

уровень сывороточного интерферона до референсных значений ( $p<0,01$ ), и увеличивая сниженный уровень индуцированного синтеза ИФН- $\gamma$ , при этом уровень индуцированного синтеза IFN- $\alpha$  достоверно не изменился.

## **Лечение хронического гепатита С у детей**

При вертикальном инфицировании и отсутствии лечения у 20% детей обычно в первые 4 года жизни проходит спонтанная элиминация HCV, тогда как у остальных 80% развивается хроническая HCV инфекция, которая сохраняется и у взрослых [126, 685].

При катамнестическом исследовании 1049 пациентов, инфицированных в детском возрасте, установлено, что тяжёлое заболевание печени развивается в 32% случаев, в среднем через 33 года после заражения, независимо от способа заражения. У пациентов с перинатальным инфицированием цирроз печени развивается в более раннем возрасте. Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой составляет 5%; 4% пациентов нуждаются в трансплантации печени, а летальный исход наблюдается у 3%. Из этой группы наблюдаемых лечение получали 663 пациента – у 55% использовался интерферон/пегилированный интерферон (PegIFN), у 40% – препараты прямого противовирусного действия. Устойчивый вирусологический ответ был достигнут у 406 (75%). Более высокий уровень смертности был среди пациентов, не достигших устойчивого вирусологического ответа по сравнению с пациентами, достигшими такового (5% против 1%,  $p = 0,003$ ). Лечение было более эффективным у пациентов без цирроза печени, и прогрессирование заболевания было менее частым (13%), чем у пациентов с циррозом печени во время терапии (28%),  $p<0,001$ . Пациенты с циррозом более склонны к развитию ГЦК, нуждаются

в трансплантации печени или умирают<sup>[505]</sup>. Это приводит к заключению о том, что лечение HCV инфекции необходимо начинать как можно раньше.

Перспективы лечения пациентов, инфицированных HCV, существенно изменились с появлением в 2011 году первого препарата прямого противовирусного действия против HCV. В настоящее время хроническую HCV инфекцию у взрослых лечить стало значительно проще. Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) были лицензированы десять различных режимов перорального приема препаратов для лечения взрослых с хронической HCV инфекцией. Каждую из этих схем можно использовать для достижения высоких (>90%) показателей устойчивого вирусологического ответа через 12 недель (УВО12) после окончания лечения, независимо от генотипа HCV, стадии фиброза и сопутствующей инфекции ВИЧ<sup>[216, 533]</sup>. Высокие показатели устойчивого вирусологического ответа могут быть достигнуты при продолжительности лечения в течение 8 недель.

В отношении оптимального подхода к лечению детей с хронической HCV инфекцией в настоящее время существует неопределенность. Данных об использовании препаратов прямого противовирусного действия в педиатрии имеется мало, и многие исследования ещё продолжаются. В настоящее время в Европе и США для лечения хронической HCV инфекции у детей с возрастными и весовыми ограничениями лицензированы препараты: интерферон, PegIFN, рибавирин и комбинация фиксированной дозы ледипасвира/софосбувира и софосбувира.

## *Пегилированный интерферон и рибавирин*

Эффективность комбинированной терапии PegIFN и рибавирином была выше у детей, инфицированных генотипами 2 и 3 HCV (устойчивый вирусологический ответ получен в 90% случаев), чем у детей, инфицированных генотипами 1 и 4. Частота рецидивов, не зависящая от генотипа и продолжительности лечения, составила 6%. Прекращение лечения зарегистрировано у 17% детей, получавших лечение. Прекращение из-за серьезных побочных эффектов произошло у 2% [740, 769, 770].

По данным мультицентрового исследования лечение получали 205 детей из 306 (67%). Из них более одного курса лечения проведено 39 пациентам (19%).

Основной причиной начала лечения было желание родителей (рис. 36), при этом в половине случаев было устойчивое повышение цитолитической активности.



**Рис. 36.** Причины начала интерферонотерапии детям с хроническим гепатитом С (по данным мультицентрового исследования)

До 2019 года лечение проводилось, преимущественно препаратами интерферона (рис. 37). Снижение дозы препаратов вследствие токсичности и/или побочных эффектов было у 19 пациентов (9,9%):

- доза рибавирина снижалась у 11 детей, 4 из которых впоследствии вернулись на прежнюю дозу;
- доза PegIFN- $\alpha$ -2b снижалась у 13 пациентов, 7 из которых впоследствии вернулись на прежнюю дозу;
- доза IFN- $\alpha$ -2a снижалась у одного пациента с последующим возвращением на прежнюю дозу.



**Рис. 37.** Препараты, которые использовались для лечения хронического гепатита С у детей в России (по данным мультицентрового исследования)

Препаратами выбора были интерфероны альфа, эффективность которых была невысокой (табл. 10). Поиск способов повышения эффективности интерферонотерапии установил, что включение рекомбинантного IL-2 (препаратор «Ронколейкин») в схему противовирусной терапии ХГС у детей рекомбинантным интерфероном альфа-2а значительно повышает ее эффективность, приводя к более высоким показателям устойчивого вирусологи-

ческого ответа (УВО) [11, 14, 16]. При этом значительно нивелируются неблагоприятные побочные эффекты интерферонотерапии (табл. 11). rIL-2 вводится подкожно 2 раза в неделю с интервалом 48 часов в дозе 0,02 мг/кг (но не более 1 мг) в течение первых двух недель лечения параллельно с rIFN- $\alpha$ -2a, чередуя с ним. В последующие 8 недель rIL-2 вводится перорально в той же дозе. Затем следует 4-х недельных перерыв в приёме rIL-2, по завершению которого rIL-2 применяется перорально в указанной дозе в течение 8 недель с последующим 4-х недельным перерывом. Длительность терапии 24 недели при генотипе 2 и 3 HCV и 48 недель при генотипе 1 HCV [57].

Повысилась эффективность интерферонотерапии при использовании комбинированного лечения PegIFN- $\alpha$ -2b (Пегинtron) и рибавирином (табл. 10).

Таблица 10

**Эффективность лечения при использовании различных схем интерферонотерапии (по данным мультицентрового исследования)**

ПРЕПАРАТЫ		rIFN- $\alpha$ -2a	rIFN- $\alpha$ -2a + rIL2	rIFN- $\alpha$ -2b	rIFN- $\alpha$ -2b + Ribavirin	PegIFN- $\alpha$ -2b + Ribavirin
Количество наблюдений		n = 47	n = 31	n = 28	n = 12	n = 116
Успешное лечение	ВСЕГО	19,1%	41,9%	35,7%	50,0%	81,0%
	Генотип 1 HCV	17,1%	25,0%	30,0%	50,0%	80,6%
	Генотип 2/3 HCV	41,7%	90,9%	50,0%	50,0%	81,6%



Рекомбинантный  
**ИНТЕРЛЕЙКИН-2**  
ЧЕЛОВЕКА



## РОНКОЛЕЙКИН®

В клинической практике в России и странах СНГ с 1995 года

АКТИВАЦИЯ ЭФФЕКТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ:

- ✓ ИНФЕКЦИОННЫХ
- ✓ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
- ✓ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Применяется у взрослых и детей с первого дня жизни



**BIO**  
**TECH**  
www.biotech.ru  
+7 (912) 603-27-97

На правах рекламы. Регистрационное удостоверение № ЛС-001810 от 27.07.2011 года

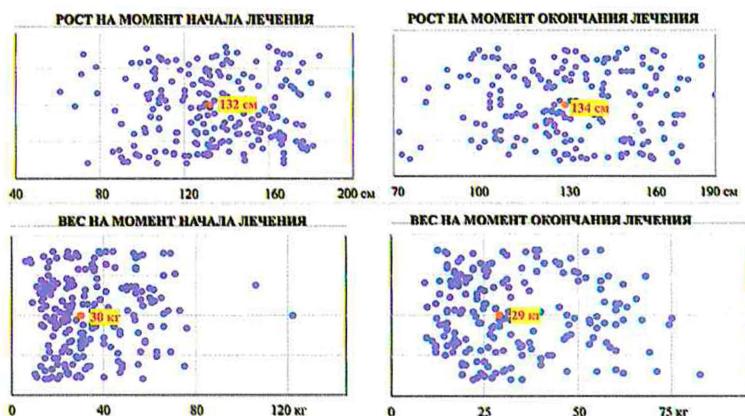
**Таблица 11**  
**Частота встречаемости побочных эффектов интерферонотерапии у детей с хроническим гепатитом С при использовании различных препаратов и их комбинаций [66]**

Побочные эффекты	rIFN- $\alpha$	rIFN- $\alpha$ + П-2	PegIFN- $\alpha$ -2b + рибавирин	В том числе:
Лихорадка до фебрильных цифр	100% 47%	100% 10%	100% 100%	Отвращение к еде в течение первых суток после введения препарата – 14% До 2 кг – 60%. От 2 до 5 кг – 33%. Более 5 кг – 7%. Сухость – 57%.
Снижение аппетита	19%	0%	100%	
Снижение массы тела	17%	0%	100%	
Изменения кожи	6%	0%	100%	Гиперемия и шелушение в месте инъекции – 36%. Тяжёлая крапивница – 7%.
Боли в животе	3%	0%	20%	
Боли за грудиной, мышечные и костно-суставные боли	6%	0%	14%	
Нарушения структуры зубной эмали	0%	0%	14%	
Выпадение волос	13%	0%	14%	
Снижение уровня гемоглобина	0%	0%	90%	Незначительное – 60%. Умеренное – 20%. Критическое – 20%.
Снижение количества лейкоцитов	17% 6%	10% 0%	100% 100%	Выраженная – 7%.
Снижение уровня нейтрофилов				
Снижение уровня тромбоцитов	13%	10%	100%	

Однако при проведении интерферонотерапии высокой была частота побочных эффектов (табл. 11), хотя при использовании схемы лечения, включающей гIL-2, частота побочных эффектов была минимальной.

Известно также, что при проведении интерферонотерапии имеет место задержка роста детей и снижение веса, что подтверждалось и данными мультицентрового исследования (рис. 38).

На рис. 38 представлены данные роста и веса пациентов, получавших интерферонотерапию, на момент начала и окончания лечения, из которых следует, что имеется задержка физического развития детей в этот период.



**Рис. 38.** Показатели роста и веса пациентов, получавших интерферонотерапию, на момент начала и окончания лечения (данные мультицентрового исследования)

Единственное одобренное лечение для детей младше 12 лет – 24–48 еженедельных инъекций PegIFN- $\alpha$ -2a или PegIFN- $\alpha$ -2b с рибавирином два раза в день в соответствии с генотипом HCV (24 недели для генотипов 2 и 3 и 48 недель для генотипов 1 и 4)<sup>[352]</sup>. В целом было проведено 11 клинических испытаний (одно рандоми-

зированное и десять открытых не рандомизированных) по применению PegIFN- $\alpha$  у подростков и детей младше 12 лет. В случае генотипа 1 HCV УВО12 при использовании PegIFN- $\alpha$  и рибавирина был хуже, чем при назначении препаратов прямого противовирусного действия: УВО12 составлял только 52% у лиц с генотипом HCV 1 и 4 и 89% для генотипов 2 и 3 [79, 209, 311, 355, 689]. Лечение PegIFN- $\alpha$  и рибавирином сопровождается выраженными побочными эффектами во время лечения и потенциально необратимыми в отдалённом периоде, такими как заболевание щитовидной железы, диабет 1 типа, офтальмологические осложнения и задержка роста [79, 209, 311, 355, 689]. В клинической практике лечение IFN- $\alpha$ , в основном, ограничивалось небольшим количеством детей с постоянно повышенным уровнем аминотрансфераз в сыворотке крови, прогрессирующим поражением печени (т.е. фиброзом при гистологическом исследовании ткани печени) или ко-инфекцией ВИЧ [688], в то время как для большинства детей предпочтительным было наблюдение за их состоянием здоровья без назначения лечения до достижения совершеннолетия [462].

### *Препараты прямого противовирусного действия*

К концу 2016 года около 3 миллионов взрослых получили лечение. Однако достижение глобальных целей по снижению смертности потребует существенного увеличения масштабов тестирования и лечения, поскольку по оценкам ВОЗ диагностировано менее 20% людей, хронически инфицированных HCV, а в 2015 году менее 10% людей с диагнозом хронической HCV инфекции получили лечение. Значительный прогресс в улучшении доступа к лечению препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) был достигнут из-за существенного снижения стоимости непатентованных лекарств.