

С.В. Романова, Е.А. Жукова, Н.А. Каплина, Л.В. Коркоташвили, И.В. Маянская, М.В. Грошовкина, И.А. Тимченко

ФГУ Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии Росмедтехнологий

Частота побочных эффектов противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов в детском возрасте

Контактная информация:

Романова Светлана Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Нижегородского НИИ детской гастроэнтерологии Росмедтехнологий

Адрес: 603950, Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 22, тел.: (831) 436-15-90, e-mail: krigina@mail.ru

Статья поступила: 12.09.2009 г., принята к печати: 01.03.2010 г.

В педиатрии вопрос применения противовирусной терапии при хронических вирусных гепатитах не достаточно изучен, продолжают поиски рациональных комбинаций, схем, доз и длительности лечения. В статье представлены результаты применения комбинированной противовирусной терапии с использованием препаратов интерферона α , индукторов интерферона, препаратов системной энзимотерапии у детей с хроническими вирусными гепатитами В и С.

Ключевые слова: хронический гепатит, противовирусная терапия, интерферон α , индукторы интерферона, дети.

73

ВВЕДЕНИЕ

Проблема хронических вирусных гепатитов занимает центральное место в гепатологии. Это обусловлено неуклонным увеличением числа больных и ростом количества вирусоносителей [1,2].

Заражение вирусными гепатитами В и С приводит к развитию хронических форм болезни в 10–15% случаев при гепатите В и в 80–90% при гепатите С. В настоящее время в мире насчитывается более 170 млн инфицированных вирусом гепатита С. Несмотря на снижение

острой заболеваемости, растет число больных, у которых хронический гепатит С выявлен впервые, в том числе среди подростков и лиц молодого возраста. С увеличением длительности течения хронической гепатотропной инфекции в отсутствии противовирусного лечения возрастает скорость прогрессирования болезни. Так, если цирроз печени уже сформирован, частота его декомпенсации, развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и летальных исходов ежегодно достигает 3–6%. Длительное существование активной вирусной репли-

S.V. Romanova, E.A. Zhukova, N.A. Kaplina, L.V. Korkotashvili, I.V. Mayanskaya, M.V. Groshovkina, I.A. Timchenko

Federal State Institution «Nizhny Novgorod Research Institute for Children's gastroenterology of Russian Medical Technologies»

Frequency of side effects of antiviral therapy for chronic virus hepatitis in childhood

In pediatrics, the issue of using antiviral therapy for chronic virus hepatitis is not sufficiently studied, there is search for rational combinations, schemes, doses and length of treatment. The article demonstrates results of using a combined antiviral therapy with alpha interferon medications, interferon inducers, systemic enzymotherapy in children with chronic virus hepatitis B and C. Including systemic enzymotherapy medications in the combined treatment made it possible to reduce the number and severity of side effects of parenteral interferons.

Key words: chronic hepatitis, antiviral therapy, alpha interferon, interferon inducers, children.



кации и прогрессирование болезни создают в последующие 20–30 лет угрозу для развития цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы у 20–40% пациентов. Вероятно, в ближайшие годы следует ожидать увеличения количества больных с поздними последствиями хронического гепатита С.

Не менее сложная ситуация с вирусным гепатитом В, заболеваемость которым по расчетным данным ВОЗ составляет до 30% общей заболеваемости вирусными гепатитами. Около 300–350 млн человек заражены данным возбудителем с развитием хронического процесса, из них в России — около 2 млн. В последние годы наметился спад заболеваемости гепатитом В, в первую очередь это касается острых форм, однако существует большая когорта больных с хроническим гепатитом В. Доказана роль вируса гепатита В в канцерогенезе и, в первую очередь, в развитии гепатоцеллюлярной карциномы. В качестве причины смерти эта патология занимает в мировой статистике 10-е место [1, 2].

В этих условиях особенно в педиатрии необходима максимально ранняя противовирусная терапия, целью которой является достижение стойкого вирусологического ответа, биохимическая ремиссия, улучшение гистологических данных и кардинальное изменение прогноза — предотвращение прогрессирования болезни до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

В клинических исследованиях, сравнивавших исходы заболевания у пациентов, достигших ответа на лечение, и больных с отсутствием эффекта от терапии, было обнаружено, что при отсутствии вирусемии наблюдались более высокие показатели выживаемости и продолжительности периода без развития печеночной недостаточности [3, 4]. Более того, оказалось, что лица со стойким ответом на терапию имели сниженный риск развития гепатоцеллюлярной карциномы и летальных исходов от различных заболеваний печени [5, 6].

По современным данным, степень и темпы фиброзирования печени предопределяются, прежде всего, активностью вирусной репликации. Фиброз и даже цирроз являются обратимыми при стойком уменьшении вирусной нагрузки [7, 8], поэтому главная цель лечения хронических вирусных гепатитов (EASL Женева, 2002) — индуцировать или ускорить процесс перевода больного из состояния активной вирусной репликации в неактивное вирусоносительство, приводящее в конечном итоге к эрадикации инфекции. Только удержание вирусемии на как можно более низком уровне удлинит ремиссию хронического гепатита В или С с нормализацией активности трансаминаз, уменьшает осложнения, предупреждает прогрессирование в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [9].

Для выполнения этой задачи в мире существует большой спектр противовирусных препаратов.

В лечении хронических вирусных гепатитов у взрослых и детей препаратами первой линии являются рекомбинантные интерфероны $\alpha 2$ (а и b), обладающие как прямым антивирусным действием, так и опосредованной иммуномодулирующей активностью. Антивирусный эффект интерферона α (IFN α) заключается в том, что синтезированные под его влиянием ферменты и ингиби-

торы блокируют процессы транскрипции и трансляции вирусного генома и индуцируют каскад реакций, приводящих к деградации вирусной ДНК или РНК.

За последние годы противовирусная терапия хронических вирусных гепатитов претерпела существенные изменения: от монотерапии IFN α 2a или 2b до комбинированной терапии интерферон α + рибавирин (при хроническом гепатите С), а с 2000 года — пегилированные интерфероны заняли ведущие позиции в комбинированной противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов у взрослых больных. Это позволило значительно повысить частоту достижения устойчивого вирусологического ответа в 6–16% случаев при монотерапии интерферонами в стандартном режиме, до 41% при комбинированной терапии с рибавирином, и даже до 56–63% при лечении пегилированным IFN α и рибавирином [10].

Существенное место в клинической практике для лечения острых, затяжных и хронических вирусных гепатитов, особенно у детей, занимают индукторы синтеза интерферонов. Эти препараты обладают рядом существенных достоинств: не приводят к образованию антител, не дают серьезных побочных реакций, стимулируют выработку интерферонов всех трех классов, обеспечивают длительную терапевтическую концентрацию в крови и тканях [11, 12]. Проведенные широкие системные испытания групп индукторов интерферона различной природы (Циклоферон, Амиксин, Неовир, Ридостин) показали, что их противовирусная активность в целом совпадает с ранее выявленной активностью экзогенных IFN [13]. Важным достоинством этих препаратов является тот факт, что при их использовании происходит синтез собственного эндогенного интерферона, что делает применение этих препаратов более физиологичным.

В педиатрии вопрос применения противовирусной терапии при хронических вирусных гепатитах не достаточно изучен, остается много нерешенных, неоднозначных, а порой и противоречивых результатов, поэтому поиски рациональных комбинаций и схем лечения продолжаются.

Противовирусная терапия хронического вирусного гепатита с использованием препаратов IFN α нередко сопровождается развитием нежелательных явлений, снижающих качество жизни больных, требующих в ряде случаев снижения дозы либо отмены препарата, что уменьшает частоту достижения устойчивого вирусологического ответа.

Согласно Практическим рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени наиболее распространенными нежелательными явлениями являются гриппоподобный синдром, общая слабость, лейкопения и депрессия. В то время как у большинства пациентов гриппоподобный синдром исчезает в течение первой недели после начала лечения, такие симптомы как слабость, анорексия, выпадение волос, эмоциональная лабильность, тревога, раздражительность, депрессия могут сохраняться на протяжении всего курса лечения, а также в течение нескольких недель после его завершения. Терапия интерфероном α может также способствовать развитию обострений сопутствующих аутоиммунных болезней, что требует модификации лечения в 35% случаев [14, 15].



Обеспечение стойкого подавления репликации вируса в течение длительного времени возможно только при сохранении удовлетворительной переносимости и приверженности к лечению. Особенно это важно у пациентов с медленным вирусологическим ответом на противовирусную терапию. В этих условиях актуальным является поиск препаратов, способных снизить частоту и выраженность побочных явлений при проведении противовирусной терапии парентеральными интерферонами. Оптимизация лечения хронических вирусных гепатитов В и С с целью снижения до минимума побочных эффектов обеспечивается:

- выбором препаратов с высоким профилем безопасности, которые могут применяться длительно и непрерывно;
- подбором оптимальных доз и длительности курса комбинированной противовирусной терапии;
- тщательным отбором больных с выявлением возможных противопоказаний к назначению терапии;
- правильным мониторингом терапии в течение всего курса лечения;
- своевременной коррекцией возникающих побочных явлений;
- приверженностью больного к лечению.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами была изучена частота встречаемости побочных явлений комбинированной противовирусной терапии у 20 детей с хроническими вирусными гепатитами В и С в возрасте от 6 до 17 лет.

Подбор препаратов. Комбинированная противовирусная терапия включала в себя — стандартный интерферон $\alpha 2b$ (Интрон А), с целью усиления противовирусного эффекта добавлялся индуктор собственных интерферонов (Циклоферон). С целью уменьшения побочных эффектов интерферонотерапии назначался энзимный препарат Вобэнзим.

Выбор оптимальных доз и длительности курса. Интерферон $\alpha 2$ — применялся в дозе 3 млн ед/м² при хроническом гепатите С и 5 млн ед/м² при хроническом гепатите В 1 раз в сут подкожно 3 раза в нед в течение 24 нед при хроническом гепатите В и 48 нед при хроническом гепатите С, Циклоферон — парентерально из расчета 10 мг/кг массы тела больного по 2 курса продолжительностью 4 мес с 2-месячным перерывом, энзимный препарат — перорально из расчета 1 драже на 6 кг массы тела больного на весь период терапии.

Отбор больных с выявлением возможных противопоказаний к назначению терапии. Диагноз хронического вирусного гепатита устанавливали на основании результатов клинико-лабораторно-инструментального обследования.

Перед началом противовирусной терапии проводилось обследование для изучения факторов риска нежелательных эффектов лечения. Не включались в исследование дети, имеющие следующие противопоказания к назначению парентеральных интерферонов:

- абсолютные:
 - психозы, эписиндром (на момент обследования или в анамнезе);

- выраженная нейтро- и тромбоцитопения;
- аутоиммунные болезни (аутоиммунный гепатит, тиреоидит и др.);
- декомпенсированный цирроз печени;
- патология почек и сердца в стадии декомпенсации;
- состояние после трансплантации органов (кроме печени).
- относительные:
 - возраст до 2 лет;
 - декомпенсированный диабет.

Большинство детей, получающих данное лечение, имели исходно неблагоприятные характеристики: в частности, длительное течение болезни, высокую вирусную нагрузку — 10^5 и выше, небольшую биохимическую активность или полное ее отсутствие, 1 генотип вируса при хроническом гепатите С.

Мониторинг терапии. Контроль возникновения нежелательных явлений осуществлялся в течение всего курса лечения: исходно, через 1, 3, 6, 12 мес противовирусной терапии и включал:

- целенаправленный сбор сведений о возникших побочных эффектах;
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови с исследованием белковых фракций с помощью электрофореза, тимоловой пробы по методу Маклагана, аланин- и аспартатаминотрансферазы по методу Френкеля в модификации Райтмана, активности щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, холинэстеразы биотестами LaChema;
- вирусологический контроль — маркеры вирусных гепатитов В и С в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов «Диагностические системы» (г. Нижний Новгород), выявление ДНК и РНК в крови проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с определением величины вирусной нагрузки, генотипирование перед началом терапии;
- определение аутоиммунных антител к лимфоцитам;
- исследование иммунного статуса;
- исследование гормонов щитовидной железы; ультразвуковое исследование щитовидной железы;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости;
- электрокардиограмма;
- контроль артериального давления;
- при необходимости рентгенография легких;
- по показаниям консультации эндокринолога, невролога, психиатра.

Лечение проводили после подписания информированного согласия родителями и подростками старше 14 лет под контролем Этического Комитета.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамические наблюдения показали, что у пациентов, получающих комбинированную противовирусную терапию, отмечается удовлетворительная переносимость лечения.

На фоне противовирусной терапии у 95% наблюдаемых больных были разнообразные побочные явления (табл.). Вместе с тем у большинства пациентов они были транзи-



Таблица. Динамика частоты побочных эффектов у больных хроническим вирусным гепатитом при комбинированном противовирусном лечении (абс., %)

Побочные эффекты	Сроки наблюдения на фоне лечения				Степень токсичности (шкала ВОЗ)
	1 месяц, n = 20	3 месяца, n = 20	6 месяцев, n = 18	12 месяцев, n = 14	
Головная боль	13 (65%)	5 (25%)	2 (11%)	2 (14%)	1
Озноб	9 (45%)	2 (10%)	1 (6%)	0	1
Лихорадка	18 (90%)	7 (35%)	5 (28%)	2 (14%)	1
Астения	8 (40%)	3 (15%)	2 (11%)	2 (14%)	1
Снижение аппетита	11 (55%)	8 (40%)	6 (33%)	3 (21%)	1
Снижение массы тела	8 (40%)	7 (35%)	5 (28%)	0	1
Местные реакции	1 (5%)	2 (10%)	0	1 (7%)	1
Миалгия	8 (40%)	5 (25%)	3 (17%)	0	1
Артралгия	4 (20%)	1 (5%)	1 (6%)	0	1
Раздражительность	2 (10%)	6 (30%)	1 (6%)	3 (21%)	1
Депрессия	0	0	1 (6%)	1 (7%)	1
Эмоциональная лабильность	5 (25%)	5 (25%)	4 (22%)	4 (29%)	1
Головокружение	3 (15%)	1 (5%)	1 (6%)	1 (7%)	1
Тошнота	2 (10%)	4 (20%)	3 (17%)	0	1
Боли в животе	0	2 (10%)	4 (22%)	1 (7%)	1
Алопеция	0	1 (5%)	2 (11%)	1 (7%)	1
Сухость кожи	0	1 (5%)	3 (17%)	1 (7%)	1
Кашель	0	1 (5%)	0	0	1
Фурункулез	0	0	1 (6%)	1 (7%)	1
Вирусная инфекция	0	2 (10%)	1 (6%)	0	1
Конъюнктивит	0	1 (5%)	2 (11%)	0	1
Тиреопатия	0	0	0	1 (7%)	1
Аутоиммунная реакция	0	1 (5%)	0	0	2
Повышение АлТ	0	1 (5%)	0	0	2
Анемия	2 (10%)	3 (15%)	3 (17%)	0	1
Тромбоцитопения	1 (5%)	1 (5%)	1 (6%)	0	1
Лейкопения	10 (50%)	10 (50%)	5 (28%)	2 (14%)	1

торными, соответствовали I степени токсичности по шкале ВОЗ и не требовали модификации дозы препарата. Из ранних нежелательных явлений в первый месяц лечения наиболее часто отмечалось развитие гриппоподобного синдрома, который сопровождался лихорадкой у 90% детей, головной болью — у 65% больных, ознобом — у 45%, миалгиями — у 40%, артралгиями — у 20% пациентов. Данный симптомокомплекс появлялся спустя 5–7 ч после инъекции интерферона и купировался самостоятельно либо симптоматическими средствами за 24 ч. В динамике наблюдения данные побочные явления значительно уменьшились у 1/2–2/3 пациентов

к 3 и 6 мес лечения. Только у 2 больных гриппоподобные проявления (преимущественно в виде лихорадки) сохранялись в течение всего курса терапии, но не потребовали прекращения лечения.

В первые 4 нед лечения у 40% детей наблюдались общие реакции в виде астении и уменьшения массы тела. Эти симптомы имели максимальную частоту в первый месяц терапии, в дальнейшем существенно снижались к 3, 6 и 12 мес лечения. Более чем у половины пациентов (55%) отмечались жалобы на снижение аппетита в первый месяц, к году эта цифра составляла 21%.





Несколько реже выявлялись невротические реакции в виде раздражительности, эмоциональной лабильности, головокружения, депрессивных эпизодов либо их комбинации с неравномерной частотой от 5 до 30% случаев в ходе лечения и преимущественным увеличением в более поздние сроки терапии.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта — тошнота, боли в животе наблюдались у 10–20% больных в разные сроки наблюдения.

После нескольких месяцев комбинированного лечения в единичных случаях отмечались алопеция, сухость кожи, кашель, фурункулез, вирусная инфекция, конъюнктивит, у 1 больного — дисфункция щитовидной железы.

Изменения лабораторных показателей у наблюдаемых детей в первый месяц терапии наиболее часто проявлялись лейкопенией — у 50% пациентов, реже встречалась анемия — у 10% и тромбоцитопения — у 5% больных. Вместе с тем указанные изменения значительно уменьшились по окончании терапии. Так, тромбоцитопения через 12 мес терапии не регистрировалась ни у одного пациента, а снижение количества лейкоцитов наблюдалось только у 14% больных.

Одному больному было прекращено лечение на 12 нед в связи с 10-кратным повышением уровня трансаминаз и появлением в крови аутоиммунных антител — антицитозольных и антител к микросомам печени и почек в высоком титре, что было расценено, как появление аутоиммунного компонента гепатита. После отмены интерферона трансаминазы нормализовались в течение 2 мес, уровень аутоантител — в течение 6 мес. Данный пациент сохранял биохимический и вирусологический ответ с авиремией на протяжении 9 мес после отмены противовирусной терапии.

Коррекция возникающих побочных явлений. При развитии нежелательных эффектов на фоне применения интерферона α назначалась симптоматическая терапия, увеличение потребления жидкости. Гриппоподобный синдром, головная боль, миалгии, артралгии купировались приемом парацетамола, нестероидных противовоспалительных препаратов. В лечении местных реакций использовались топические глюкокортикостероиды, смена места инъекций. При появлении невротических реакций детям назначали лекарственные средства с седативным действием. Пациентам с проявлениями алопеции были рекомендованы цинк-содержащие средства для укрепления волос.

Оценка эффективности (согласно критериям, рекомендованным Комитетом по разработке практических рекомендаций Американского общества по изучению печени) в группе больных, получавших терапию, показала, что биохимическая ремиссия к концу терапевтического курса наступила у 77% пациентов. Элиминация ДНК HBV или РНК HCV по окончании комбинированного противовирусного лечения с применением интерферона α произошла у 44% больных. Ранний вирусологический ответ имел место в 75% случаев. Рецидив инфекции развился у 25% детей, получающих парентеральный интерферон α . Не ответили на терапию 13% пациентов.

Таким образом, по данным наблюдения, формирование первичной вирусологической ремиссии зарегистрировано у 44% пациентов при комплексном лечении интерферонами альфа, индуктором интерферона, препаратом системной энзимотерапии. Использование данной схемы терапии дало возможность обеспечить удовлетворительную переносимость лечения и продолжить его у 2 детей с медленным вирусологическим ответом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каганов Б.С., Строкова Т.В., Зайнудинов З.М. Хронические вирусные гепатиты у детей: современное состояние проблемы // Вопросы практической педиатрии. 2006. Т. 1, № 1. С. 8–13.
2. Chen Cj. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level // JAMA. 2006. V. 295, № 1. P. 65–73.
3. Ильянкова А.А., Иваников И.О. Роль вирусной нагрузки в течении хронического вирусного гепатита В: новый критерий прогноза и эффективности лечения // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. 2009. Т. 2, № 1. С. 41–44.
4. Uchenna H. Iloeje, Hwai-i. Yang, Chin-lan Jen et al. Факторы риска и прогноза смертности при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. 2009. Т. 2, № 1. С. 51–62.
5. National Institute of Health Consensus development conference statement: Management of hepatitis C // Hepatology. 2002. V. 36, № 5. Suppl. 1. P. 3–19.
6. Yuen M.F. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications // Gut. 2005. V. 54, № 11. P. 1610–1614.
7. Mommeja-Marin H. Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of the literature // Hepatology. 2003. V. 37, № 6. P. 1309–1319.
8. Reza Malekzadeh, Mehdi Mohamadnejad, Nasser Rakhshani et al. Обратимость цирроза печени при хроническом гепати-

- те В // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. 2009. Т. 2, № 3. С. 184–187.
9. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Как оценить и уменьшить риск фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хронической инфекцией вирусами гепатитов В и С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. Т. XVII, № 5. С. 16–23.
10. Бурневич Э. Современный взгляд на лечение хронических вирусных гепатитов // Врач. 2005. № 4. С. 3–4.
11. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. Справочник. М.: Медицина, 1998. С. 76–90, 116–139.
12. Петров В.А., Заболотня Г.А. Индукторы интерферонов в лечении и профилактике вирусных инфекций // Новые лекарства и новости фармакотерапии. 2000. № 8. С. 7–13.
13. Емельянов Д.Н., Свириденко О.Ю., Скворцов В.В., Мязин Р.Г. Тактика противовирусного лечения острых и хронических вирусных гепатитов на современном этапе // Гепатология. 2004. № 4. С. 25–26.
14. Лопаткина Т.Н. Нежелательные эффекты противовирусной терапии хронического гепатита С модифицированным и немодифицированным интерфероном и рибавирином // Клиническая гепатология. 2007. № 3 (4). С. 18–24.
15. Лок А.С.Ф., МакМахон Б.Дж. Хронический гепатит В: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002. Т. 4, № 2. С. 164–186.