

**ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ
НА ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ КРОВЬ У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С**

Ярошевич Б. С.

Научный руководитель: д.м.н., профессор *Е. И. Михайлова*

**Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь**

Введение

НСV-инфекция является актуальной проблемой современной медицины, ввиду высокого уровня и повсеместного распространения заболевания, значительных экономических затрат на диагностику и лечение данной инфекции.

По данным Всемирной организации здравоохранения расчетное число пациентов, инфицированных вирусным гепатитом С (ВГС) в мире составляет около 210 млн человек, или около 3 % от населения. К настоящему времени в Республике Беларусь выявлено более 40 тыс. пациентов, инфицированных гепатитом С. По расчетным оценкам возможная распространенность данного заболевания составляет до 1,2 % численности населения республики. По современным научным данным, ВГС приобретает хроническое течение в 80 % от числа случаев [1].

Стандартом в лечении ВГС в настоящее время является комбинированная противовирусная терапия (КВПТ) пегилированным интерфероном-альфа (пег-ИФА- α) и рибавирином [2].

К сожалению, серьезной проблемой комбинированной противовирусной терапией (КПТ) продолжает оставаться частое развитие тяжелых нежелательных явлений. Появление выраженных гематологических нарушений ставит под угрозу состояние больного и требует немедленной модификации или же полной отмены проводимой терапии, что в обоих случаях является лимитирующим фактором достижения устойчивого вирусологического ответа [3].

Цель

Изучить и систематизировать имеющиеся в современной литературе данные о влиянии комбинированной противовирусной терапии на показатели периферической крови у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С.

Материал и методы исследования

Был проведен анализ современной литературы по вопросу влияния комбинированной противовирусной терапии на периферическую кровь у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Изучено 22 русскоязычных источников, 24 англоязычных источников.

Результаты исследования и их обсуждение

К числу основных нежелательных явлений КПВТ, ухудшающих качество жизни пациентов относится анемия. Снижение уровня гемоглобина приводит к одышке, повышенной утомляемости, снижению толерантности к физическим нагрузкам, усугубляет течение ИБС.

По данным различных авторов она встречается в 25–70 % случаях при проведении комбинированной противовирусной терапии. Однако Н. К. Саркисянц и соавт. относят анемию к группе нечастых негативных явлений, частота которых составляет менее 25 % случаев [4].

По результатам исследований Д. В. Донцова с соавт. из 224 пациентов, имевших показания к проведению КПВТ, было установлено, что анемия развилась у 37,5 % пациентов [5].

А в крупномасштабном исследовании IDEAL, снижение уровня Hb ниже 10 г/дл наблюдали у 23,2–28,1 %, ниже 8,5 г/дл — у 2,1–3,8 % пациентов, что требовало снижения дозы рибавирина или назначения стимуляторов эритропоэза [6].

Исследования Чао-Hung Hung и соавт. демонстрируют более частое развитие анемии при КПВТ: из 466 пациентов тяжелая анемия (< 10 г/дл) в общей сложности развилась у 183 (39,2 %) пациентов [7].

Еще большую частоту развития анемии демонстрируют исследования Khalid Mahmood и соавт., в которых из 400 пациентов анемии развилась у 70 % пациентов [8].

В свою очередь И. О. Иваников и соавт. при исследовании 48 пациентов с диагнозом ХГС выявили развитие анемии у 75 % пациентов на фоне применения КПВТ [9].

Существует несколько точек зрения относительно механизмов развития КПВТ-ассоциированной анемии у пациентов с ХГС, однако, принято считать, что основная роль в развитии анемии отводится действию рибавирина, точнее способности метаболитов рибавирина накапливаться в эритроцитах, уменьшая продолжительность их жизни.

В современной литературе встречаются данные о том, что ИНФ также способен вызвать развитие анемии, причем на фоне приема пег-ИФН- α анемия развивается чаще, чем при использовании ИФН- α . Так в исследованиях Ю. Г. Притулиной и соавт. было установлено, что анемия в группе получавших пег-ИФН- α выявлена в 2,4 раза (38,4 % случаев) чаще, чем в группе получавших ИФН- α — 16 % случаев [10].

Д. Ш. Еналеева и соавт., напротив, в своих исследованиях пришли к выводу, что изменения гематологических показателей были равнозначными у лиц, получавших индукционные дозы простых ИФН- α и у лиц, находящихся на лечении пегилированными препаратами [11].

Рибавии-индуцированная анемия является не единственным гематологическим осложнением КПТ. Миелосупрессивное действие ИНФ обуславливает развитие еще одного частого и тяжелого осложнения КПВТ, такого как лейко- и нейтропения [12].

Согласно литературным данным, снижение абсолютного числа нейтрофилов на 30–50 % по сравнению с исходным наблюдается у 35–50 % пациентов, получающих КПВТ [13].

Так по данным исследовательской работы Shakeel Ahmad Jadoon и коллег развитие нейтропении наблюдалось у 14 исследуемых, что составляет 23,3 % от общего числа исследуемых [14].

В современной литературе имеются противоречивые данные о частоте развития нейтропении на фоне приема ИФН- α и на фоне использования пег-ИФН- α . Наблюдается более частое развитие нейтропении на фоне пег-ИФН- α , чем при КПВТ ИФН- α . Об этом свидетельствуют данные международных исследований, в которых говорится, что нейтропения стала поводом для изменения доз у 6–8 % пациентов при применении ИФН- α и у 18–21 % при применении пег-ИФН- α [13].

Это подтверждают и исследования В. Х. Фазылова и соавт., что при применении стандартных ИФН- α и рибавирина имеет место более «мягкая» тенденция к снижению этих величин, чем при использовании пег-ИФН- α и рибавирина [15].

Н. И. Гейвандова и соавт. так же приводят данные, что в случае лечения пег-ИФН- α вероятность развития нейтропении составляет 17–34 %, что выше, чем в случае коротких ИФН- α [16].

К. В. Жданов и коллеги так же подтверждают данную зависимость, опираясь на результаты своих исследований, в которых говорится, что применение пег-ИФН- α по сравнению со стандартным ИФН- α вызывало более выраженное снижение числа лейкоцитов и нейтрофилов [17].

Существуют противоречивые данные по поводу развития инфекционных осложнений на фоне нейтропении вызванной КПВТ.

Так по данным А. Soza и соавт. из 22 инфекционных нежелательных явлений ни одно не было ассоциировано с нейтропенией $< 750 \times 10^9/\text{л}$ [13].

Также в ходе клинического исследования WIN-R, при обследовании 4243 больных, получавших пег-ИФН- α и рибавирина развитие тяжелых инфекционных нежелательных явлений зарегистрировано только у 30 (0,7 %) больных, при этом среднее число нейтрофилов и средняя степень изменения их концентрации не отличались в группах больных с наличием инфекционных НЯ и без них, равно как не отличалось число больных в каждой группе, имевших нейтропению $< 750 \times 10^9/\text{л}$ [18].

А в исследованиях Д. Ш. Еналеевой бактериальные осложнения в виде лакунарной ангины, акне вульгарис, отита, гнойного ринита, острого пиелонефрита наблюдались у 18 % пациентов в группе, принимавших пег-ИФН- α , и у 26 % на фоне ИФН- α [11].

Что касается развития тромбоцитопении при применении КПВТ, то Н. К. Саркисянц и соавт. относят тромбоцитопению к частым нежелательным реакциям достигающих на разных сроках лечения более 50 % [4]. Однако по данным Komal Owais и соавт., развитие тромбоцитопении из 228 человек наблюдалось у лишь 13,7 % пациентов [19].

А в исследованиях Д. В. Донцова и соавт. было установлено, что из 228 человек на разных этапах КПТ тромбоцитопения в развилась у 30,3 % пациентов [20].

Как видно данные исследований разнятся. Так же как и мнения по поводу взаимосвязи между частотой развития кровотечений и снижением числа тромбоцитов, обусловленным

КПВТ. Д. В. Донцова и соавт. в своей работе указывают, что у лиц с умеренной и тяжелой степенью тромбоцитопении были выявлены изменения в виде геморрагий, петехиальной сыпи, частых носовых кровотечений, гематурии [20].

При этом М. Р. Manns, J. G. McHutchison, S. C. Gordon с соавт. в своей работе указывают, что по результатам корреляционного анализа между частотой кровотечений и снижением числа тромбоцитов, взаимосвязи между указанными параметрами не было выявлено, а риск развития кровотечения даже при тромбоцитопении 25000–50000 кл./мкл отмечен как крайне низкий [21].

R. Roomer, B. Hansen и соавт. также проанализировали закономерность данной связи. Авторы приводят данные о 321 пациенте, у которых частота тромбоцитопении с количеством тромбоцитов менее 50000 кл./мкл была выявлена у 31 (9,7 %) пациента, кровотечения отмечены в 27 (8,4 %) случаях, среди которых преобладали минимальные по своей клинической значимости кровотечения из слизистой носа и десен [22].

Заключение

Можно сделать вывод, что в современной литературе содержатся многочисленные и разнородные данные о влиянии комбинированной противовирусной терапии на показатели периферической крови у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Большинство авторов схожи во мнении, что КПВТ влияет на показатели периферической крови, однако единого мнения по этому вопросу так и не достигнуто. Имеются противоречивые данные и по поводу изменения схемы КПВТ при развитии нежелательных явлений. По этой причине этот вопрос остается по-прежнему актуальным и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. 28 июля 2016 г. — Всемирный день борьбы с гепатитом [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.belriem.by/news/572-28-iyulya-2016-g-vsemirnyj-den-borby-s-gepatitom>. — Дата доступа: 16.09.2016.
2. Полунина, Т. Е. Хронический вирусный гепатит С в свете современных Российских и Европейских рекомендаций / Т. Е. Полунина // Фарматека. — 2013. — № 13. — С. 9–15.
3. Бакулин, И. Г. Гематологические нежелательные явления при проведении противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С / И. Г. Бакулин, Ю. Г. Сандлер, А. С. Шарабанов // Гепатологический форум. — 2011. — № 4. — С. 2–14.
4. Саркисянц, Н. К. Опыт прогнозирования побочных эффектов лечения хронического вирусного гепатита с пегинтерфероном α -2a с рибавирином / Н. К. Саркисянц, Э. Г. Григорян // Клиническая медицина. — 2013. — № 5. — С. 46–49.
5. Анемия у больных хроническим гепатитом С, получающих комбинированную противовирусную терапию, клинические проявления, особенности патогенеза / Д. В. Донцов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2014. — № 3. — С. 1–8.
6. Toyoda, H. Pharmacotherapy of chronic hepatitis C virus infection — the IDEAL trial: ‘2b or not 2b (=2a), that is the question’ / H. Toyoda, T. Kumada // Expert Opinion on Pharmacotherapy. — 2009. — Vol. 10, № 17. — P. 2845–2857.
7. Hung, C. H. Anemia associated with antiviral therapy in chronic hepatitis C: incidence, risk factors, and impact on treatment response [Electronic resource] / C. H. Hung // Medscape — Mode of access: <http://www.medscape.com/viewarticle/550731>. — Date of access: 04.10.16.
8. Khalid, M. Side effects of combination of interferon plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis c; an experience with 400 patients / M. Khalid, M. Noor // Journal of Postgraduate Medical Institute. — 2007. — Vol. 21, № 3. — P. 187–191.
9. Анемия как осложнение противовирусной терапии хронического гепатита С: клиническое значение и факторы риска / И. О. Иванников [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. — 2013 — № 2. — С. 10–17.
10. Притулина, Ю. Г. Изучение побочных эффектов комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С / Ю. Г. Притулина, Д. С. Астапченко, Г. Г. Соломахин // Вестник новых медицинских технологий. — 2013. — Т. 2, № 2. — С. 250–253.
11. Сравнительная характеристика нежелательных явлений на противовирусную терапию у пациентов с хроническим гепатитом С / Д. Ш. Еналеева [и др.] // Практическая медицина. — 2012. — № 56. — С. 41–44.
12. Амбалов, Ю. М. Современные представления о проблеме гематологических осложнений комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С / Ю. М. Амбалов, Д. В. Донцов, Н. И. Мамедова // Современные проблемы науки и образования. — 2014. — № 5. — С. 1–8.
13. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C / A. Soza [et al.] // Hepatology. — 2002. — Vol. 36. — P. 1273–1279.
14. Effect of standard interferon and ribavirin on leukocyte count / S. A. Jadoon [et al.] // Journal of Ayub Medical College Abbottabad-Pakistan. — 2015. — Vol. 27, № 2. — P. 364–366.
15. Гематологическая безопасность пегилированных интерферонов в сравнении со стандартными / В. Х. Фазылов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2012. — № 6. — С. 96–100.
16. Гейвандова, Н. И. Клиническое значение эндотоксинемии, ассоциированной с нейтропенией, при противовирусной терапии хронического вирусного гепатита с и пути ее фармакологической коррекции / Н. И. Гейвандова, А. В. Ягода, Е. М. Бондаренко // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2013. — № 3. — С. 22–26.
17. Лейкопения и нейтропения у больных хроническим гепатитом с на фоне различных вариантов комбинированной противовирусной терапии / К. В. Жданов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — № 3. — С. 74–80.
18. Clinical significance of pegylated interferon-induced neutropenia: results from WIN-R trial / F. Ahmed [et al.] // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 124. — P. 700.
19. Hematological side effects during combination therapy with interferon and ribavirin in chronic hepatitis C / Komal Owais [et al.] // Journal of Rawalpindi Medical College. — 2015. — Vol. 19. — P. 174–177.
20. Тромбоцитопения у больных хроническим гепатитом с, получающих комбинированную противовирусную терапию. Клинические проявления. Особенности патогенеза / Д. В. Донцов [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2014. — № 10. — С. 59–63.
21. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial / M. P. Manns [et al.] // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 958–965.
22. Trombocytopenia during treatment with peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C is not associated with severe bleedings / R. Roomer [et al.] // Hepatology. — 2009. — Vol. 50, № 4. — P. 691–694.