

УДК 616.36-002-036.12-071-097.3

ИЗУЧЕНИЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ
ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Ю.Г. ПРИТУЛИНА, Д.С. АСТАПЧЕНКО, Г.Г. САЛОМАХИН

ГБОУ ВПО ВГМА им.Н.Н.Бурденко Воронеж, ул. Студенческая, 10, Воронеж, 394030

Аннотация: в данной работе приводится анализ побочных эффектов комбинированной противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С, а также сравнивается эффективность в зависимости от проводимой схемы лечения. В исследования включены 50 пациентов, находившихся на лечении в БУЗ ВОКИБ и на базах поликлиник г. Воронеж.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, побочные эффекты, устойчивый вирусологический ответ.

ANALYSIS OF SIDE EFFECTS OF ANTIVIRAL THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C

Y.G. PRITULINA, D.S. ASTAPCHENKO, G.G. SALOMAHIN

Voronezh State N.N.Burdenko Medical Academy, Voronezh, Russia

Abstract: the paper presents the analysis of the side effects of combined antiviral therapy of chronic viral hepatitis C, as well as the efficiency of the dependence of the treatment scheme. The study included 50 patients treated in the Voronezh regional infectious hospital and polyclinics of the city.

Key words: chronic hepatitis C, antiviral therapy, adverse effects, sustained virologic response.

Актуальность изучения побочных эффектов этиотропного лечения *хронического вирусного гепатита С* (ХВГС) связана с их частотой встречаемостью и влиянием на эффективность лечения. Целью проведения этиотропной терапии ХВГС является подавление вирусной репликации, эрадикация вируса из организма и, соответственно, прекращение инфекционного процесса. Даже при отсутствии вирусологического эффекта специфическая противовирусная терапия приводит к замедлению прогрессирования заболевания, стабилизации или регрессии патологических изменений в печени, предупреждению развития осложнений, и, соответственно, повышению качества жизни.

На сегодняшний день общепринятым «золотым стандартом» лечения больных ХГС является *комбинированная противовирусная терапия* (КПВТ) интерферонами б2а и б2в в сочетании с рибавирином [1,4]. Эффективность противовирусной терапии по данным разных исследователей не превышает 46-51% у больных ХВГС с 1 генотипом и 70-80% у больных ХВГС с не 1 генотипом [2,3,4]. Поэтому наиболее важной проблемой современной КПВТ является увеличение ее эффективности [1,4]. Оценку эффективности специфического лечения осуществляют на основании нескольких критериев: вирусологического (исчезновение РНК вируса из сыворотки крови), биохимического (стойкая нормализация уровня ферментов печени) и морфологического (уменьшение индекса гистологической активности и стадии фиброза).

Общеизвестно, что высокая стоимость препаратов и большое количество побочных эффектов от проводимой терапии ограничивают ее применение. По этому поводу около 5% больных [1,5] вынуждены отказаться от специфического противовирусного лечения в начале курса, а 20% не доводят его до конца.

Основными побочными явлениями, описанными в литературе, являются: гематологические изменения; гриппоподобный, диспепсический, неврологический и астеновегетативный синдромы; аутоиммунные поражения; снижение массы тела; выпадение волос; огрубение кожи; аллергические реакции различной степени выраженности; местная реакция в области введения интерферонов. Некоторые побочные эффекты не требуют медикаментозной терапии, так как носят легкий или среднетяжелый характер, другие – тяжелый и угрожающий жизни характер, и требуется их специфическая коррекция. Как правило, после окончания терапии большинство побочных эффектов полностью исчезает без применения симптоматической терапии. Побочные эффекты *интерферона* (ИФН) и рибавирина иногда вынуждают временно или постоянно снижать их дозы или отменять препараты.

Некоторыми исследователями показано, что для достижения *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) необходимо получение не менее 2/3 разовой дозы ИФН и рибавирина, поэтому эффективность *комбинированной противовирусной терапии* (КПВТ) напрямую зависит от наличия побочных эффектов и

возможностью их коррекции [5].

Несмотря на проведенные многочисленные исследования, проблема побочных эффектов на фоне проводимой противовирусной терапии остается до конца не изученной.

Таким образом, изучение спектра побочных явлений комбинированного противовирусного лечения ХВГС, их влияния на повышение эффективности проводимой терапии, достижение УВО является актуальной в настоящее время.

Цель исследования – было изучение побочных явлений комбинированной противовирусной терапии в зависимости от схемы лечения, сопутствующих заболеваний, а также их влияние на достижение УВО. Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи: оценить переносимость КПВТ пациентами с различными схемами терапии, выявить частоту, длительность и выраженность побочных эффектов КПВТ и взаимосвязь их с достижением УВО.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 50 пациентов с установленным диагнозом ХВГС средней степени тяжести, которые впервые получали КПВТ. Диагноз был подтвержден согласно общепринятым методикам [1-4].

Из исследования исключались пациенты с микст-инфекцией (вирусный гепатит В, ВИЧ-инфекция) а так же с сопутствующей патологией печени (первичный билиарный цирроз, болезнь Вильсона-Коновалова, синдром Бадда-Киари, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит, дефицит α -1 антитрипсина) и больные с наличием любого из общепринятых противопоказаний для проведения КПВТ. В исследование не вошли пациенты, получавшие ранее противовирусную терапию.

До начала терапии всем пациентам проводилось определение генотипа вируса гепатита С методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме «реального времени» (с чувствительностью использованных тест-систем Амплисенс – 50 копий/мл), ультразвуковое исследование печени, традиционные общеклинические методы. Определение степени фиброза печени производилось методом фиброзэластометрии (Fibroscan FS-502, Echosens, Франция) с определением индекса фиброза по Metavir или с помощью биопсии печени по Менгину с определением индекса гистологической активности по Ishak.

Продолжительность лечения составила 48 недель для пациентов, инфицированных генотипом 1в вирусного гепатита С, или 24 недели для пациентов, инфицированных генотипом 2 и 3а. Согласно рекомендациям по ведению пациентов с ХВГС, КПВП включала комбинацию ИФН короткого действия (Инtron 3 млн МЕ 3 раза в неделю) или пегилированного (ПегИнtron 120 мкг в неделю) и рибавирина в дозировке 800-1200 мг в зависимости от массы тела. Устойчивый вирусологический ответ определялся

как отсутствие РНК вируса в сыворотке крови спустя 24 недели после окончания КПВТ. Клиническое исследование проводилось на базе БУЗ ВОКИБ и в кабинетах инфекционных заболеваний поликлиник города Воронеж.

Все пациенты были рандомизированы на 2 группы: получающие в составе КПВТ стандартные ИФН – 52,0% (26 человек) или пегилированные ИФН – 48,0% (24 человек). Пациенты были сопоставимы по возрасту и полу: средний возраст составил $40,3 \pm 10,4$, количество мужчин – 57,1%, женщин – 42,9%. Распределение по группам показано в табл.

Таблица

Характеристика пациентов исследуемых групп

Количество		1 группа	2 группа
		52% (26)	48% (24)
Возраст		$39,3 \pm 10,2$	$41 \pm 10,5$
Пол	мужчины	44%	60,8%
	женщины	56%	39,2%
Длительность заболевания до лечения		$3 \pm 1,4$	$5 \pm 3,4$

При анализе полученных результатов использовались описательные методы математической статистики с применением пакета программ Microsoft Excel 2010. В процессе обработки полученных результатов применялся также метод корреляционного анализа с выявлением прямых достоверных корреляционных связей и определения коэффициента корреляции (К). Достоверность различий оценивалась методами непараметрической статистики, критический уровень значимости (р) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. При анализе эпидемиологических данных выяснено, что в большинстве случаев (34,0% случаев) ХВГС выявлен случайно, без каких-либо клинических проявлений. У одинакового числа пациентов (по 8 человек – 19,2%) ХВГС обнаружен при обследовании по поводу диспепсических жалоб и длительного повышения печеночных ферментов в биохимическом анализе крови. У 30,0% пациентов в анамнезе отмечались неоднократные операции или гемотрансфузии; употребление внутривенных наркотиков – у 16% человек. Семейный анамнез ХВГС отмечен у 4% человек.

Длительность заболевания до начала противовирусной терапии составила в 1 группе $3 \pm 1,4$ лет, во 2 группе $5 \pm 3,4$ лет. Степень фиброза по Metavir в среднем составил в 1 группе $1 \pm 0,85$ балла, во второй группе выше – $1,9 \pm 1,5$ баллов.

Среди всех пациентов УВО определялся в большинстве случаев – 80,0%, при применении обоих видов терапии, но достоверных различий между группами по этому признаку не выявлено ($p > 0,05$). Вирусологическая эффективность терапии в 1 группе составила 75,1% случаев, во 2 группе – 78,2%. Отсутствие достижения вирусологического ответа в половине случаев связано с отменой препаратов на 24 неде-

ле КПВТ из-за развития выраженных побочных эффектов (прогрессирование неврологической симптоматики с развитием энцефалопатии у пациента в 1 группе, длительная не купируемая лихорадка в течение двух недель во 2 группе).

Частота всех побочных эффектов в общей выборке была достаточно высокой – 72,3% пациентов, при этом в 1 и 2 группе нежелательные явления встречались с одинаковой частотой (69,1 и 73% соответственно).

На протяжении всей терапии у большинства пациентов обеих групп (85,2%) встречался астеновегетативный синдром в виде выраженной слабости, усталости, нарушения сна, при этом значительно чаще эти проявления отмечали пациенты 2 группы (принимавшие пегилированные ИФН) – 30,7%, что в 2,1 раза чаще, чем во 1 группе (66,6%). Снижение настроения, появление раздражительности, неконтролируемой агрессии (выявленные методом опроса) отмечали 23,0% пациентов 1 группы и 25,0% пациентов 2 группы. Наибольшая выраженность проявлений этих жалоб отмечалась на 24 ± 2 неделе терапии. Длительность астеновегетативного синдрома составила 20 ± 10 недель. Среди пациентов обеих групп, которые в анамнезе отмечали злоупотребление алкоголем, астеновегетативный синдром встречался достоверно чаще (в 2,3 раза), чем у не злоупотреблявших алкоголем пациентов. Выявлена прямая корреляционная связь по этому признаку ($p=0,04$).

Описанная в литературе депрессия, индуцированная КПВТ [1,5], среди наших пациентов не встречалась. Для выявления депрессии у всех пациентов применялся опросник Цунга (The Zung self-rating depression scale) [6] в начале и при завершении КПВТ. Данный тест обладает чувствительностью к слабо проявляющимся клинически эмоциональным нарушениям, включающим астенический компонент. Применяемый опросник адаптирован в отделении наркологии НИИ им. Бехтерева – Т. И. Балашовой.

Довольно частым побочным эффектом КПВТ является гриппоподобный синдром, проявляющийся фебрильной лихорадкой до $38 \pm 0,85^\circ\text{C}$, миалгией, артралгией, ознобом. Данный синдром выявлен достоверно чаще у пациентов 1 группы (38,4% человек), чем у 2 группы (30,1%). Первый подъем температуры всегда сопровождал начало лечения. Длительность фебрильной лихорадки, сопровождающей КПВТ, составляла в среднем 14 ± 2 недель терапии. Лихорадка купировалась применением препаратов НПВС в стандартных дозировках. Как исключение, выявлен один случай (что составило 2% пациентов) отмены терапии (группа с применением ПегИнтрона в составе КПВТ) на 5 неделе применения из-за резистентной к НПВС фебрильной лихорадки и выраженного снижения общего самочувствия. Среди пациентов, у которых лихорадка на фоне КПВТ не достигала фебрильных цифр (60,6% пациентов 1 группы и 68,9% пациентов 2 группы), все же отмечалась суб-

фебрильные подъемы температуры, сопровождающиеся ухудшением самочувствия, ознобом, мышечной слабостью. Длительность субфебрильной лихорадки составила в 1 группе 24 ± 10 недель, во 2 группе – 20 ± 4 недель. Таким образом, какое-либо повышение температуры выше нормы выявлено у подавляющего большинства пациентов обеих групп, но фебрильная лихорадка чаще встречалась среди 1 группы.

Жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта в виде снижения аппетита, тошноты, периодической диареи, боли, вздутия живота отмечались у 34,6% пациентов 1 группы, что в 2,08 раза чаще, чем во 2 группе (16,6%). Вышеперечисленные жалобы встречались на всем протяжении лечения. Гемолитическая желтуха на фоне КПВТ с увеличением уровня свободного билирубина в 1,5 раза на 30 неделе в 1 группе и 28 неделе во 2 группе встречалась у 2 человек в каждой группе (по 8,3% и 7,6% соответственно) длительностью $4,5 \pm 5$ недель.

Снижение веса, регистрируемое к концу КПВТ ($10,5 \pm 5,1$ кг), встречалась в 2,3 раза чаще у пациентов 1 группы (19,2%) чем у пациентов среди пациентов 2 группы (8,3%).

Выпадение волос, жалобы на сухость кожи, зуд кожи регистрировались редко: в 1 группе у 2 человек (7,6% среди группы), во 2 группе чаще – у 3 человек (12,5%).

Обострение имеющихся сопутствующих соматических заболеваний встречались в обеих группах приблизительно с одинаковой частотой (30,1% и 27,6% соответственно). Чаще всего встречались обострения хронического панкреатита, язвенной болезни желудка, сахарного диабета.

Частота манифестации впервые выявленных соматических заболеваний на фоне проведения КПВТ имеет прямую корреляционную связь с используемыми препаратами ($K \geq 0,7$), то есть значительно чаще выявляется при применении ИФН короткого действия, чем пролонгированных форм. При этом в 1 группе на фоне КПВТ манифестировали: псориаз (7,6%), аутоиммунный тиреоидит (15,3%). А во 2 группе выявлялись гипотиреоз и сахарный диабет (по 4,1% пациентов).

Гематологические осложнения встречались в обеих группах. Анемия, регистрируемая в виде снижения гемоглобина ниже 110 г/л, встречалась чаще всего в середине терапии (24 ± 3 недели КПВТ). Во второй группе анемия выявлена достоверно чаще – в 2,4 раза (38,4% случаев), чем в 1 группе (16% случаев). Продолжительность анемии составила: в 1 группе 5 ± 3 недель, во второй группе дольше – 8 ± 4 недель. Эритропоэтин для коррекции анемии применялся у 4 пациентов обеих групп (8,0%), у остальных коррекции анемии не требовалось.

Среди пациентов обеих групп при наличии анемии, как побочного действия терапии, достижение

УВО встречается в 49,7% случаев, при отсутствии анемии достоверно реже (в 1,35 раз) – у 36,6% пациентов, $p < 0,05$. При вычислении коэффициента корреляции выявлена прямая корреляционная зависимость по этим признакам ($K \geq 0,7$). Таким образом, появление анемии, в сочетании с другими факторами можно считать предиктором вирусологической эффективности противовирусной терапии ХВГС [1-4].

Тромбоцитопения в общем анализе крови встречалась у пациентов обеих групп, но во 2 группе, данный побочный эффект регистрировался чаще чем в первой (12,5 и 8,0% случаев соответственно). При этом снижение тромбоцитов ниже нормы на 10×10^9 $\kappa\lambda/\lambda$ и более встречалось на более ранние сроки у пациентов 1 группы (12 $\pm$ 3 неделя), во второй группе позже – 20 $\pm$ 4 неделя. Длительность тромбоцитопении была одинаковой в обеих группах – 8 $\pm$ 4 недели. Среди пациентов с данным побочным эффектом во 2 группе чаще встречались женщины, у которых в 8,3% случаев зарегистрированы маточные кровотечения. Тромбоцитопения в данном исследовании встречалась реже, чем по литературным данным [2,5].

В отличие от анемии, частота тромбоцитопении на фоне КПВТ, наоборот, коррелировала с отсутствием УВО. Пациенты со снижением уровня тромбоцитов в 1,8 раз реже достигали УВО, чем без тромбоцитопении.

Лейкопения также относится к довольно редким побочным эффектам – частота встречаемости 14,0% случаев среди всей выборки. При этом во 2 группе снижение уровня лейкоцитов наблюдалось в 6,25 раз чаще, чем в первой (12,5 и 4,0% соответственно). В обеих группах данный побочный эффект регистрировался чаще в середине терапии – 24 $\pm$ 4 неделя в течение 6 $\pm$ 4 недель.

Панцитопения встречалась с одинаковой частотой по 4,1% в обеих группах на сроках 24 $\pm$ 4 неделе в течение 6 $\pm$ 4 недель.

Цитолитический синдром на фоне КПВТ в биохимическом анализе крови, проявляющийся повышением уровня АЛаТ в различной степени, встречался в обеих группах с одинаковой частотой – по 40,0% человек, при чем, достоверных различий по уровню повышения ферментов печени среди групп не выявлено. Умеренная ферментемия (повышение АЛаТ в 1,5 раза выше нормы) встречалась у 16,6% человек в каждой группе, выраженная ферментемия (повышение АЛаТ в 2 и более раз выше нормы) у 24,0% человек. При этом достоверно чаще ($p < 0,05$) повышение печёночных ферментов на фоне этио-

тропной терапии во всей выборке регистрировалось у пациентов с 1в генотипом ВГС, чем с прочими генотипами (75,0% пациентов среди тех, у кого повышался уровень АЛаТ, против 25,0%).

Таким образом, в связи с высокой частотой побочных эффектов КПВТ требуется индивидуальный подход к лечению и профилактике нежелательных реакций.

Выводы:

1. Вирусологическая эффективность терапии с применением препаратов пегилированных или коротких интерферонов оказалась сходной.

2. Гриппоподобный и диспепсический синдром встречался достоверно чаще у пациентов, получающих интерфероны короткого действия, а астеновегетативный синдром среди пациентов, получающих пегилированные интерфероны.

3. Выявлена прямая корреляционная зависимость между достижением устойчивого вирусологического ответа и величиной снижения уровня гемоглобина. Анемию на фоне противовирусного лечения ХВГС в сочетании с другими факторами, можно считать предиктором вирусологической эффективности.

Литература

1. Беляева, Н.М. Комбинированная терапия гепатита С рибавирином и альфа-интерфероном: Пособие для врачей / Н.М. Беляева, М.Х. Турьянов, Э.З. Рабинович.– М.: РМАПО МЗ РФ.– 2002
2. Громова, Н.И.. Клиническая эффективность этиотропной терапии хронического вирусного гепатита С. / Н.И. Громова, Б.П. Богомолов // Клиническая медицина.– 2003. – № 1.– С.48
3. Ивашкин, В.Т. Комбинированное лечение хронического гепатита В / В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.– 1998.– № 5.– С. 57–60.
4. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a / P. Ferenci [et al.]// J. Hepatol.– 2005.– Vol. 43.– P. 425–433.
5. Fried. M.W. Side effects of therapy of hepatitis C and their management / M.W. Fried // Hepatology.– 2002.– P. 237–244
6. Zung, WW.K. Durham NC.A self-rating depression scale / WW.K. Zung// ArchGenPsychiatry.– 1965.– 12.– P. 63–70.