

Хронический гепатит С у детей: клиническое течение и эффективность терапии интерфероном

Б.С.Каганов, Т.В.Строкова, И.И.Орлова, И.В.Дворяковский, А.Г.Талалаев, Ю.М.Якушенко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

В статье представлены данные клинко-лабораторного обследования 92 детей с хроническим гепатитом С (ХГС) в возрасте от 1 до 17 лет. Предполагаемый срок инфицирования составил в среднем $7,7 \pm 1,6$ г. Клиническая картина ХГС у наблюдаемых детей характеризовалась малосимптомностью. У 31,5% больных отмечался нормальный уровень трансаминаз, у 43,5% – выше нормы в 1,5–2 раза, у 23,9% – выше нормы в 3–10 раз, у 1,1% – выше нормы более чем в 10 раз. Инфицирование вирусом гепатита С у 77,4% связано с генотипом 1b, у 12,9% – с генотипом 2a, у 9,7% – с генотипом 3a HCV. Пункционная биопсия печени с последующим морфологическим исследованием биоптата проведена у 42 больных. Среднее значение ИГА составило $5,3 \pm 2,9$ балла. Противовирусная терапия ИФН- α в дозе 3 млн ЕД $\times$ 3 раза в нед в течение 6 мес проведена у 20 детей с ХГС. Первичная вирусологическая ремиссия зарегистрирована у 63,2%, стабильная ремиссия – 31,6% детей с ХГС.

Ключевые слова: дети, хронический гепатит С, морфология, интерферонотерапия, α -интерферон

Chronic hepatitis C in children: clinical presentation and efficacy of interferon therapy

B.S.Kaganov, T.V.Strokov, I.I.Orlova, I.V.Dvoryakovskiy, A.G.Talalaev, Yu.M.Yakushenko

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

The article presents data of a clinic-laboratory examination of 92 children with chronic hepatitis C (CHC) aged from 1 to 17 years. The estimated period of infection averaged 7.7 ± 1.6 years. The clinical picture of CHC in children under observation was characterized by insignificant manifestations of symptoms. In 31.5% of patients the transaminase level was normal, in 43.5% – 1.5–2 times higher than the norm, in 23.9% – 3–10 times higher, in 1.1% – over 10 times higher. In 77.4%, hepatitis C virus infection was related to the 1b genotype, in 12.9% – to the 2a genotype, in 9.7% – to the 3a HCV genotype. Hepatic puncture biopsy was performed in 42 patients with the subsequent morphological investigation of tissue samples. The mean HAI scored 5.3 ± 2.9 . The antiviral therapy with IF- α in the dose 3 mln U three times weekly during 6 months was given to 20 children with CHC. A primary virologic remission was registered in 63.2%, a stable remission – in 31.6% of children with CHC.

Key words: children, chronic hepatitis C, morphology, interferon therapy, α -interferon

Хронический гепатит С (ХГС) является одной из актуальных проблем мировой медицины в связи с его широкой распространенностью и возможностью развития неблагоприятных исходов – цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1, 2]. В последние годы эта проблема приобретает все возрастающее значение в педиатрии.

В то время как основные результаты в области изучения вирусного гепатита С были получены при исследовании взрослого контингента больных, многие вопросы, связанные с особенностями течения и разработкой эффективных схем этиотропного и патогенетического лечения HCV-инфекции у детей и подростков остаются нерешенными [3]. Так, окончательно не установлено значение вируса гепатита С в патоло-

гии детского возраста и не определен удельный вес гепатита С в этиологической структуре хронических болезней печени у детей на современном этапе. Недостаточно изучены клинко-морфологические ассоциации и естественное течение HCV-инфекции в детском возрасте. Остаются противоречивыми данные о выявлении частоты формирования цирроза печени, темпах его прогрессирования, а также факторах, способствующих его развитию при хронической HCV-инфекции у детей [4, 5].

В настоящее время α -интерферон (ИФН- α) рассматривается как базовый препарат для лечения ХГС, что связано с его противовирусным, иммуномодулирующим и антифибротическим действием. Непосредственный противовирусный эффект ИФН- α осуществляется через ингибирующее влияние на синтез вирусной РНК с помощью активации РНК-зависимой протеинкиназы и других ферментов. Иммуномодулирующее действие заключается в повышении клеточного иммунного ответа за счет стимуляции активности Т-клеток, естественных киллеров и повышения продукции цитокинов Т-лимфоцитами и макрофагами [6, 7].

Для корреспонденции:

Каганов Борис Самуилович, член-корреспондент РАМН, профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий гепатологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62

Телефон: (095) 134-1065

Статья поступила 23.12.2004 г., принята к печати 16.05.2005 г.

Для взрослых пациентов с ХГС считается наиболее эффективной комбинация α -интерферона с рибавирином [8, 9]. У детей при наличии показаний рекомендована монотерапия ИФН- α [10]. Однако до настоящего времени недостаточно изучена эффективность ИФН-терапии, а также характер и частота возможных осложнений на фоне терапии интерфероном у детей с ХГС.

Цель данного исследования – изучить клинические проявления, характер течения процесса и оценить эффективность противовирусной терапии при ХГС у детей.

Пациенты и методы

Под наблюдением находились 92 ребенка (62 мальчика и 30 девочек) в возрасте от 1 до 17 лет (средний возраст больных при поступлении составил $12,4 \pm 2,9$ г.) с диагнозом хронический гепатит С. Все пациенты были госпитализированы в течение 1998–2004 гг. в гепатологическое отделение НЦЗД РАМН. Предполагаемый срок со времени HCV-инфицирования составил от 1 до 15 лет (в среднем – $7,7 \pm 1,6$ г.).

У всех детей диагноз был поставлен в результате комплексного клинико-лабораторного обследования, в том числе на основании выявления анти-HCV и РНК HCV в сыворотке крови. Обследование пациентов включало клиническое и биохимическое исследования крови, определение маркеров вирусных гепатитов А, М, G в сыворотке крови, качественное и количественное определение РНК HCV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и генотипов РНК HCV, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопию.

Пункционная биопсия печени с последующим морфологическим исследованием биоптата проведена у 42 из 92 больных с ХГС. У всех детей оценивали индекс гистологической активности (ИГА) в баллах [11], где 1–3 балла соответствовал минимальной степени активности, 4–8 балла – низкой, 9–12 баллов – умеренной, 13–18 баллов – высокой активности процесса. ИГА учитывал суммарную выраженность следующих показателей: перипортальный и мостовидный некрозы, внутридольковая дегенерация и очаговые некрозы, портальное воспаление (без учета фиброза). Отдельно учитывалась выраженность фибротических и цирротических изменений: отсутствие фиброза оценивали в 0 баллов, слабый фиброз, определяющийся расширением портальных трактов – 1 балл, тяжелый фиброз (наличие порто-портальных и порто-центральных септ, начальных признаков долькового строения) – 3 балла, наличие отчетливых признаков цирроза – 4 балла [11].

После постановки диагноза ХГС 20-ти детям (основная группа) проводилось лечение по стандартному протоколу интерфероном- α в дозе 3 млн МЕ $\times$ 3 раза в неделю подкожно в течение 6 мес. Группу сравнения составили 30 детей с естественным течением ХГС, не получавших интерферонотерапию. Всем детям с ХГС назначались также гепатопротекторы.

Критериями для назначения противовирусной терапии были: возраст пациентов (старше 2 лет), наличие РНК HCV в сыворотке крови, повышение уровня АЛТ более чем в 1,5 раза выше нормальных значений, наличие морфологических признаков хронического гепатита.

При отборе кандидатов на лечение ИФН- α строго учитывалось наличие противопоказаний к интерферонотерапии: психозы, эписиндром, черепно-мозговая травма в анамнезе, аутоиммунные заболевания, выраженные тромбоцитопения или лейкопения, декомпенсированный цирроз, обменные и генетические заболевания, соматические заболевания в стадии декомпенсации.

Эффективность терапии оценивали с учетом следующих критериев и терминов: первичная ремиссия – нормализация уровня трансаминаз и снижение уровня РНК HCV до неопределяемого уровня (при определении методом ПЦР) на фоне лечения; стабильная ремиссия – сохранение вышеуказанных показателей через 6 мес после окончания терапии; длительная ремиссия – сохранение результатов терапии в течение 12 мес после ее отмены.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерных программ методами математической статистики с расчетом среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (δ). Достоверность различий между количественными показателями вычисляли с использованием критерия Стьюдента, результаты считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Для установления связи между изучаемыми параметрами применяли корреляционный анализ. Для сравнительной характеристики использован пакет «Statsoft Statistica 6,0».

Результаты исследования и их обсуждение

В этиологической структуре хронических болезней печени у детей, госпитализированных в гепатологическое отделение НЦЗД РАМН, основное значение имеют вирусные гепатиты В и С. Удельный вес ХГС неуклонно возрастал с 1988 по 2003 гг., составляя в 1998 г. – 8,3%, в 1999 г. – 13,3%, в 2000 г. – 18,9%, в 2001 г. – 23,3%, в 2003 г. – 24,2% (в среднем – $18,5 \pm 5,8\%$).

Хронический гепатит В (ХГВ), несмотря на значительное снижение его удельного веса за последние 6 лет (с 40,3% в 1998 г. до 19,1% в 2003 г.), по-прежнему занимает одно из наиболее значимых мест в структуре хронических болезней печени у детей, составляет в среднем $30,3 \pm 7,2\%$ (табл. 1).

Эти изменения коррелируют с данными Госсанэпиднадзора РФ, согласно которым в нашей стране среди детей, заболевших хроническими вирусными гепатитами В и С, возрастает доля пациентов с ХГС. Данной тенденции соответствует и динамика соотношения доли ХГС и ХГВ среди хронических вирусных гепатитов у детей, поступивших в гепатологическое отделение НЦЗД РАМН за аналогичный период времени (табл. 2).

Можно предположить, что существенный рост доли ХГС среди хронических вирусных гепатитов в детском возрасте за определенный период времени связан как с подлинным увеличением заболеваемости, так и с усовершенствованием диагностических систем и тестов, выявляющих HCV-инфекцию.

Среди наблюдаемых нами 92 детей с ХГС число мальчиков (62) в два раза преобладало над числом девочек (30). Каких-либо различий в клинической картине в зависимости от пола больных выявлено не было. Средний возраст больных составил $12,4 \pm 2,9$ г.; преобладали дети старше 11 лет (79,4%).

Таблица 1. Средний удельный вес различных нозологических форм в этиологической структуре хронических болезней печени у детей (по данным гепатологического отделения НЦЗД РАМН, 1998–2003 гг.)

Диагноз	Хронический гепатит С	Хронический гепатит В	Хронический гепатит В и С	Хронический гепатит G	Хронический гепатит D	Аутоиммунный гепатит	Гликогеновая болезнь	Криптогенный гепатит	Болезнь Вильсона	Другие болезни
Уд. вес, % ($M \pm \delta$)	18,5 $\pm$ 5,8	30,3 $\pm$ 7,2	3,5 $\pm$ 2,3	0,8 $\pm$ 0,1	3,5 $\pm$ 0,7	6,3 $\pm$ 1,3	12,5 $\pm$ 2,2	4,6 $\pm$ 1,6	8,4 $\pm$ 4,6	11,6 $\pm$ 2,0

Таблица 2. Динамика изменения удельного веса хронического гепатита С среди хронических вирусных гепатитов В и С у детей, %

Данные	1998 г.		1999 г.		2000 г.		2001 г.		2002 г.		2003 г.	
	ХГС	ХГВ	ХГС	ХГВ	ХГС	ХГВ	ХГС	ХГВ	ХГС	ХГВ	ХГС	ХГВ
Госсанэпиднадзора РФ	21,8	78,2	30,3	69,7	32,6	67,4	45,7	54,3	56,5	43,5	68,8	31,2
НЦЗД РАМН	16,9	83,1	26,8	73,2	38,1	61,9	47,9	52,1	52,8	47,2	54,3	45,7

У всех обследованных нами детей с хронической HCV-инфекцией отсутствовали данные за острый вирусный гепатит С (ОГС) в анамнезе. Это подтверждает данные о том, что ОГС часто протекает у детей в атипичной (безжелтушной или субклинической) форме и остается не зарегистрированным [1, 5]. Диагноз ХГС в большинстве случаев (92,4%) устанавливался при случайном обследовании детей по поводу интеркуррентного заболевания или при госпитализации в хирургические отделения стационаров в связи с необходимостью оперативных вмешательств. Только в 7,6% случаев диагноз ХГС был установлен в результате обследования по поводу жалоб на тошноту, слабость, утомляемость, периодические боли в животе, т.е. в связи с симптоматикой, связанной с основным заболеванием.

Предполагаемая длительность HCV-инфекции до установления диагноза ХГС в среднем составила $7,7 \pm 1,6$ г. Парентеральный путь передачи HCV-инфекции (трансфузии, и инъекции) был установлен у 77 (83,7%) из 92 больных. Вертикальную передачу HCV-инфекции (от матери к ребенку) можно было предполагать (на основании данных анамнеза и обследования) у 2 (2,2%) детей. У 13 (14,1%) больных выявить источник HCV-инфекции не удалось.

Генотипирование HCV у 62 детей с ХГС позволило констатировать, что преобладающим в этой группе является генотип 1b (48 больных, или 77,4%). У части пациентов мы выявили HCV генотипа 2a (8 больных, или 12,9%) и 3a (6 больных, или 9,7%). Микст-генотипов HCV у наблюдавшихся нами больных с ХГС не было обнаружено.

Клиническая картина ХГС характеризовалась малосимптомностью. Астено-вегетативный синдром, проявляющийся жалобами на слабость, утомляемость, периодические головные боли, отмечался у 21 (22,8%) из 92 детей. Гепатомегалия была ведущим симптомом и выявлялась у 63 (68,5%) больных, однако увеличение печени было незначительным (она выступала из-под реберной дуги в среднем на $2,8 \pm 1,2$ см), консистенция ее варьировала от уплотненной до плотной. Незначительное увеличение селезенки (на $2,1 \pm 0,8$ см) наблюдалось лишь у 7 (7,6%) детей. Диспепсические симптомы (снижение аппетита, тошнота, изредка рвота) отмечались у 14 (15,2%) больных. Среди сопутствующей патологии отмечали дискинезию желчных путей (61,9%), гастродуоденит (45,7%), аллергические заболевания (26,1%).

Известно, что хроническая HCV-инфекция может обусловить развитие ряда внепеченочных проявлений, встречающихся обычно у взрослого контингента больных [12–14]. Однако в нашем исследовании лишь у 2 (2,2%) из 92 детей наряду с поражением печени были выявлены симптомы, которые могли быть ассоциированы с внепеченочным проявлением

HCV-инфекции: геморрагический васкулит (у 1-го) и мембранопролиферативный гломерулонефрит (у 1-го больного).

Цитолитический синдром в группе обследованных детей с ХГС отмечался у $\frac{2}{3}$ пациентов: у 29 (31,5%) из 92 больных уровень трансаминаз при поступлении находился в пределах нормальных значений (10–40 Ед/л). Повышение уровня АЛТ в 1,5–2 раза выше нормальных значений выявлено у 40 (43,5%) детей, в 2–10 раз – у 22 (23,9%) пациентов, высокий уровень (более, чем в 10 раз выше нормы – 936 Ед/л) был выявлен при поступлении у 1 ребенка.

При ультразвуковом исследовании брюшной полости характерным признаком для ХГС было наличие в области ворот печени овальной формы лимфоузлов (числом 1–3), имеющих небольшие размеры (от 5×3 до 5×10 мм), однородную и гипоэхогенную структуру (рис. 1). Достоверное увеличение обеих долей печени выявили у 63 из 92 детей (в среднем, размеры левой доли составили $72,4 \pm 1,8$ мм, правой доли – $117 \pm 4,3$ мм). Паренхима печени у детей с ХГС была гиперэхогенна со среднеамплитудной (рис. 2) или мелкоочаговой диффузной неоднородностью. У всех детей определялись гиперэхогенные тяжи по ходу ветвей воротной вены. Диаметр воротной вены был в пределах нормы. Изменения паренхимы селезенки и диаметра селезеночной вен в обследованной группе детей с ХГС не выявлено. Какой-либо зависимости ультразвуковых показателей от активности процесса или давности заболевания не прослеживалось. У больно-

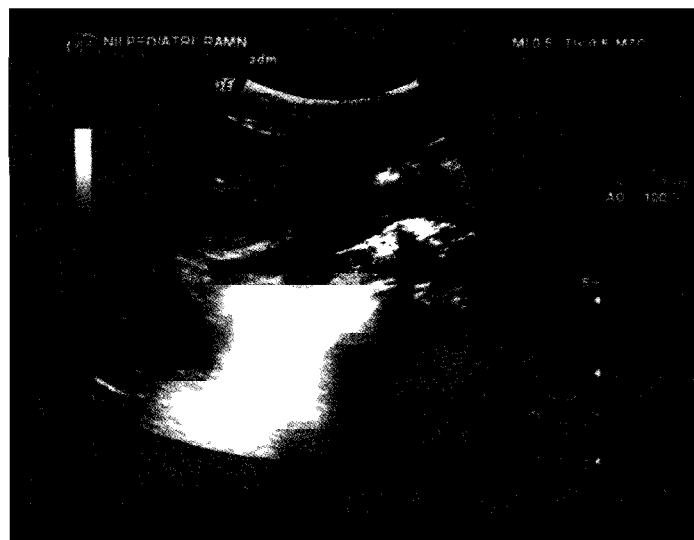


Рис. 1. Эхограмма ворот печени больного С., 13 лет, с диагнозом ХГС. Эхогенность паренхимы повышена, отмечается ее неоднородность. В области ворот печени визуализируется гипоэхогенный лимфоузел овальной формы с четким контуром, размером 12×8 мм (указан стрелкой).

го с циррозом печени в исходе ХГС (мальчик 16-ти лет) выявляли неровный контур печени, паренхима была «тяжиста», отмечалось уплотнение междолевых септ, спленомегалия, расширение ствола и извитость ветвей портальной и селезеночной вен со снижением линейной скорости кровотока (рис. 3).

Пункционная биопсия печени с последующим морфологическим исследованием была проведена у 42 из 92 детей с ХГС. Наличие хронического гепатита различной степени активности без признаков цирроза печени было диагностировано у всех 42 пунктированных пациентов.

Морфологические изменения в печени (без учета фиброза) оценивались по индексу гистологической активности Кноделля. Признаки хронического гепатита минимальной активности отмечались у 17 (40,5%), низкой активности – у

21 (50%), умеренной активности – у 4 (9,5%) больных (табл. 3). Воспалительные изменения высокой степени активности отсутствовали, что подтверждает сравнительную мягкость течения ХГС в детском возрасте.

Морфологические изменения в печени у детей с ХГС характеризовались наличием у 9,5% пациентов жировой дистрофии гепатоцитов, у 4,7% детей – баллонной дистрофии. У 11,9% больных установлено расширение синусоидов с гиперплазией звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и эндотелия синусоидов, а также скопление лимфоцитов и макрофагов в перисинусоидальных пространствах (рис. 4). Среднее значение ИГА у обследованных больных составило $5,3 \pm 2,9$ баллов.

Минимальный фиброз, выражающийся в расширении портальных трактов (1 балл по Кноделлю) был выявлен у 26 (61,9%) детей, выраженный фиброз, представленный порто-портальными и порто-центрными септами, начальными признаками долькового строения (3 балла) – у 7 (16,7%) детей. У 9 (21,4%) больных признаков фиброза печени не бы-



Рис. 2. Эхограмма паренхимы печени больного М., 10 лет, с диагнозом ХГС. Эхогенность паренхимы повышена, определяется среднеочаговая диффузная неоднородность паренхимы печени.



Рис. 3. Эхограмма паренхимы печени больного К., 16 лет, с диагнозом цирроз печени в исходе хронического гепатита С. Эхоструктура паренхимы неравномерная, «тяжистость» печеночного рисунка за счет участков фиброза, эхогенность повышена.

Таблица 3. Индекс гистологической активности (ИГА) у детей с хроническим гепатитом С			
Степень активности процесса	ИГА (в баллах, $M \pm SD$)	Пациенты с хроническим гепатитом С (n = 42)	
		n	%
Минимальная	$2,4 \pm 0,4$	17	40,5
Низкая	$5,3 \pm 0,8$	21	50,0
Умеренная	$9,9 \pm 0,5$	4	9,5
Высокая	–	–	–

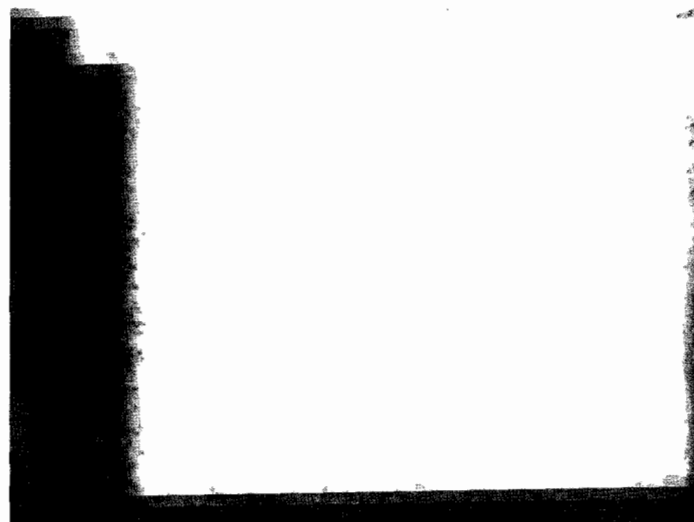


Рис. 4. Морфологическая картина ткани печени больного Д., 11 лет, с диагнозом ХГС. Архитектура ткани печени значительно нарушена за счет порто-портального фиброза. Отмечается умеренный фиброз стенок центральных вен, в центре долек перигепатоцеллюлярный фиброз. Гепатоциты со светлой цитоплазмой, очаговая баллонная дегенерация. Немногочисленные ацидофильно сморщенные гепатоциты. Небольшие участки цитолиза. Мелкие макрофагальные гранулемы. Единичные двуядерные гепатоциты. В некоторых синусоидах цепочкой располагаются лимфоциты. Набухшие Купферовские клетки. В половине портальных трактов инфильтраты из лимфоцитов и гистиоцитов, в двух портальных трактах инфильтраты имеют округлую форму, в них определяются слабо выраженные ступенчатые некрозы. Таким образом, у ребенка наблюдается хронический перипортальный гепатит низкой степени гистологической активности. Гистологическая активность по Кноделлю – 8 баллов, по Айшеку – 6 баллов.

ло обнаружено. Явлений сформировавшегося цирроза печени (нарушение архитектоники с наличием ложных долек, 4 балла) по Кноделлю не было выявлено ни у одного из 42 пунктированных детей с ХГС.

При катамнестическом наблюдении за больными с хронической HCV-инфекцией (длительность нашего наблюдения составила 1–8 лет, в среднем – $3,5 \pm 1,2$ г.) происходило постепенное увеличение числа больных с явными клинико-лабораторными признаками хронического гепатита. Практически у всех больных со временем отмечалось увеличение размеров печени и нарастали проявления астеновегетативного синдрома. Однако увеличения частоты внепеченочных проявлений у детей с ХГС не было выявлено.

У большинства больных (80,4%) ХГС протекал с сохранением умеренно выраженной активности процесса. Активность, определяемая по уровню трансаминаз, за длительный период наблюдения изменялась волнообразно. Известно, что ХГС протекает со значительными колебаниями активности трансаминаз на протяжении многих лет, и каждое увеличение активности сывороточных ферментов, вероятно, отражает эпизод виремии, который может быть обусловлен разными квазивидами HCV [5, 15].

Практически у всех наблюдаемых нами детей (98,9%) ХГС протекал с сохранением умеренной репликативной активности РНК HCV. Лишь у одного ребенка 5 лет в ходе динамического наблюдения отмечалось естественное (без противовирусной терапии) транзитное прекращение репликации HCV на 2-м году HCV-инфекции с последующим (через 2 года) рецидивом репликации HCV.

В нашем исследовании только у одного ребенка 16-ти лет был диагностирован цирроз печени в исходе ХГС. Из анамнеза известно, что ребенок в возрасте 6 мес перенес стафилококковый сепсис, по поводу чего ему неоднократно производились трансфузии крови и ее компонентов. При госпитализации в гепатологическое отделение у больного определялось расширение венозной сети на передней поверхности живота, отеки, асцит, гепатоспленомегалия, значительное снижение уровня тромбоцитов, протромбинового индекса, альбумина, расширение ствола и селезеночной вен при УЗИ, варикозное расширение вен пищевода при проведении ЭГДС. Пункционную биопсию печени не проводили в связи с тяжелым состоянием больного и наличием противопоказаний. Развитие печеночной декомпенсации у больного с циррозом печени явилось показанием для родственной трансплантации печени, которая была успешно проведена в Российском научном центре хирургии РАМН (С.В.Готье). Послеоперационный период протекал гладко. При катамнестическом обследовании (через 15 мес после операции) состояние ребенка стабильное, клинико-лабораторные показатели в пределах нормы, РНК HCV в крови не определяется, ребенок получает иммуносупрессивную терапию циклоспорином А в поддерживающей дозе.

Низкая частота цирроза печени у детей с ХГС в нашем исследовании (1 из 92 больных, или 1,1%) может быть связана с относительно небольшой длительностью хронического гепатита среди большей части наблюдавшихся детей: средняя продолжительность HCV-инфекции у пациентов составила $7,7 \pm 1,6$ лет. Формирование цирроза печени несравненно

чаще происходит у взрослых пациентов с ХГС. Известно, что хроническая HCV-инфекция характеризуется медленным прогрессивным течением с формированием цирроза печени у 20% больных через 15–20 лет [16]. Имеются данные о том, что в ряде случаев при наличии сопутствующих факторов (массивное инфицирование в раннем возрасте, ассоциация с другими гепатотропными вирусами, сниженный иммунный статус) частота формирования цирроза печени у детей в исходе ХГС может достигать 10% [1, 5].

Согласно существующим рекомендациям Европейской Ассоциации по изучению печени [10], нами с учетом показаний и противопоказаний к интерферонотерапии был проведен отбор пациентов с ХГС для лечения ИФН- α . Лечение проводилось ИФН- α (Роферон А, Hoffmann-La Roche, Швейцария) по стандартному протоколу (3 млн МЕ, 3 раза подкожно в нед на протяжении 6 мес). В основную группу вошли 20 детей с ХГС, получавших только гепатопротекторы. Обе группы детей были сопоставимы между собой до начала лечения по средним величинам основных параметров. Достоверных различий между группами не было выявлено (табл. 4).

При оценке количественного содержания РНК HCV (копии/мл) до начала лечения мы выявили преобладание низкой концентрации РНК HCV (менее 1×10^6 копий/мл) в сыворотке крови этих двух групп больных (табл. 5).

Для оценки результатов противовирусной терапии ИФН- α мы использовали критерии, рекомендованные Европейской Ассоциацией по изучению печени (1999) и консенсусом Национальных институтов здоровья США (2002). Эффективность терапии оценивали по нормализации уровня АЛТ в сыворотке крови и снижению репликации HCV до неопределяемого методом ПЦР уровня.

Результаты проведенного исследования показали, что через 3–6 мес лечения ИФН- α в основной группе происходит снижение уровня АЛТ вплоть до его нормализации. При катамнестическом исследовании отмечали некоторое повышение уровня АЛТ с последующим его снижением до значений, близких к норме или нормальных к 12 мес после завершения терапии (табл. 6).

В группе сравнения у детей с естественным течением ХГС в течение данного периода наблюдения также отмечали снижение активности АЛТ по сравнению с исходным уровнем, но без нормализации.

Первичная биохимическая ремиссия в основной группе составила 85,0% (17 из 20 детей), в группе сравнения –

Таблица 4. Сравнительная характеристика по основным показателям до начала лечения в группах больных хроническим гепатитом С, получавших и не получавших ИФН- α

Показатели	Основная группа (n = 20)	Группа сравнения (n = 30)
Возраст, г.	$9,4 \pm 0,8$	$8,9 \pm 1,4$
Девочки/Мальчики	7/13	8/22
Длительность инфицирования, г.	$6,7 \pm 1,2$	$7,2 \pm 0,9$
Билирубин общ., мкмоль/л	$13,3 \pm 0,9$	$12,8 \pm 1,2$
АЛТ, Ед/л	$79,6 \pm 9,3$	$86,3 \pm 24,2$
АСТ, Ед/л	$58,2 \pm 4,9$	$62,5 \pm 12,4$
Генотипы HCV:		
1b	17 (85%)	23 (76,7%)
2a	3 (15%)	4 (13,3%)
3a	–	3 (10,0%)
Индекс гистологической активности, баллы	$6,1 \pm 1,2$	$5,6 \pm 0,9$

Таблица 5. Концентрация РНК HCV в сыворотке крови у детей с хроническим гепатитом С до начала лечения

Содержание РНК HCV в сыворотке крови	Основная группа (n = 20)		Группа сравнения (n = 30)		Общая группа (n = 50)	
	n	%	n	%	n	%
Низкое (менее 1×10^6 копий/мл)	12	60	17	56,7	29	58
Умеренное ($1-9 \times 10^6$ копий/мл)	6	30	9	30	15	30
Высокое (более 9×10^6 копий/мл)	2	10	4	13,3	6	12

Таблица 6. Динамика уровня АЛТ (Ед/л) в основной группе и группе сравнения

Группы больных	До лечения		На лечении		После отмены лечения	
		3 мес	6 мес	3 мес	6 мес	12 мес
Основная группа	79,6 ± 9,3	34,5 ± 14,6	32,7 ± 11,3	51,6 ± 8,3	44,8 ± 6,5	42,5 ± 12,7
Группа сравнения	86,3 ± 24,2	48,9 ± 8,2	64,7 ± 14,8	63,8 ± 6,2	58,9 ± 13,1	62,4 ± 9,6

36,7% (11 из 30 больных); стабильная биохимическая ремиссия – 65,0 и 20,0%; длительная – 60,0 и 23,3%, соответственно (все различия между основной и контрольной группами достоверны, $p < 0,05$).

Динамика сывороточной РНК HCV на лечении ИНФ-α и после его отмены в основной группе детей с ХГС представлена в табл. 7. Как видно из этой таблицы, через 3 мес от начала терапии ИНФ-α РНК HCV исчезла у 13 (68,4%) из 19 исходно РНК HCV-позитивных больных. У одного ребенка отмечался ранний рецидив HCV-репликации (т.н. «ускользание» вируса от ответа на лечение): РНК HCV не выявлялась через 3 мес терапии, но через 6 мес лечения вновь появилась в сыворотке крови. Таким образом, первичная вирусологическая ремиссия после 6-месячного курса лечения отмечалась у 63,2% (12 из 19) детей с ХГС.

При катамнестическом обследовании через 3 мес после завершения курса лечения РНК HCV не выявлялась в сыворотке крови у 7 (36,8%) из 19 пациентов, а через 6 мес (стабильная ремиссия) – у 6 (31,6%) из 19 детей. Через 12 мес после окончания терапии РНК HCV не была обнаружена (длительная ремиссия) у 6 (31,6%) из 19 обследованных пациентов с ХГС.

В группе сравнения при динамическом определении уровня РНК HCV в сыворотке крови транзиторная спонтанная элиминация HCV произошла лишь у 1 из 30 детей (различия с основной группой достоверны, $p < 0,05$).

Известно, что основной проблемой лечения ХГС ИНФ-α является возникновение рецидивов HCV-инфекции (преимущественно поздних) после отмены лечения с повторным появлением в крови РНК HCV. По нашим данным, из 12 детей, достигших первичной ремиссии, через 3 мес после снятия с терапии у 5 (41,6%) вновь появилась РНК HCV после исчезновения в сыворотке крови. Через 6 и 12 мес после окончания лечения РНК HCV определялась в сыворотке крови уже у 6 (50%) детей из этой группы. Таким образом, можно говорить о том, что у половины детей с ХГС, первоначально ответивших на терапию ИНФ-α, произошел рецидив HCV репликации через 6 мес после завершения курса лечения.

Полученные результаты были проанализированы нами с учетом известных прогностических факторов, способных влиять на результаты лечения ИНФ-α больных ХГС: генотип HCV, длительность инфицирования, низкий исходный уровень трансаминаз и вирусной нагрузки. Прогностически неблагоприятными считаются следующие факторы: мужской пол, 1b генотип HCV, длительность инфицирования более 2 лет, низкая активность трансаминаз, высокая концентрация HCV в крови [17–19].

В основной группе преобладали мальчики (13 из 20), у 17 (85%) детей выявлялся 1b генотип HCV, средняя длительность HCV инфекции составила 6–7 лет, преобладал исходно невысокий уровень трансаминаз. Исходя из этих данных, полученный процент первичной (63,2%), стабильной (31,6%) и длительной (31,6%) вирусологической ремиссии в этой группе больных можно считать высоким, а уровень рецидивов – закономерным.

Наряду с эффективностью интерферонотерапии мы оценивали ее безопасность у детей с ХГС (табл. 8). Наиболее частым побочным эффектом лечения, наблюдавшимся у всех 20 больных, было повышение температуры тела (от 37,5 до 40°C), которое купировалось приемом парацетамола и, как правило, не отмечалось уже после 3–5 инъекций ИНФ-α. У 2 детей отмечалась однократная рвота при проведении 2-х первых инъекций препарата. Гриппоподобный синдром (миалгии, астения, головные боли) наблюдался у 8, астеновегетативный синдром – у 10, частичное выпадение волос – у 2, явления панкреатита – у 2 больных. Из редких побочных эффектов отмечался кардиотоксический эффект, выраженный в виде непостоянной, умеренной тахикардии, не требующей специфического лечения, у 5 больных. У 10 детей отмечали умеренное снижение тромбоцитов (без клинических признаков геморрагического синдрома) и у 8 – лейкоцитов (без присоединения бактериальных инфекций). Побочные эффекты были транзиторными, ликвидировались на фоне или после прекращения терапии, не требовали снижения дозы препарата. Отмена препарата была проведена только у одного больного через 1 мес лечения ИНФ-α в связи с развитием атриовентрикулярной блокады III степени (3 степень токсичности по шкале ВОЗ).

Таблица 7. Динамика РНК HCV на лечении ИНФ-α и после его отмены в основной группе

	До лечения		На лечении (n = 19)*				После отмены лечения (n = 19)			
	n	%	1 мес	3 мес	6 мес	3 мес	6 мес	12 мес		
РНК HCV+	20		14	6	7	12	13	13		
РНК HCV–	0		5	13	12	7	6	6		
			73,7	31,6	36,8	63,2	68,4	68,4		
			26,3	68,4	63,2	36,8	31,6	31,6		

*В основной группе осталось 19 больных, т.к. один ребенок был снят с терапии Рофероном-А через 1 мес от начала лечения из-за выраженных побочных явлений (AV-блокада III степени).

Roche

стандарт иммунотерапии

■ гепатита В и С

■ в онкологии

■ в гематологии

Roferon®-pen

ШПРИЦ-ТЮБИК

ШПРИЦ-РУЧКА

РОФЕРОН-А[®]
интерферон альфа-2а

Регистрационные удостоверения
№013073/01-2001
№014755/01-2003

Таблица 8. Побочные эффекты при лечении ИНФ-α у детей с ХГС (n = 20)

Побочные эффекты	Больные, имевшие данный признак	Степень токсичности (шкала ВОЗ)
	n	%
Повышение температуры	20	100
Гриппоподобный синдром	8	40
Астеновегетативный синдром	10	50
Синусовая тахикардия (> 110 в покое)	4	20
Рвота	2	10
Панкреатическая недостаточность	2	10
AV-блокада III степени	1	5
Частичное выпадение волос	2	10
Снижение тромбоцитов ($75-99 \times 10^9/l$)	10	50
Снижение лейкоцитов ($3,0-3,9 \times 10^9/l$)	8	40

Выводы

1. В этиологической структуре хронических болезней печени у детей, госпитализированных в специализированное гепатологическое отделение, удельный вес хронического гепатита С возрос с 8,3% в 1998 г. до 24,2% в 2003 г., а средний удельный вес хронического гепатита С за этот период времени составил $18,5 \pm 5,8\%$.

2. Хронический гепатит С в детском возрасте диагностируется обычно (в 92,4% случаев) при случайном обследовании и проявляется умеренно выраженными клинико-лабораторными признаками поражения печени в виде незначительной гепатомегалии (68,5%), умеренной спленомегалии (7,6%), астеновегетативного синдрома (22,8%), диспепсического синдрома (15,2%), повышения уровня сывороточных трансаминаз в 2 раза и более нормальных значений (25,0%). Цирроз печени формируется крайне редко в исходе хронического гепатита С в детском возрасте (1,1%).

3. Ультразвуковое исследование у детей с хроническим гепатитом С выявляет увеличение обеих долей печени, гиперэхогенность и диффузную неоднородность паренхимы печени, наличие небольших единичных лимфоузлов в области ворот печени и отсутствие изменений паренхимы селезенки и диаметра воротной и селезеночной вены.

4. Морфологические изменения ткани печени у детей с хроническим гепатитом С характеризуются наличием минимальной воспалительной активности в 40,5%, низкой – в 50% и умеренно выраженной воспалительной активности – в 9,5% случаев. Признаки фиброза у 21,4% пациентов отсутствуют, у 61,9% выявляется фиброз, у 16,7% – выраженный фиброз печени.

5. Терапия хронического гепатита С α-интерфероном по стандартному протоколу (3 млн МЕ, подкожно, 3 раза в неделю в течение 6 мес) приводит к достижению первичной ви-

русологической ремиссии у 63,2%, стабильной и длительной вирусологической ремиссии – у 31,6% детей.

6. Побочные эффекты терапии α-интерфероном включают гипертермию (100%), гриппоподобный синдром (40,0%), астенический синдром (50,0%), снижение в крови уровня тромбоцитов (50,0%) и лейкоцитов (40,0% больных), являющихся транзиторными и, как правило, не требуют модификации дозы или отмены терапии.

Литература

- Орлова И.И., Зайнудинов З.М., Каганов Б.С. Хронический гепатит С. Вопросы современной педиатрии 2004; (4): 59–65.
- Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Пер. с англ. М.: Гостар Медицина, 1999.
- Рейзис А.Р. Лечение хронического гепатита С у детей и подростков интерфероном α-2a. Вопросы современной педиатрии 2002; 1(3): 17–21.
- Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Святский Б.А. гепатит С у детей (пособие для врачей). М., 1999.
- Молочкова О.В., Чередниченко Т.В., Гаспарян М.О., Чаплыгина Г.В. Течение гепатита С у детей. Детские инфекции 2002; (1): 21–3.
- Волкова М.А. Интерфероны и их противовирусное действие. Вирусные гепатиты. Информационный бюллетень. 1999; 2(6): 3–11.
- Рафальский В.В. Клиническое применение препаратов интерферона. 1997.
- Reichard O., Norkrans G., Fryden A., et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. Lancet 1999; 351: 83–7.
- Billobono A, Mondazzi L., Empini S., et al. Retreatment of chronic hepatitis C with ribavirin followed by α-interferon. Hepatol Res 1997; 27: 121–30.
- EASL Consensus (Paris Meeting): Hepatitis C. J Hepatol 1999; 4: 234–68.
- Knodell R.G., Ishak K.G., Blak W.C., et al. Formulashion and application of a numerical scoring system of assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology 1981; 1: 431–5.
- Manns M.P., Rambusch E.G. Autoimmuniti and extrahepatic manifestations hepatitis C virus infection. J Hepatol 1999; 31: 39–42.
- D'Emico G., Fomasieri A. Cryoglobulinemic glomerulonephritis: a membranoproliferative glomerulonephritis induced by hepatitis C virus. Am J Kidney Dis 1995; 25(3): 361–9.
- Negro F., Levrero M. Does the hepatitis C virus replicate in cells of the Haematopoietic lineage? Hepatol 1998; 28: 261–4.
- Ballardini G., Manzin A., Giostra F., et al. Quantitative liver parameters of HCV infection: relation to HCV genotypes, viremia and response to interferon treatment. J Hepatol 1997; 26: 779–89.
- Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. Пер. с нем. М., 1999.
- Summerskill W.H.J., Ammon H.V., Baggenstoss A.H. Treatment of chronic hepatitis. In: The liver and its Diseases, Stuttgart, 1998; 216–26.
- Hu K.Q., Vierling J.V., Redeker A.G. Viral, host and interferon-related factors modulating the effect of interferon therapy for hepatitis C virus infection. J Viral Hepat 2001; 8(1): 1–18.
- Tine F., Magrin S., Craxi A. Interferon for chronic hepatitis C: meta-analysis of randomised clinical trials. J Hepatol 1999; 13: 192–9.