

Сучасні підходи до лікування хронічного вірусного гепатиту С у дітей

В.С. Березенко, д.мед.н., керівник наукової групи дослідження фіброгенезу печінки та методу його корекції,
М.Б. Діба, відділення хвороб печінки та органів травлення, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Проблема інфекції вірусом гепатиту С (НСV), яка в 70-80% випадків призводить до формування хронічного гепатиту С (ХГС), залишається надзвичайно актуальною в усьому світі. Поширеність цієї інфекції серед дітей у розвинених країнах становить близько 0,1%, при цьому з віком частота інфікування зростає, і у дітей 12-18 років є вдвічі вищою, ніж у 6-11-річних. В країнах з низьким соціально-економічним рівнем частота інфікування дітей є значно вищою і може досягати більше 5% [1, 2]. В Україні реально оцінити поширеність цієї інфекції серед дитячої популяції сьогодні практично неможливо, оскільки клінічно виражені форми гострого гепатиту С реєструються з 2003 року, а ХГС – лише з 2009 року.

Основним шляхом інфікування дітей у високо-розвинених країнах є перинатальний. Показник зараження дітей від інфікованих матерів становить 2-5%, ризик інфікування залежить від ступеня вірусемії у матері (підвищується при вірусному навантаженні $> 2 \times 10^5$ МО/мл), а також зростає до 20% при наявності у матері коінфекції НІV [3-4]. В окремих публікаціях з'явилася інформація про те, що жіноча стать плоду асоціюється з більш високим ризиком інфікування від матері [5].

З часу впровадження в розвинених країнах світу тестування донорської крові за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на маркери НCV випадки посттрансфузійного гепатиту у цих країнах є майже казуїстичними. У той час як, за нашими даними, у 23,7% дітей із ХГС, які перебувають на лікуванні в клініці дитячої гастроентерології ДУ «ПАГ НАМН України», причиною інфікування було внутрішньовенне введення препаратів крові.

Особливості перебігу НCV-інфекції в дитячому віці переважно визначаються шляхом інфікування. Так, у інфікованих перинатально ризик хронізації є надзвичайно високим, а спонтанний кліренс становить лише 2,4-15,0%. Варто зазначити, що спонтанний кліренс у таких дітей можливий протягом перших трьох років життя, тоді як після досягнення чотирирічного віку це практично неможливо. Є окремі дані про те, що спонтанний кліренс у інфікованих перинатально значно

частіше спостерігається при інфікуванні НCV з генотипом 3, ніж з генотипом 1 [6]. У дітей з гострим посттрансфузійним гепатитом С можливість спонтанного кліренсу вірусу є високою і становить 35-45%, що диктує необхідність тривалого спостереження за цим контингентом хворих, особливо при вирішенні питання про призначення протівірусної терапії (ПВТ) [7].

Дані літератури [8] і наші власні багаторічні спостереження свідчать про *м'який, або безсимптомний, перебіг ХГС у дітей, який проявляється переважно:*

- астеновегетативним та диспептичним синдромом;
- нормальними розмірами печінки або незначною гепатомегалією;
- мінімально підвищеним (або в межах норми) рівнем сироваткових трансаміназ.

Тривалий час переважала точка зору, що ХГС у дітей не призводить до тяжких ускладнень, а здебільшого субклінічний перебіг ХГС у дитячому віці супроводжується низькими темпами фіброгенезу і в більшості випадків не потребує активної терапії. Морфологічні дослідження біоптатів печінки у дітей показали, що ХГС притаманна переважно низька гістологічна активність, але у більшості таких хворих є фібротичні зміни різного ступеня в печінці (частіше F1 за шкалою METAVIR) [9]. За нашими даними, які базуються на результатах гістологічного дослідження 30 біоптатів печінки дітей, хворих на ХГС, ця форма гепатиту, на відміну від хронічного гепатиту В (ХГВ), характеризується більш агресивним колагеноутворенням. Так у 40,0% таких хворих діагностовано стадію фіброзу F2-F3 за METAVIR та у 52,0% випадків в просторі Дісе виявлено «щільний» малорозчинний колаген I типу. Склеротичні зміни в центральній та портальній венах були виявлені лише у дітей із ХГС, у дітей із ХГВ таких фіброзних змін в печінці виявлено не було [10]. Така інтенсивність фіброгенезу вказує на те, що вже в молодому віці у цих хворих може сформуватися тяжкий наслідок хвороби – цироз печінки. Це диктує необхідність проведення своєчасного адекватного лікування.

Численні дослідження присвячені вивченню особливостей перебігу ХГС, цінності різноманітних методів діагностики, предикторів перебігу та ефективності терапії цього захворювання дали змогу сформулювати цілий ряд міжнародних рекомендацій, які базуються на принципах доказової медицини, щодо ведення дорослих пацієнтів та тактики противірусної терапії (ПВТ) [11, 12]. Справедливим буде зазначити, що проблема ХГС у дітей є не менш актуальною, і на сьогодні в світі накопичений достатній досвід щодо особливостей перебігу та ефективності лікування цього захворювання в дитячому віці, що дає можливість сформулювати відповідні рекомендації [13-15].

Особливу увагу варто звернути на той факт, що всі діти, хворі на ХГС, потребують обов'язкового щеплення проти вірусів гепатиту В та А, оскільки суперінфекція цими вірусами значно ускладнює перебіг та прогноз хвороби. Важливим є також доведення до відома хворого, його батьків та соціуму інформації про те, що діти, хворі на ХГС, не мають жодних медичних, епідеміологічних та соціальних підстав для заборони на відвідання дошкільних, шкільних навчальних закладів та будь-яких масових заходів [1].

Лікування дітей із ХГС є етіотропним і повинно проводитися у спеціалізованих медичних закладах досвідченим медичним персоналом. *Метою лікування є досягнення елімінації HCV із крові пацієнта, результатом чого є припинення прогресування хронічного гепатиту та регрес ураження печінки.*

Як і у дорослих, *основним методом лікування ХГС у дітей є противірусна терапія.* Питання про проведення ПВТ повинно вирішуватися індивідуально в кожному конкретному випадку з урахуванням ризику прогресування ХГС у цироз печінки не лише в дитячому, а й в молодому віці [16]. Варто зазначити, що ефективність ПВТ ХГС у дітей є вищою, ніж у дорослих. Це зумовлено нижчим вірусним навантаженням, меншою стадією фіброзу та тривалістю інфікування в дитячому віці. Окрім того, у дітей практично немає супутньої патології, яка може значно ускладнити проведення лікування. Позитивним є той факт, що ПВТ у дитячому віці проводиться під контролем батьків, а це дає змогу забезпечити стовідсоткове виконання рекомендацій лікаря та своєчасно розпізнати побічні ефекти лікування [17].

Сьогодні серед дитячих гепатологів домінує точка зору, що ПВТ необхідно проводити всім дітям із ХГС, які не мають протипоказань для призначення противірусних препаратів [16]. Аргументовано виглядає точка зору про найбільшу доцільність лікування дітей в дошкільний період (3-6 років), оскільки у школярів нашаровується підвищене інтелектуальне навантаження, а в підлітковому віці ще й гормональна перебудова, що може призводити до погіршення здатності переносити лікування та до більшої кількості побічних ефектів [18].

Показаннями для проведення ПВТ ХГС у дітей є:

- вік ≥ 3 роки;
- наявність маркерів реплікації вірусу (РНК HCV);
- виражений фіброз ($\geq F2$ за METAVIR) та наявність некрозапальних змін у тканині печінки незалежно від рівня трансаміназ;
- відсутність автоімунних, неврологічних, психічних захворювань та декомпенсованих хвороб внутрішніх органів, трансплантації органів (окрім печінки).

Досягнення **стійкої вірусологічної відповіді (СВВ)** – відсутності РНК HCV у сироватці крові через 24 тижні після закінчення лікування – основний критерій ефективності ПВТ.

Противірусна терапія ХГС у дітей до початку 2000 року проводилася лише короткоживучими інтерферонами (ІФН) α в стандартній дозі 3 млн МО/м² тричі на тиждень підшкірно протягом 6-12 міс. Таке лікування дало змогу досягти стійкої вірусологічної відповіді у значно більшій частці дітей (40%), ніж дорослих (18%), і частота рецидивів після закінчення лікування у дітей була вдвічі нижчою [19]. У дітей, як і у дорослих, ефективність ПВТ визначається генотипом вірусу – серед хворих із генотипом 1 СВВ досягалась у 26% випадків, а з генотипами HCV 2 та 3 – у 70% випадків [20].

Тривалий час стандартом ПВТ у дітей було застосування комбінації короткоживучих ІФН- α по 3 млн МО/м² тричі на тиждень підшкірно та рибавіріну в дозі 15 мг/кг двічі на день. Ефективність такої терапії у дітей була вищою порівняно з монотерапією ІФН – загальний показник СВВ становив 49%, а у дітей, які проходили мінімум 80% курсу протягом 38 тижнів, цей показник дорівнював 67% [21].

З 2008 року в США, з 2009 року в країнах Європи, а з 2011 року і в Україні рекомендованою терапією ХГС у дітей є комбінація пегільованого інтерферону (пегІФН) α -2b і рибавіріну. ПегІФН α -2b (ПегІнтрон) призначається в дозі 60 мкг/м² підшкірно 1 раз на тиждень, рибавірін – у дозі 15 мг/кг/добу всередину, добова доза поділяється на два прийоми. Підґрунтям для зазначених рекомендацій стало глобальне багаточентрове відкрите дослідження, в якому оцінено ефективність, безпечність, переносимість та фармакокінетику ПегІФН α -2b з рибавірином у 107 дітей та підлітків [14]. Лікування проводилося протягом 48 тижнів для хворих з 1, 3 та 4-м генотипом вірусу й високим вірусним навантаженням ($> 600\,000$ МО/мл) та протягом 24 тижнів для хворих із 2 та 3-м генотипами ХГС та низьким вірусним навантаженням ($< 600\,000$ МО/мл). Терапію припиняли, якщо рівень РНК HCV знижувався менше ніж на 2 log₁₀ на 12-му тижні, або якщо вірус визначався на 24-му тижні лікування. Комбінація ПегІнтрону з рибавірином дала змогу досягти СВВ у 65% пролікованих, з них у 53% з 1-м генотипом та у 93% з 2 та 3-м генотипом.

Результати дослідження засвідчили, що генотип вірусу – головний предиктор відповіді на ПВТ, а базове вірусне навантаження – головний предиктор відповіді у хворих з 1 генотипом. Висока частота СВВ у дітей з 1-м генотипом порівняно з дорослими, на думку дослідників, пов'язана з тим, що у дітей наявне переважно низьке вірусне навантаження.

Комбінована терапія ПегІнтроном та рибавірином у дитячому віці характеризується високим профілем безпеки – у жодного хворого не відзначено серйозних небажаних проявів і лише у 1% дітей лікування було відмінено. Через виникнення побічних ефектів корекцію дозового режиму було проведено у 25% хворих. Під час ПВТ спостерігалася затримка росту та маси тіла, але ці показники компенсаторно зросли після закінчення лікування. Таким чином, проведене багаточентрове дослідження показало, що лікування ПегІФН α -2b (ПегІнtron) та рибавірином у дітей та підлітків з ХГС незалежно від віку має доведену ефективність, прийнятний профіль безпеки та дає можливість знизити частоту ін'єкцій. Висока частота низького вірусного навантаження у дітей з 1-м генотипом зумовлює кращі результати лікування при його ранньому початку, а побічні ефекти не відрізняються від таких при комбінованій терапії короткоживучими ІФН та рибавірином.

Отже, рекомендованою ПВТ ХГС у дітей на сьогодні є комбінація ПегІФН α -2b та рибавірину протягом 48 тижнів для хворих із 1 і 4-м генотипами та 24 тижнів – для хворих із 2 та 3-м генотипами. Альтернативним лікуванням ХГС у дітей може бути застосування препаратів стандартних (лінійних) ІФН α -2a або 2b в дозі 3 млн МО/м² 3 рази на тиждень упродовж 24 тижнів (2 і 3-й генотипи) та 48 тижнів (1 і 4-й генотипи) в комбінації з рибавірином у дозі 15 мг/кг.

При виборі схеми терапії варто пам'ятати, що лікування ХГС стандартними ІФН- α поступається за ефективністю лікуванню препаратами пегІФН (СВВ при такому варіанті лікування спостерігалася у 36% пролікованих з 1-м генотипом та у 84% із 2 та 3-м генотипами) та характеризується незручним режимом застосування [23].

Предикторами ефективності ПВТ ХГС у дітей є:

- генотип вірусу (не 1, 4-й);
- тривалість інфекції (до 3 років);
- підвищена активність аланінамінотрансферази перед початком лікування (перевищення норми у 1,5-2 рази, але не більше ніж у 3);
- низьке вірусне навантаження (< 600 000 МО/мл);
- відсутність імуносупресії;
- низький рівень заліза в тканині печінки (до 650 мкг/г);
- нормальний рівень заліза та феритину в сироватці крові.

Як і у дорослих, важливими прогностичними факторами досягнення СВВ у дітей є формування швидкої вірусологічної відповіді (ШВВ) – відсутність РНК HCV у сироватці крові при кількісному

дослідженні чутливою тест-системою ПЛР на 4-му тижні терапії (частота СВВ 100%) та **ранньої вірусологічної відповіді (РВВ)** – відсутність РНК ВГС або зниження її рівня на 2 log₁₀ (у 100 разів і більше) через 12 тижнів лікування (частота СВВ – 94%). Оцінка ранньої вірусологічної відповіді є визначальною для прийняття рішення про подальше проведення ПВТ. Хворим, у яких відсутня рання вірусологічна відповідь на противірусну терапію, лікування необхідно припинити у зв'язку з мінімальною ймовірністю досягнення СВВ після його закінчення [22]. У разі зниження вірусного навантаження на 12-му тижні лікування більше ніж на 2 log₁₀ лікування варто продовжити до 24-го тижня та повторно провести ПЛР-діагностику. За відсутності РНК HCV терапію продовжують до 48-го тижня (при 1-му генотипі вірусу). При збереженні РНК HCV у сироватці крові на 24-му тижні ПВТ доцільно припинити.

Моніторинг ПВТ у дітей проводиться за такою самою схемою, як і у дорослих. Його проведення дає змогу своєчасно виявити побічні реакції та ускладнення ПВТ, оцінити предиктори ефективності лікування та, за потреби, забезпечити модифікацію схеми лікування.

Лабораторні тести, за результатами яких необхідно стежити на фоні ПВТ:

- загальний аналіз крові з визначенням рівня тромбоцитів (проводиться двічі на 1 міс. лікування, потім щомісячно до закінчення ПВТ);
- визначення гормонів щитовидної залози – вільні трийодтиронін, тироксин, тиреотропний гормон, антитіла до тироксинпероксидази та тиреоглобуліну (проводиться до лікування та шокквартиально на фоні ПВТ);
- якісне та кількісне визначення РНК HCV (проводиться на 4, 12, 24 та 48-му тижнях лікування);
- біохімічне дослідження крові (печінкові трансамінази, білірубін, γ -глутамілтранспептидаза, тригліцериди, сечовина, креатинін, глюкоза, альбумін, протромбіновий індекс) та визначення антинуклеарних антитіл проводяться на 4, 8, 12, 24, 36 та 48-му тижнях, за необхідності частіше;
- визначення сироваткового заліза та рівня феритину повинно проводитися до початку лікування;
- діти, які отримують ПВТ, повинні регулярно оглядатися окулістом та, за необхідності, дитячим психіатром.

Результати багатьох досліджень свідчать, що здатність переносити комбінації ПегІнтрому та рибавірину у дітей є значно кращою, ніж у дорослих, а висловлювані раніше побоювання щодо затримки фізичного та психічного розвитку дітей при застосуванні препаратів інтерферону не підтвердилися. Відміна ПВТ із застосуванням комбінації лінійних чи пегІФН з рибавірином приводила до відновлення показників росту та маси тіла у дітей [15, 23, 24].

Найбільш частими *небажаними явищами* на фоні ПВТ у дітей є грипоподібний та диспептичний синдроми, значно рідше трапляється дратівливість,

безсоння, тривога. Ці симптоми, як правило, не призводять до відміни ПВТ чи призначення антидепресантів. Рідко також трапляється алопеція та порушення функції щитовидної залози [25]. Значно рідше, ніж у дорослих, при застосуванні пегІФН- α у дітей спостерігається анемія, що, очевидно, пов'язано з толерантністю дітей 3-11 років до дії гематотоксичних препаратів [21].

Значною клінічною проблемою в дитячій гепатології, безумовно, є наявність групи дітей, які не відповідають на ПВТ, – це переважно хворі з 1-м генотипом вірусу. Рекомендацій щодо ведення таких хворих на сьогодні немає. Безумовно, враховуючи той факт, що ХГС у дітей характеризується прогресуванням фіброзу, ці діти потребуватимуть проведення повторної противірусної терапії. Обнадійливими в цьому плані є успішні результати лікування ХГС у дорослих із використанням *потрійної схеми* – пегІФН- α , рибавірин та інгібітори протеаз. Оскільки ефективність та безпечність *потрійної ПВТ* у дітей не вивчена, з нашої точки зору, доцільним є використання препаратів, що стримують фіброгенез. За результатами досліджень, проведених в ДУ «ІПАГ НАМН України», ми розробили та вивчили ефективність схеми з використання донатора оксиду азоту, урсодезоксихолевої кислоти та препаратів, що містять силімарин, протягом 3 місяців. Установлено, що таке лікування сприяє підвищенню функціональної активності системи L-аргінін–NO та призводить до гальмування колагеноутворення [26].

Таким чином, сучасна стратегія лікування ХГС у дітей за наявності показань для її проведення передбачає використання комбінації пегІФН- α та рибавірину (безальтернативно для хворих з 1-м генотипом HCV). Відстрочення лікування є недоцільним, оскільки призводить до зниження шансів на успіх терапії та погіршує прогноз. У більшості випадків ПВТ у дітей переноситься добре, а побічні ефекти не призводять до її відміни. При неефективності ПВТ доцільно призначати препарати, які мають антифібротичну дію.

Література

1. Hepatitis C virus infection. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Pediatrics 1998; 101: 481-485.
2. Jafri W., Jafri N., Yakoob J. et al. Hepatitis B and C prevalence and risk factors associated with seropositivity among children in Karachi, Pakistan. BMC Infect Dis. 2006; 6: 101-109.
3. Mast E.E., Hwang L.Y., Seto D.S., Nolte F.S., Nainan O.V., Wurtzel H. et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. J Infect Dis. 2005; 192: 1880-1889.
4. Manzini P., Saracco G., Cerchier A., Riva C., Musso A., Ricotti E. et al. Human immunodeficiency virus infection as risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission; persistence of anti-hepatitis C virus in children is associated with the mother's anti-hepatitis C virus immunoblotting pattern. Hepatology. 1995; 21: 328-332.

5. Mohan P., Gonzalez-Peralta R.P., Fujisava T. et al. Chronic hepatitis C virus infection in children. J Pediatr Gastroenterol. Nutr. 2010; 50: 123-131.
6. Bortolotti F., Verucchi G., Camma C. et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. Gastroenterology. 2008; 134: 1900-1907.
7. Postouwer D., Fisher K., van Erpecum K.J. et al. The natural history of childhood-acquired hepatitis C infection in patients with inherited bleeding disorders. Transfusion. 2006; 46: 1360-1366.
8. Mohan P., Colvin C., Glymph C., Chandra R.R., Kleiner D.E., Patel K.M. et al. Clinical spectrum and histopathologic features of chronic hepatitis C infection in children. J Pediatr. 2007; 150: 168-174.
9. Guido M., Ruggie M., Jara P. et al. Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum. Gastroenterology. 1998; 115: 1525-1529.
10. Березенко В.С., Задорожна Т.Д., Денисова М.Ф., Пасічник О.А. Морфологічна характеристика хронічних гепатитів у дітей // Вісник морфології. – 2002. – № 1. – С. 82-83.
11. Rosen H.R. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection. N Engl J Med. 2011; 364: 2429-2438.
12. Cowan M.I., Thomas H.C., Foster G.R. Therapy for chronic viral hepatitis: current indication, optimal therapies and delivery of care. Clin Med. 2011; 11: 184-189.
13. Regino P., Gonzalez-Peralta Treatment of chronic hepatitis C in children. Pediatr Transplantation. 2004; 8: 639-643. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2004.00250.
14. Wirth S., Ribes-Koninckx C., Calzado M., Bortolotti F., Zancan L. et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. J Hepatol. 2010; 52: 501-507.
15. Иванова В.В., Каганов Б.С. Хронические вирусные гепатиты в детском возрасте: критерии дифференциального диагноза и терапии // Пособие для врачей. – Москва, Династия. – 2007. – 31 с.
16. Yeung L.T., Roberts E.A. Current issues in the management of paediatrics viral hepatitis. Liver Int. 2010; 30: 5-18.
17. Hardikar W. Natural history and treatment of hepatitis C infection in children. J Gastroenterol Hepatol. 2004; 19: 379-381.
18. Palumbo E. Treatment for chronic hepatitis C in children: a review. Am J Ther. 2009; 16: 446-450.
19. Bortolotti F., Resti M., Verucchi G. HCV genotypes and pediatric HCV infection. J Hepatol. 2004; 40 (suppl 1): 137.
20. Jacobson K.R., Murray K., Zellos A., Schwarz K.B. An analysis of published trials of monotherapy in children with chronic hepatitis C. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002; 34: 52-58.
21. Bunn S., Kelly D., Murray K.F. et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of interferon-alfa-2b and ribavirin in children with chronic hepatitis C. Hepatology. 2000; 32: 350-353.
22. Schwarz K.B., Valsamakis F., Balistreri W. et al. Early changes in viral load predict sustained viral Peds-C trial. Hepatology. 2009; 50 (Suppl 4): 419 A.
23. Gonzalez-Peralta R.P., Kelly D.A., Haber B., Molleston J., Murray K.F., Jonas M.M. et al. Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety, and pharmacokinetics. Hepatology. 2005; 42: 1010-1018.
24. Jonas M.M. Children with hepatitis C. Hepatology. 2002; 36 (Suppl): 173-178.
25. Рейзис А.П. Сравнительная эффективность современной интерферонотерапии хронического гепатита С у детей и взрослых // Инфекционные болезни. – 2005. – т. 3. – С. 31-33.
26. Березенко В.С., Лук'янова О.М., Ципкун А.Г. Медикаментозна корекція склерогенезу як профілактика цирозу печінки у дітей з хронічними вірусними гепатитами // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 4. – С. 5-10.

