

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛЕЙКО- И НЕЙТРОПЕНИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Бакулин И. Г., Шарabanов А. С.

Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва

Шарabanов Алексей Сергеевич

E-mail: shar_alexei@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель работы. Оценить частоту развития и клиническое значение лейко- и нейтропении у пациентов хроническим гепатитом С, изучить влияние стандартной и индукционной доз пегилированного интерферона альфа-2а (ПегИФН-α-2а) при проведении различных режимов противовирусной терапии в интересах оптимизации лечебно-профилактических мероприятий.

Материал и методы. Проведена оценка частоты и динамики развития лейко- и нейтропении у 24 больных хроническим гепатитом С с 1 генотипом вируса на фоне проведения противовирусной терапии разными режимами дозирования ПегИФН-α-2а (стандартные и индукционные дозы) и рибавирина.

Результаты. Частота нейтропении при проведении противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С составляет в среднем 66,7%, при этом частота умеренной нейтропении и тяжелой нейтропении — 37,5 и 16,7% соответственно; наибольшая частота развития лейко- и нейтропении была выявлена в период между 12-й и 24-й неделями противовирусного лечения, при этом более выраженная степень тяжести характерна для нейтропении.

Выводы. Частота развития и степень тяжести лейко- и нейтропении не зависят от применения индукционных (высоких) доз ПегИФН-α-2а и имеют тенденцию быть выше у пациентов со значительным фиброзом и циррозом печени. Отсутствие риска развития инфекционных осложнений при развитии легкой и умеренной нейтропении указывает на возможность проведения противовирусной терапии как стандартными, так и индукционными дозами ПегИФН-α-2а.

Ключевые слова: лейкопения; нейтропения; хронический гепатит С; нежелательные явления; противовирусная терапия; индукционные дозы.

SUMMARY

Aim. To estimate the prevalence and clinical significance of leukopenia and neutropenia in patients with chronic hepatitis C, to analyze the impact of different regimens of antiviral therapy by standart or induction doses of pegylated interferon alpha-2a (PegIFNα-2a) to optimize curative measures.

Materials and methods. 24 patients with genotype 1 HCV and different therapeutic regimens of PegIFNα-2a were investigated with analysis of kinetics and prevalence of leukopenia and neutropenia.

Results. On an average 66,7% patients meet neutropenia during antiviral therapy, and 37,5% and 16,7% among them was the moderate and severe grade accordingly. The major prevalence of leukopenia and neutropenia was evidenced between 12 and 24 weeks of antiviral therapy, the marked severity of neutropenia was noted.

Conclusions. It was no correlation between the prevalence of leukopenia and neutropenia and the induction treatment regimens of PegIFNα-2a; the tendency for more severity in patients with advanced fibrosis and cirrhosis was detected. It was no infection complications during the therapy observed so it may be provided with full doses of PegIFNα-2a in case of mild and moderate grades of leukopenia and neutropenia.

Keywords: leucopenia; neutropenia; chronic viral hepatitis C; adverse events; antiviral therapy; induction doses.



ВВЕДЕНИЕ

Среди объективных причин неэффективности противовирусной терапии (ПВТ) больных хроническим гепатитом С (ХГС) можно выделить развитие нежелательных явлений (НЯ), препятствующих проведению адекватного курса лечения. В числе побочных явлений ПВТ особое место занимают гематологические НЯ, среди которых наиболее частым является снижение числа нейтрофильных лейкоцитов в периферической крови. При достижении определенной степени выраженности они могут снижать качество жизни, приверженность к лечению и приводить в итоге к снижению дозы противовирусных препаратов или их отмене, что сопровождается снижением частоты формирования устойчивого вирусологического ответа (УВО) [1–3].

Приводятся данные, что степень снижения числа нейтрофилов и частота нейтропении (НП) при ПВТ ПегИФН-α и рибавирином выше, чем при использовании интерферона-альфа (ИФН-α) и рибавирина. В общей сложности около 45% больных при применении ПегИФН-α и рибавирина демонстрируют снижение числа нейтрофилов до уровня 500–1000 × 10⁹/л [1; 4].

Согласно общепринятой классификации различают следующие степени лейкопении (ЛП) и НП: легкая, средняя, тяжелая и крайне тяжелая (табл. 1).

Говоря о патогенезе НП, необходимо указать, что большинство авторов основное значение придают миелосупрессивному действию ИФН-α на костный мозг, вследствие чего угнетается грануломонопотоцитопоэз и снижается количество нейтрофильных лейкоцитов в периферическом кровяном русле [5–7].

При проведении ПВТ возникновение ЛП и НП нередко приводит к необходимости снижения дозы или отмены противовирусных препаратов. Так, по данным международных исследований, НП послужила поводом для модификации доз у 6–8% больных при применении ИФН-α и рибавирина и у 18–21% при применении ПегИФН-α и рибавирина согласно критериям, рекомендованным в настоящее время к широкому клиническому применению [1; 4; 8; 9].

Дальнейшие исследования показали отсутствие взаимосвязи между числом нейтрофилов и частотой инфекционных осложнений при ПВТ у пациентов ХГС [5; 10]. При обследовании 4243 больных, получавших ПегИФН-α и рибавирин в ходе клинического

исследования WIN-R, развитие тяжелых инфекционных НЯ зарегистрировано только у 30 больных (0,7%), 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 НП < 750 × 10⁹/л [11]. А. Soza и соавт. показали, что ни одно из 22 инфекционных НЯ не было ассоциировано с НП < 750 × 10⁹/л, хотя в целом при проведении ПВТ отмечено снижение уровня нейтрофилов в среднем на 34% от исходного уровня [5].

В настоящее время тактика ведения больных ХГС с сопутствующей НП при применении ПВТ основана, как правило, на модификации дозы ПегИФН-α [6]. Однако такое снижение дозы, особенно в первые 12 недель противовирусного лечения, сопровождается снижением вероятности достижения эффективности терапии, то есть УВО [12]. В последние годы все большее значение придается применению гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) как еще одному способу коррекции НП наряду со снижением доз противовирусных препаратов. Имеются немногочисленные клинические исследования применения факторов роста при ПВТ, однако определенных рекомендаций по их использованию при ХГС нет [13–14].

Все вышесказанное определяет актуальность дальнейшего изучения клинического значения НП и ЛП при ХГС, в том числе и при различных режимах ПВТ, совершенствования методов коррекции НП у пациентов этой категории.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период 2007–2009 гг. на базе городской клинической больницы № 29 и Главного военного клинического госпиталя имени Н. Н. Бурденко обследовано 24 больных ХГС. Работа проводилась в рамках международного исследования PROGRESS [15].

Среди обследованных было 19 мужчин (79,2%), возраст больных составлял от 19 до 50 лет (средний 40,0 ± 8,37 года). Все пациенты были инфицированы генотипом 1 вируса ХГС (95,8% — подтипом b). Минимальная вирусная нагрузка перед началом лечения составляла 426000 МЕ/мл,

Таблица 1

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕЙКОПЕНИИ И НЕЙТРОПЕНИИ ПО СТЕПЕНЯМ ТЯЖЕСТИ				
Показатели, кл. х 10 ⁹ /л	Степень тяжести			
	легкая	умеренная	тяжелая	крайне тяжелая
Лейкоциты	2,0–2,5	1,5–1,99	1,0–1,49	< 1,0
Нейтрофилы	1,0–1,3	0,75–0,99	0,5–0,75	< 0,5

максимальная — 15700000 МЕ/мл. В среднем вирусная нагрузка составила 3193083 МЕ/мл. Масса тела пациентов до начала лечения была от 85 до 140 кг (средняя $93 \pm 13,7$ кг). Индекс массы тела в среднем составлял $29,85 \pm 3,46$ кг/м². Степень фиброза оценивалась по образцам биоптата печени пациентов одним специалистом по шкале Ishak. По степени выраженности фиброза пациенты были распределены на три группы: с 1 и с 2 баллами — по 9 человек (по 37,5%), с 3 баллами и более — всего 6 человек (25%).

Критерии включения в исследование были следующие: возраст 18 лет и старше; масса тела 85 кг и более; положительные результаты исследования на РНК HCV и антитела к HCV в сыворотке; генотип 1 HCV; вирусная нагрузка равная или более 400 тыс. МЕ в мл (Roche TaqMan HCV Test); биопсия печени, выполненная в течение 24 месяцев до включения; доказательства отсутствия гепатоцеллюлярной карциномы и уровень альфафетопротеина меньше 100 нг/мл; компенсированное заболевание печени (оценка по классификации Чайлд-Пью класс А). Исключали пациентов с любыми сопутствующими заболеваниями печени, диагностированными по соответствующим серологическим, генетическим и гистологическим причинам; больных с показателем по шкале Чайлд-Пью, превышающим 6 баллов; пациентов с предшествующим противовирусным лечением по поводу ХГС, с наличием в анамнезе кровотечения из варикозных вен пищевода, асцита или печеночной энцефалопатии, с количеством нейтрофилов менее 1500 кл/мкл, тромбоцитов менее 90 тыс. кл/мкл, концентрацией гемоглобина менее 120 и 130 г/л для женщин и мужчин соответственно и при ряде других условий, противопоказанных для безопасного начала ПВТ.

Все больные, успешно завершившие период скрининга, рандомизировались на четыре группы (табл. 2): в группах А и В пациенты получали стандартную дозу ПегИФН-α-2а — 180 мкг/нед на протяжении 48 недель, а в группах С и D — индукционный режим (360 мкг/нед) в течение первых 3 месяцев. В группах В и D доза рибавирина назначалась в зависимости от массы тела. Доза 1400 мг/день назначалась пациентам с массой тела от 85 до 95 кг, для пациентов с массой тела 95 кг и более назначалась доза 1600 мг/день [15].

По окончании планируемого срока лечения или после преждевременного выбывания пациента из исследования по каким-либо причинам были предусмотрены дополнительные визиты последующего наблюдения через 4, 12 и 24 недели после окончания ПВТ для выявления побочных эффектов и оценки эффективности лечения.

На каждом визите стандартными лабораторными методами выполнялись клинический и биохимический анализ крови. В клиническом анализе крови подсчитывалась лейкоцитарная формула. Биохимический анализ крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе.

Уменьшение количества лейкоцитов и нейтрофилов классифицировалось по четырем степеням — легкая, умеренная, тяжелая и крайне тяжелая (см. табл. 1). Норма была определена исходя из референсных значений лабораторного метода и составила для лейкоцитов $4,1 - 12,3 \times 10^9$ /л, для нейтрофилов — $2,03 - 8,36 \times 10^9$ /л. Варианты ЛП и НП, включающие так называемую латентную ЛП и НП, когда показатель еще не достиг легкой степени, но в то же время уже ниже нормального значения, в данном исследовании отнесены к норме.

В целях безопасности пациентов и согласно существующим рекомендациям при снижении количества нейтрофилов ниже 750×10^9 /л доза ПегИФН-α снижалась до 135 мкг/нед (0,75 мл), в случае снижения ниже 500×10^9 /л инъекции отменялись и не возобновлялись до тех пор, пока показатель абсолютного содержания нейтрофилов не достигал отметки в 1000×10^9 /л. В этом случае применялась схема восстановления исходной дозы ПегИФН-α 90 – 135 – 180, то есть доза восстанавливалась постепенно при условии сохранения безопасного числа нейтрофилов. Также разрешалось применение Г-КСФ для коррекции ЛП и НП.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 24 пациентов, рандомизированных в одну из четырех групп и начавших терапию, полностью закончили курс лечения 21 человек (87,5%).

Таблица 2

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ		
Группа А	ПегИФН-α-2а 180 мкг/нед + рибавирин 1200 мг/день — 48 недель	
Группа В	ПегИФН-α-2а 180 мкг/нед + рибавирин 1400 /1600 мг/день — 48 недель	
Группа С	ПегИФН-α-2а 360 мкг/нед + рибавирин 1200 мг/день — 12 недель	ПегИФН-α-2а 180 мкг/нед + рибавирин 1200 мг/день — 36 недель
Группа D	ПегИФН-α-2а 360 мкг/нед + рибавирин 1400/1600 мг/день — 12 недель	ПегИФН-α-2а 180 мкг/нед + рибавирин 1400/1600 мг/день — 36 недель

Из них 3 человека выбыли из исследования: один по собственному желанию, двое по причине серьезных НЯ, связанных с госпитализацией (депрессия и травма).

Профиль НЯ в данном исследовании не отличался от таковых в доступных литературных данных. Данных за наличие каких-либо инфекционных осложнений у пациентов, принимавших участие в исследовании, получено не было.

У всех пациентов перед началом лечения значения нейтрофилов и лейкоцитов находились в пределах нормальных величин. Развитие ЛП и НП потребовало модификации дозы ПегИФН- α -2а в 4 случаях (16,6%), отмены — в 2 случаях (8,3%). Наиболее значительное снижение лейкоцитов зафиксировано до значений $1,24 \times 10^9/\text{л}$, что соответствует тяжелой степени ЛП; минимальный уровень нейтрофилов составил $0,33 \times 10^9/\text{л}$, что соответствует крайне тяжелой степени НП. У одного пациента (4,17%) проводилась коррекция НП препаратом Нейпомакс (Филграстим) в дозе 300 мкг/нед с 24-й по 36-ю неделю лечения.

Обращает внимание, что после первой инъекции ПегИФН- α -2а отмечалось резкое падение содержания лейкоцитов и нейтрофилов — в среднем на 68,4 и 61,3% от исходного значения соответственно. Следует указать, что в общей сложности у 16 из 24 пациентов в течение всего исследования хотя бы один раз диагностировалась НП какой-либо степени тяжести. Таким образом, частота развития НП составила 66,7%. ЛП была диагностирована хотя бы один раз у 14 пациентов. Таким образом, частота развития ЛП составила 58,3%. Необходимо отметить, что наименьшее количество лейкоцитов и нейтрофилов определялось в период с 12-й по 24-ю неделю ПБТ (рис. 1). При оценке ЛП и НП в зависимости от сроков лечения отмечено, что наибольшая частота развития ЛП была зафиксирована на 24-й неделе ПБТ и составила 47,8% (11 человек). НП встречалась с наибольшей частотой на 12-й неделе терапии и составила 41,7%. Отмечен факт постепенного нарастания частоты ЛП с начала терапии к 24-й неделе в отличие от частоты НП, которая находилась на довольно стабильном уровне 33–37%, начиная с 1-й недели ПБТ.

Анализ данных о развитии различных степеней ЛП при ПБТ показал, что крайне тяжелая степень не была достигнута ни у одного из пациентов и лишь у одного пациента (4,7%) была достигнута тяжелая степень ЛП. Напротив, умеренная НП хотя бы один раз диагностировалась у 9 пациентов (37,5%), тяжелая НП имела место у 4 пациентов (16,7%), крайне тяжелая — у 2 человек (8,3%), что указывает на большую уязвимость и лабильность данного показателя. Оценка показателей нейтрофилов в динамике представлена на рис. 2.

Оценка в динамике показателей лейкоцитов и нейтрофилов в обследуемых группах пациентов (А, В, С и D) в первые 12 недель лечения показала отсутствие достоверных различий в частоте ЛП и НП независимо от режима ПБТ, что свидетельствует об отсутствии более выраженного миелосупрессивного действия индукционной дозы ПегИФН- α -2а (рис. 3).

Кроме того, степень ЛП не отличалась в группах больных с различной выраженностью фиброза (рис. 4), а степень снижения и частота развития НП имела тенденцию быть больше в группе значительного фиброза и цирроза печени (рис. 5).

УВО был достигнут у 11 пациентов (45,8%). Анализ эффективности лечения в зависимости от режима ПБТ показал, что наибольший процент УВО был выявлен в группах с индукционной дозой ПегИФН- α -2а (55,5 и 50% против 0 и 40% в группах со стандартной дозой ПегИФН- α -2а). В то же время итоговый отчет по всей когорте пациентов в исследовании PROGRESS не подтверждает указанную эффективность индукционной дозы ПегИФН- α -2а — по данным К. Reddy и соавт., частота формирования УВО в различных группах была сравнима [15].

ВЫВОДЫ

1. Частота нейтропении (НП) при проведении ПБТ у больных ХГС составляет в среднем 66,7%, при этом частота умеренной НП и тяжелой НП — 37,5 и 16,7% соответственно и имеет тенденцию быть выше у пациентов со значительным фиброзом и циррозом печени; частота развития лейкопении (ЛП) отмечается несколько реже (58,3%) и не зависит от выраженности фиброза.

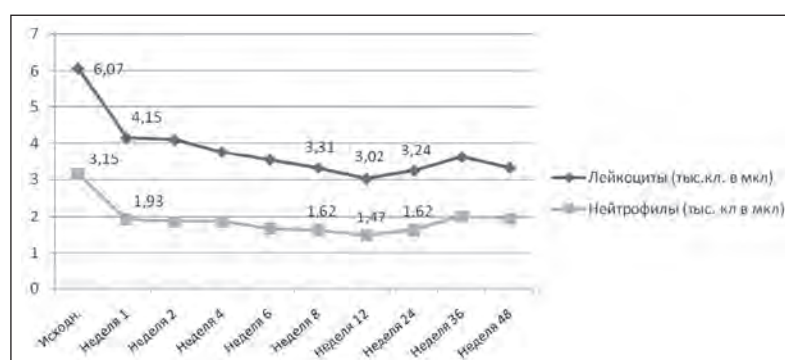


Рис. 1. Динамика показателей лейкоцитов и нейтрофилов при проведении ПБТ

2. Наибольшая частота развития ЛП и НП выявляется в период между 12-й и 24-й неделями ПВТ (НП — 41,7% на 12-й неделе, ЛП — 47,8% на 24-й неделе ПВТ соответственно), при этом более выраженная степень тяжести характерна для НП.

3. Частота развития и степень тяжести ЛП и НП не зависят от применения индукционных (высоких) доз ПерИФН- α -2а.

4. Развитие ЛП и НП у пациентов ХГС на фоне ПВТ не приводит к развитию каких-либо инфекционных осложнений независимо от режима ПВТ. При развитии НП тяжелой и крайне тяжелой степени сохранение режима противовирусного лечения целесообразно проводить в сочетании с препаратами Г-КСФ.

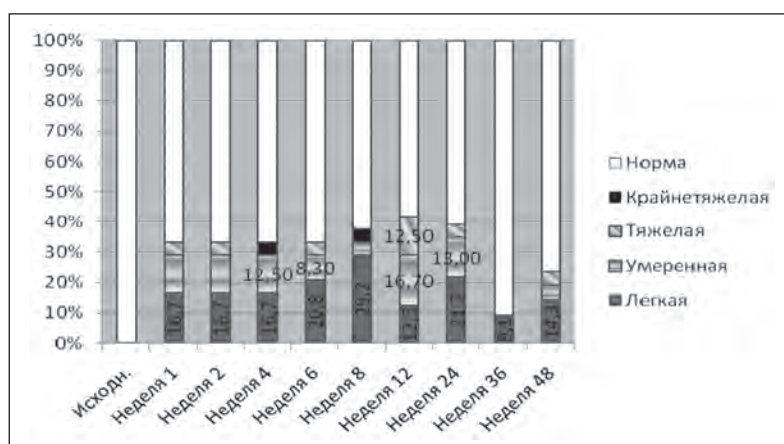


Рис. 2. Распределение нейтропении в зависимости от степени тяжести (%) и от сроков проведения проведения ПВТ

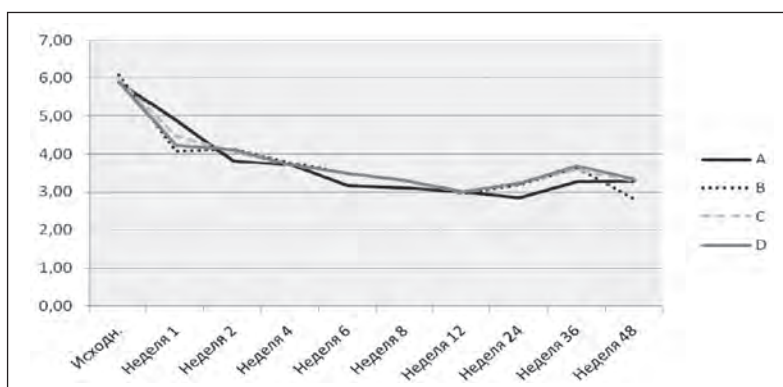


Рис. 3. Динамика содержания лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в зависимости от режима ПВТ

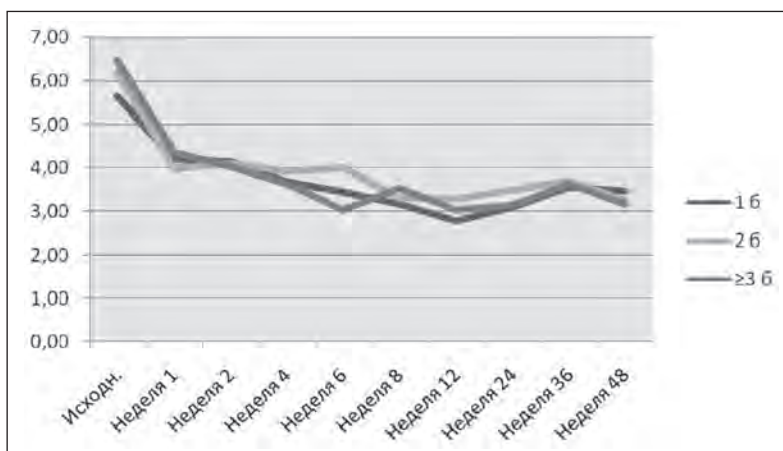


Рис. 4. Динамика содержания лейкоцитов при ПВТ в зависимости от выраженности фиброза (по шкале Ishak)

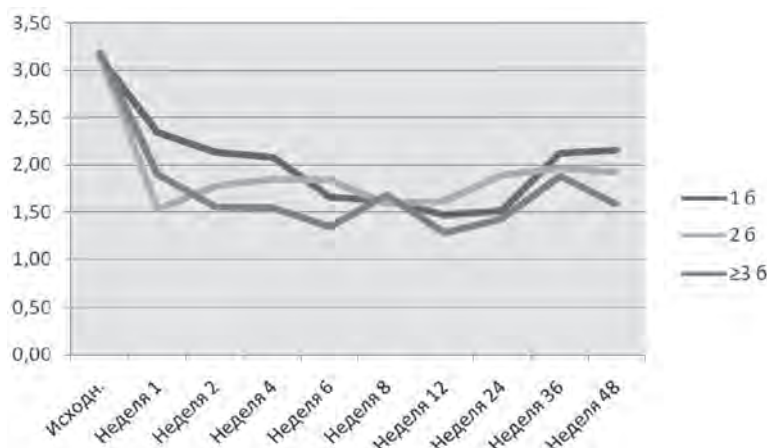


Рис. 5. Динамика содержания нейтрофилов при ПВТ в зависимости от выраженности фиброза (по шкале Ishak)

ЛИТЕРАТУРА

1. Fried M. W., Shiffman M. L., Reddy K. R. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 975–982.
2. Lindsay K. L., Treppe C., Heintges T. et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon α -2b to interferon α -2b as initial treatment for chronic hepatitis C // *Hepatology*. — 2001. — Vol. 34, № 2. — P. 395–403.
3. Manns M., McHutchison J., Gordon S. et al. Kinetic of virological response during Peg-IFNS in chronic hepatitis C // *J. Hepatol.* — 2004. — Vol. 40, Suppl. 1. — A 490.
4. Manns M. P., McHutchison J. G., Gordon S. C. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358. — P. 958–965.
5. Soza A., Everhart J. E., Ghany M. G. et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 36. — P. 1273–1279.
6. Бурневич Э. З. Коррекция и профилактика гематологических нежелательных явлений при противовирусной терапии хронического гепатита C // *Гепатол. форум*. — 2006. — Т. 2. — С. 15–22.
7. Koirala J., Gandotra S. D., 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.
8. Hadziyannis S., Sette H., Morgan T. et al. Peginterferon-alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 140. — P. 346–355.
9. Pockros P., Carithers R., Desmond P. et al. Efficacy and safety of 2-dose regimens of peg interferon alfa-2a compared with interferon alfa-2a in chronic hepatitis C: a multicenter randomized controlled trial // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 1298–1305.
10. Juarres-Navarro A., Vera-de-Leon L., Navarro J. et al. Incidence and severity of infections according to the development of neutropenia during combined therapy with pegylated interferon alfa-2a ribavirin in chronic hepatitis C infection // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 27. — P. 317–322.
11. Ahmed F., Jacobson I., Brown R. et al. Clinical significance of pegylated interferon-induced neutropenia: results from WIN-R trial // *Gastroenterology*. — 2003. — Vol. 124. — A 700.
12. McHutchison J., Manns M., Patel K. et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 123. — P. 1061–1069.
13. Carreno V., Martin J., Pardo M. et al. Randomized controlled trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for the treatment of chronic hepatitis C // *Cytokine*. — 2000. — Vol. 12. — P. 165–170.
14. Farmer D. et al. Filgrastim for the neutropenia associated with combination therapy in chronic hepatitis C // *Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 128, № 2. — A 1583.
15. Reddy K., Shiffman M., Rodriguez-Torres M. et al. Standard versus higher induction doses of peginterferon alfa-2a (40KD) and/or higher ribavirin (RBV) in HCV G1 patients with high viral load and body weight ≥ 85 kg: Final results of the PROGRESS study // *Hepatology*. — 2009. — Vol. 50, № 4. — 330A.