

Т.А. Скворцова¹, Г.В. Волынец¹, А.С. Потапов^{1, 2}, Е.Л. Семикина^{1, 2}¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Частота встречаемости побочных явлений интерферонотерапии у детей с хроническим вирусным гепатитом С

Contacts:

Skvortsova Tamara Andreevna, PhD student of the Department of Gastroenterology and Hepatology of Scientific Center of Children's Health, RAMS

Address: Lomonosovskii prospect, 2, building 1, Moscow, RF, 119991, Tel.: (499) 134-06-97, e-mail: skvortsova_t@nczd.ru

Article received: 15.03.2013, Accepted for publication: 25.06.2013

Цель исследования: произвести оценку эффективности и частоты встречаемости побочных явлений интерферонотерапии при хроническом вирусном гепатите С. **Пациенты и методы:** наблюдали 93 ребенка в возрасте от 3 до 17 (10,0±0,8 лет) лет с хроническим гепатитом С; 65 детей имели генотип 1 и 28 — генотип 2/3 вируса гепатита С. Всем пациентам до начала противовирусной терапии были проведен стандартный набор лабораторно-инструментальных исследований. В зависимости от схемы противовирусной терапии выделено 3 группы пациентов. Осуществляли анализ клинических проявлений, оценку изменения лабораторных показателей крови, а также контроль массы и роста ребенка. **Результаты:** данные исследования продемонстрировали высокую частоту встречаемости побочных явлений при использовании рекомбинантного интерферона — и еще большую — при применении пегилированного интерферона — в комбинации с рибавирином. Это в ряде случаев обуславливало необходимость коррекции дозы препаратов. Показано также, что использование рекомбинантного интерлейкина 2 с рекомбинантным интерфероном — при лечении хронического гепатита С у детей значительно снижает частоту встречаемости и степень выраженности побочных эффектов. Это объясняется способностью интерлейкина 2 к нивелированию антипролиферативного эффекта интерферонотерапии. **Выводы:** использование рекомбинантного интерлейкина 2 в комплексе с рекомбинантным интерфероном — при лечении хронического гепатита С значительно снижает частоту встречаемости и степень выраженности побочных эффектов.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, заболеваемость детского населения, интерферонотерапия, противовирусная терапия.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (3): 70–73)

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность вирусного гепатита С у детей в развитых странах колеблется от 0,1 до 0,4% [1]. С учетом того, что в Российской Федерации диагностика хронического гепатита С (ХГС) осуществляется по обращаемости, уровень заболеваемости не всегда соответствует ее истинным показателям [2].

В России, по данным медико-статистического анализа частоты встречаемости первичной заболеваемости хроническим вирусным гепатитом С детского населения за 2003–2011 гг., выявлена нестабильность и разнонаправленность показателей. Это указывает на необходимость совершенствования работы по раннему обнаружению и разработке мер профилактики ХГС у детей [2–4].

Т.А. Skvortsova¹, G.V. Volynets¹, A.S. Potapov^{1, 2}, E.L. Semikina^{1, 2}¹ Scientific Centre of Children Health of RAMS, Moscow, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Prevalence of Side Effects of Interferon Therapy in Children with Chronic Viral Hepatitis C

Aim: to assess efficacy and safety of interferon therapy in children with chronic viral hepatitis C. **Patients and methods:** 93 children aged from 3 to 17 (10,0±0,8 years) years old with chronic viral hepatitis C were included into the study. Among them 65 patients had hepatitis C viral genotype 1 and 28 — genotype 2/3. All the patients before the beginning of antiviral treatment were performed a routine laboratory and instrumental examination. According to the scheme of antiviral therapy 3 different groups of children were distinguished. Analysis of clinical manifestations, assessment of changes in blood markers and control of body weight and height were carried out. **Results:** received data showed high prevalence of side effects of recombinant interferon α and even higher — of pegylated interferon α in combination with ribavirin. In a number of cases this required correction of drug dosages. It was also shown that usage of recombinant interleukin 2 with recombinant interferon in treatment of chronic hepatitis C in children significantly decreases prevalence and severity of side effects. This can be explained by the ability of interleukin 2 to levelling of antiproliferative effect of interferon therapy. **Conclusions:** usage of recombinant interleukin 2 in combination with recombinant interferon α in treatment of chronic hepatitis C significantly decrease prevalence and severity of side effects.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (3): 70–73)

Дети с ХГС подвержены пожизненному риску развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [5, 6]. По мере взросления, под влиянием различных кофакторов (сопутствующие заболевания, алкоголь и т.д.), этот риск возрастает [7–9]. Кроме того, дети, страдающие ХГС, являются источником расширения пула носителей вируса в популяции и, следовательно, оказываются участниками распространения инфекции, в т.ч. вертикального инфицирования вирусом гепатита С.

У детей могут развиваться психологические проблемы, обусловленные заболеванием, что ведет к психологической дезадаптации среди сверстников, сопровождается снижением качества жизни [10–12].

Своевременное проведение противовирусной терапии при условии достижения устойчивого вирусологического ответа дает возможность раннего предотвращения прогрессирования болезни [13, 14].

Необходимо учитывать, что у детей практически отсутствует влияние кофакторов, которые могут препятствовать или осложнять проведение противовирусной терапии. Дети лучше переносят лечение, чем взрослые. Также немаловажную роль играет возможность контроля родителей, мотивированных на выздоровление ребенка, за приемом лекарств и выполнением назначений [15–17].

«Золотым стандартом» в лечении ХГС у детей принято считать интерферонотерапию. Интерфероны (ИФН) — группа аутогенных гликопротеинов, механизм действия которых связан с противовирусным эффектом. Кроме того, они повышают устойчивость к вирусам еще не инфицированных клеток.

В организме человека вырабатывается 3 вида ИФН: ИФН α , синтезируемый стимулированными моноцитами и В лимфоцитами, фибробластный ИФН β и лимфоцитарный ИФН γ [7–9]. ИФН α и β , имеющие общий клеточный рецептор, называют интерферонами I типа. Они обладают иммунорегуляторной и антипролиферативной активностью. ИФН α синтезируется в основном лейкоцитами и моноцитами, подавляет пролиферацию и дифференцировку кроветворных клеток [12]. Инфицирование клетки вирусом инициирует синтез ИФН α и β . ИФН γ , продуцируемый лимфоцитами, относится к интерферонам II типа, имеет другие иммунорегуляторные свойства и, помимо ингибирования репликации вируса в клетке, стимулирует повышение уровня экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) I и II класса, активирует макрофаги и NK клетки, усиливая специфический иммунный ответ. Кроме прямого противовирусного действия, ИФН γ также играет ключевую роль в хемоаттракции [18–21].

Среди рекомбинантных интерферонов выделяют ИФН α -2a, -2b и -2c.

К иммуномодуляторам, которые обладают способностью к индукции эндогенных интерферонов, относится интерлейкин (ИЛ) 2, который представляет собой гликопротеин, индуцирующий пролиферацию и дифференцировку Т лимфоцитов и NK клеток. ИЛ 2 активизирует функциональную активность Т хелперов, продуцирующих ИФН γ . Усиление с его помощью продукции ИФН α ведет к активации макрофагов. В ходе исследований было доказано, что влияние комплекса рекомбинантного ИЛ 2 и ИФН α -2a при терапии ХГС повышает эффективность лечения более чем в 2 раза [22].

В 2011 г. зарегистрирована и разрешена для лечения ХГС у детей и подростков комбинация пегилированного

ИФН α -2b — первого пегилированного интерферона для применения в педиатрической практике на территории Российской Федерации [15] — и рибавирина являющегося первым синтетическим аналогом нуклеозидов, разрешенным для лечения ХГС у детей в России [18–21].

Цель исследования: установить частоту встречаемости и степень выраженности побочных эффектов препаратов, используемых для лечения ХГС у детей, а также произвести сравнительную оценку лечения рекомбинантным ИФН α , комбинацией рекомбинантного ИЛ 2 и рекомбинантного ИФН α и комбинацией пегилированного ИФН α и рибавирина.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

В гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой ФГБУ «НЦЗД» РАМН наблюдались 93 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст $10,0 \pm 0,8$ лет) с ХГС; 65 детей имели генотип 1 и 28 — генотипы 2, 3 вируса гепатита С. Всем пациентам до начала противовирусной терапии были проведены лабораторно-инструментальные исследования: качественное и количественное определение рибонуклеиновой кислоты вируса гепатита С в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции; генотипирование вируса; клиническое и биохимическое исследование крови; методы визуализации — ультразвуковое исследование органов брюшной полости, сердца, щитовидной железы, почек и мочевого пузыря, фиброэластометрия; морфологическое исследование биоптата печени. Вирусологический мониторинг проводился в соответствии с рекомендациями EASL [23].

В зависимости от схемы противовирусной терапии выделено 3 группы пациентов.

- В 1-ю группу вошли 47 детей (средний возраст $10,9 \pm 0,5$ лет), которые лечились рекомбинантным ИФН α : подкожно в дозе 3 млн МЕ 3 раза в нед. В группе 75% детей имели генотип 1 и 25% — генотипы 2, 3 вируса гепатита С.
- Во 2-й группе был 31 пациент (средний возраст $10,9 \pm 0,7$ лет). Этим больных лечили рекомбинантным ИФН α : подкожно в дозе 3 млн МЕ 3 раза в нед в комбинации с рекомбинантным ИЛ 2 в дозе 0,02 мг/кг (но не более 1 мг) 2 раза в нед. Из них 65% имели генотип 1 и 35% — генотипы 2, 3.
- В составе 3-й группы находилось 15 детей (средний возраст $9,0 \pm 1,0$ лет), лечившихся пегилированным ИФН α : 60 мкг/нед в комбинации с рибавирином по 15 мг/кг в сут; 67% имели генотип 1 и 33% — генотипы 2, 3.

Длительность терапии определялась генотипом вируса: для генотипа 1 она составила 48 нед, для генотипов 2, 3 — 24 нед.

Методы исследования

При оценке частоты встречаемости и степени выраженности побочных эффектов интерферонотерапии проводили анализ клинических проявлений (диспептический, болевой абдоминальный, кожный, астеновегетативный синдром; психоэмоциональное состояние ребенка), оценку изменения лабораторных показателей крови (концентрации гемоглобина, числа лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов), а также контроль массы и роста ребенка. Наблюдение проводилось на протяжении всего курса

противовирусной терапии и в течение 12 мес после окончания лечения.

Изменения лабораторных показателей крови рассценивали как незначительные при снижении концентрации гемоглобина до 115 г/л (N 120–140), числа лейкоцитов — до 3900–3000/1 мкл (N 5000–7000), нейтрофилов — до 2000–1500/1 мкл (N 2000–7000); как умеренные — при снижении концентрации гемоглобина до 114–95 г/л, числелейкоцитов — до 2900–2000/1 мкл, нейтрофилов — до 1500–1000/1 мкл. Выраженными изменения считали при гемоглобине 94–85 г/л, числе лейкоцитов — 1900–1000/1 мкл, нейтрофилов — 1000–500/1 мкл. Критические изменения фиксировали при падении концентрации гемоглобина ниже 85 г/л, снижении числа лейкоцитов менее 1000/мкл, нейтрофилов — менее 500 в 1 мкл крови [24, 25].

Статистическая обработка данных

Результаты исследования проанализированы при помощи пакета прикладных программ «GraphPad Prism» и «Statistica 10.0». Количественные данные выражали в виде средних значений (M) ± стандартное отклонение (SD). Данные, полученные при оценке частоты встречаемости побочных явлений интерферонотерапии, представлены в процентном отношении.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На фоне противовирусной терапии зарегистрированы следующие побочные эффекты (табл.).

Из представленных в таблице данных следует, что у детей при монотерапии рекомбинантным ИФН α в 100% случаев регистрировалась лихорадка до фебрильных цифр, которая купировалась пероральным приемом нестероидных противовоспалительных средств.

Психозомоциональная лабильность наблюдалась у 47% детей. Изменения со стороны кожных покровов (гиперемия в месте инъекции, шелушение) отмечали в 6% случаев. Абдоминальные боли имели место у 3% детей, боли за грудиной, мышечные, костно-суставные боли — у 6%. На фоне интерферонотерапии у 36% наблюдаемых имело место снижение аппетита, что в 19% случаев привело к отсутствию прибавки массы тела, а в 17% — к ее снижению относительно исходной до 2 кг. Среди прочих побочных эффектов у 13% детей обнаружено выпадение волос. Изменения со стороны показателей крови наблюдали у 36%, среди них 17% имели умеренную лейкопению, 6% — незначительную нейтропению и 13% — умеренную тромбоцитопению.

У детей, получавших рекомбинантный ИФН α в комбинации с рекомбинантным ИЛ 2, также в 100% случаев имела место лихорадка до фебрильных цифр, которая купировалась пероральным приемом нестероидных противовоспалительных средств. Психозомоциональная лабильность наблюдалась у 10% детей, изменения со стороны показателей крови — у 20%, среди них 10% имели умеренную лейкопению и 10% — умеренную тромбоцитопению.

У детей, лечившихся пегилированным ИФН α в комбинации с рибавирином, в 100% случаев зафиксирована лихорадка до фебрильных цифр, которая у 86% детей купировалась пероральным приемом нестероидных противовоспалительных средств, а у 14% ввиду наличия гипертермического синдрома потребовала парентерального введения жаропонижающих препаратов. У 100% пациентов отмечены признаки психозомоциональной лабильности, раздражительность, общая слабость, головные боли. Также у всех детей обнаружены изменения кожи: сухость кожных покровов — у 54%, гиперемия в месте

Таблица. Частота встречаемости побочных эффектов интерферонотерапии у обследованных детей, %

Побочный эффект	Рекомбинантный ИФН α	Рекомбинантный ИФН α + рекомбинантный ИЛ 2	Пегилированный ИФН α + рибавирин
Лихорадка до фебрильных цифр	100	100	100
Психозомоциональная лабильность (раздражительность, общая слабость, головные боли, апатия)	47	10	100
Снижение аппетита	19	0	100 (в т.ч. отвращение к еде в течение первых суток после введения препарата — 14%)
Снижение массы тела	17	0	100 (до 2 кг — 60%, от 2 до 5 кг — 33%, более 5 кг — 7%)
Изменения со стороны кожи	6	0	100 (сухость — 57%, гиперемия и шелушение в месте инъекции — 36%, тяжелая крапивница — 7%)
Боли в животе	3	0	20 (в т.ч. с рвотой — 7%, жидким стулом — 7%)
Боли за грудиной, мышечные, костно-суставные боли	6	0	14
Нарушение структуры зубной эмали	0	0	14
Выпадение волос	13	0	14
Снижение концентрации гемоглобина	0	0	90 (незначительное — 60%, умеренное — 20%, критическое — 20%)
Нейтропения	6 (незначительная)	0	100 (выраженная — 7%)
Лейкопения	17 (умеренная)	10	100 (незначительная — 50%, умеренная — 50%)
Тромбоцитопения	13	10	100 (незначительная — 50%, умеренная — 50%)

инъекции — у 33%, шелушение и зуд в месте инъекции — в 33%, аллергические проявления в виде крапивницы — в 7% случаев. Абдоминальные боли зарегистрировали у 20% детей. Боли носили эпизодический характер, не зависели от приема пищи, времени суток, не имели четкой локализации, были непродолжительными и самостоятельно купирующимися. У 7% наблюдаемых однократно отмечался жидкий стул и рвота. На фоне интерферонотерапии у 100% детей нарушился аппетит, что в 60% случаев привело к снижению массы тела относительно исходной до 2 кг, у 33% потеря массы тела составила от 2 до 5 кг, 7% потеряли 5 кг и более. У 14% пациентов отмечено отвращение к еде в течение первых суток после введения препарата. Реже встречались такие побочные эффекты интерферонотерапии, как апатия в виде замкнутости, отсутствия инициативы, грусти без повода (14%); спутанность сознания и бред на высоте фебрильной температуры (7%); боли за грудиной, миалгии, боли в костях и суставах (14%); нарушение структуры зубной эмали (14%), выпадение волос (7%). Изменения со стороны показателей крови присутствовали у 100% наблюдаемых: незначительное снижение концентрации

гемоглобина — у 60%, умеренное — у 20%, критическое, потребовавшее коррекции дозы препаратов, — у 20% больных. Нейтропения выявлялась у всех детей (100%), при этом выраженная нейтропения — у 1 пациента (7%). Лейко- и тромбоцитопения, не потребовавшие коррекции дозы препаратов, также зафиксированы у 100% детей, 50% из них имели незначительное снижение показателей и 50% — умеренное.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка частоты встречаемости и степени выраженности побочных эффектов интерферонотерапии ХГС у детей показала высокую частоту их развития при использовании рекомбинантного ИФН α и еще большую — при применении пегилированного ИФН α в комбинации с рибавирином, что в ряде случаев обуславливало необходимость в коррекции дозы препаратов.

Использование рекомбинантного ИЛ 2 в комплексе с рекомбинантным ИФН α при лечении ХГС значительно снижало частоту встречаемости и степень выраженности побочных эффектов, что объясняется нивелированием ИЛ 2 антипролиферативного эффекта интерферонотерапии.

REFERENCES

- Delgado-Borrego A. Treating hepatitis C: are children the same as adults? *Gastroenterology*. 2011; 140: 389–392.
- Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Volynets G.V., Potapov A.S., Il'in A.G., Konova S.R., Skvortsova T.A., Pakhomovskaya N.L., Chetkina T.S. *Mediko-statisticheskii obzor «Zabolevaemost' khronicheskimi virusnymi gepatitami detskogo naseleniya v Rossiiskoi Federatsii za period 2003–2011 gg.»* [Medico-statistical review "Rate of Morbidity of Chronic Viral Hepatitis in Children in Russian Federation during the period of 2003–2011"]. Moscow, 2012. pp. 1–15.
- Volynets G.V., Skvortsova T.A. *Mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya — Medico-social evaluation and rehabilitation*. 2011; 3–4: 30–48.
- Bortolotti F., Vajro P., Cadrobbi P., Lepore L., Zancan L., Barbera C., Crivellaro C. et al. Cryptogenic chronic liver disease and hepatitis C virus infection in children. *J. Hepatol.* 1992; 15: 73–76.
- Kage M., Fujisawa T., Shiraki K., Tanaka T., Kimura A., Shi-mamatsu K., Nakashima E. et al. Pathology of chronic hepatitis C in children. Child Liver Study Group of Japan. *Hepatology*. 1997; 26: 771–775.
- Badizadegan K., Jonas M.M., Ott M.J., Nelson S.P., Perez-Atayde A.R. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatology*. 1998; 28: 1416–1423.
- Guido M., Ruge M., Jara P., Hierro L., Giacchino R., Larra-uri J., Zancan L. et al. Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum. *Gastroenterology*. 1998; 115: 1525–1529.
- Birnbaum A.H., Shneider B.L., Moy L. Hepatitis C in children. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 290–291.
- Gonzalez-Peralta R.P., Langham M.R., Jr., Andres J.M. et al. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009; 48: 630–635.
- Mohan P., Colvin C.A., Glymph C. et al. Clinical spectrum and histopathologic features of chronic hepatitis C infection in children. *J. Pediatr.* 2007; 150: 168–174.
- Nydegger A., Srivastava A., Wake M. et al. Health-related quality of life in children with hepatitis C acquired in the first year of life. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 23: 226–230.
- Rodrigue J.R., Balistreri W., Haber B. et al. Impact of hepatitis C virus infection on children and their caregivers: quality of life, cognitive, and emotional outcomes. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009; 48: 341–347.
- Serranti D., Buonsenso D., Ceccarelli M. et al. Pediatric hepatitis C infection: to treat or not to treat... what's the best for the child? *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011; 15: 1057–1067.
- Danish F.A., Koul S.S., Subhani F.R. et al. Managing HCV infection in pediatric age group: suggested recommendations. *Saudi J. Gastroenterol.* 2010; 16: 230–235.
- Yeung L.T., Roberts E.A. Current issues in the management of paediatric viral hepatitis. *Liver Int.* 2010; 30: 5–18.
- Arshad M., El-Kamary S.S., Jhaveri R. Hepatitis C virus infection during pregnancy and the newborn period — are they opportunities for treatment? *J. Viral Hepat.* 2011; 18: 229–236.
- Powell M., Bailey J., Maggio L.A. Clinical inquiries. How should you manage children born to hepatitis C-positive women? *J. Fam. Pract.* 2010; 59: 289–290.
- Tajiri H., Inui A., Kiyohara Y. et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese pediatric and young adult patients: a survey of the Japan Society of Pediatric Hepatology. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 21: 1256–1260.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Hepatitis C virus infection. *Pediatrics*. 1998; 101 (3, Pt. 1): 481–485.
- Zhang H.F., Yang X.J., Shu S.S. et al. An open-label pilot study evaluating the efficacy and safety of peginterferon alfa-2a combined with ribavirin in children with chronic hepatitis C. *Zhonghua Shi. Yan. He. Lin. Chuang Bing. Du. Xue. Za. Zhi.* 2005; 19: 185–187.
- Schwarz K.B., Mohan P., Markewicz C. et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of peginterferon alpha2a (40 kd) in children with chronic hepatitis C. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006; 43: 499–505.
- Volynets G.V., Potapov A.S., Pakhomovskaya N.L., Skvortsova T.A. *Povyshenie effektivnosti i bezopasnosti interferonoterapii khronicheskogo gepatita S u detei s pomoshch'yu Ronkoleikina — rekombinantnogo interleikina 2. Mediko-statisticheskii obzor «Zabolevaemost' khronicheskimi virusnymi gepatitami detskogo naseleniya v Rossiiskoi federatsii za period 2003–2011 gg.»* [Efficiency and Safe Improvement of IF Therapy of Chronic Hepatitis C in Children with the Help of Roncoleikin — recombinant interleukin 2. Medico-statistical review "Rate of Morbidity of Chronic Viral Hepatitis in Children in Russian Federation during the period of 2003–2011"]. Moscow, 2012. pp. 33–37.
- The European Association for the Study of the Liver (EASL). Monitoring response to treatment and duration of HCV treatment depending on the severity of virology response with the HCV genotype. *Vienna, Austria*. 2010.
- Pellicano R. Autoimmune manifestation during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C: the hepatologist's view. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2005; 51: 55–61.
- Peck-Radosavljevic M. Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon-alpha. *Gastroenterology*. 2002; 123: 141–151.