

ОПЫТ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С ПЕГИНТЕРФЕРОНОМ α -2А С РИБАВИРИНОМ

Н. К. Саркисянц¹, Э. Г. Григорян²

¹Клинический центр «Арменикум»; ²Научно-исследовательский институт курортологии и физической медицины Минздрава Республики Армения, Ереван

Изучены наиболее частые побочные эффекты терапии хронического вирусного гепатита С (ХГС) пегилированным интерфероном α -2а (ПЭГ-ИФНа-2а) с рибавирином, а также влияние различных факторов на их развитие. Изучена динамика наиболее частых побочных эффектов терапии ПЭГ-ИФНа-2а с рибавирином у 73 больных ХГС. Мониторинг 16 побочных эффектов противовирусной терапии проводили с помощью специальных таблиц при генотипах 2 и 3 в 1, 2, 4 и 6-й месяцы, а при генотипе 1 — также и в 8, 10 и 12-й месяцы. Логистический регрессионный анализ применяли для оценки влияния различных независимых прогностических факторов на развитие побочных эффектов. Наиболее частыми побочными эффектами терапии ПЭГ-ИФНа-2а с рибавирином, встречающимися в определенные сроки более чем у половины пациентов, являлись лейкопения, тромбоцитопения, похудание, депрессия, усталость, бессонница. Уменьшение массы тела в ходе лечения в среднем составляло 8,36 кг (95% ДИ 6,7—10), причем максимальная отметка уменьшения массы тела достигала 21 кг. Миалгии, анорексию, артралгии, головную боль, алопецию и тошноту отмечали от 25 до 50% больных. Соответственно менее чем у 1/4 леченых больных наблюдались анемия, кожный зуд, сыпь, покраснение кожи на месте инъекций ПЭГ-ИФНа-2а. С помощью логистического регрессионного анализа при совмещении определенных прогностических факторов возможно установить вероятность развития таких побочных эффектов, как похудание, гриппоподобный синдром и миалгия.

Ключевые слова: хронический гепатит С, комбинированное противовирусное лечение, побочные эффекты

PREDICTING SIDE EFFECTS OF THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS WITH PEGINTERFERON ALPHA-2A WITH RIBAVERIN

N.K. Sarisyan¹, E.G. Grigoryan²

¹Armenicum Clinical Centre, Erevan; ²Research Institute of Balneotherapeutics and Physical Medicine, Armenia

The aim of the study was to monitor the commonest side effects of the treatment of chronic hepatitis with peginterferon alpha-2A (PEG-IFN) and ribavirin (RBV) and the influence of various factors on their development. The work was done in the Department of Infectious Disease, Erevan State Medical University. Monitoring 16 adverse reactions was carried out with the use of special tables within 1, 2, 4 and 6 months after the onset of therapy in patients with genotypes 2 and 3 and in addition after 8, 10 and 12 months in patients with genotype 1. The influence of independent prognostic factors was estimated by logistic regression analysis. The commonest side effects of PEG-IFN plus RBV therapy were leukopenia, thrombocytopenia, weight loss, depression, fatigue, and insomnia that occurred at one time or another in more than half of the patients. Weight loss during therapy amounted to 8.36 kg (95% CI 6.7-10) (maximum 21 kg). Myalgia, anorexia, arthralgia, headache, alopecia, and vomiting were documented in 20-50% of the cases. Anemia, pruritis, eruption, erythema, and hair shedding at injection sites occurred in 1/4 of the patients. It is concluded that logistic regression analysis with matching selected prognostic factors permits to estimate the probability of such side effects as weight loss, flu-like syndrome, and myalgia.

Key words: chronic hepatitis C, combined antiviral therapy, side effects

Значительным прорывом в области лечения хронического гепатита С (ХГС), характеризующегося самой высокой частотой хронизации из всех известных на сегодняшний день вирусных гепатитов, явились создание пегилированных интерферонов α (ПЭГ-ИФНа) и их комбинация с противовирусным препаратом рибавирином [1—3]. Частота устойчивого вирусологического ответа (УВО) с применением технологии пегилирования, т. е. присоединения к стандартному интерферону молекулы полиэтиленгликоля, повышалась с 5—20% в прошлом до 40—82% в настоящем и позволила перевести HCV-инфекцию из разряда практически неизлечимых в число курабельных заболеваний [4, 5]. Интересны сообщения об отличии эффективности интерферонотерапии при проведении клинических испытаний и так называемой УВО в реальном мире [6], что подтверждает необходимость уточнения результатов комбинированной терапии. Вместе с тем комбинированная терапия сопряжена с развитием побочных эффектов, которые могут серьезно осложнить ход и результаты лечения ХГС [7—12]. Десятилетний опыт применения ПЭГ-ИФНа-2а в комбинации с рибавирином при лечении больных ХГС позволил обобщить накопленные данные по мониторингу и использовать их для коррекции нежелательных явлений.

Целью исследования явилось изучение динамики наиболее частых побочных явлений терапии ХГС ПЭГ-ИФНа-2а с рибавирином, а также влияния различных факторов на их развитие.

Материал и методы

Комбинированную терапию ПЭГ-ИФНа-2а (180 мкг 1 раз в неделю) и рибавирином (800—1200 мг в день) получали 73 больных ХГС (63 мужчины и 10 женщин). Распределение обследованных больных ХГС по важным предикторам УВО, таким как пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), изначальный уровень аланинаминотрансферазы, генотип и вирусная нагрузка (ВН), представлены в табл. 1. ПЭГ-ИФНа-2а и рибавирин назначали в соответствии с инструкцией. ПЭГ-ИФНа-2а вводили подкожно в область передней брюшной стенки или бедра 1 раз в неделю. Доза рибавирина при генотипе 1 зависела от массы тела больного: при массе тела менее 75 кг 1000 мг, более 75 кг 1200 мг. Больным с генотипами 2 и 3 рибавирин назначали в дозе 800 мг. Продолжительность лечения при генотипе 1 составила 48 нед, а при генотипах 2 и 3 — 24 нед.

Мониторинг побочных явлений при генотипах 2 и 3 проводили в 1, 2, 4 и 6-й месяцы, а при генотипе 1 —

также и в 8, 10 и 12-й месяцы. Начальные показатели, такие как возраст, масса тела, ИМТ, уровни ферритина и ВН, представлены в табл. 2.

Статистический анализ полученных данных проводили с применением программ SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), version 11.0 for Windows и Excel.

Для прогнозирования развития побочных эффектов, вызванных ПЭГ-ИФН α -2а с рибавирином, применяли логистический регрессионный анализ. Прогностические факторы включали пол, возраст, массу тела, ИМТ, давность заболевания, интерферонотерапию в прошлом (лечение стандартным или пегилированным интерфероном), НВV-коинфекцию, злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков в анамнезе, уровень ферритина, ВН и были кодированы как дихотомические или порядковые. Больные были разделены на группы по возрасту (до 30, от 31 года до 40 лет, от 41 года до 50 лет, более 50 лет), по ИМТ (до 25 кг/м² — нормальная масса тела, 25—30 кг/м² — избыток массы тела, более 30 кг/м² — ожирение). Предположительная давность заболевания составляла до 5 лет, от 5 до 10 лет и более 10 лет. Пол, интерферонотерапия в прошлом, ХГВ-коинфекция, злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков рассматривали в качестве дихотомических (да, нет) показателей. Повышенный или нормальный уровень ферритина и высокая (более 400 000 МЕ/мл) или низкая (менее 400 000 МЕ/мл) ВН также использовали в качестве дихотомических показателей.

Результаты и обсуждение

Лечение ПЭГ-ИФН α -2а с рибавирином было прервано из-за побочных эффектов в 7 (9,7%) случаях. У 3 пациентов терапия была приостановлена из-за выраженных психоневрологических нарушений (раздражительность, депрессия), причем у одного из них наблюдалось усиление имевших место в прошлом галлюцинаций. В единичных случаях прерывание лечения было связано с резким усилением артралгий, лихорадкой с нарастающим желтухи, повышением уровня глюкозы при сопутствующем сахарном диабете, повышением уровня антирибоглобулиновых антител. Отсутствие раннего вирусологического ответа послужило основанием для отмены лечения в 2 случаях. Количество нон-респондеров (нулевых респондеров) составило 3 (4%), ответ-рецидив наблюдался у 12 (16%) случаях, причем у 3 (5%) больных рецидив отмечался после продолжительного ответа по окончании лечения. Все 3 нон-респондера имели «проблемный» генотип 1b, двое из которых имели ожирение (ИМТ более 30 кг/м²), а у третьей пациентки отмечен избыток массы тела (ИМТ 28 кг/м²). Помимо перечисленных негативных предикторов, один из больных ранее получал ПЭГ-ИФН α -2b в течение 6 мес, вторая больная нарушила режим дозирования рибавирина, третья доза ПЭГ-ИФН α -2а была уменьшена до 90 мкг из-за низкого содержания тромбоцитов. Снижение дозы ПЭГ-ИФН α -2а до 135 мкг имело место в 2 случаях, до 90 мкг — в 3. Терапия ПЭГ-ИФН α -2а была временно прервана у 4 пациентов в связи с развитием тромбоцитопении, лейкопении,

Таблица 1. Характеристика больных ХГС, получавших ПЭГ-ИФН α -2а с рибавирином

Показатель	Количество больных, %
Пол:	
мужской	86
женский	14
Возраст, годы:	
< 30	26
31—40	36
41—50	30
> 50	8
ИМТ, кг/м ² :	
< 25	30
25—30	47
> 30	23
Уровень аланинаминотрансферазы:	
норма (N)	15
> 3 N (более 120 МЕ/л)	26
< 3 N (менее 120 МЕ/л)	59
Генотип:	
1b	33
(2 и 3 генотипы)	67
ВН, МЕ/мл:	
> 400 000	68
< 400 000	32
Генотип 1b + ВН > 400 000 МЕ/мл	26

сильной артралгии, пансинусита, а рибавирином — у 3 больных из-за анемии и сыпи. Помимо комбинированной терапии, 2 больных из-за явлений холестаза получали урсофальк. Усиление имевшихся еще до начала интерферонотерапии артралгий потребовало назначение нимесимида у 1 больного. В 2 случаях в связи с выраженной депрессией больные получали нейролептики (рисперидон, лоразепам).

Основные побочные явления комбинированной терапии ПЭГ-ИФН α -2а с рибавирином в наблюдаемой группе больных можно условно разделить на 3 группы: наиболее частые (достигающие на некоторых сроках более 50%), средней частоты (25—50%) и нечастые (менее 25%). К 1-й группе по убывающей частоте относятся лейкопения, тромбоцитопения, уменьшение массы тела, депрессия, усталость, гриппоподобный синдром в первые недели терапии, бессонница. Миалгии, анорексию, артралгии, головную боль, алопецию и тошноту соответственно можно включить во 2-ю группу. Нечастыми негативными явлениями, возникающими по ходу терапии, являлись анемия, кожный

Таблица 2. Начальные показатели у больных ХГС, получавших ПЭГ-ИФН α -2а с рибавирином

Показатель	Mean	SD	SE	Median	Min	Max	95% ДИ
Возраст, годы	37,3	9,5	1,11	37	20	65	35,1—39,5
Масса тела, кг	81,4	15,4	1,85	79	51	118	77,7—85
ИМТ, кг/м ²	26,6	4,7	0,57	26	17	37	25,4—27,7
ВН, МЕ/мл	1 107 966	1 339 459	166 139	850 000	1620	7 300 000	782 338,9—1 433 593
Ферритин, пмоль/л	241,4	187	33,1	197,9	25,9	829,1	176,6—306,2

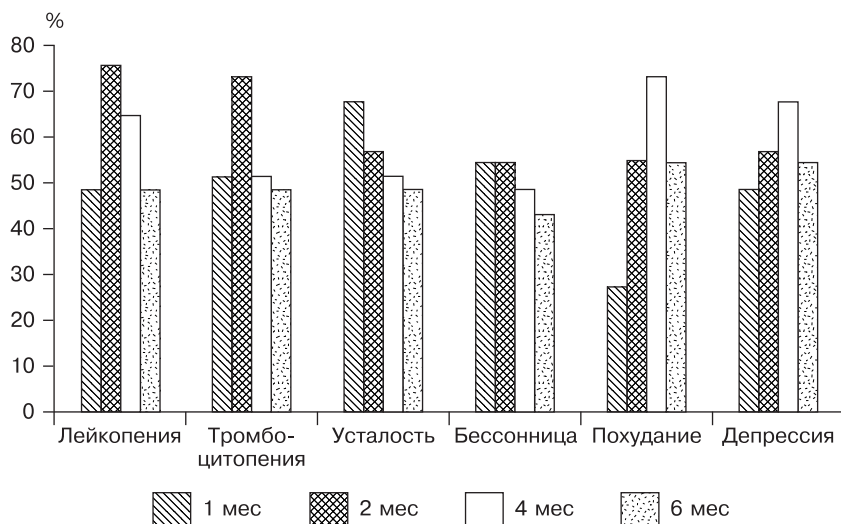


Рис. 1. Динамика основных побочных эффектов 24-недельной терапии ПЭГ-ИФНа-2а с рибавирином у больных ХГС.

зуд, сыпь, покраснение кожи на месте инъекций ПЭГ-ИФНа-2а. Среди редких побочных явлений наблюдалась по 3 случая хейлита, поноса, аритмии, астмоидного бронхита, а также отдельные случаи пансинусита, узловатой эритемы и аутоиммунного тиреоидита. Уменьшение массы тела в течение лечения в среднем составляла 8,36 кг (95% ДИ 6,7—10), причем максимальная отметка уменьшения массы тела достигала 21 кг. Все побочные явления имели преходящий характер, их обратное развитие происходило в течение от 1 до 6 мес после окончания терапии. Лишь у 1 больной отмечалась липодистрофия на месте инъекций.

Некоторые побочные явления имели нарастающий в ходе терапии характер. При выделении 5 наиболее частых побочных эффектов в убывающем порядке в каждый срок наблюдения при 24-недельной терапии результат оказался следующим: в 1-й месяц — усталость, гриппоподобный синдром, бессонница, тромбоцитопения, лейкопения, во 2-й месяц — лейкопения, похудание, усталость, депрессия, бессонница, в 4-й месяц — похудание, депрессия, лейкопения, тромбоцитопения, усталость, в 6-й месяц — похудание, депрессия, тромбоцитопения, лейкопения и усталость (рис. 1).

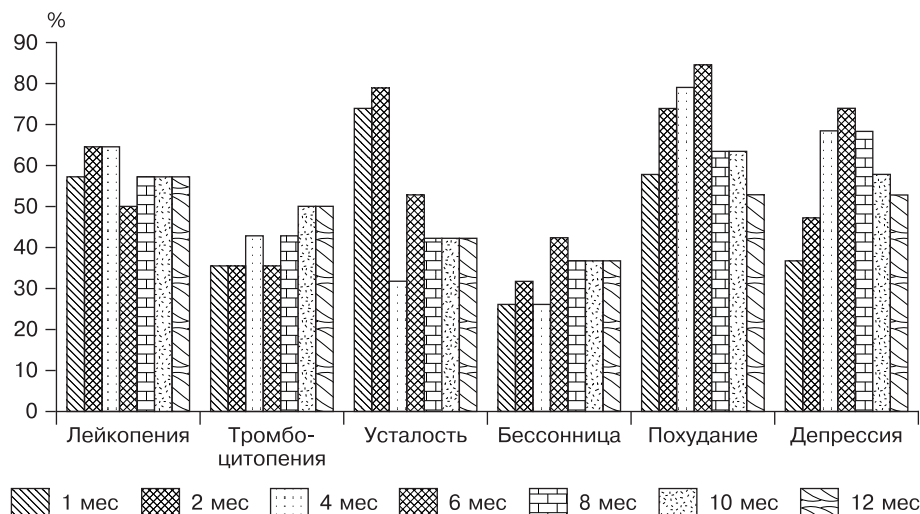


Рис. 2. Динамика основных побочных эффектов 48-недельной терапии ПЭГ-ИФНа-2а с рибавирином у больных ХГС.

Аналогичный анализ при 48-недельной терапии у больных с генотипом 1 выявил превалирование перечисленных ниже негативных проявлений терапии: в 1-й месяц — гриппоподобный синдром, усталость, похудание, депрессия, анорексия и миалгия, во 2-й месяц — усталость, похудание, лейкопения, депрессия и артралгии, в 4-й месяц — похудание, депрессия, лейкопения, алоpecia и тромбоцитопения, в 6-й месяц — похудание, депрессия, усталость, алоpecia и лейкопения, в 8-й месяц — похудание, депрессия, лейкопения, тромбоцитопения и усталость, в 10-й месяц — похудание, депрессия, лейкопения, усталость и миалгии, в 12-й месяц — лейкопения, похудание, депрессия, тромбоцитопения и усталость (рис. 2).

С помощью логистического регрессионного анализа было оценено влияние 11 независимых прогностических факторов на негативные проявления терапии ПЭГ-ИФНа-2а и рибавирином (лейкопения, тромбоцитопения, уменьшение массы тела, депрессия, усталость, гриппоподобный синдром в первые недели терапии, бессонница, миалгия, анорексия, артралгии, головная боль, алоpecia, тошнота, анемия, кожный зуд, сыпь, покраснение кожи и выпадение волос на месте инъекций) в разные сроки наблюдения. Наиболее значимыми уже в 1-й месяц лечения оказались влияние давности болезни и HCV-инфекции на развитие миалгии. Эта модель была состоятельной ($\chi^2 = 15,5$, $df = 3$, $p < 0,001$). Влияние комбинации этих двух независимых предикторов на развитие мышечной боли в ходе терапии составило 33% ($R^2 = 0,33$). В среднем у 74,5% больных прогнозирование было правильным. Статистически достоверным фактором оказалась давность HCV-инфекции ($p = 0,04$), в то время как значимость HCV-коинфекции не была достоверной ($p = 0,06$). Вероятность развития миалгии рассчитывали по формуле:

$$\log \frac{p}{1-p} = 1,33 - 1,34HBV(1) - 3,32 \text{ срок заболевания}$$

(1) - 2,64 срок заболевания (2),

где HBV(1) — наличие антител к HBcAg, срок заболевания (1) — длительность инфицированности HCV до 5 лет, срок заболевания (2) — 5—10 лет.

Состоятельная модель ($\chi^2 = 16,8$, $df = 5$, $p < 0,005$) также получена при оценке влияния внутривенного использования наркотиков, злоупотребления алкогольными напитками, HCV-коинфекции, изначально повышенного уровня ферритина и высокой ВН на уменьшение массы тела в последние месяцы лечения. Сочетание перечисленных пяти независимых предикторов влияло на похудание до 59% ($R^2 = 0,586$), а точность прогнозирования составила 82,8%. Вероятность уменьшения массы тела в процессе лечения при статистической достоверности внутривенного употребления наркотиков ($p = 0,005$) можно рассчитать по следующей формуле:

$$\log \frac{p}{1-p} - 1,73 - 4,36 \text{ использован}$$

ие наркотиков - 1,78 повышенный FERR - 0,038 высокая ВН - 0,096 злоупотребление алкоголем + 1,55 наличие антител к HBV.

При попытке прогнозирования развития гриппоподобного синдрома в 1-й месяц комбинированной антивирусной терапии выявлена значимость таких предикторов, как генотип HCV ($p = 0,012$) и ВН ($p = 0,014$); состоятельность модели ($\chi^2 = 19,4$, $df = 5$, $p < 0,002$), влияние комбинации двух перечисленных предикторов и злоупотребления алкоголем составили 47% ($R^2 = 0,474$), правильность прогноза — 76,6%, вероятность развития гриппоподобного синдрома:

$$\log \frac{p}{1-p} = -2,54 + 2,69 \text{ генотип 1a} + 8,07 \text{ генотип 2} + 2,38 \text{ генотип 3} + 2,67 \text{ высокая ВН} - 1,94 \text{ злоупотребление алкоголем.}$$

Сведения об авторах:

Клинический центр «Арменикум»

Саркисянц Нарина Константиновна — канд. мед. наук, врач-инфекционист; e-mail: sknarina70@mail.ru

Научно-исследовательский институт курортологии и физической медицины МЗ РА

Григорян Эдуард Грачиевич — д-р мед. наук, проф., гл. гастроэнтеролог МЗ РА, науч. рук. реабилитационного отд-ния.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никитин И. Г. Лечение хронического гепатита С: вчера, сегодня, завтра. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002; 6: 11—6.
2. Рекомендации по лечению гепатита С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2003; 2: 4—13.
3. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C. Hepatology. 2002; 36: 3—20.
4. Hadziyannis S. J., Sette H. Jr., Morgan T. R. et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C with: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann. Intern. Med. 2004; 140: 346—55.
5. Marcellin P. Management of patient with Viral Hepatitis. Paris: AP-MANV; 2004.
6. Falck-Ytter Y., Kale H., Mullen K. D. et al. Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with hepatitis C. Ann. Intern. Med. 2002; 136: 288—92.

Факторами риска (отношение рисков 14,7) явились генотип 1a и высокая ВН (отношение рисков 14,5).

Выводы

1. Наиболее частыми побочными эффектами лечения хронического гепатита С пегилированным интерфероном α -2a с рибавирином являлись лейкопения, тромбоцитопения, похудание, усталость, депрессия.

2. Лечение больных хроническим гепатитом С пегилированным интерфероном α -2a с рибавирином было прервано из-за побочных эффектов в 9,6% случаев: временное прерывание, связанное с назначением пегилированного интерферона α -2a, имело место у 5,5% больных, а обусловленное рибавирином — у 4,1%.

7. Армякина О. Л. Гематологические параллели при хроническом вирусном гепатите В и С. Клиническая лабораторная диагностика. 2005; 8: 47—51.
8. Ющук Н. Д., Климова Е. А., Знойко О. О., Кареткина Г. Н. и др. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010; 20 (6): 4—60.
9. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis C. J. Hepatol. 2011; 55: 245—64.
10. Fried M. W. Side effects of therapy of hepatitis and their management. Hepatology. 2002; 36 (1): 5237—44.
11. Hepatology — a clinical textbook. 2-ed. Germany, Düsseldorf: flying Publisher; 2010.
12. Weksler B. B. Review article: the pathophysiology of thrombocytopenia in hepatitis C virus infection and chronic liver disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 2007; 26 (1): 13—9.

Поступила 30.10.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.366-003.7-089.87-06:616-009.71-07

ДИНАМИКА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СИМПТОМОВ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

М. Ф. Осипенко, Н. В. Литвинова, Н. Б. Волошина, Я. А. Фролов

ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России

Цель исследования — анализ гастроинтестинальных симптомов и сохранения факторов риска или их возникновения в разные сроки после холецистэктомии у больных желчно-каменной болезнью (ЖКБ).

Проведено проспективное когортное открытое наблюдательное исследование с использованием анкетирования пациентов исходно, через 6 и 36 мес после холецистэктомии по поводу ЖКБ.

Через 6 мес после холецистэктомии билиарная боль — основной симптом ЖКБ — наблюдалась у 65,9% больных, а через 36 мес продолжала беспокоить более половины (57,3%) больных. Логистический универсальный регрессионный анализ выявил большую вероятность сохранения и/или появления билиарной боли через 6 мес после операции при имеющихся приступах желчной колики до холецистэктомии — отношение рисков (ОР) 5,3 ($p = 0,001$ и при наличии наследственной отягощенности по ЖКБ (ОР 2,7, $p = 0,038$). Через 3 года (36 мес) после операции выявлена взаимосвязь между наличием билиарной боли и плановым хирургическим вмешательством по поводу ЖКБ (ОР 2,6, $p = 0,018$). Также выявлена связь между наличием билиарной боли через 6 и 36 мес (ОР 3,8, $p = 0,002$). Независимым фактором возникновения болевых ощущений через 3 года после холецистэктомии является появление билиарной боли через 6 мес. Среди других гастроинтестинальных симптомов наиболее заметно возросла частота изжоги, непереносимости жирной пищи и нарушений пассажа пищи по кишечнику, что является либо проявлением нарушений моторики желудочно-кишечного тракта, либо проявлением билиарной недостаточности.