

*В. Ф. Учайкин¹, А. В. Смирнов¹, А. Л. Россина¹, Т. В. Чередниченко¹,
В. Г. Поляков², С. А. Маякова², Е. И. Моисеенко², И. Е. Гаврилова²,
И. Б. Брюсова³, Г. И. Волкова³, В. И. Ковалев³, А. Л. Валов³,
Е. А. Молчанова³, К. Абе⁴*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С УДЕТЕЙ С СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

¹ Кафедра детских инфекционных болезней с курсом вакцинофилактики ФУВ РГМУ;

² НИИДОГ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН;

³ Российская Детская клиническая больница МЗ РФ, Москва;

⁴ Отдел Патологии Национального Института Инфекционных Болезней, Токио, Япония

Под нашим наблюдением находятся 74 ребенка, получающих лечение препаратами рекомбинантного интерферона (ИФН) α по поводу хронической НС-вирусной инфекции, протекающей на фоне тяжелой соматической патологии. Среди них 41 ребенок с гепатитом С, протекающим в форме моноинфекции, и 33 — в форме микст-инфекции (С+В, С+Г, С+В+Д, С+В+ТТВ). Наиболее часто определяемым среди российских детей с хроническим гепатитом С, протекающим на фоне тяжелой соматической патологии, оказался генотип 1b, выявляемый более чем у 20% пациентов. Генотипы 5 и 6 не были выявлены ни у одного из детей. Генотип 1a был выявлен у 7 (9,5%), 1b — у 16 (21,6%), 2a — у 9 (12,2%), 2b — у 7 (9,5%), 3a — у 8 (10,8%), 3b — у 7 (9,5%), 4 — у 13 (17,6%) детей. Сыворотка крови некоторых больных оказалась положительной одновременно в отношении генотипов 1a и 4 в 3 (4,1%), 2a и 1b — в 1 (1,3%), 2a и 3a — в 1 (1,3%), 1b и 3a — в 1 (1,3%), 2a и 4 — в 1 (1,3%) случаев. Ни у одного из пациентов с хроническим гепатитом С, имевших генотип 1b, не отмечалось ремиссии. У большинства детей с тяжелой соматической патологией интерферонотерапия не приводила к значительному снижению концентрации РНК HCV, определяемой полуколичественным методом, за исключением детей с исходно низкими титрами РНК.

Authors observed 74 children received treatment by recombinant interferon (α) because of chronic HCV-infection on the background of severe somatic pathology. 41 patient had hepatitis C as mono-infection and 33 — hepatitis C as mixt-infection (OB, OG, C+B+D, C+B+TTV). Genotype 1b occurred more than in 20% of cases and was more frequent genotype detected in Russian children with hepatitis C on the background of somatic pathology. Genotypes 5 and 6 were no detected in any case. Genotype 1a was detected in 7 cases (9,5%), 1b — in 16 cases (21,6%), 2a — in 9 cases (12,2%), 2b — in 7 cases (9,5%), 3a — in 8 cases (10,8%), 3b in 7 cases (9,5%) and 4 — in 13 cases (17,6%). Serum of some patients was positive both to 1a and 4 genotypes — in 3 cases (4,1%); both to 2a and 1b — in 1 case (1,3%); both to 2a and 3a — in 1 case (1,3%), both to 1b and 3a — in 1 case (1,3%). Nobody of patients with chronic hepatitis C and 1b genotype had no remission. Interferon therapy in majority of children with severe somatic pathology did not lead to significant decreasing of RNA HCV concentration, detected by semiquantitative method, excluding patients with initially low RNA titers.

Вирусные гепатиты (ВГ) представляют собой угрозу национальной безопасности страны из-за быстрого роста заболеваемости и неблагоприятных исходов, вплоть до развития хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. В этиологической структуре всех ВГ, регистрируемых во всем мире, около 50% составляет гепатит С [1—4].

По данным Американского центра контроля и предотвращения заболеваний (CDC), в США в среднем 230 000 человек ежегодно заболевают гепатитом С. Около 4 млн. американцев инфицированы HCV. Только в США около 10 000 человек умирает ежегодно от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, вызванных гепатитом С. Ежегодные затраты, связанные с гепатитом С в США составляют более 600 млн. долларов [7]. По данным Минздрава России, в Российской Федерации в 2001 г. у 46,8 человек на 100 000 населения был впервые установлен диагноз хронического гепатита В или С (ХГС).

В настоящее время известно о существовании нескольких генотипов HCV [5, 6]. Их идентификация осуществляется при помощи генотипирующих систем, которые постоянно совершенствуются. Настоящая классификация HCV включает в себя, по меньшей мере, 6 основных генотипов и серию субтипов. Используя систему генотипирования с огнем региона HCV при помощи специфических праймеров, выделяют генотипы 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4, 5a, 6a [9].

Генотипы HCV распределены неравномерно. Так, по данным Feigin и Cherry [7], генотипы 1, 2, 3 распространены повсеместно. Генотипы 1 и 2 преобладают в Западной Европе и Дальнем Востоке (за исключением Таиланда). В США наиболее часто встречаются генотипы 1a и 1b, тогда как 2a, 2b, 3a — редки. Генотип 4 повсеместно распространен в Африке, а в Египте и Зaire является доминирующим. В Южной Африке преобладает генотип 5. Генотип 6 выявляется наиболее часто в Азии. В Японии генотип 1a встречается у 1%, 1b — у 74%, 2a — у 18%, 2b — у 6% больных хроническим гепатитом С, коинфекция 1b + 2a — у 1% из них.

В доступной нам литературе мы не обнаружили данных, касающихся распространенности генотипов HCV среди детей с тяжелой соматической патологией в России. Между тем этот вопрос имеет принципиаль-

ное значение, поскольку может оказаться, что эффективность проводимой противовирусной терапии препаратами рекомбинантного интерферона зависит от генотипа HCV в этой группе больных.

Целью работы было изучение распространенности генотипов HCV и клинической эффективности лечения ХГС в зависимости от генотипа вируса у детей с соматической патологией.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находятся 74 ребенка, получающих лечение препаратами рекомбинантного интерферона (ИФН) α по поводу хронической HCV-инфекции, протекающей на фоне тяжелой соматической патологии. Среди них 41 ребенок с гепатитом С, протекающим в форме моноинфекции, и 33 — в форме микст-инфекции (C+B, C+G, C+B+D, C+B+TTV). В группу пациентов, находящихся под наблюдением, входят: 1) 44 ребенка с гемобластозами (30 с острым лимфобластным лейкозом, 14 с лимфомами, из них 10 с неходжкинской лимфомой и 4 с лимфогрануломатозом); 2) 18 детей с злокачественными солидными опухолями (7 с ракомиосаркомой, 4 с нефроластомой, 4 с нейробластомой, 3 с ретинобластомой); 3) 12 детей с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающих лечение гемодиализом. Среди наблюдавшихся больных 48 мальчиков и 26 девочек. 4 детей имеют возраст до 3 лет, 19 — от 3 до 7 лет и 51 — более 7 лет.

Все больные получали многократные парентеральные манипуляции, включая переливания крови и ее препаратов, по поводу основной соматической патологии. Все дети с злокачественными новообразованиями получают интерферонотерапию по поводу хронических ВГ во время проведения цитостатической полихимиотерапии (ПХТ). 28 детей получают лечение по программе BFM-90, 16 — по программе ALL-MB 91 и 18 были прооперированы на определенных этапах комплексного лечения и получают химиолучевую терапию по различным протоколам. В группу детей с ХПН на гемодиализе входят пациенты, которым не проводились трансплантация почки и лечение цитостатиками.

Для лечения хронического ВГ 24 ребенка получали Виферон[®] в ректальных суппозиториях, 22 — парентеральные препараты рекомбинантного интер-

ферона внутримышечно — Роферон А (12) и Инт-
рон А (20). 28 детей получали комбинированную
терапию, состоящую из Виферона® и Фосфоглива.
Доза препаратов ИФН составила 3 млн/м² для детей
с злокачественными новообразованиями 3 раза в не-
делю. Пациенты с ХПН,леченные гемодиализом,
получали препараты ИФН в 2 раза меньшей дозиров-
ке, поскольку период полувыведения препарата у них
значительно больше, чем у больных с сохранной
функцией почек [10].

Длительность курса лечения в настоящий момент составляет 6 месяцев у 6 больных, 9 месяцев — у 5 и 12 месяцев — у 63 детей.

Критерии эффективности интерферонотерапии определяли в соответствии с консенсусом «EUROHEP» [8]:

1) первичная ремиссия — 2 последовательных нормальных значения уровня АЛТ в процессе лечения — ближе к концу, с интервалом не менее 2 недель; исчезновение РНК HCV к концу терапии;

2) стабильная ремиссия — нормальная АЛТ, отсутствие РНК HCV в течение 6 мес после окончания терапии;

3) длительная ремиссия — нормальная АЛТ, отсутствие РНК HBV в течение 24 мес после окончания терапии;

4) прекращение ремиссии в ходе лечения («ускользание») — в ходе 6 мес терапии после нормализации АЛТ, ее уровень вновь повысился (2 последовательных анализа с интервалом в 2 недели), повторное появление РНК HCV в любой точке времени после ее исчезновения:

5) отсутствие ремиссии — любая другая динамика активности АЛТ и наличие РНК HCV к окончанию терапии.

Контрольная группа состояла из 50 детей. В нее входили 32 больных ХГС и 18 — ХГС+В. Эти дети получали базисную терапию, включающую только желчегонные, витаминные препараты и гепатопротекторы.

Помимо клинико-биохимического контроля в динамике болезни проводили верификацию репликативной активности вирусов гепатитов B, C, дельта, G, TTV.

Для оценки эффективности лечения HBV-инфекции у 20 детей в динамике проводили определение концентрации РНК HBV полуколичественным методом.

Определение генотипов HCV проводили в Отделении Патологии Национального Института Инфекционных Болезней Японии. Для генотипирования отбирали РНК-позитивные в ПЦР образцы крови. Генотипоспецифические праймеры были получены на основе 91 изолята HCV и были классифицированы как 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4, 5a, 6a [9].

Результаты и их обсуждение

Для исследования распространенности генотипов HCV среди детей с ХГС, протекающим на фоне тяжелых соматических заболеваний, было проведено генотипирование среди 74 РНК HCV-позитивных пациентов. При этом генотип 1а был выявлен у 7 (9,5%), 1b — у 16 (21,6%), 2a — у 9 (12,2%), 2b — у 7 (9,5%), 3a — у 8 (10,8%), 3b — у 7 (9,5%), 4 — у 13 (17,6%) детей. Генотипы 5 и 6 не были диагностированы ни у одного обследованного. Сыворотка крови некоторых больных оказалась положительной одновременно в отношении нескольких генотипов: 1a и 4 — у 3 (4,1%), 2a и 1b — у 1 (1,3%), 2a и 3a — у 1 (1,3%), 1b и 3a — у 1 (1,3 %), 2a и 4 — у 1 (1,3%).

Таким образом, наиболее часто обнаруживаемым среди российских детей с ХГС, протекающим на фоне тяжелой соматической патологии, оказался генотип 1b, выявляемый более чем у 20% пациентов, на втором месте по частоте распространенности — гено-

Таблица 1

Распределение генотипов HCV при хроническом гепатите С у детей с различными соматическими заболеваниями

Таблица 2

Эффективность интерферонотерапии у детей с хроническим гепатитом С на фоне соматических заболеваний в зависимости от генотипов HCV

Генотипы HCV	Первичная ремиссия			Стабильная ремиссия			Длительная ремиссия			Прекращение ремиссии		Отсут- ствие ре- ми- сии	
	био- хими- ческая	вирусо- логи- ческая	полная	био- хими- ческая	вирусо- логи- ческая	полная	био- хими- ческая	вирусо- логи- ческая	полная	«усколь- зание»	реци- див		
1b (n=16)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	16 (100%)	
4 (n=13)	1 (7,7%)	—	—	1 (7,7%)	—	—	—	1 (7,7%)	5 (38,45%)	—	—	5 (38,45%)	
Другие генотипы (n=38)	1 (2,6%)	—	—	—	—	—	1 (2,6%)	7 (18,5%)	7 (18,5%)	11 (28,9%)	—	—	11 (28,9%)
Смешанные генотипы (n=7)	4 (57,1%)	—	—	3 (42,9%)	—	—	—	—	—	—	—	—	

типа 4, определявшийся у 17,6% больных. Генотипы 5 и 6 не были выявлены ни у одного из детей.

Распределение генотипов HCV в зависимости от соматической патологии представлено в табл. 1.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, генотип 1a был выявлен у 4 (9,1%), 1b — у 8 (18,2%), 2a — у 6 (13,6%), 2b — у 6 (13,6%), 3a — у 4 (9,1%), 3b — у 5 (11,4%), 4 — у 7 (15,9%), 1a/4 — у 2 (4,5%), 2a/1b — у 1 (2,3%) и 2a/3a — у 1 (2,3%) из 44 детей с гемобластозами. Из 18 детей с ХГС, протекающим на фоне злокачественных солидных опухолей, генотип 1a был обнаружен у 1 (5,6%), 1b — у 5 (27,7%), 2a — у 2 (11,1%), 3a — у 3 (16,6%), 3b — у 1 (5,6%), 4 — у 4 (22,2%), 1a/4 — у 1 (5,6%), 1b/3a — у 1 (5,6%) пациентов. Генотип 1a был выявлен у 2 (16,74%), 1b — у 3 (25%), 2a — у 1 (8,3%), 2b — у 1 (8,3%), 3a — у 1 (8,3%), 3b — у 1 (8,3%), 4 — у 2 (16,75%), 2a/4 — у 1 (8,3%) из 12 пациентов отделения гемодиализа с ХГС.

При сравнении распространенности генотипов HCV среди детей с различной соматической патологией статистически достоверных различий выявлено не было. По-видимому, в этом плане может играть роль как наличие общего банка донорской крови, так и формирование «горизонтальных» путей передачи в соматическом стационаре.

Интересным представляется обнаружение у некоторых больных сразу 2 генотипов HCV. Несмотря на то что HCV способен к мутациям, а также учитывая, что при создании праймеров для генотипирования использовались нуклеотидные последовательности консервативных участков генома HCV, выявление нескольких генотипов у одного пациента может свидетельствовать о неоднократном заражении его HCV в ходе лечения соматического заболевания.

Для того, чтобы ответить на вопрос о зависимости частоты достижения ремиссии ХГС на фоне интерферонотерапии от генотипа HCV у детей с соматической патологией, мы сочли возможным выделить 4 группы. В 1-ю были включены больные с генотипом 1b, во 2-ю — с генотипом 4, в 3-ю — все больные с другими генотипами и в 4-ю группу — больные со смешанным генотипом.

Полученные данные представлены в табл. 2.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, ни у одного пациента с ХГС, обусловленным генотипом 1b, не отмечалось ремиссии. Таким образом, среди детей с соматической патологией на фоне интерферонотерапии ХГС у больных с генотипом 1b ремиссия отсутствовала достоверно чаще, чем у пациентов с генотипом 4 ($p < 0,001$) и детей, имевших другие генотипы ($p < 0,001$). Первичная биохимическая ремиссия под влиянием препаратов рекомбинантного ИФН α формировалась достоверно чаще у детей со смешанным генотипом HCV по сравнению с больными 3-й группы, имевших другие генотипы ($p < 0,01$), и пациентами ХГС, обусловленным генотипом 4 ($p < 0,05$). У пациентов со смешанным генотипом HCV под влиянием интерферонотерапии стабильная биохимическая ремиссия формировалась чаще чем у детей, имевших генотип 4 HCV, однако различие это было статистически недостоверно. Отмечается тенденция к более частому формированию длительной вирусологической ремиссии у больных 3-й группы по сравнению с детьми, имевшими генотип 4 при интерферонотерапии ХГС на фоне соматической патологии. Мы наблюдали тенденцию к более частому формированию длительной полной ремиссии у больных с генотипом 4 по сравнению с детьми, имевшими другие генотипы HCV.

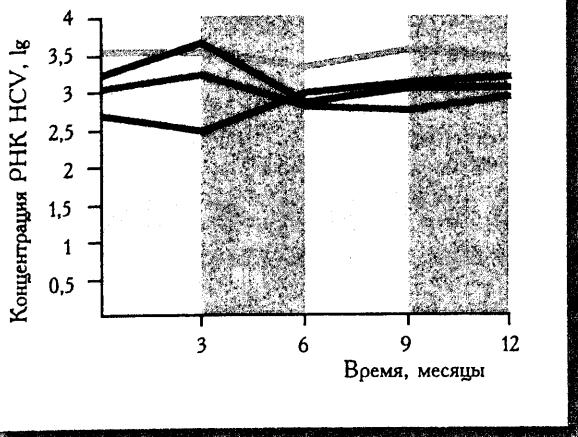


Рисунок. Динамика концентрации РНК HCV на фоне интерферонотерапии у наблюдавшихся больных с различными генотипами HCV.

— генотип 1b, — смешанный генотип, — генотип 4, — другие генотипы.

Мы определяли полу количественным методом концентрацию РНК HCV в образцах сыворотки крови, взятых перед началом лечения, через 3, 6, 9 и 12 месяцев от начала интерферонотерапии. Полученные результаты представлены на рисунке.

Как видно из данных, приведенных на рисунке, у детей с тяжелой соматической патологией интерферонотерапия не приводила к значительному снижению концентрации РНК HCV, определяемой полу количественным методом. Достоверных различий в динамике концентрации РНК HCV между больными с различными генотипами вируса выявлено не было. Невысокая эффективность препаратов рекомбинантных ИФН в виде моно- и комбинированной терапии может быть объяснена состоянием глубокой иммуносупрессии пациентов, так как многие из них получали массивные противорецидивные курсы ПХТ.

Выводы

1. У детей с ХГС на фоне соматической патологии наиболее часто обнаруживается генотип 1b (21,6%). Генотип 1a был выявлен у 7 (9,5%), 2a — у 9 (12,2%), 2b — у 7 (9,5%), 3a — у 8 (10,8%), 3b — у 7 (9,5%), 4 — у 13 (17,6%) детей. Генотипы 5 и 6 не выявлены ни у одного пациента. У 9,3% больных одновременно определяются несколько генотипов HCV.

2. Распространенность генотипов HCV не зависит от характера соматической патологии.

3. У всех пациентов с ХГС, протекающим на фоне соматической патологии, имеющих генотип 1b, ремиссия отсутствует на фоне интерферонотерапии. У пациентов с генотипом 4 длительная полная ремиссия формируется в 38,5%, у детей с другими генотипами HCV — в 28,9% случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мoiseенко Е. И., Смирнов А. В., Майкова С. А. и др. // 2-й съезд детских онкологов, гематологов России. Ростов-на-Дону, 2001. — С. 131.
2. Смирнов А. В., Малиновская В. В., Учайкин В. Ф. и др. // 5-й Российский съезд врачей-инфекционистов. — М., 1998. — С. 295—296.
3. Смирнов А. В., Россина А. Л., Сырьева Т. Н., Учайкин В. Ф. // Педиатрия. Специальный выпуск «Инфекционные болезни у детей». — 2001. — С. 18—22.
4. Смирнов А. В., Россина А. Л., Чередниченко Т. В. и др. // Там же. — С. 62—67.
5. Учайкин В. Ф., Смирнов А. В., Чередниченко Т. В. и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2000. — № 6. — С. 27—32.
6. Чередниченко Т. В., Малиновская В. В., Сырьева Т. Н. и др. // 8-й Российской национальный конгресс «Человек и лекарство». — М., 2001. — С. 251.
7. Feigin L., Cherry M. Textbook. Infectious Diseases. — 1998. — Vol. 1—2. — 1245 p.
8. Graxi A., Almasio S. // J. of Viral Hepatitis. — 1996. — № 3. — P. 273—276.
9. Ohno T., Mizokami M., Wu R. et al. // J. of Clinical Microbiology. — № 1. P. 201—207.
10. Uchihara M., Izumi N., Yoshinori S. et al. // Nephron. — 1998. — Vol. 80, № 1. — P. 51—56.