

© М.М. Котович, А.И. Камзычаков, 2007
УДК 616-053.2/.5:616.36-002(045)

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ

М.М. Котович, А.И. Камзычаков
Новокузнецкий институт усовершенствования врачей

В настоящее время в России наблюдается увеличение частоты хронической инфекции вируса гепатита С у детей и лиц молодого возраста [1,2,5,7,9]. Слабая выраженность клинической симптоматики у большинства пациентов отдалает своевременную диагностику и лечение. В то же время единичные исследования педиатров указывают на возможность раннего формирования фиброза и развитие цирроза печени (ЦП) в детском возрасте [2,3,6,8,10,13]. Лечение хронического гепатита С (ХГС) у детей, особенно отдаленные результаты, являются еще недостаточно изученной проблемой. Целесообразность лечения детей обоснована более высокой, чем у взрослых, частотой ответа на противовирусную терапию (до 66% первичной ремиссии) и меньшими экономическими затратами семьи и общества [3,4,11,12]. Сравнительных проспективных клинко-морфологических исследований эффективности противовирусной терапии ХГС крайне мало.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния монотерапии интерферонами-альфа (Интроном А и Рофероном А) на течение и исходы ХГС на основании длительного (не менее 5 лет) клинко-морфологического мониторинга в сравнении с естественным течением болезни.

Материал и методы. За период 1995 – 2005 год диагноз ХГС был установлен у 159 детей в возрасте от 1 года до 16 лет. Наиболее часто ХГС встречался в возрасте 10–16 лет. У всех больных выявлены анти-НСV и РНК НCV, причем у 38 детей – ретроспективно (исследование замороженных сывороток). Количественное определение РНК НCV проведено у 74 (85,1%), генотипирование у 64 (79,0%) больных соответственно; РНК НCV в ткани печени исследована у 17 детей при повторных биопсиях. Пункционная биопсия печени (ПБП) выполнена всем 159 больным в процессе установления диагноза. Морфологическая активность от минимальной до высокой выявлена у 91 (77,7%) детей, за которыми продолжено наблюдение. Биоптат не соответствовал стандарту для получения гистологической информации у 2 (1,6%) детей. При динамическом наблюдении проведены 41 повторная и 33 – отдаленных (третьих) биопсий пече-

ни. Оценивался индекс гистологической активности (ИГА) Кноделля и гистологический индекс склероза (ГИС), Десмета.

Показания для проведения терапии интерфероном-альфа, согласно протоколу международных исследований, были у 67 детей, остальные (24) имели абсолютные или относительные противопоказания, включающие наличие аутоантител (4), эпилепсию (2), иммуноопосредованные заболевания (3), возраст до 5 лет (9) и отсутствие возможности регулярных наблюдений (6). Противовирусная терапия проведена 61 ребенку (1 группа). Группу сравнения (2 группа) составили 48 детей, которые имели равнозначные с пациентами 1 группы исходные анамнестические, клинко-лабораторные, вирусологические и морфологические параметры, но не получали противовирусного лечения, а периодически принимали гепатопротекторы. Препарат Интрон А или Роферон А в дозе 3 млн ЕД/м² три раза в неделю подкожно получили 34 и 27 больных, соответственно. Средняя продолжительность лечения составила 41,3±2,4 недели, 48 недель лечились 27 детей, 36 и 24 недели получали лечение 3 и 4 больных, соответственно. Сроки наблюдения за больными были от 3 до 7 лет.

Результаты и обсуждение. Анализ анамнестических данных исследуемых больных выявил преобладающие пути инфицирования: парентеральный и гемотрансфузионный у 13 (38,1%) и 12 (36,5%) детей основной группы и у 12 (35,1%) и 11 (33,5%) больных контрольной группы, соответственно. Длительность ХГС в обеих группах была до 5 лет у 51 (76,1%) больного. Среди сопутствующих заболеваний выделены дети с онкогематологической патологией в стадии ремиссии: 6 (17,6%) и 5 (15,2%) соответственно, у которых применяли высокие дозы метотрексата, что нельзя не учитывать как ко-фактор, влияющий на гистологические изменения и наступление ремиссии. Первично хронический процесс выявлен в 54% случаев как в основной, так и в контрольной группе больных.

Основные жалобы больных были на слабость, недомогание и снижение работоспособности. Внепеченочные проявления, выявленные у 7 (10,4%) из 67 детей были невыразительными и представлены кож-

Таблица 1

Влияние ИФН-альфа на нормализацию уровня АЛТ и элиминацию РНК-НСV при ХГС у детей

Нормализация АЛТ		Элиминация РНК-НСV	
На лечении:			
12 нед	1гр. (n=34)	9(26,4%)	4(11,8%)
	2гр. (n=33)	*2(6,0%)	*0(0,0%)
24 нед	1гр. (n=32)	13(40,6%)	5(15,6%)
	2гр. (n=29)	*7(24,1%)	*0(0,0%)
36 нед	1гр. (n=30)	17(56,9%)	6(20,0%)
	2гр. (n=26)	*11(42,3%)	*1(3,8%)
48 нед	1гр. (n=27)	18(66,6%)	7(25,9%)
	2гр. (n=24)	*11(45,8%)	*1(4,2%)
После лечения:			
6 мес	1гр. (n=26)	17(65,3%)	(n=25) 5(20,0%)
	2гр. (n=21)	*10(47,6%)	(n=19) *2(10,5%)
12 мес	1гр. (n=24)	16(66,6%)	(n=23) 4(17,4%)
	2гр. (n=19)	*10(52,6%)	(n=18) *2(11,1%)
5лет	1гр. (n=18)	12(66,6%)	4(16,6%)
	2гр. (n=16)	11(68,7%)	(n=15) *1(6.7%)

* $p < 0,05$ по сравнению с показателями у больных 1 группы.

ными симптомами у 4 детей, моноартритами (2), изолированным мочевым синдромом (1). Гепатомегалия выявлялась у половины, а спленомегалия – у трети больных в обеих группах.

Биохимические исследования выявили преимущественно минимальную активность АЛТ (в 75% и в 73% случаев у детей 1 и 2 групп, соответственно).

В то же время средние показатели суммарного ИГА соответствовали умеренному гепатиту, а показатели фиброза превышали уровень умеренного.

У всех больных выявлены анти-НСV; у большинства идентифицированы маркеры хронизации в виде наличия -NS₄, -NS₅. Репликативная активность РНК НCV была низкой у 19 (33,6%), умеренной – у 27

Таблица 2

Динамика гистологических изменений у детей с ХГС, получавших ИФН-альфа

Гистологический показатель	До лечения		После лечения
	6–10мес		3-5лет
	(n=34)	(n=23)	(n=16)
Индекс Кноделя, баллы			
-перипортальный некроз	3,05±0,92	1,91±0,56	*1,89±0,43
-интробулярная дегенерация	2,12±1,01	1,87±0,34	*1,77±0,23
-портальная инфильтрация	2,71±0,89	2,00±0,26	*1,84±0,62
Суммарный балл	7,88±1,46	5,78±1,32	*5,50±1,06
Индекс склероза	2,25±0,09	*1,96±0,21	2,00±0,43

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

Сравнительная характеристика средних морфологических показателей у больных ХГС, получавших и не получавших ИФН-альфа

Показатели	Исходные		Через 5 лет	
	гр.1(n=34)	гр.2(n=32)	гр.1(n=16)	гр.2(17)
ИГА	7,85±1,56	7,89±1,43	*5,45±0,98	7,24±1,03
ГИС	2,23± 0,09	2,31±0,07	*1,82±0,67	2,53±0,32

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

(46,8%) и высокой – у 11 (19,6%) из 57 обследованных детей и характеризовалась практически равнозначная в сравниваемых группах. Преобладал генотип 1b у 22 (75,8%) и у 18 (69,2%) больных, соответственно.

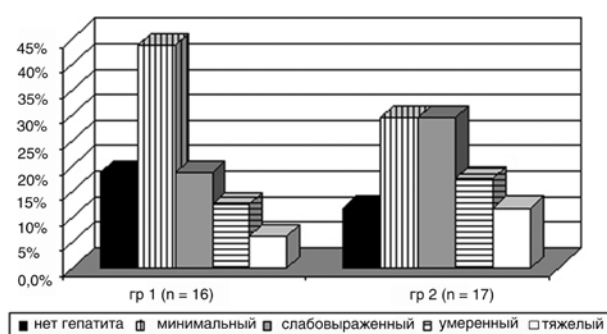


Рис. 1. Сравнительная характеристика морфологических вариантов ХГС у детей, получавших и не получавших ИФН-альфа (отдаленные наблюдения).

Следует отметить, что смешанные генотипы выявлены у больных, имевших в анамнезе многократные гемотрансфузии и большие хирургические вмешательства. Таким образом, в обследованных группах детей ХГС был малосимптомный с преимущественно минимальной активностью аминотрансфераз и со слабовыраженной и умеренной репликативной активностью HCV.

В то же время морфологический процесс при ХГС был представлен умеренным и тяжелым гепатитом у 32,5% и 11,7% детей 1 группы и у 31,3% и 9,4% больных 2 группы, соответственно; умеренным и тяжелым фиброзом – соответственно у 41,1% и 41,1% и у 41,6% и 40,6% больных. Фибротическая направленность оказалась более выраженной и преобладала над воспалением, но цирроз печени не был документирован ни у одного больного.

Сопоставление комплекса исходных клинических, биохимических, вирусологических и морфологических данных показало, что поражение печени при ХГС более выражено, чем это представлено только клинически.

Жалобы и клинические данные оценивали после 24 недель лечения во избежание фальсификации последних известными побочными эффектами терапии. На фоне лечения отмечено снижение частоты и степени выраженности жалоб с 83,3% до 22,2%. Внепеченочные проявления купировались за исключением изолированного мочевого синдрома. У большинства

детей уменьшились размеры печени и селезенки. Проводимые в динамике эндоскопические исследования выявили у 2 больных расширение вен пищевода 1 степени, уровень альфа-фетопротеина у этих пациентов не превышал 16–18 нг/л. Исходные показатели гемограммы были практически нормальными. Повторные исследования последних проводились с целью выявления побочных эффектов терапии. Снижение гемоглобина, лейкоцитов и особенно тромбоцитов отмечалось после 16–20 недели терапии, затем их количество постепенно возвращалось к исходным данным. Однако анемия легкой степени возникла у 4 (11,4%) больных, но уточнить ее связь с применением ИФН-альфа не представляется возможным. Лейкопения и тромбоцитопения была отмечена у 4-х (11,7%) и 7 (20,5%) детей соответственно.

К окончанию 12 недели лечения только у 9 (26,4%) больных, получавших ИФН-альфа, установился нормальный уровень АЛТ (табл. 1), к 24 неделе у 13 (40,6%), к 36 – у 17 (56,9%) и к 48 неделе – у 18 (66,6%) больных. У детей контрольной группы с 24-й недели наблюдения показатели АЛТ нормализовались к тем же срокам в 24,1%, 42,3% и 45,8% случаев, соответственно. Следовательно, отсутствие нормализации АЛТ в ранние сроки терапии не может являться критерием неэффективности лечения: чем продолжительнее терапия, тем у большего числа больных нормализуется АЛТ. В то же время при проспективных наблюдениях (через 5 лет) количество больных, имеющих нормальные показатели АЛТ в сыворотке крови, было сравнимо с таковым в контрольной группе. То есть частота нормализации АЛТ при ХГС в большей степени индуцирована терапией, но с течением

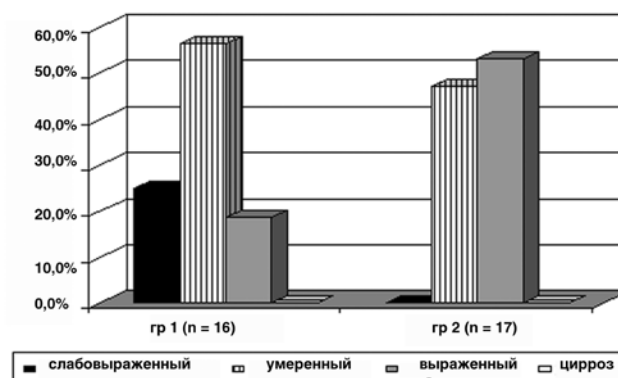


Рис. 2. Сравнительная характеристика фиброза у детей с ХГС, получавших и не получавших ИФН-альфа (отдаленные наблюдения).

времени преимущество проведенного лечения утрачивается.

Элиминация РНК-НСV через 24 недели монотерапии интерфероном-альфа произошла у 5 (15,6%) против 0 (0,0%) в контрольной гр.уппе, по окончании 48 недель лечения – у 7 (25,9%) против 1 (4,2%), через 6 и 12 месяцев после лечения – у 5 (20,0%) и 4 (17,4%) против 2 (10,5%) и 2 (11,1%) детей соответственно. При отдаленных наблюдениях стойкое исчезновение РНК-НСV отмечено у 4 (16,6%) из 18 больных, получивших лечение, против 1 (6,7%) из 15 детей контрольной группы (табл. 1).

Эффективность терапии ИФН-альфа у детей с ХГС заключается в достижении биохимической ремиссии у 66,6% больных, первичной ремиссии – у 25,9%, стабильной и длительной – у 20,0% и 17,4% детей, соответственно.

Невысокий процент санации, вероятно, обусловлен доминированием 1b генотипа НСV, степенью выраженности исходной морфологической активности. Следует отметить, что возобновление репликации вируса в течение 3–5 лет было у 3 детей. У всех 7 детей с первичной ремиссией при повторной биопсии была исследована РНК-НСV в ткани печени и выявлена у 2 из них. Причем, при 5-летнем наблюдении за этими детьми вирусологического рецидива и/или прогрессии гистологических изменений отмечено не было.

Динамика средних значений гистологических показателей у детей, получавших ИФН-альфа (табл. 2) заключалась в уменьшении перипортальных некрозов и портальной инфильтрации – тех компонентов индекса Кноделя, которые наиболее выражены при ХГС. Поражения желчных протоков, выявленные при первой биопсии печени у 13 (38,2%) из 34 детей, при повторных биопсиях присутствовали у 4 (17,4%) и 1 (11,1%) пациентов. Жировая дистрофия гепатоцитов, выявленная у 16 (44,1%) детей до лечения, при отдаленных исследованиях сохранялась у 6 (23,1%) и 2 (22,2%) больных, соответственно.

Следовательно, лечение интерфероном-альфа больных ХГС позволило уменьшить степень воспаления в ткани печени. Так, у 3 (18,8%) пациентов отмечено исчезновение морфологической активности, кроме того, если до лечения умеренно выражены и тяжелый гепатит имел место у 14 (41,2%) детей, то через 6–10 месяцев и через 3–5 лет после лечения – у 5 (22,0%) и 3 (18,8%) больных, соответственно. Цирроз печени за 5-7 летний период наблюдения не возник ни у одного больного. В динамике увеличилось количество больных со слабым фиброзом, а тяжелый фиброз, установленный у 13 (38,2%) детей до лечения, при повторных биопсиях печени выявлен у 5 (21,7%) и у 3 (18,8%) больных, соответственно. Даже у детей с сохраняющейся репликативной активностью РНК-НСV противовирусная терапия снижает воспаление в ткани печени и уменьшает степень выраженности фиброза.

Таким образом, средние морфологические показатели воспаления и фиброза, не имеющие различий в основной и контрольной группах при диагностической ПБП, в процессе динамического наблюдения оказались различными (табл. 3). Так, ИГА у детей, получавших лечение, снизился более, чем на 2 балла против 0,75 балла в контрольной группе, ГИС уменьшился на 0,41 балла против увеличения его на 0,22

балла в контрольной группе.

Для оценки эффективности проводимой терапии мы сравнили морфологические варианты гепатитов и динамику фиброза у больных, получавших интерферон-альфа и у детей контрольной группы при отдаленных (не менее 5 лет) наблюдениях. Данное сравнение показало преимущество проводимого лечения в отношении улучшения гистологических показателей и, прежде всего, в снижении фибротической направленности.

Так, отсутствие воспалительных изменений в ткани печени в динамике выявлено у 18,8% больных, получавших ИФН-альфа, против 10,7% у не леченных детей. Количество детей с тяжелым вариантом гепатита уменьшилось с 11,8% до 6,3% при отдаленных наблюдениях против увеличения последнего с 9,4% до 11,7% у детей контрольной группы (рис. 1).

Тяжелый фиброз, выявленный у 40,7% детей в обеих группах при диагностической ПБП, в отдаленных наблюдениях после проведенного лечения выявлен лишь у 18,8% больных против 52,9% у детей, не получавших ИФН-альфа (рис. 2). Таким образом, морфологическое улучшение у детей с ХГС, получавших противовирусную терапию, более достоверно отражено в положительной динамике фиброза. Несмотря на определенные сомнения, касающиеся информативности его диагностики при ПБП, выявленные различия можно считать достоверными.

Заключение. Лечение ХГС в детском возрасте остается недостаточно изученной проблемой. Прежде всего это касается морфологического мониторинга противовирусной терапии. Проведенное исследование демонстрирует преимущества проводимого лечения в сравнении с пациентами, которые по причине высокой стоимости его не получали. Так, у детей, получавших Интрон А, достоверно чаще элиминировалась РНК-НСV, снижались воспаление и степень выраженности фиброза в ткани печени, что доказано динамическими морфологическими исследованиями. Улучшение гистологических показателей отмечено и у детей, у которых, несмотря на проводимое лечение, продолжает выявляться РНК-НСV в сыворотке крови. Лечение ХГС у детей является актуальной проблемой и требует поиска новых противовирусных препаратов или их комбинаций с другими средствами, что позволит улучшить показатели ремиссии, в том числе стабильной и длительной. Мы располагаем небольшим количеством длительных (не менее 3-х лет) наблюдений за детьми, которые с согласия родителей получали комбинацию Интрона А и Ребетол (7 пациентов в возрасте от 9 до 16 лет). У всех из них достигнута длительная клинико-лабораторная и вирусологическая ремиссия и, что наиболее важно, в повторных гистологических исследованиях документировано значительное улучшение показателей воспаления и фиброза. Создание медико-социальных программ является наиболее перспективным методом помощи детям, страдающим ХГС.

Литература

1. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации в 2000–2001 гг. / Информационный сборник статистических и аналитических материалов. - Москва, 2002. - 6 с.
2. Майер, К.П. Гепатит и последствия гепатита / К.П. Майер. - М.: Медицина, 1999.
3. Молочкова, О.В. Течение и исходы гепатита С у детей / О.В. Молочкова, М.О. Гаспарян, Г.В. Чаплыгина // Педиатрия. - 2001. - спец. вып. Инфекционные болезни у детей. - С. 33-37.
4. Рейзис, А.Р. Интерферонотерапия гепатитов В и С у детей – основа противовирусного лечения / А.Р. Рейзис // Гематол. и трансфузиол. - 1999. - Т. 44. - №6. - С. 50.
5. Учайкин, В.Ф. Гепатит С у детей / В.Ф. Учайкин, Т.В. Чередниченко, Б.А. Святский. - М, 1999.
6. Alter, H.L. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a prospective on long – term outcome / H.L. Alter, L.B. Seef // Semin. Liver Dis. – 2000. – Vol. 20. – P. 17-35.
7. Chang, M.H. Chronic Hepatitis virus infection in children / M.H. Chang // J. Gastroenterol.Hepatol. – 1998. - Vol. 13. - №5. – P.541-548.
8. Chang, M.H. Long – term clinical and virologic outcome of primary hepatitis C virus infection in children: a prospective study / M.H. Chang, Y.H. Ni, L.H. Hwang [et al.] // Pediatr. Infect.Dis. - 1994. – Vol. 13. – P. 769-772.
9. Conte, D. Prevalence and Clinical Course of Chronic Hepatitis C virus (HCV) Infection and Rate of HCV Vertical Transmission in Cohort of 15250 Pregnant Women / D. Conte, M. Fraquelli, D. Prati [et al.] // Hepatology. - 2000. – Vol. 31. – №3. – P. 751-755.
10. Garcia-Monzon, C. Chronic Hepatitis C in Children: A Clinical and Immunohistochemical Comparative Study With Adult Patients / C. Garcia-Monzon, P. Jara, M. Fernandez-Bermejo [et al.] // Hepatology. - 1998. – Vol. 28. - P. 1696-1701.
11. Marcellin, P. Long - term histologic and viral changes in patients with chronic hepatitis C who responded to alpha interferon / P. Marcellin, N. Boyer, C. Degott [et al.] // Liver. - 1994. - №14. - P. 302-307.
12. Matsuoka, S. Efficacy of interferons in treating children with chronic hepatitis C / S. Matsuoka, K. Mori, O. Naksano, [et al.] // Eur. J.Pediatr. – 1997. – Vol. 156. - №9. - P. 704-708.
13. Saadeh, S. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C / S. Saadeh, G. Cammell, D. Carey William [et al.] // Hepatology. - 2001. - Vol. 33. - P. 196-200.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ**М.М. КОТОВИЧ, А.И. КАМЗЫЧАКОВ**

Представлено длительное (не менее 5 лет) наблюдение за 109 детьми с хроническим гепатитом С (ХГ), имеющих показания для проведения этиотропной терапии. Из них 61 получали препараты интерферона-альфа и 48 – составили группу сравнения (не получали противовирусную терапию). Показано преимущество проводимого лечения в достоверно большем проценте элиминации РНК HCV и в улучшении гистологических показателей воспаления и фиброза.

Ключевые слова: хронический гепатит С, интерферон-альфа, элиминация РНК вируса С, индекс гистологической активности, фиброз, дети

THE LONG-TERM EFFECTS OF CHRONIC HEPATITES C TREATMENT IN CHILDREN**KOTOVICH M.M. , KAMZYCHAKOV A.I.**

The results of long-term (not less than 5 years) observation over 109 children with chronic hepatitis C (CHC) having evidence for etiotropic therapy are presented. 61 patients were treated with interferon-alpha, and 48 – (comparison group) did not receive antiviral treatment. Patients treated by interferon-alpha showed greater percent of HCV RNA elimination and improvement of histologic signs of inflammation and fibrosis.

Key words: chronic hepatitis C, interferon-alpha, HCV RNA elimination, histologic activity index, hepatic fibrosis, children