

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

3 (06) 2013

Журнал зарегистрирован
Государственной регистрационной службой Украины
(регистрационное свидетельство
КВ № 18717-7517P)

Учредители:
Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца (Украина)
УП «Профессиональные издания» (Беларусь)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации Республики Беларусь.
Свидетельство № 1619 от 19.04.2013 г.

Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

Редакция в Беларуси
Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Супрон А.В.
Технический редактор Каулькин С.В.
Корректор Ерошенко О.П.
220023 Минск, ул. Чернышевского, 10а/805, 612
Тел.: (017) 280-01-12, 280-88-09, 385-65-08, 385-65-09
www.recipe.by
E-mail: infecto@recipe.by

Редакция в Украине
ООО «Издательский дом «Профессиональные издания»»
Директор Ильина В.А.
Тел.: (+38 067) 363-65-05
E-mail: profidom@ukr.net

© «Клиническая инфектология и паразитология»
При перепечатке материалов
ссылка на журнал обязательна.
Периодичность выхода – один раз в три месяца.

Тираж – 1500 экземпляров. Заказ
Цена свободная.

Отпечатано в типографии

Подписка в Украине:
индекс 68345 в каталоге ГП «Пресса»
и через офис ООО «Издательский дом
«Профессиональные издания».

По вопросам приобретения журнала в Беларуси
обращаться в редакцию.

Электронная версия журнала доступна
на сайтах издательства www.recipe.by
и научной электронной библиотеки www.elibrary.ru

Ответственность за точность приведенных фактов,
цитат, собственных имен и прочих сведений,
а также за разглашение закрытой информации несут авторы.
Редакция может публиковать статьи
в порядке обсуждения,
не разделяя точки зрения автора.

Главный редактор Голубовская О.А., д.м.н., Киев
Заместитель главного редактора Шкурба А.В., д.м.н., Киев
Ответственный секретарь Подолюк О.А., к.м.н., Киев
E-mail: suinf@mail.ru

Редационный совет:
Председатель редакционного совета
Москаленко В.Ф., ректор Национального медицинского
университета имени А.А. Богомольца,
vice-президент НАМН Украины, академик НАМН Украины,
член-корр. НАПН Украины, профессор, д.м.н., Киев;

Андрейчин М.А., член-корр. НАМН Украины,
проф., д.м.н., Тернополь;
Бабак О.Я., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Харьков;
Бодня Е.И., проф., д.м.н., Харьков;
Лумчер Ф.С., проф., д.м.н., Киев;
Герасун Б.А., проф., д.м.н., Львов;
Дикий Б.Н., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;
Дубинская Г.М., проф., д.м.н., Полтава;
Дуйсенова А.К., проф., д.м.н., Алматы;
Жаворонко С.В., проф., д.м.н., Минск;
Зайцев И.А., проф., д.м.н., Донецк;
Зинчук А. Н., проф., д.м.н., Львов;
Каримов И.З., проф., д.м.н., Симферополь;
Ключарева А.А., проф., д.м.н., Минск;
Козько В.Н., проф., д.м.н., Харьков;
Котенко О.Г., д.м.н., Киев;
Майданник В.Г., академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Малый В.П., проф., д.м.н., Харьков;
Мороз Л.В., проф., д.м.н., Винница;
Петренко В.И., проф., д.м.н., Киев;
Рябконов Е.В., проф., д.м.н., Запорожье;
Семенов В.М., проф., д.м.н., Витебск;
Сервецкий К.Л., проф., д.м.н., Одесса;
Харченко Н.В., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Широбоков В.П., академик НАН Украины,
академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.
Шостакович-Корецкая Л.Р. проф., д.м.н., Днепрпетровск

Редакционная коллегия:
Антоненко М.Ю., доцент, д.м.н., Киев;
Данилов Д.Е., доцент, к.м.н., Минск;
Дорошенко В.А., проф., д.м.н., Киев;
Карпов И.А., проф., д.м.н., Минск;
Крамарев С.А., проф., д.м.н., Киев;
Красавцев Е.Л., доцент, к.м.н., Гомель;
Колесникова И.П., проф., д.м.н., Киев;
Корчинский Н.С., доцент, к.м.н., Киев;
Митус Н.В., доцент, к.м.н., Киев;
Нетьяженко В.З., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Руденко А.А., проф., д.м.н., Киев;
Свиницкий А.С., проф., д.м.н., Киев;
Федорченко С.В., д.м.н., Киев;
Хобзей Н.К., проф., д.м.н., Киев;
Цыркунов В.М., проф., д.м.н., Гродно;
Шестакова И.В., доцент, к.м.н., Киев;
Яворовский А.П., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.

Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для
опубликования результатов диссертационных исследований
(решение коллегии ВАК от 27.06.2013, протокол № 15/3).

Научные статьи, опубликованные в журнале, засчитываются
в Украине для соискания ученых степеней в соответствии с
частью 1. п. 14 порядка присуждения ученых степеней и
присвоения ученого звания старшего научного сотрудника,
утв. Постановлением Кабинета Министров Украины
от 07.03.2007 г. № 423

УДК 616.36-002.2-022.7:578.891]: 616.155.394.5-085

Голубовская О.А., Безродная А.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Golubovskaya O.A., Bezrodnaya A.V.

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Коррекция нейтропении у больных с хроническим гепатитом С в зависимости от стадии фиброза печени

Correction of neutropenia in patients with chronic hepatitis C, depending on the stage of liver fibrosis

Резюме

Применение стандартной противовирусной терапии (пег-ИФН + рибавирин) для лечения пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) часто сопряжено с развитием гематологических побочных эффектов, в частности нейтропенией. Коррекция интерферон-обусловленной нейтропении проводится как путем модификации дозы препарата, так и с использованием гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (ГКФ). В статье представлен анализ влияния разных методов коррекции на эффективность ПВТ у больных с 1 генотипом ХГС в зависимости от стадии фиброза печени. Было показано, что применение ГКФ в отличие от снижения дозы интерферона обеспечивает более высокую частоту достижения устойчивого вирусологического ответа как у пациентов с умеренно выраженным фиброзом печени, так и у пациентов с продвинутыми стадиями.

Ключевые слова: хронический гепатит С, стандартная противовирусная терапия, нейтропения, фиброз печени, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Resume

The use of standard antiviral therapy (pegIFN plus ribavirin) in treatment of patients with chronic hepatitis C is often associated with the development of hematologic side effects, neutropenia particularly. Correction of interferon-induced neutropenia can be made by both dose modification and using of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF). The article presents an analysis of the impact of different methods of correction on the effectiveness of the antiviral therapy in patients with genotype 1 chronic hepatitis C, depending on the stage of liver fibrosis. It has been shown that the use of G-CSF provides a higher rate of sustained virological response than modification of interferon dosage in patients with moderate liver fibrosis as well as in patients with advanced stages.

Key words: chronic hepatitis C, standard antiviral treatment, neutropenia, liver fibrosis, granulocyte colony-stimulating factor.

■ ВВЕДЕНИЕ

НСV-инфекция уже давно приобрела черты пандемии. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, во всем мире около 3% человек инфицированы вирусом гепатита С, у которых в 75% случаев заболевание переходит в хроническую форму с формированием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1–3]. Медленное, редко клинически манифестирующее заболевание способствует запоздалой диагностике и, как следствие, впервые диагноз устанавливается часто уже на стадии выраженных фиброзных изменений в печени.

На сегодняшний день существуют довольно эффективные методы лечения хронического вирусного гепатита С (ХГС), однако успех терапии зависит от многих факторов, важнейшими из которых являются своевременное выявление заболевания, четкое определение показаний и противопоказаний к проведению специфической противовирусной терапии (ПВТ). Основной задачей при лечении пациентов с этой патологией является достижение элиминации возбудителя, то есть устойчивого вирусологического ответа (УВО), что позволяет снизить риск или избежать развития терминальной стадии заболевания печени и связанных с ней осложнений. Современный стандарт противовирусной терапии ХГС включает применение пегилированного интерферона (пег-ИФН) α в сочетании с рибавирином, при определении у пациента 1-го генотипа вируса – в сочетании с одним из препаратов ингибиторов протеаз.

Длительность терапии определяется генотипом вируса, а также быстрым вирусологическим ответом.

Согласно данным литературы, назначение комбинированной терапии пег-ИФН α -2a или α -2b в сочетании с рибавирином обеспечивает достижение УВО у 40–50% пациентов с 1-м генотипом и у 80% пациентов с генотипами 2–3 [4, 5]. Тем не менее, по крайней мере у 50% пациентов с 1-м генотипом, который является наиболее распространенным в западных странах (более 60% инфицированных), ответа на ПВТ достичь так и не удается. Согласно результатам различных клинических исследований, ведущее значение для достижения УВО имеет, с одной стороны, наличие приверженности к терапии, а с другой – соблюдение дозы препаратов, что особенно заметно на примере так называемых трудных для лечения пациентов (инфицированные 1-м генотипом ВГС, пациенты с исходно высокой вирусной нагрузкой, инсулинорезистентностью, продвинутыми стадиями фиброза печени). Назначение препаратов для элиминации вируса сопряжено с рядом тяжелых побочных эффектов, которые являются основной причиной снижения приверженности к лечению и вынуждают снижать дозы препаратов противовирусного действия и/или прекращать лечение.

Среди побочных эффектов комбинированной терапии гематологические нарушения, такие как анемия, нейтропения и тромбоцитопения, занимают ведущее место и обуславливают необходимость снижения дозы у почти 40% пациентов с последующим снижением частоты достижения УВО на 10–20% [4–6].

Развитие нейтропении при лечении интерферонами обусловлено в первую очередь развитием миелосупрессии, которая дополнительно может усугубляться как в результате действия вируса, так и за счет выраженных фиброзных изменений в печени. Отмечено, что количество нейтрофилов резко снижается в течение первых двух недель терапии, затем стабилизируется на протяжении терапии и быстро возвращает-

ся к исходному уровню после прекращения лечения. При назначении стандартной дозы пег-ИФН абсолютное количество нейтрофилов часто снижается на 30–50% по сравнению с исходным значением, что, в свою очередь, обуславливает сокращение дозы в среднем у 24% и 18% пациентов, получавших ПЭГ-ИФН α -2a и ПЭГ-ИФН α -2b соответственно [7–8].

В настоящее время нейтропения при ХГС, в том числе и на фоне ПВТ, находится под пристальным вниманием исследователей всего мира. Тактика ведения пациентов с развившейся нейтропенией описана в соответствующих инструкциях рекомендованных препаратов и чаще всего заключается в снижении дозы противовирусных препаратов, в частности интерферонов.

Введение в широкомасштабную клиническую практику ингибиторов вирусной протеазы значительно улучшило шансы на выздоровление у пациентов с 1-м генотипом вируса, однако проблема достижения УВО остается актуальной, особенно у больных с продвинутыми стадиями фиброза печени (F3–F4 по METAVIR), метаболическими расстройствами, доминированием внепеченочных проявлений заболевания. Эти факторы способствуют снижению достижения УВО, одним из важнейших предикторов которого является соблюдение комплайна. Поэтому весьма важно «удерживать» необходимые дозы препаратов, особенно в первые 3–6 месяцев терапии.

Следует отметить, что длительная нейтропения у пациентов, находящихся на ПВТ, может стать причиной возникновения различных патологических состояний, таких как тяжелые дерматозы и грибковое поражение ротоглотки, требующие соответствующего лечения с назначением противогрибковых средств. Последние нередко усложняют проведение лечения, характеризуются плохой переносимостью и гепатотоксичностью. Кроме того, эффект этих препаратов на фоне сохраняющейся нейтропении сомнителен. Применение ингибиторов вирусной протеазы для лечения ХГС еще более усугубило эту проблему, так как назначение препаратов, использующих в своем метаболизме цитохром р450, в частности противогрибковых, в этом случае противопоказано.

Вышесказанное обуславливает целесообразность использования в комплексном лечении больных ХГС для коррекции нейтропении рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКФ).

В литературе описано несколько исследований в этой области. В исследовании, проведенном J.Koirala и соавт., было ретроспективно проанализировано 163 пациента с ХГС, которые получали двухкомпонентную противовирусную терапию. В связи с развитием нейтропении (критерием ее было снижение числа нейтрофилов < 1000 в мм^3) 30 пациентам проводилась терапия ГКФ, который вводили еженедельно в дозе 300 мкг. Увеличение абсолютного числа нейтрофилов было получено в среднем на 390 в мм^3 , а частота устойчивого вирусологического ответа у этих пациентов достоверно не отличалась от таковой у больных, у которых не развивалась нейтропения [9].

Оценка эффективности и безопасности рекомбинантного человеческого ГКФ (филграстим) также проводилась в клиническом исследовании Z.Younossi и соавт [10]. Исследование включало 101 пациента с ХГС, которые получали пегилированный интерферон α -2b в сочетании с рибавирином. Показанием для назначения филграстима было сниже-

Особенностью нейтропений, возникающих на фоне ПВТ, является отсутствие развития каких-либо серьезных инфекций, которые можно было бы ожидать, в том числе и при сравнении с онкологическими пациентами, у которых подобная нейтропения возникает как ответ на проведение химиотерапии.

ние абсолютного числа нейтрофилов менее 750 в мм^3 . По данным авторов, применение колониестимулирующих факторов статистически достоверно ассоциировано с увеличением числа нейтрофилов и частотой УВО ($p < 0,0001$).

По материалам клиники инфекционных болезней НМУ имени А.А. Богомольца мы изучили развитие нейтропении на фоне ПВТ у больных ХГС и разные методы ее коррекции: снижение доз препаратов или применение ГКФ.

■ ЦЕЛЬ

Изучить влияние разных методов коррекции нейтропении на эффективность ПВТ у больных ХГС в зависимости от стадии фиброза печени.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 75 пациентов (42 мужчины, 33 женщины) с подтвержденным диагнозом ХГС (1-й генотип), получавших ПВТ в гепатологическом центре клинической больницы № 15 г. Киева (клиническая база кафедры инфекционных болезней), у которых развивалась требующая коррекции нейтропения. Средний возраст больных составил $34,6 \pm 1,3$ года.

Диагноз ХГС устанавливался на основании клинико-лабораторных данных, а именно выявлении специфических антител в реакции иммуноферментного анализа (класса IgG) к вирусу гепатита С, качественного и количественного определения вирусной РНК методом ПЦР.

Всем больным в динамике назначался комплекс общих лабораторных обследований – гемограмма, уринограмма. Биохимическое исследование крови включало определение активности аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ) и ферментов, указывающих на холестатический компонент и токсическое поражение печени (ЩФ, ГГТП), уровня билирубина и его фракций, белкового профиля, почечных тестов, показателей коагулограммы.

Для определения выраженности фиброзных изменений в печени использовалось ультразвуковое исследование в режиме 3D + PD визуализации (позволяет диагностировать стадию фиброза печени на основании нарушения васкуляризации в паренхиме печени, изменения показателей периферического кровотока) [11].

Все пациенты получали комбинированную ПВТ пег-ИФН альфа-2в и рибавирином в соответствии с международными рекомендациями по лечению ХГС. Длительность терапии составляла 48 недель. Доза пег-ИФН альфа-2в определялась из расчета $1,5 \text{ мкг/кг}$ 1 раз в неделю. Необходимая доза рибавирина для комбинированной терапии рассчитывалась в зависимости от массы пациента ($800\text{--}1400 \text{ мг/день}$).

Коррекция нейтропении в основной группе проводилась при снижении абсолютного числа нейтрофилов периферической крови ниже $1000/\text{мм}^3$ назначением ГКФ в дозе 300 мкг п/к один или два раза в неделю (в зависимости от выраженности нейтропении и клинического статуса пациента). В контрольной группе коррекция осуществлялась при снижении количества нейтрофилов менее $750/\text{мм}^3$ уменьшением дозы пег-ИФН в соответствии с международными стандартами [12].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все больные были разделены на две группы. Первая группа включала 42 пациента, у которых коррекция нейтропении проводилась назначением ГКФ, вторая группа (контрольная) – 33 пациента, у которых дозу пег-ИФН снижали в соответствии со стандартными рекомендациями. Дополнительно в зависимости от выраженности фиброзных изменений каждая группа была поделена на две подгруппы: с умеренно выраженным фиброзом печени (F1–F2 по METAVIR) и продвинутым фиброзом печени (F3–F4 по METAVIR). Количество пациентов с умеренно выраженным фиброзом составило 25 (61%) человек в первой группе и 21 (64%) – во второй; количество пациентов с продвинутыми стадиями фиброза в первой группе составило 16 (39%) и 12 (36%) – во второй. Все больные прошли полный курс стандартной ПВТ.

По результатам наших наблюдений, снижение абсолютного числа нейтрофилов у пациентов обеих групп, требующее коррекции, происходило, как правило, на 12–15-й неделях лечения. Исключение составили 7 (17%) пациентов (4 – с фиброзом F1–F2 и 3 – с фиброзом F3–F4), у которых на старте терапии количество нейтрофилов было несколько меньше нижней границы нормы. У них критическое снижение нейтрофилов наблюдалось на 3–6-й неделях лечения, и для этой категории пациентов требовалось использование ГКФ дважды в неделю.

В первой группе у пациентов с умеренным фиброзом печени на фоне приема ГКФ «выравнивание» показателей нейтрофилов происходило к 23–24-й неделям терапии, у пациентов с продвинутыми стадиями – на 26–30-й неделях. Общая длительность коррекции при наличии фиброза печени F1–F2 составила 10–12 недель, при наличии фиброза F3–F4 – 20–22 недели. Ни одному из пациентов не потребовалась дополнительная модификация дозы пег-ИФН.

Устойчивый вирусологический ответ в первой группе получен у 18 (76%) пациентов с фиброзом F1–F2 и 10 (62%) пациентов с фиброзом F3–F4; во второй группе УВО был получен у 14 (67%) пациентов с умеренно выраженным фиброзом печени и у 7 (58%) с продвинутым фиброзом. Полученные результаты представлены на рис. 1.

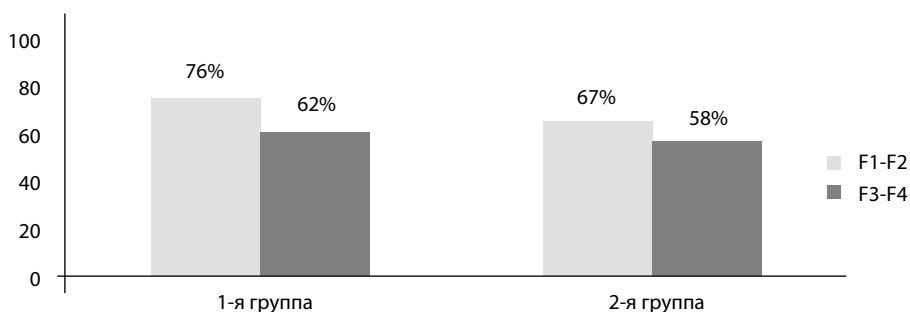


Рисунок 1
Частота УВО у пациентов с возникшей на фоне ПВТ нейтропенией в зависимости от стадии фиброза и метода ее коррекции

Полученные данные показывают, что применение препаратов ГКФ с целью коррекции нейтропении при назначении стандартной противовирусной терапии пациентам с 1-м генотипом вируса гепатита С позволяет увеличить частоту достижения УВО у пациентов с умеренно выраженными фиброзными изменениями в печени (F1-F2 по METAVIR) в сравнении с пациентами, у которых была использована модификация дозы интерферона – 76% против 67%, ($p < 0,05$). Использование ГКФ также оказалось несколько эффективней у пациентов с продвинутым фиброзом печени, однако полученная разница не является статистически достоверной.

■ ВЫВОД

Применение стандартной противовирусной терапии (пег-ИФН + рибавирин) для лечения ХГС может вызвать развитие интерферон-обусловленной нейтропении, коррекция которой проводится как путем модификации дозы препарата, так и с использованием гранулоцитарных колониестимулирующих факторов. Известно, что снижение дозы интерферона у пациентов с 1-м генотипом ХГС в первые 3–4 месяца терапии приводит к снижению частоты УВО.

По нашим данным, у больных ХГС с умеренно выраженным фиброзом печени (F1–F2 по METAVIR) при использовании ГКФ для коррекции нейтропении частота достижения УВО повышается на 9% по сравнению с пациентами, которым коррекция проводилась снижением дозы пег-ИФН (76% и 67% соответственно), а при наличии продвинутого фиброза печени (F3–F4 по METAVIR) – на 4% (58% и 62%). Применение препаратов ГКФ позволяет «удерживать» назначенную дозу необходимых лекарственных средств и повысить частоту устойчивого вирусологического ответа.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Viral hepatitis C / T. Poynard, M.F. Yuen, V. Ratziu, C.L. Lai // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 2095–2100.
2. Long-term follow-up of patients with hepatitis C with a normal alanine aminotransferase / H. Toyoda, S. Kiriya, Y. Sone, M. Tanikawa et al. // *J Med Virol*. – 2009. – Vol. 81. – p. 446–451.
3. World Health Organization. Hepatitis C. Fact Sheet N. 164. Revised July, 2012 [электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>
4. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. / M.W. Fried et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2002. – Vol. 347. – P. 975–982.
5. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial / M.P. Manns, J.G. McHutchison et al. // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 958–965.
6. Dieterich, D.T. Hematologic disorders associated with hepatitis C virus infection and their management / D.T. Dieterich // *Clin Infect Dis*. – 2003. – Vol. 37. – P. 533–541.

7. A comparative trial of recombinant interferon alpha 2a versus alpha 2b on myelosuppression in healthy adult volunteers. / S. Wong et al. // *Hepatogastroenterology*. – 1996. – Vol. 43. – P. 301–305.
8. Premature discontinuation of interferon plus ribavirin for adverse effects: a multicentre survey in «real world» patients with chronic hepatitis C. / G.B. Gaeta et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16. – P. 1633–1639.
9. Koirala, J., Gandotra S., Rao S. et al. Granulocyte colony-stimulating factor dosing in pegylated interferon alpha induced neutropenia and its impact on outcome of anti-HCV therapy. // *J. Viral Hepat.* – 2007. – Vol. 14 – P. 782–787.
10. Younossi, Z., Nader, F., Bai, C. et al. A phase II dose finding study of darbepoetin alpha and filgrastim for the management of anaemia and neutropenia in chronic hepatitis C treatment. // *J. Viral Hepat.* – 2008. – Vol. 15 – P. 370–378.
11. Пат. № 32829 України, (51) МПК А 61 В 8/00. Спосіб діагностики порушень васкуляризації печінкової паренхіми у хворих на хронічний гепатит С / Голубовская О. А.; заявник та патентовласник НМУ імені О.О. Богомольця. – u200803500; заявл. 19.03.08; опубл. 26.05.08, Бюл. № 10.
12. Short Guide to Hepatitis C / S. Maus et al. – Germany: Flying Publisher, 2011. – P. 128.

Поступила в редакцію 12.09.2013 г.

Контакты:

e-mail: suinf@mail.ru