторов, наличие устойчивого вирусологического ответа позволяет предполагать полное излечение от гепатита С с вероятностью около 90% [16]. Важным предиктором успешного лечения является *быстрый вирусологический ответ* — снижение уровня РНК HCV на $\geq 2 \log_{10}$ от исходного значения через 4 нед лечения и *ранний вирусологический ответ* или отсутствие вируса к концу 12 нед терапии. Отсутствие эффекта противовирусной терапии отмечается у тех пациентов, у которых в процессе лечения вирус не исчезает или появляется вновь. При отсутствии факта снижения концентрации вируса к 12 нед лечения менее чем в 100 раз, продолжение терапии с применением интерферона α нецелесообразно. Уменьшение концентрации вируса более чем в 100 раз к 12 нед терапии расценивается как *частичный вирусологический ответ*, по данным литературы, у таких пациентов наблюдается снижение воспалительной активности и возможно обратное развитие фиброза [15].

За период с 2002 по 2006 г. на базе Научного центра здоровья детей РАМН наблюдались 69 детей, страдающих ХГС. Диагноз заболевания был подтвержден вирусологически — у всех детей методом ПЦР выявлена РНК HCV. Все пациенты лечились специфически рекомбинантным интерфероном альфа-2а (Роферон-А, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария). С учетом длительности проведенной терапии было выделено 2 группы детей: 1-я группа ($n = 36$) — курс терапии составил 6 мес, 2-я группа ($n = 33$) — 12 мес. Во всех случаях препарат назначали в дозе 3 млн ЕД п/к 3 раза в неделю. Помимо противовирусного лечения всем детям проводилась базисная терапия, вводились гепатопротекторы и препараты, используемые для лечения сопутствующей патологии.

Возраст пациентов составил от 3 до 16 лет, в обеих группах преобладали мальчики. Средняя длительность инфицирования HCV не превышала 8 лет (табл. 1). Среди генотипов HCV преобладал генотип 1b (табл. 2), который, согласно литературным данным, отличается наименьшей чувствительностью к терапии и является наиболее распространенным на территории России [5].

При осмотре у большинства пациентов (56–79%) имелись жалобы астеновегетативного характера (немотивированная вялость, утомляемость, эмоциональная лабильность, снижение аппетита), у 2/3 детей отмечалась умеренная гепатомегалия, у 1/3 — субиктеричность склер и слизистых.

Всем проводилось общеклиническое обследование, выполнялись общие анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, ЭКГ, определялся генотип РНК HCV. Количественная оценка РНК HCV (число копий в мл)

Таблица 1. Общая характеристика детей с ХГС

Показатели	1-я группа	2-я группа
Девочки/мальчики, абс.	14/22	16/17
Возраст, годы	10,5 ± 3,0	10,8 ± 3,4
Длительность инфицирования, годы	7,9 ± 3,6	7,3 ± 4,0

Примечание.

Здесь и в тексте количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение.

Таблица 2. Распределение генотипов HCV в исследуемых группах

Группы	Генотип HCV, абс. (%)			
	1b	1a	2a	3a
1-я, n = 36	28 (78)	–	5 (14)	3 (8)
2-я, n = 33	21 (64)	1 (3)	3 (9)	8 (24)

проводилось до начала терапии, в ходе ее — на 3, 6, 9 и 12 мес, и после ее прекращения — на 3, 6 и 12 мес. Содержание РНК HCV в сыворотке крови < 10⁶ копий/мл рассценивалось как низкое, 1–9×10⁶ копий/мл — умеренное, > 9×10⁶ копий/мл — высокое. При оценке количественного содержания РНК HCV (копий/мл) до начала лечения выявлено, что более чем у половины детей отмечались умеренная и высокая концентрация вируса в сыворотке крови.

По данным биохимического анализа крови средний уровень активности АЛТ до начала лечения был ниже удвоенного значения верхней границы нормы (нормальные значения АЛТ < 40 Ед). Исходно нормальный уровень трансаминаз выявлен у 10 (29%) детей в 1-й группе и у 10 (36%) — во 2-й группе. При проведении противовирусной терапии отмечалось статистически значимое снижение активности трансаминаз ($p < 0,05$), число больных с нормальным уровнем трансаминаз на фоне проводимой терапии увеличилось до 47 и 66% в 1-й и во 2-й группах, соответственно (рис. 1). Таким образом, по окончании курса интерферонотерапии биохимическая ремиссия была достигнута у половины больных ХГС.

Вирусологическая ремиссия заболевания регистрировалась при снижении концентрации РНК HCV в крови до неопределяемого уровня. В результате терапии быстрый вирусологический ответ был отмечен у 19% детей 1-й группы и 25% детей — 2-й группы; ранний вирусологический ответ — у 37 и 40% детей, соответственно (рис. 2).

Первичная ремиссия (элиминация РНК HCV на фоне курса противовирусного лечения) отмечалась у 49 и 61% детей 1-й и 2-й групп. При дальнейшем наблюдении пациентов и оценке уровня РНК HCV на 3, 6 и 12 мес после завершения курса интерферонотерапии первичная ремиссия сохранялась у 23 и 46% детей 1-й и 2-й групп — через 3 мес, у 29 и 35% — через 6 мес, у 23 и 30% — через 12 мес после прекращения лечения, соответственно (рис. 3).

Таким образом, устойчивый вирусологический ответ отмечался примерно у каждого четвертого больного

в условиях интерферонотерапии, независимо от ее длительности. Соответственно, у большинства пациентов с ХГС (70–77%) в течение 1 года после завершения терапии был зарегистрирован рецидив заболевания.

Полученные данные были проанализированы с учетом прогностических факторов, способных повлиять на результаты интерферонотерапии детей с ХГС: пола детей, генотипа HCV, длительности инфицирования, исходного уровня вирусной нагрузки, сроков первичной элиминации вируса. Так, было отмечено, что первичная ремиссия была зарегистрирована у 43% девочек и у 57% мальчиков. Длительность инфицирования детей, ответивших на терапию, не отличалась от аналогичного показателя при отсутствии эффекта. В условиях низкой вирусной нагрузки, являющейся благоприятным фактором интерферонотерапии, первичная ремиссия отмечалась в 72%

Рис. 1. Динамика уровня трансаминаз на фоне и после отмены лечения

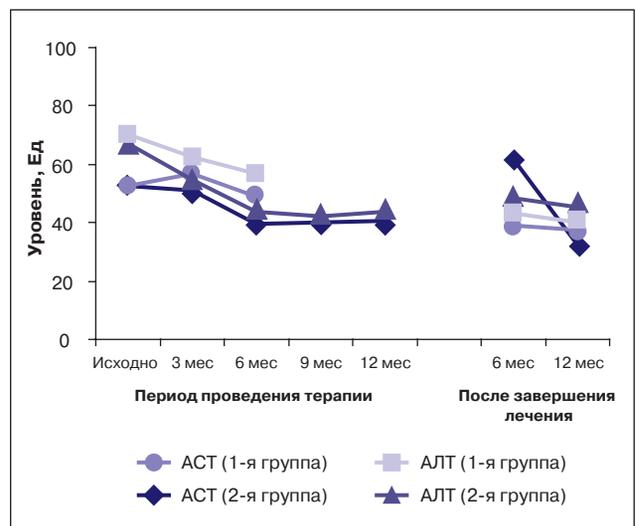


Рис. 2. Динамика элиминации РНК HCV у детей

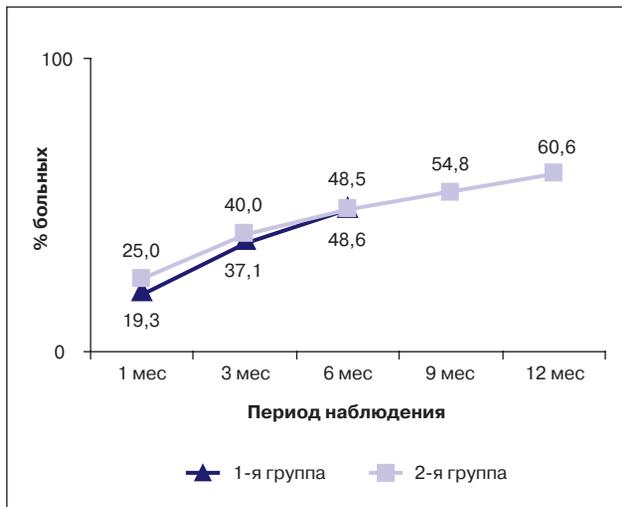
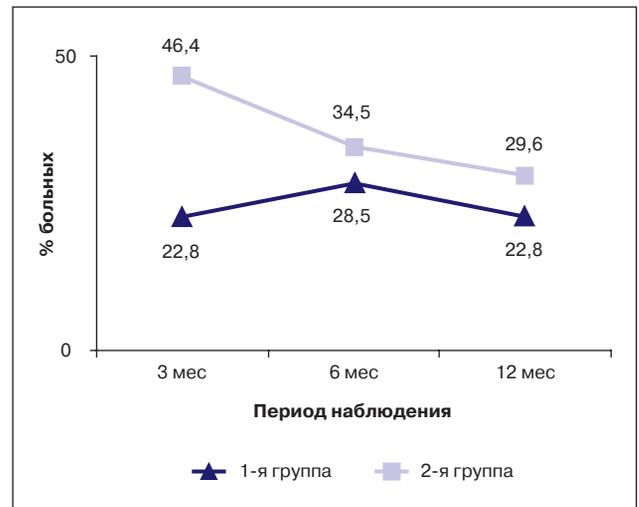


Рис. 3. Число детей с сохраняющейся ремиссией после завершения курса лечения интерфероном альфа-2а



случаев, а при концентрации РНК HCV > 10⁶ копий/мл — у 37% детей.

Согласно современным представлениям, наибольшая скорость мутаций свойственна HCV с генотипами 1a и 1b, что определяет их большую резистентность к интерферонотерапии по сравнению с вирусами, имеющими другие генотипы. В настоящем исследовании первичная ремиссия достигнута у 100% детей с HCV генотипа 1a и 3a, у 75% — с генотипом 2a. В группе пациентов с генотипом вируса 1b первичная ремиссия была зарегистрирована лишь в 40% случаев. При дальнейшем наблюдении через 12 мес после окончания курса лечения рецидивы были выявлены у 21% детей, инфицированных HCV генотипа 1b, у 25% — генотипа 2a и у 36% — генотипа 3a. При этом длительная ремиссия сохранялась у 19, 50 и 64% детей, соответственно.

Пункционная биопсия печени до начала терапии была проведена у 16 и 24 пациентов 1-й и 2-й групп. Для оценки воспалительных изменений в ткани печени использовался индекс гистологической активности по Knodell, включающий следующие основные компоненты для оценки воспаления: степень выраженности явлений перигепатита, внутридольковый фокальный некроз и дистрофию гепатоцитов, воспалительный инфильтрат в портальных трактах. Степень гистологической активности подразделяют на минимальную (1–3 балла), низкую (4–8 баллов), умеренную (9–12 баллов) и высокую (13–18 баллов). В итоге, средние значения индекса гистологической активности по Knodell составили 6,3 ± 4,0 балла у детей 1-й группы, 4,3 ± 4,9 балла — во 2-й группе (p < 0,05). При минимальной степени индекса гистологической активности ответ на терапию был получен у 31% детей. По мере увеличения степени активности воспаления в печени развитие первичной ремиссии происходило более чем в половине случаев (у 61% пациента — при низком индексе гистологической активности, у 56% — при умеренном; рис. 4).

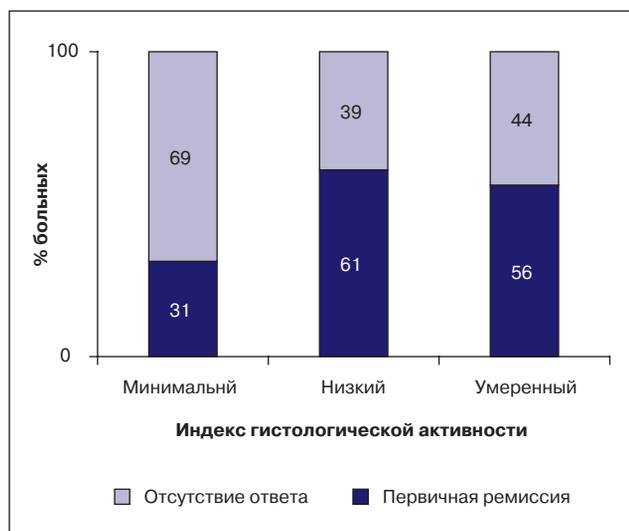
Предикторами формирования устойчивого вирусологического ответа также являются сроки элиминации РНК HCV из сыворотки крови. При устранении вируса в течение первых трех месяцев лечения рецидив (появление РНК HCV после завершения курса терапии) отмечался у 26% детей, через 6 мес — у 63%, на 9–12 мес терапии —

у 83% пациентов. Таким образом, вероятность достижения длительной ремиссии выше при элиминации РНК HCV на ранних сроках интерферонотерапии (рис. 5).

Наиболее частым побочным эффектом интерферонотерапии, зарегистрированным у всех больных, было повышение температуры тела до фебрильного диапазона, сопровождавшееся гриппоподобным синдромом и миалгиями, которое купировалось приемом парацетамола. У 10 пациентов повышение температуры до субфебрильных цифр при введении препарата сохранялось в течение 3 мес лечения, у 2 — всего периода лечения. Почти у половины пациентов был выявлен астеновегетативный синдром, у нескольких отмечалось снижение аппетита и массы тела, а также миалгии и артралгии, частичное выпадение волос. У 9 больных был отмечен кардиотоксический эффект в виде умеренной тахикардии, не требующей медикаментозного вмешательства. У 13% детей отмечалось снижение уровня тромбоцитов до 93–140 × 10⁹/л, без присоединения геморрагического синдрома, у 17% — лейкоцитов — до 2,6–3,9 × 10⁹/л. Побочные эффекты были транзиторными, ликвидировались на фоне или после прекращения терапии и не требовали снижения дозы интерферона альфа-2a. Препарат был отменен только у одного больного через 1 мес лечения в связи с развитием атриовентрикулярной блокады 3 степени.

Таким образом, при ретроспективном анализе полученных данных видно, что первичная ремиссия ХГС на фоне противовирусной терапии препаратом Роферон-А может быть достигнута у 49–61% детей. Устойчивый вирусологический ответ через 6 мес сохранялся у 29–35% детей, а через 12 мес после завершения терапии — у 23 и 30% при длительности курсов лечения 6 и 12 мес, соответственно. Однако, несмотря на то, что устойчивый вирусологический ответ в результате лечения был получен лишь у 1/4 больных, необходимость проведения противовирусной терапии детей с ХГС очевидна. Она приводит к нормализации уровня трансаминаз и биохимической ремиссии у большинства пациентов, позволяет уменьшить степень активности патологического процесса. ХГС уже в детском возрасте может привести к развитию фиброза печени, цирроза и гепатокарциномы [8]. Применение препаратов интерферона, обладающих помимо противовирусного

Рис. 4. Частота наступления первичной ремиссии у детей с ХГС в зависимости от исходных гистологических показателей

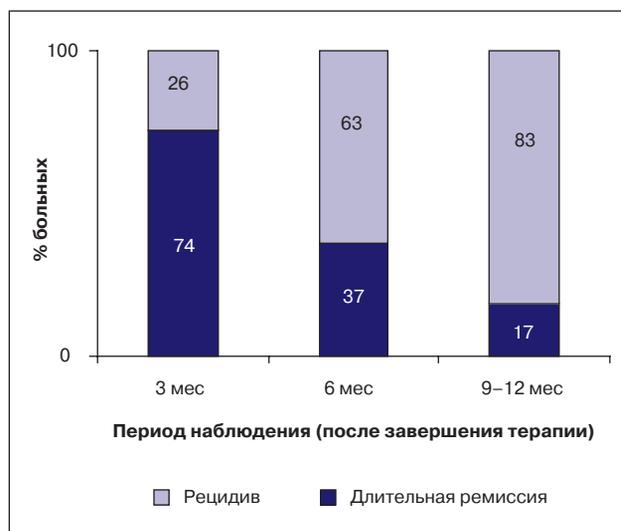


еще иммуномодулирующим и антифибротическим действием, препятствует процессам фиброобразования паренхимы печени. Целью лечения хронического гепатита С должна быть не только элиминация вируса из организма ребенка, но и профилактика цирроза печени и гепатокарциномы в будущем. Установлено, что позднее начало противовирусной терапии значительно снижает шансы на излечение ребенка и ухудшает прогноз. Вместе с тем, успех лечения в педиатрической практике может быть обусловлен тем, что уровень вирусной нагрузки у детей значительно ниже, чем у взрослых, менее выражены явления фиброза, меньше длительность периода персистенции HCV-инфекции. Кроме того, у детей в воз-

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Альберти А. Лечение больных хроническим гепатитом С с исходно или стойко нормальным уровнем АЛТ // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — Т. 2, № 27. — С. 45–54.
- Ершов Ф. И., Касьянова Н. В. Новые лекарственные средства в терапии вирусных гепатитов // Consilium medicum. — 2005. — Т. 3, № 1. — С. 17–24.
- Ивашкин В. Т. Российский опыт применения Пегасиса и Колегуса в терапии хронического вирусного гепатита С // Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология. — 2007. — Т. 20, № 1. — С. 62.
- Ansari S., Vossogh P., Bateni F. et al. Treating children with chronic hepatitis C after malignancy / 24th European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID). — Basel, 2006. — P. 247.
- Рейзис А. Р. Лечение хронического гепатита С у детей и подростков интерфероном α-2а (Роферон А) // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 1, № 1. — С. 17–21.
- Харченко Н. В. Вирусный гепатит С: новое в лечении и профилактике осложнений // Здоровье Украины. — 2009. — Т. 1, № 6. — С. 4.
- Lebensztein D. M., Skiba E., Kaczmarek M. et al. Efficacy of Lamivudine compared to higher dose interferon alpha retreatment in children with chronic hepatitis unresponsive to previous INF therapy // J. Hepatology. — 2003. — V. 38 (Suppl. 2). — P. 151.
- Крамарев С. А., Шпак И. В., Большакова Л. А. Современные возможности лечения хронических вирусных гепатитов у детей // Клиническая педиатрия. — 2007. — Т. 4, № 7. — С. 3–7.

Рис. 5. Частота развития позднего рецидива в зависимости от сроков элиминации РНК HCV



расте от 1 года и старше отмечается более выраженный иммунный ответ, что также играет важную роль в течение заболевания и в ответе на терапию. Достижение излечения напрямую зависит от проведения полноценного непрерывного курса противовирусного лечения в адекватных дозах и оптимального по длительности. Принимая во внимание более легкое и благоприятное течение ХГС у детей в ранний период после заражения, казалось бы, естественным высказаться против раннего назначения противовирусной терапии. Однако, если допустить, что в среднем такому больному предстоит прожить с инфекцией более 50 лет, лечение представляется вполне оправданным и необходимым.

- Jonas M. M., Ott M. J., Nelson S. P. et al. Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C virus infection in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1998. — V. 17. — P. 241–246.
- Вовк Л. М., Топольницкий В. С., Заплотная А. А. Хронический вирусный гепатит С: достижения в лечении // *Здоровье Украины.* — 2009. — Т. 1–2, № 206–207. — С. 54–55.
- Guido M., Ruge M., Jara P. et al. Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum // *Gastroenterology.* — 1998. — V. 115. — P. 1525–1529.
- Филимонов П. Н., Гаврилова Н. И. Антифибротический эффект терапии интерфероном-альфа хронических вирусных гепатитов у детей // *Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология.* — 2001. — Т. 11, № 1. — С. 18.
- Mamori S., Suzuki F., Bosaka T. et al. Interferon monotherapy for patients with chronic hepatitis C and normal serum aminotransferase activity at commencement of treatment // *J. Gastroenterol.* — 2004. — V. 39. — P. 776–782.
- Tassopoulos N. C., Vanadis I., Tsantouias D. et al. IFN-alpha2b monotherapy in patients with chronic hepatitis C and persistently normal or near normal aminotransferase activity; a randomized, controlled study // *J. Interferon Cytokine Res.* — 2002. — V. 22. — P. 365–369.
- Strader D. B., Wright T., Thomas D. L. et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C // *Hepatology.* — 2004. — V. 39. — P. 1147–1171.
- Зайцев И. А. Лечение больных хроническим гепатитом С, не ответивших на противовирусную терапию // *Сучасні інфекції.* — 2007. — № 4. — С. 41–50.