

Интерферонотерапия хронических гепатитов у детей и подростков

А.Р.Рейзис

Центральный НИИ эпидемиологии Министерства здравоохранения РФ, Москва

На основании анализа международного опыта и многолетних наблюдений клиники детских инфекций ЦНИИ эпидемиологии представлены современные подходы к противовирусной терапии хронических гепатитов В и С у детей и подростков препаратами интерферонов. Приведены рекомендуемые показания, противопоказания, режимы терапии и их особенности в зависимости от возраста пациентов. Показана большая эффективность и более высокая медико-социальная и экономическая значимость лечения детей и подростков по сравнению со взрослыми пациентами (большая ожидаемая продолжительность «выигранных» лет жизни). Доказывается целесообразность более активной позиции при решении вопроса о противовирусной терапии детей и подростков (в рамках общепринятых показаний).

Ключевые слова: хронические гепатиты В и С, дети, интерферонотерапия

Interferon therapy of chronic hepatitis in children and adolescents

A.R.Reizis

Central Research Institute of Epidemiology, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Moscow

Based on the analysis of worldwide experience and longitudinal observations at the clinic of children's infections of the Central Research Institute of Epidemiology, modern approaches to antiviral therapy of chronic hepatitis type B and C by interferon preparations in children and teenagers are discussed. Recommendations are given concerning indications, contraindications, therapeutic regimens and their specific features depending on the patients' age. A higher efficacy and greater medical, social and economic implications of treatment of children and adolescents in comparison with adult patients has been shown (greater life expectancy resulting from therapy). Expediency of a more active position in deciding on the antiviral therapy in children and teenagers is demonstrated (within the generally accepted indications).

Key words: chronic hepatitis B and C, children, interferon therapy

Хронические вирусные гепатиты В и С – одна из важнейших медико-социальных проблем современности, в последние годы в нашей стране все более выступает как педиатрическая.

С 1995 по 2000 гг. показатель заболеваемости хроническим гепатитом В увеличился в 2 раза, а гепатитом С – в 6,5 раза. При этом на долю подростков 11–14 и 15–19 лет приходится до 80–85% заболеваний [1].

Основным источником инфицирования служит внутривенное введение психоактивных веществ. Число малолетних наркоманов (от 7 до 14 лет) в России выросло за десятилетие (1991–2000) в 17,5 раза, а частота обусловленных вирусом гепатита С инфекции среди них превышает 75%. Так, если в 2001–2002 гг. общая заболеваемость этой инфекцией в России несколько снизилась (126,3 и 123,1 на 100 000 населения соответственно), то доля детей до 14 лет, напротив, увеличилась с 17,7 до 22,6%.

Хронические гепатиты В и С – медленно прогрессирую-

щие хронические вирусные инфекционные заболевания, протекающие с нарастающим фиброзом печени. Поэтому тяжелые исходы этих заболеваний (цирроз печени и гепатокарцинома) нередко достигают заразившихся в детстве и отрочестве пациентов уже во взрослом состоянии и чаще всего в самом продуктивном молодом и зрелом возрасте.

По данным литературы, 42% больных гепатитом В взрослых в мире имеют «истоки» заболевания в детском возрасте [2]. Проспективное, на протяжении более 20 лет, клиническое исследование показало, что из 52 детей с хроническим гепатитом В, инфицированных перинатально, у 3,8% в возрасте 15–27 лет развилась гепатокарцинома [3]. И если широкая вакцинация против гепатита В позволяет надеяться на снижение числа заболеваний и его последствий в будущем, то гепатит С – проблема растущая.

По данным последних лет, хронический гепатит С у детей при естественном течении есть прогрессирующее фиброзирующее заболевание [4]. Нарастание фиброза в материале повторных пункционных биопсий печени обнаружено у 53,8% детей, причем главным фактором развития фиброза (в отсутствие других ко-факторов гепатотоксичности) был возраст и длительность инфицирования (особенно – более 10 лет, $p < 0,0006$). В России наблюдение за

Для корреспонденции:

Рейзис Ара Романовна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник детского клинического отделения Центрального НИИ эпидемиологии Министерства здравоохранения РФ
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
Телефон: (095) 182-5351

Статья поступила 21.06.2003 г., принята к печати 28.10.2003 г.

204 детьми с гепатитом С в течение 1–13 лет показало, что уже в первые 5 лет болезни у 87% детей обнаруживается фиброз, а у 7,6% – цирроз печени; через 10–13 лет эти показатели составили 97 и 10,1% соответственно. При этом длительно сохраняющаяся повышенная активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и обнаружение РНК вируса гепатита С отмечены у 72–82% детей [5].

Степень и темпы фиброзирования печени, исходы в цирроз и гепатокарциному предопределяются и поддерживаются, главным образом, вирусной репликацией. Поэтому главной целью лечения, постулированной на Конгрессе Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (Женева, 2002), является задача: «индуцировать или ускорить процесс перевода больного из состояния активной вирусной репликации в неактивное вирусоносительство, приводящее, в конечном счете, к эрадикации инфекции». Эта цель, сформулированная для взрослых пациентов, в полной мере относится к детям и подросткам. При этом длительность так называемых «выигранных» лет жизни у детей значительно больше. Если лечение успешно, то чем позже оно начато, тем меньше этих «выигранных» лет и наоборот.

Основу современного противовирусного лечения гепатитов В и С составляют препараты интерферонов (роферон А и др.). Терапия интерферонами у детей и подростков строится в целом по тем же законам, что и у взрослых пациентов, но возраст все же накладывает определенные ограничения и обуславливает ряд особенностей, подлежащих рассмотрению [6–9].

Показаниями к терапии интерферонами гепатитов В и С у детей являются:

- острый гепатит С;
- хронический гепатит В и С:
 - 1) при обнаружении ДНК HBV или РНК HCV с помощью полимерной цепной реакции;
 - 2) при повышении уровня АЛТ 1,5–2 норм (при нормальной активности – только индивидуальное решение в условиях клинических испытаний);
- наличие некротозовоспалительных изменений и фиброза в пунктате печени.

Показания в основном соответствуют таковым у взрослых больных. Однако с учетом неуклонного нарастания фиброза с увеличением длительности инфицирования и большей ожидаемой продолжительности жизни в случае эффективной терапии можно считать целесообразной при

решении вопроса о противовирусной терапии детей и подростков, больных гепатитами В и С, в рамках показаний более активную позицию, по сравнению со взрослыми пациентами. *Длительная пассивно-выжидательная тактика не продуктивна.*

Однако активная тактика не только не исключает противопоказаний к лечению, но обязывает к их особенно строгому учету.

Противопоказания к терапии интерферонами гепатитов В и С у детей:

- 1). Абсолютные:
 - психозы, эписиндром (в том числе в анамнезе);
 - выраженная нейтро- и тромбоцитопения;
 - декомпенсированный цирроз печени;
- 2). Относительные:
 - возраст до 2 лет;
 - декомпенсированный сахарный диабет;
 - аутоиммунные заболевания.

Особенно это касается состояния нервной системы (например, при наличии в анамнезе так называемых «фебрильных» судорог необходимо провести электроэнцефалографию для исключения очагов судорожной готовности и т.д.). Все остальные перечисленные заболевания и сочетания требуют предварительной коррекции и компенсации, после чего вопрос о назначении интерферонов может быть острожно решен в индивидуальном порядке. Обязательно следует учитывать возраст: высокие дозы интерферонов парентерально не могут быть назначены ребенку ранее 2–3 лет. Это связано с особенностями побочных эффектов терапии интерферонами, которые у детей зависят не только от дозы, как у взрослых пациентов, но, что очень важно, и от их возраста: чем моложе ребенок, тем чаще и выраженнее побочные эффекты этого лечения. Перечень побочных эффектов, их частота и зависимость от возраста на примере миелосупрессивного действия представлены на рисунке и в табл. 1.

Но в целом, побочные эффекты выражены нерезко и полностью обратимы. У детей 3–5 лет терапия интерферонами проводится особенно осторожно.

Рекомендуемые дозы и схемы терапии могут служить лишь начальным ориентиром, с учетом которого строится индивидуальная стратегия лечения.

Стандартные дозы и схемы терапии интерферонами гепатитов В и С у детей:

- острый гепатит С: 3 000 000 МЕ/м² поверхности тела 3 раза в нед в течение 3–6 мес;

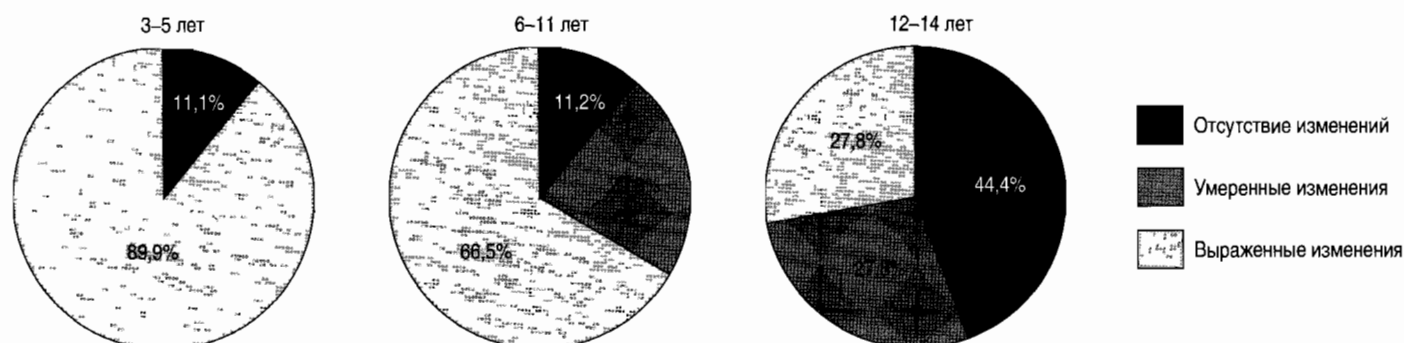


Рисунок. Зависимость частоты и выраженности побочных эффектов интерферонов от возраста детей.

Таблица 1. Побочные действия -интерферона

Симптом	Частота, %	
	А.Р.Рейзис и соавт., [9]	P.Jara, F.Bortolotti, [10]
Лихорадка	98	78
Утомляемость	32,5	48
Миалгия	43	39
Анорексия	29,2	36
Потеря массы	29,2	32
Нейтропения	75	22
Астения	48	21
Головная боль	23	19
Выпадение волос	8,3	10
Боли в животе	16	10
Тошнота	9	8
Беспокойство	27	7
Боязнь уколов	12	7
Рвота	—	6
Головокружение	8	5
Тромбоцитопения	62,5	5
Эпилептические припадки	—	3,6
Herpes labialis	—	3,3
Кожные высыпания	2,1	2,0
Депрессия	1,5	1,8
Диарея	—	1,5
Нарушение вкуса	—	0,8

• хронический гепатит С: 3–6 000 000 МЕ/м² 3 раза в нед в течение 6–12 мес;

• хронический гепатит В: 5–6 000 000 МЕ/м² 3 раза в нед (или первые 4–6 нед ежедневно) в течение 6 мес.

При выработке стратегии лечения исходят из возраста, массоростовых показателей и так называемых «предикторов эффективности», т.е. факторов, определяющих на «старте» шансы на успех лечения.

Предикторы эффективности терапии интерферонами хронических гепатитов В и С у детей:

• «горизонтальный» (в отличие от «вертикального») путь передачи;

• небольшая (до 3 лет) продолжительность заболевания;

• высокая исходная активность трансаминаз;

• низкая вирусная активность (по данным количественного определения ДНК вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С с помощью полимеразной цепной реакции);

• «дикий» штамм вируса гепатита В (HBeAg-позитивный) и «не-1» генотип вируса гепатита С;

• женский пол;

• отсутствие иммуносупрессии, тяжелых сопутствующих заболеваний и нарушений обмена (ожирение, диабет, перегрузка железом и др.).

При неблагоприятном наборе «предикторов» терапия исходно «ужесточается» (большие дозы и кратность введения, комбинация с другими противовирусными препаратами – ремантадин при хроническом гепатите С, зеффикс – при хроническом гепатите В). При этом для педиатра особое значение имеет максимально щадящий способ введения препарата (например, с помощью картриджа «Роферон-Пен»).

Терапия осуществляется под тщательным врачебным наблюдением. Первые 3–5 инъекций рекомендуется проводить в стационаре (контроль выраженности гриппоподобных реакций). Контроль безопасности (главным образом, по выявлению цитопении) включает клинический анализ крови с определением количества тромбоцитов не менее 2 раз в 1-й мес лечения, затем – ежемесячно (если по-

казатели не требуют коррекции доз интерферона и более частого исследования). Международные договоренности по коррекции дозы интерферонов в ходе лечения в зависимости от выраженности побочных эффектов приведены в табл. 2.

Контроль эффективности (по показателям биохимических «печеночных» проб, прежде всего АЛТ, и вирусной репликации – количественное определение РНК вируса гепатита С и ДНК вируса гепатита В) следует проводить через 1, 3, 6, 9 и 12 мес от начала лечения. Причем результаты первого месяца лечения (ранний вирусологический ответ) очень важны для оценки прогноза эффективности терапии в целом.

Результаты интерферонотерапии у детей и подростков с учетом использования препаратов короткого действия (применение у детей более эффективных полиэтиленгликоль-интерферонов длительного действия в нашей стране пока не разрешено) лучше, чем у взрослых пациентов. По данным нашей клиники, при хроническом гепатите С полная первичная ремиссия (нормализация активности АЛТ и снижение количества РНК до неопределяемых значений в конце курса лечения) отмечается у 56,7% детей (при «не-1» генотипе – до 80%), полная стабильная ремиссия (сохранение этих показателей через 6–12 мес после окончания терапии) – у 40,4% (при «не-1» генотипе – до 60–70%), частота рецидивов – у 16,2% [7–9]. Эти данные подтверждаются результатами лечения японских детей: авторы наблюдали полную стабильную ремиссию у 47% пациентов. При этом у всех детей отмечена положительная гистологическая динамика [12].

При хроническом гепатите В по результатам метаанализа контролируемых исследований интерферонотерапии у 416 европейских детей достоверно показана ($p < 0,05$) большая частота полной ремиссии (в среднем 35,5%) по сравнению с детьми, не получавшими интерфероны (11,4%).

Интересные данные о более высокой эффективности интерферонов у детей, чем у взрослых пациентов, приведены в работе J.J.McHutchison (1998): 60% – у детей 3–12 лет против 33% у взрослых с массой тела 50–55 кг и 9% – с массой тела более 95 кг [13].

Успешная интерферонотерапия, как показано в последние годы, весьма благоприятно отражается на гистологических параметрах печени, оказывая активное антифиброзное действие [14, 15]. Так, при повторных пункционных биопсиях печени у детей с гепатитом В, леченных интерфероном, выявлен слабый и умеренный фиброз в 70% случаев, а без лечения – лишь у 1/3 детей [14]. При хроническом гепатите С выраженный фиброз исходно наблюдался у 40% детей в обеих сравниваемых группах. Спустя 5 лет после проведения интерферонотерапии он регистрировался в 2 раза реже (18,8%). А в группе детей, не получавших противовирусного лечения, отмечен его дальнейший рост (52,9%).

Таким образом, успешная интерферонотерапия в состоянии приостановить фиброзирование и предотвратить формирование цирроза печени.

В случаях неблагоприятного набора предикторов, неэффективности интерферонов или возникновения рецидивов

Таблица 2. Изменения дозы препарата при появлении побочных эффектов интерферонотерапии

Показатели гемограммы		Степень токсичности (ВОЗ)	Оценка токсичности	Рекомендованные дозы интерферона, %
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Гранулоциты, 10 ⁹ /л			
4,0	2,0	0	—	100
3,0–3,9	1,5–1,9	1	Легкая	100
2,0–2,9	1,0–1,4	2	Средняя	75–50
1,9	0,9	3	Тяжелая	0
Функция печени (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза) и почек (креатинин, мочевина)				
Увеличение в 1,5–2,5 раза		1	Легкая	75
Увеличение в 2,6–5,0 раз		2	Средняя	50
Увеличение более чем в 5,0 раз		3–4	Тяжелая	0
Тошнота, рвота				
Легкая тошнота		1	Легкая	100
Тошнота/изредка рвота		2	Средняя	75
Неукротимая рвота		3–4	Тяжелая	0
Диарея				
Преходящая (менее 2 дней)		1	Легкая	100
Переносимая, но 2 дней		2	Средняя	50
Стул чаще 8 раз в день (более 4 дней)		3–4	Тяжелая	0
Анорексия				
С незаметной потерей массы		1	Легкая	100
Потеря массы на 10–20%		2	Средняя	50
Потеря массы более 20%		3	Тяжелая	0
Лихорадка, возникающая несмотря на прием антипиретиков				
t < 40°C		1–2	Легкая	100
t > 40°C		3–4	Тяжелая	0
Нейротоксичность				
Преходящая сонливость		1	Легкая	100
Снижение работоспособности менее 50%, некоторая спутанность мышления		2	Средняя	50
Снижение более чем на 50% работоспособности, явная спутанность сознания, дезориентация		3–4	Тяжелая	0
Кардиотоксичность				
Синусовая тахикардия более 110 в минуту (в покое), не связанная с лихорадкой		1	Легкая	100
Однофокусная экстрасистолия, мерцательная аритмия, атриовентрикулярная блокада II степени		2	Средняя	50
Многофокусная экстрасистолия, желудочковая тахикардия		3–4	Тяжелая	0
Гипотензия				
Бессимптомная, снижение диастолического давления не более чем на 20 мм рт.ст.		1	Легкая	100
Наличие или отсутствие симптоматики, снижение диастолического давления более чем на 20 мм рт.ст.		2	Средняя	50
Симптоматика есть, снижение диастолического давления более чем на 20 мм рт.ст.		3–4	Тяжелая	0
Аллергические проявления				
Отек, эритема, легкая гипертермия		1	Легкая	100
Озноб, сыпь, везикулярные высыпания		2	Средняя	50
Бронхоспазм, анафилаксия, эксфолиативный дерматит		3–4	Тяжелая	0

Степень токсичности: 1 – легкая, 2 – средняя, 3–4 – тяжелая

(ранних – в ходе лечения или поздних – по ее окончании) показана комбинированная противовирусная терапия (присоединение второго противовирусного препарата).

В этих ситуациях, при хроническом гепатите В препаратом выбора является зеффикс, относящийся к группе анормальных нуклеозидов, оказывающий мощное противовирусное действие (блокада обратной транскриптазы и сборки вириона). Доза зеффикса у детей – 3 мг/кг/сут при ежедневном приеме внутрь в течение 12–18 мес.

При хроническом гепатите С препаратом выбора у детей является ремантадин (амантадин), усиливающий противовирусное действие интерферона. Дозы ремантадина, разрешенного к применению у детей:

- 7–11 лет – 100 мг (2 табл. в сут);
- 12–14 лет – 150 мг (3 табл. в сут);
- старше 14 лет – 200 мг (4 табл. в сут).

При хроническом гепатите С ремантадин применяется только вместе с интерфероном, длительность лечения – 6 мес. Комбинация с ремантадином не увеличивает побочных эффектов противовирусной терапии ни качественно, ни количественно при существенном повышении эффективности (58,3% стабильной ремиссии по сравнению с

26,6% без ремантадина) за счет снижения частоты рецидивов с 26,6 до 8,4%.

Препарат рибавирин, успешно применяемый у взрослых пациентов для комбинированной терапии, пока не имеет разрешения на использование у детей, хотя работы в этом направлении ведутся (в частности, в США).

Таким образом, суммируя данные об интерферонотерапии хронических гепатитов В и С у детей и подростков, можно констатировать следующее:

- терапия интерферонами хронических гепатитов В и С у детей достаточно эффективна: они оказывают существенное противовирусное, противовоспалительное и антифибротическое действие, улучшая течение и прогноз заболевания;
- интерферонотерапия хронических гепатитов В и С у детей и подростков более эффективна и перспективна, чем у взрослых пациентов;
- терапия интерферонами у детей и подростков имеет большую медико-социальную и экономическую значимость, оправдывающую активную позицию педиатра при ее назначении с тщательным учетом показаний, противопоказаний и побочных эффектов.

Литература

- 1 Шахгильдян И В, Михайлов М И, Онищенко Г Г Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) М, 2003
- 2 Sokal E Treatment of pediatric chronic hepatitis B – new millenium EASL, 2001, 69–69
- 3 Fujisawa T, Inui A, Komatsu H, et al Interferon-alpha therapy for children with chronic hepatitis C Chung Hua Min Kuo Hsiao Erh Koj, Hsueh Hui Tsu Chin 1998, 39 146–9
- 4 Judo M, Bortolotti F, Leo J, et al Progression of fibrosis in chronic hepatitis C in children J Hepatol 2001, 34 148 (abstr 491)
- 5 Молочкова О В Чердынченко Т В, Гаспарян М О Чаплыгина Г В Течение гепатита С у детей Детские инфекции 2002, 1 21–3
- 6 Диагностика и лечение хронических вирусных гепатитов В, С и D у детей Пособие для врачей М, 2003
- 7 Рейзис А Р Терапия и профилактика хронических гепатитов В и С у детей и подростков Сб «Современные проблемы профилактической педиатрии диагностика, лечение и профилактика хронических вирусных гепатитов В, С и D у детей» М, 2003, 6–8
- 8 Рейзис А Р Лечение хронического гепатита С у детей и подростков интерфероном альфа-2а Вопросы современной педиатрии 2002, 1 17–21
- 9 Рейзис А Р Нурмухаметович Е А Лечение вирусных гепатитов В и С у детей с онкогематологическими заболеваниями препаратами интерферона альфа Информационный бюллетень «Вирусные гепатиты» 1998 3–4(4) 21–6
- 10 Jara P, Bortolotti F Interferon-a treatment of chronic hepatitis B in childhood a consensus advice based on experience in European children J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999, 29(2) 163–70
- 11 EASL International Consensus Conference of Hepatitis C, 1999 Feb 26–28, Paris Consensus Statement J Hepatoc 1999, 30 956–61
- 12 Nakashima E, Fujisawa T, Kimwa A et al Efficacy of interferon – alpha treatment in Japanese children with chronic hepatitis C J Gastroenterol hepatol 2003, 18(4) 411–4
- 13 Лопаткина Т Н Успехи противовирусной терапии Перинтрон + Ребетол с учетом индивидуального подбора дозы препаратов VIII Российская гастроэнтерологическая неделя, ноябрь 2002, 6–7
- 14 Котович М М Роль этиотропной и патогенетической терапии в клинической и морфологической эволюции хронических гепатитов у детей Автореф дисс д-ра мед наук М, 2003
- 15 Bortolotti F Treatment of chronic hepatitis B in children /EASL International consensus conference on hepatitis B, 13–14 Sept 2002, 347–52

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Гепатит С у детей

Подходы к лечению детей с гепатитом С отличаются от лечения взрослых пациентов, поскольку педиатры имеют дело с началом хронического заболевания, при котором исходы его наблюдаются не ранее чем через 20–40 лет, и на ранних стадиях заболевания невозможно предсказать, кто из пациентов будет иметь неблагоприятный прогноз. Распространенность хронической HCV-инфекции у детей низкая, однако различается в разных странах Азиатско-Тихоокеанского региона. В большинстве стран, где проводится скрининг крови на HCV-инфекцию, риск посттрансфузионного инфицирования фактически исключен; таким образом, в Австралии, например, у детей моложе 11 лет практически исключена возможность приобрести вирус посредством трансфузии крови или экстракорпоральной оксигенации. Риск перинатальной трансмиссии HCV-вируса составляет около 6%, однако это остается единственным источником передачи HCV-инфекции для детей большинства стран. Со временем умеренно выраженные гистологические изменения присутствуют у большинства детей с гепатитом С, цирроз является редкостью. К сожалению, в настоящее время отсутствуют долговременные проспективные исследования естественного течения HCV-инфекции у детей. Решение вопроса о назначении противовирусного лечения у детей является более сложным, но не из-за меньшей его эффективности или тяжести побочных эффектов (они обычно менее выражены, чем у взрослых), а из-за того, что неясны долговременные исходы. Лечение должно определяться выраженностью фиброза печени и проводиться при умеренно выраженных и тяжелых воспалительных изменениях. Недавно было подтверждено, что одним из мероприятий по предупреждению HCV-инфекции у детей является кесарево сечение по показаниям. Несмотря на присутствие HCV-RNA в некоторых образцах грудного молока, нет доказательств, что грудное кормление увеличивает риск HCV-инфицирования.

Источник: W.Hardikar.
J Gastroenterol Hepatol 2002 Apr 17: 476–81.