

Побочные эффекты альфа-интерферонотерапии у больных хроническим вирусным гепатитом С

В.Х. Фазылов, Д.Ш. Еналеева, А.И. Фазульязнова, Э.Г. Гайфуллина, Н.В. Галеева, Т.Н. Пачкория, О.В. Кузнецова.

Кафедра инфекционных болезней КГМУ (заведующий - проф., д.м.н. В.Х. Фазылов)

На сегодняшний день в мировой практике единственными лекарственными средствами, прошедшими испытания по всем правилам доказательной медицины, являются препараты альфа-интерферонов (α-ИФН), применяемые в виде монотерапии или в комбинации с рибавирином.

Однако несмотря на доказанный противовирусный эффект, это лечение сложно в организационном плане, длительно по времени (6 – 12 мес.), имеет целый ряд показаний и противопоказаний. В этом плане особое место занимают побочные реакции организма на противовирусную терапию, так как модулирующее иммунную систему действие альфа-интерферонов далеко не безразлично для пациента и снижает их приверженность к лечению.

Цель исследования: выявление побочных реакций организма у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) на моно- или комбинированную противовирусную терапию и их терапевтическая коррекция.

Под наблюдением было 113 больных ХВГС, из них 46 (40,7%) мужчин и 67 (59,3%) женщин в возрасте от 16 до 47 лет. Многие из этих больных закончили курс лечения, остальные находятся на завершающих этапах. У пациентов 1в генотип был выявлен у 44,3%, 3а – в 37,2% случаев.

В лечении использовались отечественные альфа-интерфероны (в 84,9% реаферон) и зарубежные (интрон, пег-интрон и др.). Монотерапию получали 78 пациентов (69,0%), в комбинации с рибавирином (преимущественно с отечественным веро-рибавирином) – 35 человек (31%). Группу здоровых составили 38 доноров в возрасте от 20 до 38 лет.

Схема применения альфа-интерферонов зависела от сроков исследования. На начальных этапах препарат применяли три раза в неделю у 23 пациентов (20,35%). Затем, когда была доказана более эффективная схема, альфа-интерфероны вводили больным (в зависимости от массы тела) ежедневно – индукционный метод (87 больных – 77,0%).

В период лечения за каждым пациентом закреплялся индивидуально врач, который оформлял протокол, рекомендуемый международными исследовательскими группами, в частности, фирмой “Schering Plough” (USA).

Клинико-лабораторный контроль проводился в первый месяц лечения один раз в неделю, в последующие два месяца через две недели, затем один раз в месяц до конца курса терапии (6-12 мес.).

Проведенные наблюдения за больными по ходу лечения выявили разнообразные побочные эффекты (см. таблицу 1), из-за развития которых часть пациентов (6,2%) отказалось от продолжения лечения, другие же вынуждены были это сделать в следствие появления выраженного аутоиммунного компонента (4,4%).

Таблица 1

Побочные эффекты и частота их развития во время противовирусной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С

Побочные эффекты	Больные ХГС (n=113) абс./%
Гриппоподобный синдром	111/98,2
Выпадение волос	70/61,9
Раздражительность и легкая депрессия	70/61,9
Снижение массы тела	65/57,5
Головная боль	21/18,6
Кожно-аллергические проявления	15/13,3
Аутоиммунный тиреоидит (АИТ)	11/9,7
Бактериальные инфекции	10/8,8
Импотенция	3/2,7
Сахарный диабет (СД)	1/0,9
АИТ+СД	2/1,8

Как видно из таблицы 1, наиболее часто из побочных реакций наблюдались гриппоподобный синдром (98,2%), выпадение волос (61,9%), раздражительность и легкая депрессия (61,9%), снижение массы тела (57,5%). Из «чистых» аутоиммунных феноменов следует отметить чаще всего поражение щитовидной железы от гипотиреоза до аутоиммунного тиреоидита, частота развития последнего в нашем исследовании составила – 9,7%, а у двух пациенток было зарегистрировано одновременное развитие аутоиммунного тиреоидита и сахарного диабета.

Вышеперечисленные побочные эффекты переносились больными удовлетворительно, они не прекращали свою трудовую деятельность, и большинству из них вполне достаточно было назначения симптоматической терапии (антигистаминные препараты, успокаивающие средства, витаминотерапия и т. д.).

Более выраженные изменения у подавляющего большинства больных, особенно в первые месяцы лечения, наблюдались в анализах периферической крови. Имело место, несмотря на индивидуальные колебания, достоверное снижение их показателей, как относительно уровня здоровых лиц, так и исходных данных (до лечения). Так, число лейкоцитов в среднем до начала лечения было $5,18 \pm 0,23$, через три месяца терапии снижались до $3,82 \pm 0,17$, через шесть месяцев – до $4,0 \pm 0,17$. Даже через шесть месяцев после окончания противовирусного лечения число лейкоцитов было $4,81 \pm 0,21$, не достигая уровня здоровых лиц ($5,18 \pm 0,23$). Одновременно со снижением числа лейкоцитов наблюдалась абсолютная нейтропения и падение показателей тромбоцитов, которые нормализовались только к концу курса терапии. Если до начала лечения число тромбоцитов было $226,3 \pm 4,38$, то через два месяца достоверно снижались до $206,7 \pm 9,5$.

Наиболее выраженная реакция со стороны красной крови, как у мужчин, так и у женщин, наблюдалась при комбинированной терапии с рибавирином. Как известно, рибавирин в большей степени, чем α-ИФН угнетает красную кровь.

Для снижения неблагоприятных реакций периферической крови (см. таблицу 2), наблюдаемые у пациентов в ходе лечения, нами использовались международные рекомендации по регулированию дозировок противовирусных лекарственных препаратов (1; 4).

Таблица 2

Рекомендации по уменьшению доз α-ИФН и рибавирина в ходе противовирусного лечения.

Гематологические показатели	Уменьшение дозы на 50%	Прекращение лечения
Уровень гемоглобина	< 100 г/л (только рибавирин)	< 85 г/л
Лейкоциты	< $1,5 \times 10^9$ /л (только α-ИФН)	< $1,0 \times 10^9$ /л
Гранулоциты	< $0,75 \times 10^9$ /л (только α-ИФН)	< $0,5 \times 10^9$ /л
Тромбоциты	< 50×10^9 /л (только α-ИФН)	< 25×10^9 /л

Описанные нами побочные реакции на альфа-интерферонотерапию известны давно (1, 3). Не исключено, что могут быть и другие патологические реакции еще недостаточно изученные, но требующие соответствующей коррекции.

Учитывая, что в основе патогенеза вирусных гепатитов уже лежат нарушения процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) (5) мы у данной категории больных изучили также изменения окислительно-восстановительных процессов до и в период α-ИФН-терапии.

Критерием состояния свободнорадикального окисления служило накопление промежуточных гидроперекисей (ГП) и одного из конечных продуктов малонового диальдегида (МДА). ГП определяли по методу Гаврилова В.Б. и Миткорудной М.И., (1983), уровень МДА методом Гаврилова В.Б. с соавт.(1987).

О ферментах антиоксидантной системы (АОС) судили по активности клеточного фермента каталазы и плазменного белка церулоплазмينا. Активность каталазы оценивали методом Коро-

люка М.А. (1988), церулоплазмина по Тену Э.В. (1981) с помощью реактива — парафенилдиамина солянокислого.

Забор крови для исследования осуществляли до начала лечения интерферонами, через 10 дней терапии, затем ежемесячно на фоне альфа-интерферонотерапии.

До начала лечения показатели ПОЛ и АОС достоверно не отличались от данных здоровых лиц и составили — каталаза ($1048,43 \pm 16,9$ мккат/л $\times 10^3$), церулоплазмин ($55,1 \pm 1,39$ мг%), МДА ($20,1 \pm 0,11$ мкМ/л), гидроперекиси ($5,63 \pm 0,34$ мкМ/кг).

На фоне альфа-интерферонотерапии уже в первые десять дней лечения наблюдались достоверные изменения выше указанных показателей относительно исходных данных — увеличение церулоплазмина на 10,0% ($60,1 \pm 1,39$ мг%), МДА на 70,1% ($3,42 \pm 0,24$ мкМ/л), гидроперекисей на 48,1% ($8,34 \pm 0,61$ мкМ/кг) и снижение активности каталазы на 12,1% ($921,0 \pm 39,2$ мккат/л $\times 10^3$).

В последующие сроки наблюдения сохранились с некоторыми колебаниями на разных этапах лечения низкие значения активности каталазы и высокие показатели продуктов ПОЛ. К двенадцатому месяцу терапии их достоверная разница по сравнению с исходными данными составила снижение каталазы на 19,3% ($846,2 \pm 38,8$), повышение МДА на 10,0% ($2,21 \pm 0,09$), гидроперекиси на 13,7% ($6,46 \pm 0,12$), не достигнув уровня здоровых лиц.

Увеличение активности церулоплазмина на первых днях введения препарата, вероятно, подтверждает его принадлежность к «реактантам острой фазы» (2) при различных патологиях, поскольку именно в это время на введение интерферона у больных наблюдался гриппоподобный синдром. Однако не смотря в последующем на нормальный уровень церулоплазмина по ходу многомесячной терапии, все же к окончанию курса лечения альфа-интерферонами этот показатель вновь снизился на 9,1% ($50,1 \pm 1,55$).

Клиническая характеристика хронических воспалительных заболеваний пародонта у больных вирусным гепатитом В

Ю.В. Фазылова, Г.Ф. Галиахметова.

Стоматологическая поликлиника КГМУ — главный врач Ф.Х. Закиров.

Республиканская стоматологическая поликлиника МЗ РТ — главный врач Н.И. Шаймиева, г. Казань.

Заболевания пародонта занимают одно из ведущих мест среди всех стоматологических патологий, в основе патогенеза которых лежат серьезные нарушения микробиоценоза в сочетании с дисфункцией иммунной системы.

Известно, что патология пародонта нередко носит местный характер, но на ее развитие могут оказывать влияние заболевания внутренних органов, в том числе печени и гепатобилиарной системы (2,4-9).

Парентеральные вирусные гепатиты являются одной из глобальных проблем не только в медицинском, но и в социальном плане. В первую очередь, это связано со значительной распространенностью вирусных гепатитов, в том числе гепатита В (1;3). По данным ВОЗ, в разных странах мира только вирусным гепатитом В инфицировано более 1 млрд. человек (1).

Важным открытием явилось установление возможности внепеченочной репликации вируса, что не исключает вероятности поражения кожи и слизистых оболочек, в том числе слизистой оболочки полости рта (8;9). Однако изменения слизистой оболочки полости рта, тканей пародонта при острых и хронических инфекционных поражениях печени, в частности при вирусных гепатитах, привлекли к себе внимание исследователей сравнительно недавно. В доступной нам научной литературе мы встретили только единичные работы, посвященные состоянию тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта при вирусных гепатитах.

В тоже время во всем мире вирусный гепатит В (ВГВ) рассматривается как профессиональное заболевание медицинских работников, имеющих дело с кровью больного. У медицинских работников ВГВ встречается в 2-5 раз чаще, чем среди населения вообще. По расчетным данным в мире ежегодно в условиях профессиональной деятельности ВГВ заражается 30 тысяч медицинских работников, при этом ежедневно один из них погибает.

Таким образом, альфа-интерферонотерапия в высоких дозах при ежедневном введении в течение 12 месяцев способна вызвать дисбаланс в оксидантно-антиоксидантной системе: повышение продуктов ПОЛ и снижение активности ферментов АОС, причем максимально достоверные изменения показателей ПОЛ и АОС наблюдаются в первые и последние месяцы введения альфа-интерферонов.

Выводы:

1. Противовирусная терапия ХВГ С, как моно- (α -ИФН), так и в комбинации с рибавирином должна корректироваться симптоматическими средствами и временным изменением доз противовирусных препаратов.

2. Имеющийся дисбаланс окислительно-восстановительных процессов у больных ХВГ С, получающих лечение α -ИФН, диктует необходимость применения антиоксидантных лекарственных средств по ходу терапии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Громова Н.И., Иваников И.О., Сюткин В.Г. Отечественная комбинированная терапия хронического вирусного гепатита С // Вирусный гепатит (информационный бюллетень). — 2003. — №1 (16). — С. 16-18.
2. Зенков Н.К. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньщикова М.: МАИК «Наука-Интерпериодика», 2001. — 343 с.
3. Крель П.Е. Современная терапия хронических вирусных поражений печени / Г.Е. Крель, Т.Н. Лопаткина, Э.З. Буркевич, Д.Т. Абдурахманов, М.В. Северов // Практическая гепатология. — Москва. — 2004. — С. 209-221.
4. Рекомендации по лечению гепатита С. (Согласительная конференция по лечению гепатита С. Париж, 27-28 февраля) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2003. — Т.2. — № 2. — С. 4-12.
5. Скворцов В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В.В. Скворцов // Гепатология. — 2003. — № 3. — С. 7-13.

Среди медицинских специальностей выделяют медицинские профессии, подвергающиеся особому риску заражения ВГВ: работники центров гемодиализа, клинических лабораторий, акушеры-гинекологи, хирурги, стоматологи, причем среди последних заболеваемость ВГВ выше, чем у других групп медицинских работников, в 1,7 раза.

В этой связи значительный интерес представляет интерес внутрибольничный ВГВ в стоматологической практике, так как и больные, и медицинский персонал данного профиля являются группами повышенного «риска» инфицирования вирусом гепатита В. По данным Американской ассоциации стоматологов (1981) до 14,6% врачей-стоматологов ежегодно заболевают ВГВ. Антитела к вирусу гепатита В у стоматологов обнаруживаются в 4 раза чаще, чем среди населения в целом.

Имеется достаточно сведений об обратном процессе — инфицировании пациентов медицинскими работниками, в том числе стоматологами. В России удельный вес ВГВ, возникающих после различного рода вмешательств на стоматологическом приеме, составляет 16-30%, по данным различных авторов (21;27). Описаны единичные случаи и групповые заболевания пациентов ВГВ, при котором источниками возбудителя инфекции были специалисты по стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Общим для всех таких случаев является то, что медицинские работники как возможные источники возбудителя инфекции и не подозревали о наличии у себя инфекции.

Несмотря на стремительный рост заболеваемости ВГВ в последние 10-15 лет количество публикаций по профессиональному заражению НСВ-инфекцией стоматологов и их пациентов незначительно по сравнению с ВГВ. Вероятно, это связано с меньшей изменчивостью вируса гепатита С во внешней среде и необходимостью большей дозы возбудителя для заражения здорового человека, но и