

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ РАЗНЫХ СХЕМ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

И ИХ КОРРЕКЦИЯ

Целью работы была оценка частоты и выраженности основных интерферон-индуцированных побочных эффектов в зависимости от применяемого препарата интерферона. В исследование включены 29 больных хроническим гепатитом С с генотипами 1b, 2, 3a/b. Пациенты получали один из трех препаратов: интерферон-альфа-2b, пегинтерферон-альфа-2b или цеpegинтерферон-альфа-2b в комбинации с рибавирином. Из побочных эффектов, индуцированных препаратами интерферона, наиболее часто регистрировались: гриппоподобный синдром, лейкопения, потеря массы тела, тромбоцитопения и депрессия. Гриппоподобный синдром и депрессия несколько чаще регистрировались при использовании пегинтерферона-альфа-2b. Снижение массы тела, лейкопения чаще были связаны с использованием цеpegинтерферона-альфа-2b. Тромбоцитопения с близкой частотой регистрировалась при использовании цеpegинтерферона-альфа-2b и пегинтерферона-альфа-2b; интерферон-альфа-2b вызывал тромбоцитопению значительно реже. Все эти побочные эффекты в той или иной мере подвергались коррекции (рекомендации по образу жизни, снижение доз препаратов интерферонов, назначение дополнительных препаратов). Таким образом, применявшиеся препараты имеют сходный профиль безопасности, несколько различаясь по частоте и выраженности наиболее распространенных побочных эффектов.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, интерферон, побочные эффекты.

A.M. RYUMIN, PhD in medicine, O.L. SOBOLEVSKAYA, MD, O.V. KOROSHKINA, MD

Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia

SIDE EFFECTS OF VARIOUS SCHEMES OF INTERFERON THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C AND THEIR CORRECTION

The aim of this work was to assess the frequency and severity of major interferon-induced side effects depending on the applied interferon drug. The study included 29 patients with chronic hepatitis C with genotype 1b, 2, 3a/b. Patients received one of three drugs: interferon-alfa-2b, peginterferon-alfa-2b or repagination-alfa-2b in combination with ribavirin. The most commonly registered side effects induced by the interferon: flu-like syndrome, leukopenia, weight loss, thrombocytopenia and depression. Flu-like symptoms and depression were more often recorded when using peginterferon-alfa-2b. The weight loss and leukopenia were often associated with the use of repagination-alfa-2b. Thrombocytopenia with approximately the same frequency was recorded when using repagination-alfa-2b and peginterferon-alfa-2b; interferon alfa-2b caused thrombocytopenia less frequently. All these side effects in one way or another were subjected to correction (recommendations for lifestyle to reduce the doses of interferons, indication of additional drugs). Thus, the applied drugs have a similar safety profile slightly differing frequency and severity of most common side effects.

Keywords: chronic hepatitis C, antiviral therapy, interferon, side effects.

Актуальность проблемы хронического гепатита С (ХГС) определяется растущей заболеваемостью и тяжелыми последствиями инфекции в виде цирроза и рака печени [1, 2]. Уже на этапе хронического гепатита у пациентов отмечается резкое снижение качества жизни по шкалам жизненной активности и общего состояния здоровья [3].

Начиная с 2001 г. в Российской Федерации ежегодно регистрируется более 40 тыс. случаев впервые выявленного ХГС [4]. Несмотря на появление на российском рынке препаратов с прямым противовирусным действием, интерферонотерапия ХГС не теряет свою актуальность. Она является более доступной и может быть эффективно использована при разных генотипах HCV [5, 6].

Представленные на российском рынке препараты интерферонов соотносимы по эффективности, но при этом значительно отличаются по стоимости. Этим продик-

тована необходимость оценки переносимости имеющихся в нашем распоряжении препаратов.

Наиболее частыми побочными эффектами интерферонотерапии являются: гриппоподобный синдром, депрессия, снижение массы тела, алоpecia, лейкопения, тромбоцитопения. Все эти нежелательные явления корректируются снижением дозы интерферонов или назначением дополнительных препаратов. Тяжелые побочные эффекты – аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет, фиброзирующий альвеолит – встречаются значительно реже и существенно не влияют на выбор терапии.

Наличие побочных эффектов интерферонов снижает качество жизни пациентов и может послужить причиной снижения доз препаратов. Это негативно сказывается на эффективности лечения. В некоторых случаях интерферон-индуцированные побочные эффекты не поддаются коррекции и требуют отмены терапии [7].

Целью настоящей работы явилась оценка частоты и выраженности основных интерферон-индуцированных побочных эффектов в зависимости от применяемого препарата интерферона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 29 пациентов (18 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 21 до 51 года. Возрастная и половая структура исследованной группы подробно представлена в *таблице*.

Таблица. Распределение больных ХГС по полу и возрасту

Пол	Возраст (лет)			Всего
	21–30	31–40	Старше 40	
Мужчины	6	9	3	18
Женщины	2	7	2	11
Всего	8	16	5	29

Диагноз ХГС подтверждался выявлением спектра а/НСV методом иммуноферментного анализа (в динамике в течение не менее 6 месяцев) и НCV РНК методом полимеразной цепной реакции с определением генотипа вируса и вирусной нагрузки. По данным метода полимеразной цепной реакции, 3а/б-генотип НCV был выявлен у 19 больных, 1b-генотип – у 9 больных, 2-й генотип – у 1 больного.

В исследование не включались пациенты с циррозом печени, а также инфицированные вирусом гепатита В или ВИЧ. Больные с отягощенным наркологическим анамнезом получали ПВТ только при условии отсутствия наркотизации в течение 12 месяцев.

Пациенты получали один из трех препаратов: интерферон-альфа-2b (подкожно по 3 млн ЕД ежедневно в течение 4 недель с последующим переходом на введение 1 раз в 2 дня при наличии быстрого вирусологического ответа; препарат получали 9 больных), пегинтерферон-альфа-2b (подкожно 1 раз в неделю; препарат получали 11 больных) или цеппегинтерферон-альфа-2b (подкожно 1 раз в неделю; препарат получали 9 больных) в комбинации с рибавирином. Подбор доз препаратов осуществлялся, исходя из веса больного и генотипа НCV. Коррекция доз препаратов интерферона и рибавирина в ходе лечения проводилась в соответствии с международными стандартами. Больные с 1b-генотипом НCV получали ПВТ в течение 48 недель, больные с 2- и 3а/б-генотипами – в течение 24 недель.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов программ «Excel» и «Биостат». Для оценки достоверности различий использовались критерий хи-квадрат Пирсона и двойной метод Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из побочных эффектов, индуцированных препаратами интерферона, наиболее часто регистрировались:

гриппоподобный синдром – у 20 из 25 больных, что составило 80% (причем у 48% отмечалось повышение температуры выше 38 °С), лейкопения – у 20 из 26 больных (77%, причем у 8% лейкоциты снизились менее $2 \cdot 10^9/\text{л}$), потеря массы тела – у 14 из 29 больных (48%), тромбоцитопения – у 13 из 29 больных (45%, причем у 14% зарегистрировано снижение уровня тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$), депрессия – у 10 из 25 больных (40%).

Гриппоподобный синдром несколько чаще регистрировался при использовании пегинтерферона-альфа-2b, чем при лечении интерфероном-альфа-2b и цеппегинтерфероном-альфа-2b (89, 75 и 75% соответственно), однако различия по этому показателю не были достоверными.

Следует отметить, что гриппоподобный синдром не оказывает существенного влияния на качество жизни пациентов, получающих ПВТ, поскольку легко купируется однократным приемом антипиретиков в их обычных дозировках. Кроме того, уже после нескольких инъекций интерферонов гриппоподобный синдром, как правило, исчезает или его проявления значительно уменьшаются, что отражает адаптацию иммунной системы больного к экзогенному интерферону.

Как правило, гриппоподобный синдром развивается через 3–6 часов после введения препарата. Поэтому интерфероны рекомендуют вводить в вечерние часы. Снизить выраженность гриппоподобного синдрома помогает и обильное питье (оптимальный суточный объем употребляемой жидкости составляет около 3 л).

Гриппоподобный синдром имеет и положительное значение: он отражает выраженность реакции иммунной системы на вводимый интерферон. Таким образом, он может расцениваться как дополнительный ранний предиктор эффективности терапии. Эту информацию, на наш взгляд, следует доводить до больного для повышения его мотивации и приверженности к лечению.

Всем пациентам, проходившим ПВТ, были рекомендованы умеренные физические нагрузки и обильное питье, что, как известно, позволяет снизить выраженность депрессии. Согласно результатам наших наблюдений начальные симптомы депрессии успешно купируются быстрой ходьбой в течение 40–60 минут

Депрессия является одним из наиболее значимых побочных эффектов интерферонотерапии: нарушения настроения встречаются часто и при этом значительно снижают качество жизни пациентов. У части больных преобладает снижение настроения и жизненной активности, что создает сложности при выполнении социальных функций. Другие больные, напротив, становятся раздражительными, конфликтуют с членами семьи и коллегами по работе. Выраженность депрессии оценивается лечащим врачом или психоневрологом при помощи специальных опросников.

В нашем исследовании депрессия чаще регистрировалась при использовании пегинтерферона-альфа-2b,

чем при лечении интерфероном-альфа-2b и цеpegинтерфероном-альфа-2b (56, 25 и 38% соответственно), но эти различия не были статистически значимыми.

Члены семей пациентов были предупреждены о возможных изменениях в поведении больных и в большинстве случаев оказывали им поддержку, помогая преодолеть трудности ПВТ. Сложнее была ситуация с коллегами по работе, поскольку пациенты скрывали от них наличие у себя гепатита С и, соответственно, прохождение интерферонотерапии.

Всем пациентам, проходившим ПВТ, были рекомендованы умеренные физические нагрузки и обильное питье, что, как известно, позволяет снизить выраженность депрессии. Согласно результатам наших наблюдений начальные симптомы депрессии успешно купируются быстрой ходьбой в течение 40–60 минут.

В более серьезных случаях выраженность нарушений настроения диктует необходимость назначения психотропных препаратов. Однако желательно, чтобы их подбор производил психиатр, а большинство пациентов негативно относятся к направлению на консультацию к данному специалисту.

Потеря веса в ходе ПВТ не воспринимается большинством пациентов как нежелательное явление. Напротив, больные с избыточной массой тела воспринимают его как дополнительный лечебный эффект интерферонов. Однако значительное снижение веса требует уменьшить дозу препарата. После окончания терапии, как правило, масса тела увеличивается, иногда превышая исходный уровень. Динамика массы тела после окончания терапии зависит от больного: умеренные физические нагрузки и соблюдение диеты позволяют зафиксировать вес на приемлемом уровне.

Снижение массы тела в нашем исследовании было отмечено у 48% больных (14 из 29 больных). Чаще снижение веса наблюдалось при использовании цеpegинтерферона-альфа-2b – 56% (5 из 9 больных). У больных, получавших пегинтерферон-альфа-2b и интерферон-альфа-2b, снижение веса наблюдалось реже: 46% (у 5 из 11 больных) и 44% (у 4 из 9 больных) соответственно. Однако различия по данному признаку не были достоверными.

Отдельно анализировалось снижение веса более 10% от исходного. Такая динамика наблюдалась у 7 из 29 больных, причем чаще регистрировалась в группе пациентов, получавших интерферон-альфа-2b (33%), реже – при применении пегинтерферона-альфа-2b (27%) и цеpegинтерферона-альфа-2b (11%). Достоверных различий по данному признаку не было выявлено.

Гематологические побочные эффекты ПВТ обычно не проявляют себя клинически при отсутствии у пациента цирроза печени [8]. Вместе с тем, именно они чаще всего являются поводом к снижению доз препаратов либо назначению гемопоэтических средств.

Лейкопения чаще всего отмечалась при использовании цеpegинтерферона-альфа-2b (8 из 9 больных, 89%). Наиболее безопасным в этом отношении препаратом оказался пегинтерферон-альфа-2b: при его использовании лейкопения регистрировалась у 6 из 9 больных (67%).

При этом среди больных, получавших любой из пегилированных интерферонов, у 11% (1 больной из 9) уровень лейкоцитов опускался ниже $2 \cdot 10^9/\text{л}$. В отличие от пегилированных препаратов интерферон-альфа-2b не вызывал столь выраженной лейкопении, хотя в целом частота лейкопении при его использовании была относительно высокой (75%; 6 из 8 больных). Достоверных различий по частоте развития лейкопении выявлено не было.

Тромбоцитопения с близкой частотой регистрировалась при использовании цеpegинтерферона-альфа-2b и пегинтерферона-альфа-2b (56 и 55% соответственно), причем у 33 и 9% соответственно уровень тромбоцитов снизился менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$. Интерферон-альфа-2b вызывал тромбоцитопению значительно реже (22%), причем ни у одного из этих больных уровень тромбоцитов не снижался менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ безопасности препаратов не выявил достоверных различий по частоте основных побочных эффектов, вызываемых интерфероном-альфа-2b, пегинтерфероном-альфа-2b и цеpegинтерфероном-альфа-2b. Гриппоподобный синдром и депрессия несколько чаще регистрируются при использовании пегинтерферона-альфа-2b. Снижение веса, лейкопения и выраженная тромбоцитопения чаще наблюдались при использовании цеpegинтерферона-альфа-2b. Интерферон-альфа-2b показал наилучший профиль безопасности, однако, следует учитывать его меньшую эффективность по сравнению с пегилированными препаратами.

Отсутствие достоверных различий связано, по-видимому, с небольшим числом больных. Вместе с тем, полагаем, наши данные заслуживают внимания и могут быть основой для дальнейших исследований.



ЛИТЕРАТУРА

1. Мукомолов С.Л., Левакова И.А., Синайская Е.В. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Проблемы и решения. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*, 2012, 2(7): 789–791.
2. Трифонова Г.Ф., Левакова И.А., Болсун Д.Д., Мукомолов С.Л. Острый и хронический гепатит С в Российской Федерации в 1994–2013 гг. *Инфекция и иммунитет*, 2014, 3(4): 267–274.
3. Лиознов Д.А., Николаенко С.Л., Горчакова О.В., Дьячков А.Г. Качество жизни лиц молодого возраста, больных хроническим гепатитом С. *Журнал инфектологии*, 2012, 2(4): 56–59.
4. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора. *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 2012, 3: 4–10.
5. Бакулин И.Г. Актуальные вопросы противовирусной терапии хронического гепатита В и С. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2010, 5: 3–9.
6. Lok Sharma. Interferon-Free Treatment Regimens for Hepatitis C: Are We There Yet? *Gastroenterology*, 2011, 141: 1963–1967.
7. Хунафина Д.Х., Кутуев О.И., Орехова Н.А. Опыт применения $\alpha 2$ -пегилированного интерферона («пегасис») в этиотропной терапии больных хроническим гепатитом С. *Дальневосточный Журнал Инфекционной Патологии*, 2008, 12: 201–202.
8. Бакулин И.Г., Шарабанов А.С. Клиническое значение лейко- и нейтропении у пациентов хроническим гепатитом С при проведении различных режимов противовирусной терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2010, 5: 27–32.