

Режим введения интерферона как фактор эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С у детей

А.Р.Рейзис

Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

В статье рассматривается влияние различных режимов введения интерферонов короткого действия при хроническом гепатите С (ХГС) у детей. В формате открытого проспективного рандомизированного клинического исследования 144 детей показано, что ежедневное введение интерферона (ИФН) существенно улучшает результаты лечения, повышая частоту полной стойкой ремиссии и уменьшая число рецидивов. Повышение курсовой дозы ИФН не за счет увеличения разовой, а путем ежедневного введения стандартной максимально приближает действие разрешенных у детей препаратов ИФН короткого действия к эффекту пегилированных форм без увеличения частоты и выраженности побочных реакций. Режим ежедневного введения стандартных доз ИФН (3 млн МЕ) в течение первых 6 мес лечения может быть рекомендован как оптимальный в противовирусной терапии детей с ХГС.

Ключевые слова: дети, хронический гепатит С, интерферон

Interferon administration schedules as an efficiency factor for antiviral therapy of chronic hepatitis C in children

A.R.Reyzis

Central Research Institute of Epidemiology, Federal Inspection Service for Protection of Consumer Rights, Moscow

The article deals with the impact of various schedules of administration of short-term interferons in chronic hepatitis C (CHC) in children. An open prospective randomized clinical trial involving 144 children demonstrated that daily administration of interferon (IFN) considerably improved the results of treatment, increasing the rate of complete stable remission and reducing the number of relapses. The increase of the course dose of IFN not at the expense of higher single doses but due to daily administration of standard doses maximally approximates the action of short-term IFN preparations approved for children to that of pegylated forms without enhancing the incidence and severity of side effects. The schedule of daily administration of standard IFN doses (3 mln units) for the first 6 months of treatment might be recommended as optimal in antiviral therapy of children with CHC.

Key words: children, chronic hepatitis C, interferon

Хронический гепатит С (ХГС) и его последствия имеют огромное медико-социальное значение и являются проблемой здравоохранения XXI века во всем мире. В этой ситуации необходимость своевременного противовирусного лечения всех его форм в репликативной фазе общепризнана, так же, как и максимальная эффективность пегилированных (пролонгированного действия) препаратов интерферона (ИФН) [1].

Однако пегилированные ИФН до настоящего времени не разрешены к применению у детей в возрасте до 18 лет, опубликованы лишь единичные пилотные их исследования [2, 3]. Официальные мультицентровые клинические испытания пегилированного ИФН- $\alpha 2$ (Пегасис, Hoffman-La Roche, Швейцария) подтверждают положительное его действие у пациентов в возрасте 2–8 лет, аналогичное таковому у

взрослых (42% полной стабильной ремиссии), однако пока они не вышли за пределы II фазы исследования [4].

Следовательно, необходимо искать подходы к максимально эффективному использованию стандартных препаратов ИФН короткого действия у этого контингента больных. Наша клиника активно занимается этой проблемой на протяжении последнего десятилетия [5–7].

Цель исследования – совершенствование режимов введения ИФН короткого действия детям, страдающим хроническим гепатитом С.

Работа проведена в виде открытого проспективного рандомизированного клинического исследования. Под наблюдением находилось 144 ребенка в возрасте от 4 до 17 лет, страдающих хроническим гепатитом С в репликативной фазе. Дети были рандомизированы в 4 группы в зависимости от схемы введения препаратов ИФН (Роферон А, Hoffman-La Roche, Швейцария):

1 группа – 23 ребенка, получавших стандартную терапию ИФН по 3 млн МЕ $\times$ 3 р. в нед – 12 мес;

2 группа – 73 пациента принимали ИФН по 3 млн МЕ ежедневно в течение 1–3 мес, затем – в стандартном режиме до 12 мес;

Для корреспонденции:

Рейзис Ара Романовна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник детского клинического отделения Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора

Адрес: 111123, Москва, Новогиреевская ул., 3а
Телефон: (095) 182-5351

Статья поступила 20.07.2005 г., принята к печати 21.11.2005 г



стандарт *иммунотерапии*

■ гепатита В и С

■ в онкологии

■ в гематологии



Roferon®-pen

ШПРИЦ-ТЮБИК

ШПРИЦ-РУЧКА

ИНТЕРФЕРОН-А

интерферон альфа-2а

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

Таблица. Сравнительная эффективность различных схем интерферонотерапии хронического гепатита С у детей (в %)

	Средний показатель по всем группам	1 группа 3 млн МЕ 3 р. в нед	2 группа 3 млн МЕ 1–3 мес еже-дневно	3 группа 3 млн МЕ 6 мес еже-дневно	4 группа 6 млн МЕ 3р. в нед	Достоверность различий
Полная стойкая ремиссия	47,9/69	30,4/7	49,3/36	62,9/17	42,8/9	$P_{1-2} = 0,05$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,05$ $P_{1-2} > 0,05$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,05$
Ранний рецидив	18,05/26	26,08/6	19,1/14	7,4/2	19,04/4	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,05$
Поздний рецидив	34,02/49	43,4/10	34,2/25	22,2/6	38,09/8	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{1-3} = 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$ $P_{3-4} > 0,05$

Примечание: числитель – %, знаменатель – абс. число.

3 группа – 27 детей получали ИФН по 3 млн МЕ ежедневно не менее 6 мес, затем в стандартной поддерживающей дозе до 12 мес;

4 группа – 21 пациент, принимавший ИФН по 6 млн МЕ × 3 р. в нед на протяжении 6–12 мес.

Наблюдение осуществлялось в соответствии с мировыми стандартами контроля эффективности и безопасности противовирусной терапии хронического гепатита С. Биохимические параметры (уровни билирубина, АСТ, общего белка и его фракций, сывороточного железа, щелочной фосфатазы и др.), а также уровень РНК вируса гепатита С (количественное определение, выражаемое в числе копий в мл сыворотки) определялись через 1, 3, 6, 9 и 12 мес от начала лечения, а по его окончании – 1 р. в мес. Общеклинический анализ крови – ежемесячно на протяжении всего периода лечения (при возникновении цитопении – по мере необходимости). Врачебные осмотры в те же сроки с фиксацией состояния пациента и побочных эффектов проводимого лечения.

Эффективность разных режимов применения ИФН, оцениваемая по частоте полной стойкой ремиссии (нормализация трансаминаз и снижение РНК ВГС до неопределяемого уровня, сохраняющиеся через 6–18 мес после окончания лечения) представлена в таблице. Как следует из таблицы, она была минимальной (30,4%) в группе детей, получавших

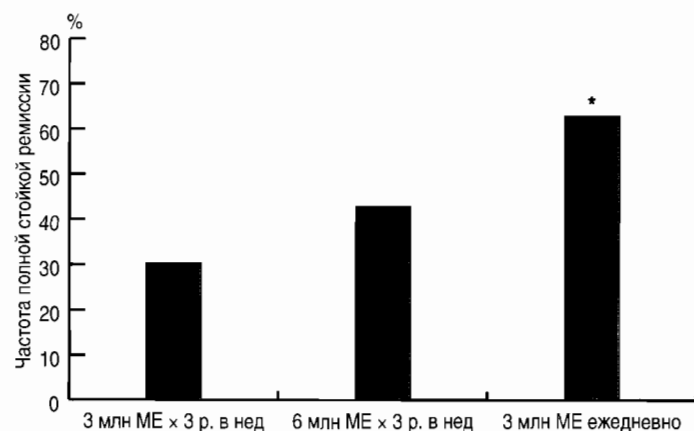


Рис. 1. Сравнительное влияние увеличения разовой дозы интерферона и частоты его введения на эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С у детей.

стандартную терапию и максимальной (62,9%) при ежедневном введении ИФН. При этом основное значение имело не столько увеличение суммарной дозы, сколько ее кратность, т.к. повышение разовой дозы ИФН до 6 млн МЕ при введении 3 р. в нед подобного результата не давало (42,8% и 62,9% соответственно), хотя суммарная курсовая доза препарата при обоих режимах была одинаковой (рис. 1).

Как показали наши исследования, эффективность ежедневного введения препаратов ИФН короткого действия сопоставима с таковой пегилированных препаратов: во II фазе клинических испытаний использование Пегасиса в дозе 104 мг/м² поверхности тела 1 раз в нед приводило к полной стойкой ремиссии у 42% детей [4].

Важно и то, что частота рецидивов хронического гепатита С при ежедневном введении ИФН существенно снижается (рис. 2). На диаграмме представлена частота ранних (возникающих во время лечения) и поздних (по его окончании) рецидивов у детей в зависимости от режима ИФН-терапии. Статистически достоверное уменьшение частоты как ранних, так и поздних рецидивов продемонстрировано в группе детей, которым ИФН вводился ежедневно, по сравнению не только с пациентами, получавшими его 3 раза в нед, но и со средним показателем.

Специального обсуждения заслуживает тема нежелательных побочных реакций при терапии ИФН, особенно актуальная в педиатрии. В связи с увеличением курсовой дозы вводимого ИФН при ежедневном введении можно было ожидать учащения побочных явлений. Однако проведенное исследование показало, что если общекурсовая доза увеличивается не за счет удвоения разовой дозы ИФН до 6 млн МЕ, а путем ежедневного введения стандартной дозы 3 млн МЕ, то частота и выраженность основных побочных реакций не увеличивается (рис. 3). Так, похудание, психоневрологические реакции и лейкопения регистрировались при ежедневном введении ИФН с той же частотой, что и в группе стандартного лечения.

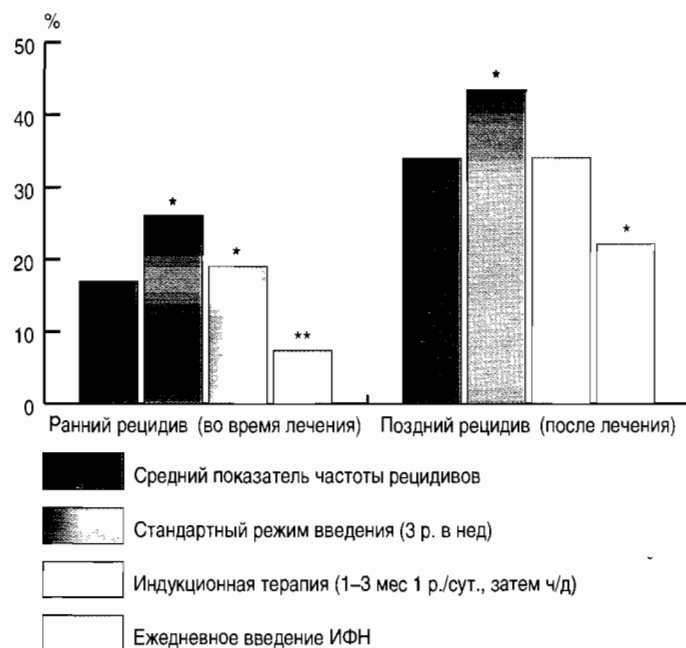


Рис. 2. Частота рецидивов при различных режимах введения интерферона у детей с хроническим гепатитом С.

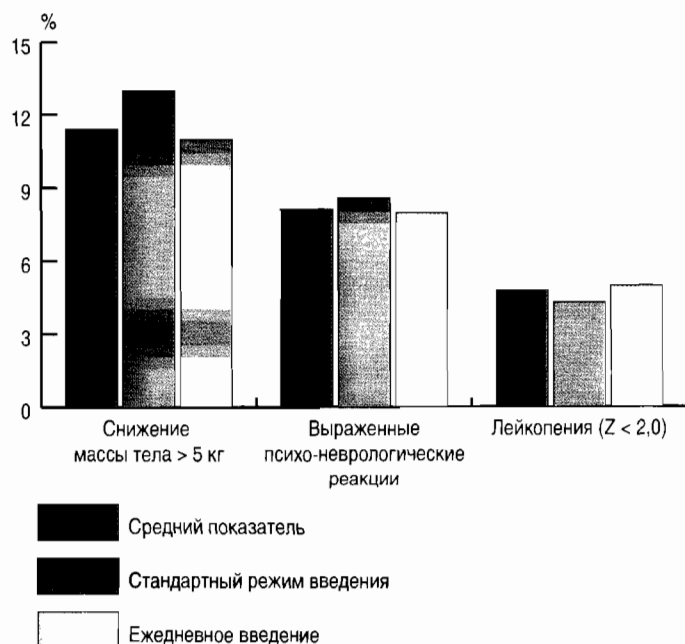


Рис. 3. Побочные эффекты различных режимов терапии интерфероном, потребовавшие ее коррекции, при хроническом гепатите С у детей.

Оказалось также, что продолжительность начального гриппоподобного синдрома даже существенно снижалась при ежедневном введении (3,4 по сравнению с 9,5 при среднем показателе 6,4 дня). Известно, что перерыв в ИФН-терапии, с чем бы ни был связан, всегда ведет к возобновлению гриппоподобной реакции (в частности, подъема температуры тела). Возможно, что ежедневное введение ИФН способствует более быстрому прохождению периода адаптации организма к введению чужеродного белка.

Таким образом, режим ежедневного введения ИФН короткого действия существенно улучшает результаты лечения хронического гепатита С у детей, повышая частоту полной стойкой ремиссии и уменьшая число рецидивов. Повышение курсовой дозы ИФН не за счет увеличения разовой дозы, а путем ежедневного введения максимально приближает результативность разрешенных у детей препаратов ИФН короткого действия к эффекту пегилированных форм, не увеличивая частоту и выраженность побочных явлений. Режим ежедневного введения стандартных доз ИФН (3 млн МЕ) в течение первых 6 мес лечения может быть рекомендован как оптимальный в противовирусной терапии детей с хроническим гепатитом С.

Литература

1. National Institute of Health Consensus development conference statement: Management of hepatitis C: 2002. *Hepatology*, 2002; 36; 5(suppl. 1): 3–19.
2. Wirth S., Pieper-Boustani H., Lang T., et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2005.
3. Zhang H.F., Yang X.Y., Zhu S.S., et al. An open-label pilot study evaluating the efficacy and safety of peginterferon alfa-2a combined with chronic hepatitis C. 2005; 19 (2): 185–7.
4. Scwarzl K.B., Mohan P., Narkewicz M., Molleston Y.P., et al. ROC 3133 bjj.051503 (final) 18–20 May DDW, 2003, Orlando F.L.A. The Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Peginterferon Alfa-2a (40 KD) in Children with Chronic Hepatitis C.
5. Диагностика и лечение хронических вирусных гепатитов В, С и D у детей (пособие для врачей). М., 2003; 84.
6. Рейзис А.Р. Лечение хронических гепатитов А и С у детей – актуальная проблема педиатрии. *Доктор Ру*, 6, 2004; 2–5.
7. Рейзис А.Р. Лечение хронического гепатита С у детей и подростков интерфероном α -2a (Роферон А) *Вопросы современной педиатрии* 2004; 3 (прилож. 4): 66–9.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Низкий уровень HBe-антигена в сыворотке крови коррелирует с наличием двойной мутации ядерного промотора A1762T/G1764A и положительным ответом на терапию интерфероном у пациентов с хроническим гепатитом В

Целью исследования, проведенного итальянскими учеными, было изучение корреляции между уровнем HBe-антигена в сыворотке крови, наличием мутации ядерного промотора (ЯП), вирусемией и ответом на терапию интерфероном у пациентов с хроническим гепатитом В. Четырнадцать пациентов с наличием HBe-антигена получали интерферон альфа-2a. Разведенные образцы сыворотки от пациентов, ответивших на терапию интерфероном, были исследованы на наличие HBe антигена в разведениях 1 : 40, 1 : 160 и 1 : 640 в следующие временные периоды: T0 (до лечения интерфероном), T1 (при максимальных значениях АЛТ, предшествующих HBe сероконверсии), T2 (при нормализации АЛТ) и T3 (в конце лечения). Образцы от пациентов, не ответивших на лечение, были исследованы аналогичным образом в периоды T0 и T3. Исследование ЯП и преядерных областей было проведено в той же последовательности и в те же периоды, что и HBe-антигена. Шесть из 14 (43%) пациентов ответили на лечение интерфероном, и уровень HBe-антигена был ниже, чем у не ответивших на лечение в T0 ($p = 0,003$). У 5 из 6 (83%) пациентов, ответивших на лечение, и ни у одного из не ответивших на лечение, соответственно, имелась и не имелась мутация ядерного промотора A1762T/G1764A (0/8, $< 0,003$). В T0 HBe-антиген был отрицателен в разведении 1 : 640 у 5 из 6 пациентов, ответивших на лечение. Уровень ДНК вируса гепатита В у этих пациентов был также ниже, чем у пациентов, не ответивших на лечение ($p = 0,003$). Во время лечения интерфероном уровень HBe-антигена снизился и вирусная ДНК не определялась у пациентов, ответивших на лечение в период T1. Низкий уровень HBe-антигена и ДНК вируса гепатита В в сыворотке крови коррелирует с наличием мутации ЯП и ответом на лечение интерфероном и могут рассматриваться как прогностические маркеры ответа на терапию интерфероном.

Источник: A.Marrone, R.Zampino, G.Luongo, et al. *Intervirology* 2003; 46(4):222-6.