



ГБОУ ВПО
«Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова»
МЗ и СР РФ

Современная терапия гепатита С у детей

Д.м.н., проф. Т.В. ЧЕРЕДНИЧЕНКО

Вирус гепатита С обладает высоким хронизирующим потенциалом: вероятность перехода острой формы заболевания в хроническую достигает 50–80%. Для лечения хронического гепатита С (ХГС), а также для предотвращения хронизации острого гепатита С показана терапия интерфероном-альфа (ИФН-альфа). Основываясь на данных международных и российских клинических исследований, автор показал, что в педиатрической практике наиболее целесообразно применение человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2 в виде ректальных суппозиториев (препарат Виферон®).

Вирус гепатита С относят к семейству флавивирусов (*Flaviviridae*); в качестве генома он содержит специфическую рибонуклеиновую кислоту (РНК) и является представителем рода *Hepacivirus* [1]. С момента открытия в 1989 г. вируса гепатита С (ВГС) [2] к настоящему времени фундаментальные знания о механизмах распространения заболевания и патологических процессах, индуцируемых данным возбудителем, значительно обогатились. Источником инфекции является человек, больной острым или хроническим гепатитом С, или так называемый носитель

ВГС. Механизм передачи ВГС исключительно парентеральный. Главными путями передачи ВГС считаются: гемотрансфузионный, через внутривенное употребление лекарственных и психотропных препаратов и при различных медицинских и оперативных вмешательствах. Среди «искусственных» путей передачи ВГС в настоящее время немалая роль принадлежит модным манипуляциям – татуировкам, пирсингу, акупунктуре; при этом наибольшему риску заражения ВГС подвергаются лица детского и юношеского возраста. При заражении человека вирусом гепатита С может возникнуть

острый гепатит С (ОГС), хронический гепатит С (ХГС), а также сформироваться так называемое носительство ВГС. Многочисленные эпидемиологические исследования показали широкую распространенность ВГС-инфекции во всем мире. Кроме того, отмечается неравномерность распространения вируса гепатита С: есть регионы как с низкой ее встречаемостью, не превышающей 0,5% (страны Скандинавии, Дания, Канада, Австралия), так и с высокой, более 1% (Восточная Европа, Югославия, Япония, Африка). Промежуточное положение занимают Великобритания, Франция, Германия, США.

В странах СНГ наблюдаются резкие колебания частоты выявления антител к вирусу гепатита С (анти-ВГС): в Душанбе – 50%, в Кишиневе – 5,1%, в Москве и Санкт-Петербурге – 1,2% [3].

Согласно данным (достаточно ограниченным) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), хроническую ВГС-инфекцию имеют 200 млн человек [4].

Во всем мире, в том числе в Российской Федерации, борьба с ВГС-инфекцией относится к числу наиболее актуальных задач здра-



Таблица 1. Основные препараты интерферона-альфа

Препарат	Технология получения	Фирма-производитель
Реаферон	Рекомбинантный ИФН-альфа-2b	НПО «Вектор», Россия
Виферон	Рекомбинантный ИФН-альфа-2b с мембраностабилизирующими и антиоксидантными добавками	ООО «Ферон», Россия
Инрек	Рекомбинантный ИФН-альфа-2b	CIGB, Куба
Реальдирон	Рекомбинантный ИФН-альфа-2b	Teva, Израиль
Интрон А	Рекомбинантный ИФН-альфа-2b	Schering-Plough, США
Роферон А	Рекомбинантный ИФН-альфа-2b	Hoffmann-La Roche, Швейцария
Бетаферон	Рекомбинантный ИФН-альфа-2b	Boehringer Ingelheim, Австрия
ЧЛИ	Натуральный ИФН-альфа из культуры лейкоцитов человека	НПФ «Интеркор», Россия
Эгиферон	Натуральный ИФН-альфа из нормальных лейкоцитов крови человека	EGIS, Венгрия
Альфаферон	Натуральный ИФН-альфа из нормальных лейкоцитов крови человека	Alfa Wassermann, Италия

воохранения. В течение последних 10 лет в РФ происходит снижение заболеваемости ОГС: в 2000 г. таковая составила 20,73 случая на 100 тыс. населения, а в 2010 г. – 2,13 случая. Среди детского населения заболеваемость ОГС в 2000 г. равнялась 2,75 случая на 100 тыс. детей, а в 2010 г. – 0,58 случая. Вместе с тем отмечается, что чаще всего гепатит С у взрослых и детей представлен хроническими формами [5].

По данным эпидемиологических исследований, в РФ живут не менее 2 млн человек с ХГС, которые образуют большую и устойчивую когорту потенциальных источников ВГС-инфекции [6].

Ежегодно в РФ регистрируются новые случаи ХГС. Так, в 2010 г. выявлено 57 035 новых больных с ХГС, из них 740 детей (2,8 случая на 100 тыс. детской популяции, что почти в 5 раз больше, чем число заболевших ОГС). Среди детей отмечен высокий уровень так называемого носительства ВГС. Так, в 2007 г. среди детей в возрасте до 14 лет было зарегистрировано 5855 случаев носительства ВГС, их них 4702 – у детей первого года жизни, что составило 80,3%. Рост выявления носительства ВГС у детей продолжается [7].

Тревожным является факт нарастающей активности перинатального инфицирования вирусом гепатита С. По данным С.В. Семиной [8], передача ВГС регистрировалась у 5,7% новорожденных от матерей с ВГС-инфекцией. В других исследованиях [9, 10] показано, что заражение младенцев ВГС в родах от матерей с ВГС-инфекцией происходит в 3,5–5% случаев, частота перинатальной передачи ВГС возрастает до 13% при наличии в крови у матери РНК ВГС; сопутствующая гепатиту С ВИЧ-инфекция повышает риск передачи ВГС до 18%. Примерно о таком же диапазоне частоты перинатального инфицирования ВГС новорожденных детей сообщают зарубежные авторы [11, 12].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) острый гепатит С имеет код В17.1. Это заболевание характеризуется преимущественно безжелтушными формами; типичные (легкие и среднетяжелые) формы составляют 30–40%; тяжелые формы наблюдаются очень редко, а злокачественный вариант ОГС представлен единичными случаями. Таким образом, для ОГС не характерно тяжелое течение заболева-

ния. Однако ВГС обладает высоким хронизирующим потенциалом: остро начавшийся гепатит С в 50–80% случаев переходит в хроническую форму [13–16].

При благополучном исходе остро начавшегося гепатита С РНК ВГС перестает обнаруживаться в сыворотке крови на 3–4-й неделе болезни, что совпадает с тенденцией к нормализации уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаргатаминотрансферазы (АСТ). Хронизация же гепатита С характеризуется продолжающейся репликацией возбудителя и выявлением в крови РНК ВГС на фоне сохраняющейся повышенной активности трансаминаз на

Большинство клиницистов полагают, что при остром гепатите С, особенно при малосимптомных (безжелтушных) формах заболевания, следует проводить лечение интерфероном-альфа (ИФН-альфа) на 3–4-м месяце от начала заболевания.

инфекции



2–3-м месяце от начала заболевания. В связи с этим большинство клиницистов полагают, что при остром гепатите С, особенно при малосимптомных (безжелтушных) формах заболевания, следует проводить лечение интерфероном-альфа (ИФН-альфа) на 3–4-м месяце от начала заболевания [4, 5, 17]. В течение многих лет для лечения больных с острым и хроническим гепатитом С применяется рекомбинантный ИФН-альфа (табл. 1). У детей наиболее целесообразно применять человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2 (препарат Виферон®) в виде ректальных суппозиторий, как щадящую форму ИФН-альфа, разрешенную для использования в детском возрасте начиная с периода новорожденности, в отличие от парентеральных форм ИФН-альфа, которые разрешены к применению с подросткового возраста. В настоящее время при ОГС у взрослых и детей принята монотерапия ИФН-альфа. Опубликованы данные, убедительно свидетельствующие в пользу интерферонотерапии у пациентов с ОГС. Так, согласно объединенным данным 17 исследований эффективности ИФН-альфа при ОГС, у 62% больных, получавших ИФН-альфа, была достигнута элиминация возбудителя, в то время как спонтанная эрадикация ВГС у больных без лечения была зарегистрирована всего в 12% случаев [4]. По данным метаанализа, проведенного Т. Rougnard и соавт. [17], частота устойчивого вирусологического ответа (УВО), то есть исчезновения из крови РНК ВГС у пациентов с ОГС, получивших терапию ИФН-альфа, составила 32%, а частота спонтанного (без лечения) разрешения ВГС-инфекции равнялась лишь 4%. Оптимальной продолжительностью курса интерферонотерапии при ОГС считается 3–6 месяцев, при этом частота устойчивой элиминации ВГС достигает 83–100% [18, 19]. У детей с ОГС целесообразна такая же суточная дозировка ИФН-альфа, как и при ХГС, то есть из

расчета 3 млн МЕ/м² площади поверхности тела ребенка; продолжительность курса лечения – 3–6 месяцев [16].

Хронический гепатит С, как уже указывалось выше, может быть исходом остро начавшегося гепатита С, но в клинической практике в подавляющем большинстве случаев наблюдаются первично хронические варианты ХГС, то есть с неизвестным неманифестным началом заболевания. При этом тщательный эпиданамнез позволяет лишь ориентировочно предполагать срок инфицирова-

ные консенсусы и протоколы по лечению больных ХГС. За рубежом, ввиду большой значимости данного заболевания для здравоохранения, патронаж проблемы осуществляют: в Европе – Европейская ассоциация по изучению печени (European association for the study of the liver, EASL), в США – Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (American association for the study of the liver diseases, AASLD). Регулярно проводятся международные конференции, симпозиумы и конгрессы по проблеме

Для лечения детей с хроническим гепатитом С в Российской Федерации разрешены препарат Виферон® (суппозитории ректальные – начиная с периода новорожденности) и стандартный (инъекционный) интерферон-альфа. Благодаря препарату Виферон® педиатры имеют возможность начинать лечение детей с ХГС с первого года жизни, тогда как за рубежом дети раннего возраста с ХГС не получают противовирусной терапии.

ния вирусом гепатита С. Исключение составляют дети первого года жизни, у которых заражение вирусом гепатита С может быть перинатальным от матери с ВГС-инфекцией или в результате парентеральных вмешательств.

В МКБ-10 хронический гепатит С имеет код V18.2. Это заболевание определяется как инфекционный процесс, обусловленный вирусом гепатита С, длительностью более 6 месяцев и характеризующийся некротовоспалительными фибротическими изменениями печеночной паренхимы различной степени тяжести.

Педиатрам часто приходится иметь дело с детьми, у которых обнаруживается ХГС. Для оценки тяжести процесса и выработки тактики ведения и лечения эти больные направляются в специализированные стационары, в том числе и инфекционные. В нашей стране создаются отечествен-

хронических вирусных гепатитов. На сегодняшний день у исследователей различных стран, включая Российскую Федерацию, сформировалось единое мнение по многим позициям (эпидемиология, патогенез, терапия), касающимся ХГС и подходов к ведению и лечению пациентов с ХГС.

Задачи терапии при ХГС включают:

- ингибирование репликации вируса гепатита С;
- подавление активности патологического процесса в печени;
- торможение интенсивности фиброгенеза.

Принято считать, что каждый больной с ХГС- и ВГС-виремией является потенциальным кандидатом для получения противовирусной терапии. Основными показаниями к назначению специфической противовирусной терапии при ХГС являются:

- выявление в сыворотке крови РНК ВГС;



Таблица 2. Суточные дозы препарата Виферон®, суппозитории ректальные у детей при лечении вирусных гепатитов В и С

Возраст	Доза препарата Виферон®
Новорожденные – 6 мес.	300 тыс. – 500 тыс. МЕ
6–12 мес.	500 тыс. МЕ
1–3 года	2 млн МЕ на 1 м ² площади поверхности тела ребенка
4–7 лет	3 млн МЕ на 1 м ² площади поверхности тела ребенка
Старше 7 лет	5 млн МЕ на 1 м ² площади поверхности тела ребенка

- наличие повышенной активности АЛТ и АСТ;
- идентификация фиброза печени по системе METAVIR, равно-го F2–F4.

Для лечения детей с ХГС в Российской Федерации разрешены препарат Виферон® (суппозитории ректальные) и стандартный (инъекционный) интерферон-альфа. Протокола с применением пегилированных форм ИФН-альфа для лечения детей в России не имеется. Рибавирин, широко применяемый в практике лечения взрослых пациентов с ХГС, у детей, ввиду серьезных побочных явлений, до 18 лет не разрешен.

Благодаря препарату Виферон® педиатры имеют возможность начинать лечение детей с ХГС с первого года жизни, тогда как за рубежом дети раннего возраста с ХГС не получают противовирусной терапии. Суточная дозировка препарата Виферон® при вирусных гепатитах В и С с учетом возраста представлена в таблице 2.

В публикациях, посвященных ХГС у детей, отмечается УВО у детей раннего возраста с ХГС после 6-месячного курса лечения препаратом Виферон® с частотой до 60% [20].

В контролируемых исследованиях [21] было показано, что применение препарата Виферон® в качестве монотерапии у детей с ХГС в суточной дозе, равной 3 млн МЕ на 1 м² площади поверхности тела ребенка, в течение 6–9 месяцев (пролечены 70 больных) способствовало наступлению полной стабильной ремиссии по окончании терапии в 21% случаев, не-

полной (биохимической) – в 50%; а длительная полная ремиссия устанавливалась в 25% случаев. При этом в контрольной группе (пациенты не получали никаких противовирусных препаратов) за этот же период у больных с ХГС полной спонтанной ремиссии не отмечалось; биохимическая ремиссия была констатирована в 32% случаев.

Установлено, что положительный клинический эффект от терапии Вифероном у детей с ХГС обусловлен улучшением функционального состояния мононуклеарных фагоцитов и усилением собственного интерфероногенеза под влиянием препарата [22].

В других публикациях отечественных педиатров [23, 24] сообщается о применении у детей с ХГС монотерапии парентеральными формами ИФН-альфа курсами до 12 месяцев, при этом наступление УВО констатировано с частотой 17,4% и 31,6% соответственно.

В зарубежной литературе опубликованы результаты исследований эффективности парентеральных форм ИФН-альфа в качестве монотерапии у детей с ХГС. Сообщается о большой вариабельности частоты УВО – от 17 до 56% при лечении в суточных дозах от 3 ЕД до 10 млн МЕ в течение 12 месяцев [25, 26].

Имеются единичные публикации результатов применения у детей при ХГС пегилированного ИФН-альфа. Авторы показали, что эффективность лечения этой формой интерферона (достижение УВО) после 12-месячного курса составила 43%, однако почти у по-

ловины больных в процессе лечения возникали побочные явления (нейтро-/тромбоцитопения и др.), потребовавшие коррекции дозировки или отмены препарата [27]. Чрезвычайно важным является вопрос о длительности сохранения достигнутой полной ремиссии (УВО) после интерферонотерапии при ХГС.

V.S. Veldt и соавт. [28] сообщили, что лишь у 4% пациентов с ХГС через 5 лет после проведенной терапии препаратом ИФН-альфа прервалась ремиссия и в сыворотке крови вновь стала обнаруживаться РНК ВГС. По данным отечественных педиатров [29], в контролируемом исследовании после проведенного курса терапии препаратом Виферон® (суппозитории ректальные) у детей с ХГС достигнутая полная ремиссия (УВО) сохранялась в течение 6 лет (срок наблюдения) в 42,8% случаев. В те же сроки у детей с ХГС, не получавших никаких противовирусных и иммуномодулирующих препаратов, сохранялась активность процесса и продолжалась репликация вируса гепатита С.

Таким образом, интерферонотерапия у детей с ХГС демонстрирует обнадеживающие результаты, что выражается прежде всего в показателях частоты достижения УВО и длительности его сохранения после лечения. Для повышения частоты достижения УВО при ХГС представляется целесообразным выработать индивидуализированный подход к лечению каждого конкретного пациента с гепатитом С. ☺