



Д.Ш. ЕНАЛЕЕВА, Э.Р. МАНАПОВА, С.В. ТКАЧЕВА, Ю.В. ФАЗЫЛОВА

УДК 615.281: 616.36-002.2

Казанский государственный медицинский университет

РЦПБ ВИЧ/СПИД, г. Казань

Сравнительная характеристика нежелательных явлений на противовирусную терапию у пациентов с хроническим гепатитом С

Еналеева Диляра Шакировна

доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней

420012, г. Казань, Школьный переулок, д. 9, кв. 29, тел. (843) 236-32-64

Дана сравнительная характеристика нежелательных явлений (НЯ) у больных с ХГС при комбинированной противовирусной терапии (ПВТ) пегилированными и «короткоживущими» формами ИФН-α в сочетании с рибавирином. Полученные данные показывают, что НЯ при проведении ПВТ у больных с ХГС встречаются приблизительно с одинаковой частотой вне зависимости от вида используемого ИФН-α. Ответная реакция на ПВТ больных с ХГС, получавших индукционные дозы простых ИФН-α как по клиническим, так и по лабораторным данным, сходна с ответами пациентов, находящихся на лечении пегилированными препаратами.

Ключевые слова: хронический гепатит С, нежелательные явления, альфа-интерфероны, рибавирин.

D.S. ENALEEVA, E.R. MANAPOVA, S.V. TKACHEVA, Y.V. FAZYLOVA

Kazan State Medical University

RCPD HIV/AIDS, Kazan

Comparative characteristics of adverse effects on antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C

Comparative characteristic adverse events (AEs) in patients with CHC with combination antiviral therapy (AVT) and pegylated "short lived" forms of IFN-α in combination with ribavirin was given. The data obtained show that adverse events during the PVT in patients with HCV occur at approximately the same rate regardless of the type used by IFN-α. Responding to AVT patients with CHC treated with induction doses of IFN-α simple as on clinical and laboratory data similar to the responses of patients undergoing treatment with pegylated drugs.

Keywords: chronic hepatitis C, adverse events, alpha-interferon, ribavirin.

Сочетание пегилированного альфа-интерферона (ПегИФН-α) и рибавирина в настоящее время представляет стандарт современной этиотропной терапии хронического гепатита С (ХГС), но остается дорогостоящим и малодоступным для широких слоев населения [1-3]. Ежедневное введение короткоживущих альфа-интерферонов (ИФН-α) в высоких дозах, хотя и не относится к современным международным стандартам, но часто и не без успеха используется

в практической медицине [4, 5]. Однако препаратам ИФН-α свойственны многочисленные побочные реакции, из-за которых 5% больных отказываются от лечения в начале курса, а 20% не доводят его до конца [6]. Выявление и своевременная коррекция нежелательных явлений, развивающихся в ходе терапии препаратами ИФН-α улучшает приверженность пациентов к лечению, тем самым увеличивает ее эффективность.



Цель исследования: дать сравнительную характеристику нежелательных явлений у больных с ХГС при комбинированной противовирусной терапии (ПВТ) пегилированными и «короткоживущими» формами ИФН- α в сочетании с рибавирином.

Таблица 1.
Исходные характеристики пациентов в сравниваемых группах

Характеристика пациентов	1-я группа (n=51) ПегИФНальфа-2а + рибавирин	2-я группа (n=65) альфа- ИФН+рибавирин
Мужчины, n (%)	29 (57)	31 (48,1)
Женщины, n (%)	22 (43)	34 (51,9)
Возраст (годы, $M \pm m$)	34,0 $\pm$ 1,3	28,79 $\pm$ 0,71
Длительность инфицирования, годы ($M \pm m$)	6,0 $\pm$ 0,51	5,14 $\pm$ 0,57
Масса тела (кг, $M \pm m$)	67,9 $\pm$ 2,0	69,38 $\pm$ 2,25
ИМТ ($M \pm m$)	23,5 $\pm$ 0,78	23,47 $\pm$ 0,89
АлАТ ($M \pm m$), ед/л	76,82 $\pm$ 7,84	66,25 $\pm$ 8,04
Генотип вируса, n (%): «I» «He I»	51(100) -	37 (55,8) 28 (44,2)

Таблица 2.
Частота нежелательных явлений (НЯ) на фоне ПВТ в сравниваемых группах (%)

Частота отдельных НЯ	1-я группа (n=51) ПегИФНальфа-2а+ ребетол	2-я группа (n=65) альфаИФН+ рибавирин
Гриппоподобный синдром	100	100
Астеновегетативный синдром	76	47
Снижение массы тела >5%	41	79
Выпадение волос	43	58
Сухость — кожи — слизистых	22 2	24 18
Кожно-аллергические реакции	39	18
Аутоиммунный тиреоидит	4	5
Бактериальные инфекции	18	26
Нарушение менструального цикла	8	10
Минимальная протеинурия	11	15

Материалы и методы

В исследование были включены 116 пациентов (52% мужчин и 48% женщин) с ХГС, ранее не получавших ПВТ. По методам

ПВТ пациенты были разделены на две группы: 1-я (n=51) — получали ПегИФН- α 2а (пегасис 180 мкг/нед) и ребетол с учетом массы тела, 2-я (n=65) — «короткоживущие» ИФН- α (реаферон, интераль) индукционным методом в сочетании с рибавирином (800-1200 мг/сут). Набор материала проводился на базах консультативного гепатологического центра Республиканской инфекционной клинической больницы, РЦПБ ВИЧСПИД г. Казани. Исходные данные больных в группах сравнения представлены в табл. 1. Группы были сопоставимы по возрасту, массе тела, длительности инфицирования, степени воспалительной активности процесса. Вирусная нагрузка у пациентов до лечения была низкой у 40% (<400000 МЕ/мл), высокой — у 60% (>400000 МЕ/мл) больных. В исследование не включались: лица с аутоиммунными и другими хроническими декомпенсированными заболеваниями; пациенты с микст-гепатитами; с циррозом печени, а также имеющие степень фиброза больше F2 (по результатам пункционной биопсии печени или фиброзэластометрии по шкале METAVIR); больные с алкогольной болезнью или принимающие алкоголь, ПАВ; пациенты с количеством нейтрофилов менее 1500 кл/мкл, тромбоцитов менее 90 тыс. кл/мкл, концентрацией гемоглобина менее 120 г/л для женщин и 130 г/л для мужчин, а также беременные и кормящие женщины; мужчины, имеющие беременных половых партнеров.

Индукционная доза ИФН- α (5 млн МЕ/сут) использовалась ежедневно в первые 2-3 месяца ПВТ, затем в зависимости от побочных реакций снижалась до 3 млн МЕ/сут. Часть пациентов при вполне удовлетворительной переносимости (23%) получали высокие дозы (5 млн МЕ/сут) до конца намеченного курса. При проведении ПВТ стремились не прерывать лечение. При появлении нежелательных явлений, как правило, временно снижали дозы лекарств. Например, 2 раза в неделю вводили ИФН- α по 5 млн МЕ/сут., в остальные дни по 3 млн МЕ/сут. Такая тактика позволяла использовать различные комбинации доз препаратов, не прекращая терапию. Длительность ПВТ в обеих группах составляла 48 недель, т.к. рекомендации по сокращению ПВТ до 24 недель у пациентов с «не 1» генотипом РНК HCV появились позднее.

Клинико-лабораторный (ПЦР-диагностика, биохимические пробы, периферическая кровь, общий анализ мочи и т.д.) мониторинг проводился на сроках — до лечения, на 4-й, 12-й, 24-й, 48-й неделях терапии, а также через 24 недели после окончания лечения.

Результаты и их обсуждение

Рецидив заболевания зафиксирован у 3 (5,88%) пациентов, получавших ПегИФН- α 2а и у 11 (31,4%) больных, пролеченных «короткоживущими» ИФН- α . Стойкий вирусологический ответ получен в 1-й группе у 42 (82,4%), во 2-й — у 23 (65,7%) пациентов с 1 генотипом и у 30 (100%) с «не 1» генотипом. Не ответили на ПВТ: 6 (11,76%) человек в первой группе и 1 (2,9%) больной во второй.

Сравнительный анализ нежелательных явлений (НЯ) в зависимости от применяемых ИФН- α выявил близкую частоту регистрации НЯ у больных в исследуемых группах (табл. 2). Гриппоподобный синдром (повышение температуры тела, головная боль, артралгии и миалгии) отмечался у 100% пациентов в обеих сравниваемых группах в начале терапии. Астеновегетативные проявления (слабость, быстрая утомляемость) зафиксированы у 76% больных, получавших ПегИФН- α 2а и у 47% — во 2-й группе. Снижение массы тела выявлено у 41% пациентов в 1-й группе и у 79% — во 2-й. Кроме того, больные отмечали выпадение волос (43 и 58%), сухость кожи и слизистых (22 и 24% соответственно). Бактериальные осложнения (лакунарная ангина, акне вульгарис, отит, гнойный ринит, острый пиелонефрит, абсцесс молочной железы, бронхит),

Таблица 3.

Гематологические показатели больных с ХГС до, в течение и через 24 недели ПБТ (M±m)

Показатели	I группа (n=51)				
	До лечения	4 нед. лечения	24 нед. лечения	48 нед. лечения	24 нед. наблюд.
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	6,0±0,19	3,0±0,12***	3,0±0,16***	3,0±0,18***	5,94±0,28
Эритроциты, ·10 ¹² /л					
— мужчины	4,9±0,07	4,0±0,09***	3,74±0,09***	3,8±0,09***	4,99±0,07
— женщины	4,4±0,07	4,0±0,08***	3,54±0,09***	3,39±0,13***	4,24±0,05
Гемоглобин, г/л					
— мужчины	155,7±2,23	125,48±3,23***	119,08±2,86***	118,24±4,02***	145,82±1,7***
— женщины	129,16±2,45	108,32±5,67	107,67±3,92	104,67±4,44*	129,38±4,78
Тромбоциты, ·10 ⁹ /л	245,98±8,23	182,14±8,82***	171,68±8,16***	159,0±9,96***	234,0±8,1

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001, сравнение достоверности показателей на фоне лечения и наблюдения с данными до начала терапии

наблюдавшиеся у 18% пациентов в 1-й группе, у 26% во 2-й группе, вероятно, свидетельствуют о подавлении фагоцитарных механизмов защиты организма на фоне развивающейся нейтропении во время проведения ПБТ. Аутоиммунный тиреоидит диагностирован у 4 и 5% больных соответственно. Со стороны мочеполовой системы зафиксированы следующие побочные реакции: нарушение менструального цикла у 8% женщин в 1-й группе и у 10% — во 2-й группе; незначительная протеинурия на 2-й и 4-й неделях ПБТ в обеих группах (11 и 15% соответственно).

Во время противовирусного лечения миелосупрессивный эффект наблюдался по всем исследуемым параметрам крови обеих групп. Однако, при применении «короткоживущих» ИФН-α и рибавирина имела место более мягкая тенденция к снижению этих величин, чем при использовании пегасиса и ребетолла [7]. До начала ПБТ показатели периферической крови в обеих группах не отличались от уровня здоровых лиц (табл. 3). В первой группе на фоне ПБТ тромбоцитопения, лейкопения и анемия наблюдались на ранних сроках (4 нед.) и сохранялись достоверно (p<0,001) сниженными в течение всего лечения с нормализацией к 6 месяцам (p<0,001) после ее окончания. В обеих группах на фоне НЯ α-ИФН-терапии (тромбоцитопения, лейкопения с нейтропенией) отмечалось снижение *индекса колонизационной резистентности* слизистой пародонта с усиленным заселением ее УПФ (*S.aureus*, *E.coli*, *C.albicans*). Обращает внимание при сравнении гематологических показате-

телей обеих групп особая реакция числа тромбоцитов. У пациентов второй группы не наблюдалось достоверного снижения числа тромбоцитов по сравнению с исходными данными ни на одном сроке контроля, тогда как в первой группе на всех сроках ПБТ имело место достоверное (p<0,001) снижение числа тромбоцитов от 26 до 35% (рис. 1). Это согласуется с данными литературы: выраженная тромбоцитопения при комбинированном лечении, требующая снижения дозы препаратов, обычно не характерна, так как анемия под воздействием рибавирина вызывает у больных реактивный тромбоцитоз. Поэтому, количество тромбоцитов в крови на всем протяжении сочетанной терапии обычно остается относительно стабильным, даже если исходно снижено [8].

В результате проведенного исследования установлено, что ответная реакция на ПБТ больных с ХГС, получавших индукционные дозы простых ИФН-α с его ежедневным введением, как по клиническим, так и по лабораторным данным, сходна с ответами пациентов, находящихся на лечении пегилированными препаратами. НЯ при проведении ПБТ у больных ХГС встречаются приблизительно с одинаковой частотой вне зависимости от вида используемого ИФН-α. Изменения гематологических показателей были равнозначными на фоне лечения и через 24 недели наблюдения возвращались к уровню здоровых лиц. Исключение составили показатели тромбоцитов у пациентов, получавших ПерИФН-α2а в сочетании с ребетолом, которые снижались во время ПБТ до уровня, не требующего снижения

Таблица 4.

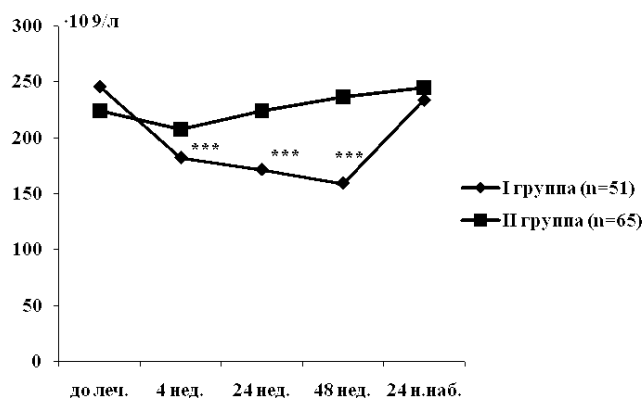
Гематологические показатели больных с ХГС до, в течение и через 24 недели ПБТ (M±m)

Показатели	II группа (n=65)				
	До лечения	4 нед. лечения	24 нед. лечения	48 нед. лечения	24 нед. наблюд.
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	5,15±0,17	3,91±0,16***	4,0±0,17***	4,35±0,35*	4,81±0,21
Эритроциты, ·10 ¹² /л					
— мужчины	4,54±0,1	4,15±0,15*	4,44±0,94	4,56±0,16	4,53±0,13
— женщины	4,01±0,08	4,03±0,09	3,64±0,11*	3,75±0,12	4,01±0,09
Гемоглобин, г/л					
— мужчины	150,25±3,9	133,79±4,41**	142,27±5,58	149,86±2,93	147,0±5,92
— женщины	134,68±2,41	126,16±3,44	114,0±5,44	121,1±2,21	129,43±3,6
Тромбоциты, ·10 ⁹ /л	224,018±5,97	207,44±8,55	224,15±9,65	236,55±7,65	244,92±5,79***

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001, сравнение достоверности показателей на фоне лечения и наблюдения с данными до начала терапии



Рисунок 1.
Динамика тромбоцитов у пациентов с ХГС до, в течение и через 24 недели ПВТ



дозы или отмены препарата. Таким образом, проведенное исследование по сравнительной характеристике нежелательных явлений на противовирусную терапию у пациентов с ХГС показывает вполне удовлетворительную переносимость приема индукционных доз «короткоживущих» ИФН-α, при возникновении побочных реакций — возможность модификации доз простых ИФН-α, результаты по достижению СВО сопоставимы с терапией пегилированными ИФН-α. Кроме того, назначение лекарств российского производства может быть экономически

обоснованным для пациента, так как их цена в 2-3 раза ниже импортных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманов Д.Т. Противовирусная терапия хронического гепатита С: этапы развития. — Клиническая гепатология, 2009, 2, 26-33.
2. Исаков В.А. Современная терапия хронического вирусного гепатита С: какая длительность комбинированной терапии оптимальна и почему? — Клиническая гастроэнтерология и гепатология, 2009, 2 (1), 9-12.
3. Strader D.B. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C / D.B. Strader, T. Wright, D.L. Thomas et al. // Hepatology, 2004; 39: 250-257.
4. Лопаткина Т.Н. Современная комбинированная терапия хронического гепатита С пегинтроном и ребетолом / Т.Н. Лопаткина // «Вирусные гепатиты: достижения и перспективы». Информ. бюллетень, 2001. — № 3. — С. 8-11.
5. Bruno R. Daily dose interferon for chronic hepatitis C: a prospective randomized study / R. Bruno, E. Brunetti, E. Maffezzini et al. // Hepatology. — 1998. — Vol. 28. — N 4. — pt. 2. — P. 572A, abstr. 1637.
6. Серов В.В. Хронический вирусный гепатит / под ред. В.В. Серова, З.Г. Апросиной // М.: Медицина. — 2002, 384 с.
7. Еналеева Д.Ш. Хронические вирусные гепатиты В, С и D / Д.Ш. Еналеева, В.Х. Фазылов, А.С. Созинов // — М.: Медпресс-информ. — 2011, 463 с.
8. Шифф Ю.Р. Вирусные гепатиты и холестатические заболевания: пер. с англ. / Юджин Р. Шифф, Майкл Ф. Соррел, Уиллис С. Мэддрей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 408 с.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА» В КАТАЛОГЕ «РОСПЕЧАТЬ» 37140

В РЕСПУБЛИКАНСКОМ КАТАЛОГЕ ФПС «ТАТАРСТАН ПОЧТАСЫ» 16848

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

ОЖИРЕНИЕ ПРИВОДИТ К НАРУШЕНИЮ ИММУННОГО ОТВЕТА НА ВАКЦИНАЦИЮ

Ожирение является независимым фактором риска заболеваемости и смертности от гриппа H1N1 в период пандемии в детской популяции. В ходе проведенного в 2009-2010 гг. исследования определялся антительный ответ на введение инактивированной трехвалентной вакцины против гриппа у здоровых лиц, пациентов с избыточным весом и ожирением в период 1 и 2 месяцев после проведения вакцинации. Кроме этого, в рамках проекта изучалась активация CD8+ Т-лимфоцитов и экспрессия γ-интерферона и гранзима В на культуре периферических мононуклеарных клеток, стимулированных вакцинным вирусом гриппа ex vivo.

Отмечалась положительная корреляция между индексом массы тела (ИМТ) и более высоким начальным увеличением уровня антител класса IgG в ответ на введение инактивированной трехвалентной вакцины против гриппа при определении с использованием ИФА. Однако спустя 12 месяцев после вакцинации более высокое значение ИМТ ассоциировалось со значительно более выраженным снижением титров антител против гриппа. Кроме этого, как показали исследования на культуре периферических мононуклеарных клеток, стимулированных вирусом гриппа, у пациентов с ожирением отмечалось уменьшение выраженности активации CD8+ Т-лимфоцитов и снижение экспрессии функциональных белков по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела.

Источник www.antibiotic.ru/