

Г.Ф. ЛЕОНОВА, И.М. ХАЕРТЫНОВА, А.Н. АХМЕРОВА, Э.Г. ГАЙФУЛЛИНА
Казанская государственная медицинская академия

УДК 616.36-002.2-053.2

Нежелательные явления противовирусной терапии и их коррекция у детей с хроническим вирусным гепатитом С

Леонова Гульнара Фоатовна

ассистент кафедры инфекционных болезней

420021, г. Казань, ул. Татарстан, д. 58, кв. 38, тел. 8-965-580-36-51, e-mail: Gul-mir@mail.ru

Прогноз HCV-инфекции у детей в целом более благоприятный, чем у взрослых, однако у 4-6% детей с хронической HCV-инфекцией имеются признаки выраженного фиброза или цирроза при биопсии печени. Эффективное раннее лечение гепатита С у детей может предупредить последствия хронической инфекции. В настоящее время в лечении детей с ХГС применяется комбинация препаратов — пегилированного интерферона-α (Пег-ИФН-α) с рибавирином. Одним из факторов, влияющих на эффективность лечения, являются нежелательные явления. Наблюдаемые нежелательные явления у детей идентичны таковым у взрослых, в большинстве случаев они носили умеренный и преходящий характер и не потребовали коррекции дозы/отмены лечения.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, противовирусная терапия детей ХГС, нежелательные явления.

G.F. LEONOVA, I.M. KHAERTYNOVA, A.N. AKHMEROVA, E.G. GAYFULLINA
Kazan State Medical Academy

Adverse effects of antiviral therapy and their correction in children with chronic hepatitis C

Forecast HCV-infected children are generally more favorable than in adults, but at 4-6% of children with a chronic HCV infection has signs advanced fibrosis or cirrhosis at a liver biopsy. Effective early treatment of hepatitis C at children can warn consequences of a chronic infection. Now in treatment of children of HGC the combination of medications – pegylated interferon-α (Peg-Inf-α) with ribavirin is applied. One of the factors that influence the effectiveness of treatment, adverse events are. The observable adverse events at children are identical to that at adults, in most cases they had moderate and passing character and correction of dose/cancellation of treatment didn't demand.

Keywords: chronic virus hepatitis C, antiviral therapy of children of HGC, adverse events.

Инфекции, вызванные вирусами гепатитов В (HBV) и С (HCV), являются наиболее частой причиной формирования хронических заболеваний печени, в том числе у детей. По сравнению со взрослыми, у детей чаще наблюдается спонтанный клиренс вiremии и ниже вероятность развития фульминантного гепатита и прогрессирования инфекции с развитием выраженного фиброза и цирроза печени [1, 2]. Хотя прогноз в целом более благоприятный, чем у взрослых, тем не менее, у 4-6% детей с хронической HCV-инфекцией имеются признаки выраженного фиброза или цирроза при биопсии печени [5]. Эффективное раннее лечение гепатита С у детей может

предупредить последствия хронической инфекции, улучшить прогноз и качество жизни и, кроме того, снизить затраты системы здравоохранения на противовирусную терапию (ПВТ) в будущем, во взрослой практике, а также на лечение осложнений – цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы.

Основой современных рекомендаций по лечению хронических гепатитов С и В у детей служат многочисленные рандомизированные контролируемые исследования по оценке эффективности и безопасности ПВТ у взрослых. В последние годы достигнуты определенные успехи в терапии рекомбинантным интерфероном-α (ИФН-α) у детей. В настоящее время

в лечении детей ХГС официально зарегистрирована комбинация препаратов - пегилированного интерферона-α2b (Пег-ИФН-α) с рибавирином, которые ранее доказали свою безопасность и эффективность у взрослых больных ХГС [2, 6, 7].

Наиболее значимыми предикторами эффективности ПВТ – достижения стойкого вирусологического ответа у детей, также как и у взрослых, являются: генотип, уровень вирусной нагрузки, наличие быстрого и раннего вирусологического ответа. Не менее важным фактором, влияющим на эффективность лечения, являются нежелательные явления (НЯ). Появление и выраженность одних НЯ, таких как гриппоподобный синдром, депрессия, снижают приверженность пациента к лечению. Развитие других НЯ, чаще всего гематологических – лейкопении, нейтропении, анемии, требуют модификации доз противовирусных препаратов или досрочного завершения терапии [2, 3, 4, 8].

Цель: изучение переносимости ПВТ детей больных ХГС препаратами Пег-ИФН-α и рибавирина.

В исследование включены ранее не получавшие ПВТ 29 детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет. Всем пациентам проводились следующие исследования:

- ПЦР на РНК ВГС, генотипирование;
- биохимические и гематологические исследования;
- определение тиреоидного статуса (гормональный профиль – ТТГ, АТПО, T₃, T₄ и УЗИ);
- инструментальная диагностика – УЗИ органов брюшной полости; 9 пациентам проводилась пункционная биопсия печени с определением индекса гистологической активности (ИГА) и фиброза и 12-ти больным – исследование аппаратом «Фиброскан».

В исследуемой группе преобладали пациенты с низкой вирусемией (72,4%), с «1» генотипом (51,7%), с повышенным уровнем АЛТ до 5 норм. По результатам гематологических исследований, отклонения от диапазона нормальных величин не обнаружены. При морфологическом исследовании биоптатов печени у 66,7% больных выявлены умеренной активности гепатит — 9-12 баллов и фиброз от 1 до 3 баллов, у 33,3% — слабовыраженный гепатит — 4-8 баллов ИГА и отсутствие фиброза. По результатам фиброзэластометрии, у половины пациентов (50%) отсутствовал фиброз - F₀.

Лечение больных проводилось препаратами Пег-ИФН-α 2b и рибавирина в течение 24 или 48 недель в зависимости от генотипа и наличия вирусологического ответа на 4, 12 недель терапии. При проведении ПВТ мы руководствовались следующими правилами:

- подбор доз противовирусных препаратов исходя из МТ/поверхности тела – 40 мкг/кг/нед./60 мкг/м²/нед;

Расчет дозы ПегИнтрона на основании площади поверхности тела для детей с 3 лет проводится по следующей формуле:

$$\sqrt{\frac{\text{Рост (см)} \times \text{Вес (кг)}}{3600}}$$

Пример:

$$140 \text{ см} \times 30 \text{ кг} / 3600 = 1,166666$$

$$\text{Корень квадратный из } 1,166666 = 1,08 \text{ м}^2$$

$$1,08 \text{ м}^2 \times 60 \text{ мкг} = 65 \text{ мкг/нед}$$

- поддержание доз противовирусных препаратов в ходе всего курса лечения, особенно в течение первых 12 недель;
- ранняя диагностика и коррекция нежелательных явлений (при регулярном наблюдении с проведением контрольных лабораторных исследований).

С целью профилактики НЯ осуществлялось тщательное обследование пациента на предмет выявления противопоказаний к ПВТ, сопутствующей патологии, особое внимание обращая на заболевания с аутоиммунным компонентом.

Результаты и их обсуждение

В проведенном нами исследовании во время ПВТ детей ХГС выявлены разнообразные нежелательные явления. Наиболее часто наблюдались гриппоподобный синдром, головная боль, анорексия, гематологические НЯ, ИФН-индуцированная депрессия/субдепрессия. Нами отмечено, что характер и выраженность НЯ среди детей зависят от сроков проведения ПВТ.

На 1-2-й неделях лечения наблюдались:

- Гриппоподобный синдром у 89,6% больных проявлялся в виде повышения температуры до фебрильных цифр (в основном в первые сутки-двое после инъекции Пег-ИФН-α). Для коррекции этого синдрома использовали парацетамол, НПВС. В последующем температурная реакция снижалась, но начинали нарастать астенический и диспепсический синдромы. В рамках гриппоподобного синдрома следует выделить головную боль, как правило, беспокоившую 20,6% детей после первых инъекций Пег-ИФН-α.

- Миалгия, артралгия у 13,8% детей. Коррекция проводилась приемом НПВС (1-2кратно в суточной дозе, при отсутствии противопоказаний).

На 4-12 недели ПВТ регистрировались:

- Кожный зуд и сыпь, гиперемия в местах инъекций — в 6,8% случаев. Для уменьшения, купирования этих симптомов использовали антигистаминные препараты, кортикостероидные мази. В качестве профилактики появления эритемы в местах инъекций Пег-ИФН-α рекомендовали чередование участков введения препарата.

- Анорексия — на снижение аппетита жаловались 13,8% родителей, дети которых получали ПВТ. В данных случаях основными рекомендациями были кормление детей по аппетиту, приготовление любимых блюд.

- Общая слабость, как проявление астенического синдрома, было у 13,8% детей. Увеличение физической активности, либо объема принимаемой жидкости помогали уменьшить астенические явления.

- Интерферон-индуцированная депрессия у 20,6% детей проявлялась в виде раздражительности, плаксивости, беспокойства, бессонницы. Бессонница, кроме того, может быть обусловлена и неправильным — поздним приемом вечерней дозы рибавирина. Коррекция депрессии осуществлялась при активном участии психотерапевта, в редких случаях — назначением антидепрессантов.

На 12-24-й неделе лечения отмечались:

- Усиление выпадения волос — у 6,8% детей. Следует отметить, что данное состояние сопровождалось психологическим дискомфортом. Позитивное воздействие оказывала разъяснительная беседа с детьми и родителями о транзиторности данного явления. В качестве лечебных мероприятий рекомендовали использование цинк- или миноксидил содержащих средств для укрепления волос.

- Снижение веса — у 3,4% детей, как правило, старшей возрастной группы. Исходя из других исследований и собственно-

го опыта, у всех детей наблюдается задержка роста, которая после завершения терапии прекращается. Отдаленные результаты показывают, что эти дети не отстают в развитии от сверстников, не получавших ПВТ.

- Гематологические нежелательные явления. Среди всех НЯ по своей важности они стоят на первом месте. В зависимости от степени их выраженности проводится уменьшение доз препаратов или прекращение терапии (табл. 1).

Таблица 1.
Рекомендации по коррекции дозы ПВТ при гематологических НЯ

Гематологические показатели	Уменьшение дозы на 50 %	Прекращение лечения
Лейкоциты	< 1500 x 10 ⁶ /л	< 1200 x 10 ⁶ /л
Нейтрофилы	< 1000 x 10 ⁶ /л	< 750 x 10 ⁶ /л
Тромбоциты	< 100000 x 10 ⁶ /л	< 70000 x 10 ⁶ /л

В случаях неэффективности купирования гематологических НЯ путем модификации доз противовирусных препаратов, рекомендуется назначение факторов роста: при нейтропении – гранулоцитарного (G-CSF) и гранулоцитарно-макрофагального (GM-CSF) колониестимулирующих факторов, при тромбоцитопении – интерлейкина (ИЛ-11) (Oprelvekin, Neumega) – фактора роста мегакариоцитов, либо эльтромбопака – перорального фактора роста тромбоцитов, при анемии – эритропоэтина под контролем общего анализа крови.

- Нейтропения. Механизм ее развития при проведении ПВТ может быть обусловлен миелосупрессивным действием Пег-ИФН-α. В данном исследовании регистрировалась у 19% детей. Уже после 1-й инъекции Пег-ИФН-α происходило уменьшение числа нейтрофилов с последующей стабилизацией их уровня к 4-8 неделе лечения (ранняя нейтропения, не потребовавшая коррекции доз препаратов у пациентов). По завершению ПВТ наблюдалась быстрая положительная динамика восстановления числа лейкоцитов, нейтрофилов.

Хотя связь между нейтропенией и развитием бактериальных/грибковых инфекций не подтверждена, тем не менее, рекомендуется проводить профилактику инфекционных осложнений.

- Тромбоцитопения может быть связана с дефицитом тромбозина и/или иммуно-опосредованным механизмом с образованием аутоантител. Нами не отмечено развитие тромбоцитопении среди детей и подростков исследуемой группы. В настоящее время не установлена корреляция между риском развития геморрагических осложнений и уровнем тромбоцитопении.

- Анемия. В генезе анемии выделяют следующие механизмы:

- гемолитическое действие рибавирина, который носит дозозависимый характер, быстро заканчивается при прекращении лечения рибавирином с восстановлением гемоглобина в течение 4-8 недель;
- супрессивное действие Пег-ИФН-α на костный мозг, подавляя красноклеточную пролиферацию в костном мозге, вызывая апоптоз эритроидных стволовых клеток, иммунный гемолиз и на выработку почками эритропоэтина.

Развитие анемии мы наблюдали лишь у 2 из 29 (7%) детей и расценивали как НЯ клинически незначимое. Снижение гемоглобина ≥20% от исходного уровня клинически проявляется общей слабостью, повышенной утомляемостью, снижением толерантности к физическим нагрузкам, одышкой.

В нашем наблюдении не было ни одного случая снижения доз препаратов или досрочного завершения ПВТ по причине развития НЯ. Исходя из собственного опыта, считаем, что заблаговременное информирование пациента/родителей о возможных НЯ противовирусной терапии, степени их вероятности является фактором приверженности к лечению больного хроническим вирусным гепатитом С.

Оценка эффективности ПВТ. В исследуемой группе стойкий вирусологический ответ (СВО) получен у 87,5% пациентов (у 100% пациентов с генотипом «не 1» и у 68,8% – с «1» генотипом); все больные с рецидивом виремии через 24 недели после завершения терапии (12,5%) имели «1» генотип.

Заключение

Наблюдаемые нежелательные явления у детей идентичны таковым у взрослых, а частота и выраженность их значительно ниже, чем у взрослых. Более выраженные НЯ наблюдались у детей старшей возрастной группы (от 12 до 17 лет); в большинстве случаев они носили умеренный и преходящий характер и не потребовали коррекции дозы/отмены лечения. Хорошая переносимость и высокие результаты ПВТ – наличия СВО в целом у 87,5% пациентов определяют целесообразность раннего назначения этиотропной терапии ХГС среди детей и подростков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурневич Э.З., Лопаткина Т.Н., Никулкина Л.Н. Противовирусная терапия цирроза печени в исходе хронического гепатита С // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. Информ. бюллетень. — № 2. — 2005. — С. 3.
2. Желудкова О.Г., Русанова М.Г., Сигарева И.А. Противовирусная терапия хронического гепатита С у детей со злокачественными новообразованиями в период ремиссии // Гепатол. форум. — 2009. — №3. — С. 14-18.
3. Anna Alis, Donatella Comparcola, Valerio Nobili // Jornal of Hepatology. — 2010. — С. 472-474.
4. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. et al. Peginterferon alpha -2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 347. — P. 975-982.
5. Guido M., Bortolotti F., Leandro G., Jara P., Hierro L., Larrauri J. et al. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time? // Am. J Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98. — P. 660-663.
6. Gonzalez-Peralta R.P., Kelly D.A., Haber B., Molleston J., Murray K.F., Jonas M.M. et al. Interferon alpha - 2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety, and pharmacokinetics // Hepatology. — 2005. — Vol. 42. — P. 1010-1018.
7. Jara P., Hierro L., de la Vega A. et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha 2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2008. — Vol. 27. — P. 142-148.
8. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon alpha -2b plus ribavirin compared with INF-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 958-965.