

## ЛЕЙКОПЕНИЯ И НЕЙТРОПЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

К.В. Жданов, Д.А. Гусев, К.В. Козлов, А.В. Шекуров

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

### Leukopenia and neutropenia in chronic hepatitis C patients with various underlying combination antiviral therapy

K.V. Zhdanov, D.A. Gusev, K.V. Kozlov, A.V. Shekurov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg

**Резюме.** Целью настоящего исследования послужило изучение динамики содержания лейкоцитов и нейтрофилов в крови больных хроническим гепатитом С (ХГС) на фоне комбинированной терапии стандартным или пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином. До лечения, а также на разных сроках комбинированной противовирусной терапии исследовались абсолютные показатели лейкоцитов и нейтрофилов крови у больных ХГС. Кроме того, изучалась зависимость между динамикой содержания лейкоцитов и нейтрофилов крови и исходными клинико-лабораторными показателями (пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), генотип вируса, уровень вирусемии, исходный уровень лейкоцитов и нейтрофилов, активность АЛТ, индекс гистологической активности, степень фиброза), а также вариантом комбинированной терапии.

Установлено, что снижение лейкоцитов и нейтрофилов наблюдалось уже со 2-й недели лечения независимо от варианта комбинированной терапии. Применение ПИФН- $\alpha$ -2а вызывало достоверно более выраженную лейкопению и нейтропению по сравнению с лечением простым ИФН- $\alpha$ -2а. Кроме того, развитие нейтропении ассоциировалось с достижением устойчивого вирусологического ответа при обеих схемах противовирусной терапии. Также установлены прогностические критерии, указывающие на возможное развитие выраженной лейко- и нейтропении на фоне лечения: возраст старше 45 лет, высокая исходная репликативная активность вируса ( $>800\,000$  МЕ/мл).

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, комбинированная терапия, интерферон- $\alpha$ , рибавирин, побочные эффекты, лейкопения, нейтропения.

**Введение.** HCV-инфекция представляет собой одну из наиболее актуальных медико-социальных проблем в мире, что обусловлено широким стабильно высоким уровнем заболеваемости и повсеместным распространением, а также существенными экономическими затратами на диагностический и лечебный процессы [1]. Начало XXI в. ознаменовано существенным повышением эффективности

**Abstract.** The aim of this research is the study of the dynamics of the content of leukocytes and neutrophils in the blood of patients with chronic hepatitis C combination therapy against standard or pegylated interferon combined with ribavirin. Before treatment, as well as at different stages of combination antiviral therapy were studied absolute numbers of leukocytes and blood neutrophils in patients with CHC. In addition, studied the relationship between the dynamics of the content of white blood cells and blood neutrophils and the initial clinical and laboratory parameters (gender, age, body mass index (BMI), the genotype of the virus, the level of viremia, initial level of leukocytes and neutrophils, ALT, histological activity index, the degree of fibrosis) and option of combination therapy.

Showing that the reduction of leukocytes and neutrophils have been observed from the second week of treatment, regardless of the option of combination therapy. Application PIFN- $\alpha$ -2a caused significantly more pronounced leukopenia and neutropenia compared with a simple treatment of IFN- $\alpha$ -2a. Furthermore, the development of neutropenia associated with the achievement of sustained virological response in both antiviral schemes therapy. Also we consider prognostic criteria, indicating the possible development of severe leuco- and neutropenia during treatment: age older than 45 years, the high initial activity of replicative virus ( $>800\,000$  IU / ml).

**Key words:** chronic hepatitis C, combination therapy, interferon- $\alpha$ , ribavirin, side effects, leukopenia, neutropenia.

противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС). Создание пегилированного интерферона (ПИФН) и применение его в комбинации с рибавирином позволило достигать элиминации вируса более чем у половины больных [2].

На сегодняшний день основным этиотропным методом лечения больных хроническим гепатитом С является комбинированная терапия стан-

дартным или пегилированным интерфероном- $\alpha$  в сочетании с рибавирином [2, 4, 8]. Несмотря на значительные успехи противовирусной терапии, у больных ХГС в процессе лечения могут возникать нежелательные явления, которые вынуждают либо уменьшить дозировку препаратов, либо вовсе прекратить лечение [3, 7]. Наиболее частые поводы для снижения дозы – депрессия, цитопения, нарушение тиреоидной функции [5, 10]. Среди таких побочных эффектов особое место занимают лейкопения и нейтропения, патогенез которых обусловлен миелосупрессивным действием ИФН- $\alpha$  [9, 11].

Развитие гематологических **нежелательных явлений** в ходе противовирусной терапии (ПВТ) может ухудшать качество жизни больных и даже вызывать развитие вторичных инфекционных осложнений, требующих временного или постоянного снижения доз противовирусных препаратов или их отмены, что сопровождается уменьшением частоты формирования устойчивого вирусологического ответа (УВО). В этой связи отношение специалистов к данной проблеме неоднозначное. Одни указывают на необходимость модификации схемы лечения при возникновении нейтропении, другие же не рекомендуют изменять протокол ПВТ, поскольку не отмечают клинического значения указанных изменений крови [6, 8].

Ранее в зависимости от выраженности нейтропении рекомендовалось снижение дозы на 50% или временная отмена ИФН- $\alpha$ . Так, при снижении абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) до уровня менее  $0,75 \times 10^9/\text{л}$  следовало уменьшить дозу препарата. У пациентов с АЧН менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  препарат рекомендовалось отменить до тех пор, пока АЧН не повысится до уровня более  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ . Снижение АЧН менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  отмечается примерно у 3–4% пациентов. Нейтропения, как правило, обратима после уменьшения дозы или отмены ИФН- $\alpha$ .

Позднее в клиническую практику были внедрены гранулоцитарные факторы роста (ГКСФ), применение которых в ряде случаев позволяет избежать снижения дозы и временной отмены ИФН- $\alpha$ . Однако использование данного класса препаратов имеет ряд ограничений, связанных со стимуляцией лимфопролиферативных процессов.

Таким образом, высокая частота встречаемости лейко- и нейтропений на фоне проведения комбинированной противовирусной терапии больных ХГС, а также неоднозначная клиническая трактовка этих нежелательных гематологических явлений и предопределили необходимость дальнейшего изучения указанной проблемы.

**Цель исследования** – изучение динамики содержания лейкоцитов и нейтрофилов в крови больных ХГС на фоне комбинированной терапии стандартным или пегилированным интерфероном

в сочетании с рибавирином, а также оценка влияния лейко- и нейтропении на частоту возникновения устойчивого вирусологического ответа на лечение.

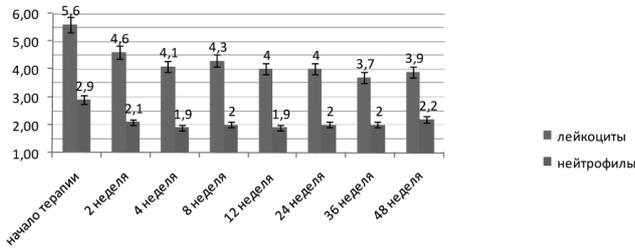
**Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 342 больных ХГС (анти-НСV «+», РНК НCV «+») в возрасте от 18 до 57 лет, в среднем  $33 \pm 0,95$  года. Большинство обследованных являлись лицами мужского пола – 230 человек (67,3%), женщины составили 112 человек (32,7%).

Все пациенты в зависимости от типа комбинированной терапии были распределены на 2 группы: 1 группа получала стандартный ИФН- $\alpha$ -2а и рибавирин – 126 человек (36,8%), состоящая из 32 человек с 1b генотипом и 94 человека с 2/3 генотипами соответственно; 2 группа – ПИФН- $\alpha$ -2а и рибавирин – 216 человек (63,2%), включая 119 больных с 1b генотипом и 97 человек с генотипами 2/3. Продолжительность терапии составила 24–48 недель в зависимости от генотипа НCV. Эффективность лечения оценивалась по устойчивому вирусологическому ответу на 24-й неделе наблюдения. Изучение уровня лейкоцитов и нейтрофилов в крови проводилось до лечения и на этапах контроля противовирусной терапии (2, 4, 8, 12, 24, 36, 48 недели). Перед началом проведения комбинированной противовирусной терапии у ряда больных уже отмечались лабораторные признаки незначительной лейко- и нейтропении: 124 (36,4%) и 101 (29,5%) человек соответственно. Следует отметить, что у этой категории пациентов отсутствовали признаки цирроза печени и болезней крови.

Исходные данные накапливались и подвергались статистической обработке на персональном компьютере. Проводились расчет средних числовых характеристик и стандартной ошибки среднего; оценка значимости различий средних значений показателей в независимых выборках с помощью t-критерия Стьюдента (для количественных признаков с нормальным распределением) и по критерию хи-квадрат с поправкой Йетса (для качественных признаков); параметрический корреляционный анализ Пирсона (коэффициент корреляции – r) и непараметрический корреляционный анализ Спирмена (коэффициент корреляции – r) для оценки направления, силы и значимости корреляционной связи между различными признаками.

**Результаты и обсуждение.** При оценке динамики содержания лейкоцитов и нейтрофилов в крови у больных ХГС на фоне ПВТ без учета варианта лечения установлено, что доля лиц с нормальным уровнем лейкоцитов и нейтрофилов перед началом лечения составляла 217 (63,6%) и 241 (70,5%) человек соответственно. По мере проведения терапии закономерно нарастало количество пациентов со сниженным уровнем лейкоцитов и нейтро-

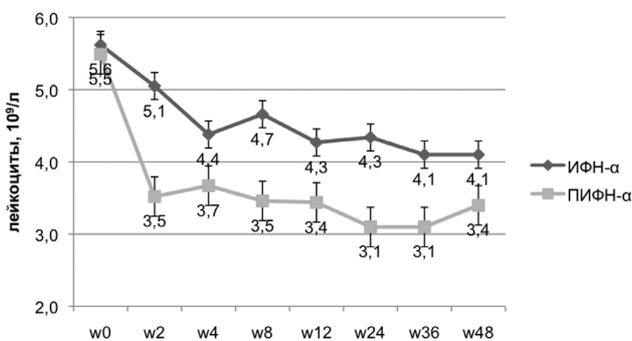
филов в крови. На рисунке 1 отражена динамика абсолютных значений лейкоцитов и нейтрофилов крови в ходе мониторинга противовирусного лечения больных ХГС.



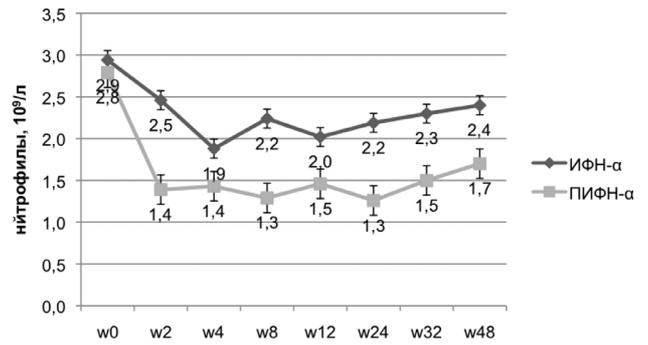
**Рис. 1.** Абсолютные значения лейкоцитов и нейтрофилов на этапах противовирусной терапии больных ХГС, ( $\times 10^9/\text{л}$ )

Отмечено, что абсолютные показатели содержания в крови лейкоцитов и нейтрофилов статистически значимо снижались на 2-й и 4-й неделе терапии. На последующих этапах мониторинга лечения исследуемые показатели достоверно не изменялись вплоть до его окончания, составляя при этом на 48-й неделе для лейкоцитов –  $3,9 \times 10^9/\text{л}$ , а для нейтрофилов –  $2,2 \times 10^9/\text{л}$ . Сравнивая различные варианты комбинированной противовирусной терапии, мы установили, что применение ПИФН- $\alpha$ -2а вызывало достоверно более выраженное снижение исследуемых показателей по сравнению со стандартным ИФН- $\alpha$ -2а. Так, при использовании ПИФН- $\alpha$ -2а в сочетании с рибавирином минимальные значения лейкоцитов составили –  $3,1 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов –  $1,3 \times 10^9/\text{л}$ , тогда как при назначении стандартного ИФН- $\alpha$ -2а с рибавирином они составили для лейкоцитов –  $4,1 \times 10^9/\text{л}$ , а для нейтрофилов –  $1,9 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ) (рис. 2, 3).

В результате комбинированной противовирусной терапии больных ХГС устойчивый вирусологический ответ был достигнут у 213 пациентов, что составило 62,3% (табл. 1).



**Рис. 2.** Динамика абсолютных значений лейкоцитов при различных вариантах противовирусной терапии ХГС ( $\times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,05$  для 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48 недель)



**Рис. 3.** Динамика абсолютных значений нейтрофилов при различных вариантах противовирусной терапии ХГС ( $\times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,05$  для 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48 недель)

Таблица 1

**Частота УВО в зависимости от генотипа ВГС и схемы ПВТ**

Терапия (количество больных)	ИФН- $\alpha$ -2а + рибавирин, n = 126		ПИФН- $\alpha$ -2а + рибавирин, n = 216	
	1b (n = 32)	2/3a (n = 94)	1b (n = 119)	2/3a (n = 97)
УВО n (%)	5 (15,6%)	61 (64,9%)	54 (49,6%)	88 (90,7%)

При анализе изучаемых побочных эффектов в группах больных, достигших и не достигших УВО на лечение, отмечена прямая корреляционная зависимость между развитием лейко- и нейтропении и стабильной вирусологической ремиссией при использовании как пегилированного, так и стандартного ИФН- $\alpha$ -2а в сочетании с рибавирином (табл. 2).

Таблица 2

**Среднее абсолютное содержание лейкоцитов и нейтрофилов в зависимости от УВО при различных схемах ПВТ ХГС ( $\times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,05$ )**

Показатель	ИФН- $\alpha$ -2а + рибавирин		ПИФН- $\alpha$ -2а + рибавирин	
	УВО «+»	УВО «-»	УВО «+»	УВО «-»
Лейкоциты	$3,1 \pm 0,11$	$4,3 \pm 0,13$	$3,3 \pm 0,15$	$4,1 \pm 0,18$
Нейтрофилы	$1,6 \pm 0,18$	$2,2 \pm 0,10$	$1,4 \pm 0,18$	$2,0 \pm 0,13$

В дальнейшем оценивалось влияние некоторых клинико-лабораторных параметров больных ХГС до начала лечения на частоту и выраженность развития лейкопении и нейтропении на фоне противовирусной терапии. По возрасту все пациенты были искусственно рандомизированы в две группы. Первую группу составили больные в возрасте до 45 лет, вторую группу – 45 лет и старше. Полу-

ченные в ходе анализа данные свидетельствовали о наличии статистически достоверных различий в абсолютных значениях лейкоцитов и нейтрофилов между сравниваемыми возрастными группами. Так, побочные эффекты в виде лейко- и нейтропении были более выражены в старшей возрастной группе (табл. 3, 4).

В зависимости от содержания лейкоцитов и нейтрофилов крови до лечения пациенты были разделены на две группы. В первую группу входили больные с нормальными исходными значениями лейкоцитов и нейтрофилов, а во вторую – с исходной лейко- и нейтропенией (лейкоциты  $< 4,5 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы  $< 2,1 \times 10^9/\text{л}$ ). Последующий сравнительный анализ показал, что для пациентов, в схему противовирусного лечения которых входил стан-

дартный ИФН- $\alpha$ -2а, сохранялось исходное соотношение между уровнем лейкоцитов и нейтрофилов на протяжении всей терапии. В то же время при использовании пегилированного ИФН- $\alpha$ -2а уже на 8-й и последующих неделях терапии наблюдалось выравнивание числа лейкоцитов и нейтрофилов в сравниваемых группах больных (табл. 5, 6).

Также в работе были изучены изменения количественного содержания лейкоцитов и нейтрофилов крови в зависимости от исходной концентрации РНК вируса гепатита С в крови. Динамика абсолютных значений лейкоцитов и нейтрофилов крови на фоне комбинированной терапии пациентов с высокой ( $>800\,000$  МЕ/мл) и низкой ( $<800\,000$  МЕ/мл) вирусемией перед началом лечения представлены в таблицах 7, 8.

Таблица 3

**Абсолютные значения лейкоцитов и нейтрофилов крови на этапах противовирусной терапии стандартным ИФН- $\alpha$ -2а и рибавирином больных ХГС, среди различных возрастных групп ( $\bar{x} \pm m_x, \times 10^9/\text{л}$ )**

Показатель		Начало терапии	2 недели	4 недели	8 недель	12 недель	24 недели	36 недель	48 недель
Лейкоциты	< 45 лет n=54	5,6 $\pm$ 0,2	4,7 $\pm$ 0,2*	4,2 $\pm$ 0,1*	4,3 $\pm$ 0,2	4,0 $\pm$ 0,1	4,0 $\pm$ 0,2	3,7 $\pm$ 0,3	4,1 $\pm$ 0,3*
	$\geq$ 45 лет n=12	5,3 $\pm$ 0,4	3,6 $\pm$ 0,5*	3,3 $\pm$ 0,3*	4,0 $\pm$ 0,4	3,7 $\pm$ 0,4	3,7 $\pm$ 0,6	4,0 $\pm$ 0,2	3,4 $\pm$ 0,6*
Нейтрофилы	< 45 лет n=43	3,0 $\pm$ 0,1	2,2 $\pm$ 0,1**	2,0 $\pm$ 0,1**	2,1 $\pm$ 0,1	1,9 $\pm$ 0,1**	2,1 $\pm$ 0,1**	2,0 $\pm$ 0,2**	2,3 $\pm$ 0,2**
	$\geq$ 45 лет n=10	2,7 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,3**	1,2 $\pm$ 0,2**	1,8 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,3**	1,5 $\pm$ 0,4**	1,7 $\pm$ 0,1**	1,5 $\pm$ 0,2**

\* –  $p < 0,05$  – для лейкоцитов, \*\* –  $p < 0,05$  – для нейтрофилов.

Таблица 4

**Абсолютные значения лейкоцитов и нейтрофилов крови на этапах противовирусной терапии ПИФН- $\alpha$ -2а и рибавирином больных ХГС, среди различных возрастных групп ( $\bar{x} \pm m_x, \times 10^9/\text{л}$ )**

Показатель		Начало терапии	2 недели	4 недели	8 недель	12 недель	24 недели	36 недель	48 недель
Лейкоциты	< 45 лет n=83	5,7 $\pm$ 0,2	4,5 $\pm$ 0,2'	3,8 $\pm$ 0,1'	3,9 $\pm$ 0,2	3,9 $\pm$ 0,1	4,0 $\pm$ 0,2	3,4 $\pm$ 0,3	3,9 $\pm$ 0,3'
	$\geq$ 45 лет n=16	5,2 $\pm$ 0,4	3,3 $\pm$ 0,5'	3,1 $\pm$ 0,3'	3,9 $\pm$ 0,4	3,6 $\pm$ 0,4	3,7 $\pm$ 0,6	3,8 $\pm$ 0,2	3,1 $\pm$ 0,6'
Нейтрофилы	< 45 лет n=68	3,1 $\pm$ 0,1	2,1 $\pm$ 0,1**	1,7 $\pm$ 0,1**	1,9 $\pm$ 0,1	1,8 $\pm$ 0,1**	2,0 $\pm$ 0,1**	2,1 $\pm$ 0,2**	2,2 $\pm$ 0,2**
	$\geq$ 45 лет n=14	2,5 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,3**	1,1 $\pm$ 0,2**	1,6 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,3**	1,4 $\pm$ 0,4**	1,5 $\pm$ 0,1**	1,3 $\pm$ 0,2**

\* –  $p < 0,05$  – для лейкоцитов, \*\* –  $p < 0,05$  – для нейтрофилов.

Таблица 5

**Динамика абсолютных значений лейкоцитов и нейтрофилов крови при противовирусной терапии стандартным ИФН- $\alpha$ -2а и рибавирином больных ХГС, в зависимости от исходного содержания лейкоцитов ( $\bar{x} \pm m_x, \times 10^9/\text{л}$ )**

Показатель		Начало терапии	2 недели	4 недели	8 недель	12 недель	24 недели	36 недель	48 недель
Лейкоциты	N	6,6 $\pm$ 0,3*	5,2 $\pm$ 0,3*	4,6 $\pm$ 0,2*	4,9 $\pm$ 0,3*	4,4 $\pm$ 0,2	4,7 $\pm$ 0,3*	4,5 $\pm$ 0,3*	4,3 $\pm$ 0,3*
	< N	4,1 $\pm$ 0,1*	4,7 $\pm$ 0,3*	4,1 $\pm$ 0,3*	4,3 $\pm$ 0,3*	4,1 $\pm$ 0,2	3,9 $\pm$ 0,3*	3,3 $\pm$ 0,2*	3,9 $\pm$ 0,3*
Нейтрофилы	N	3,4 $\pm$ 0,3*	2,7 $\pm$ 0,3*	2,8 $\pm$ 0,2*	2,4 $\pm$ 0,3*	2,2 $\pm$ 0,2*	2,5 $\pm$ 0,3*	2,6 $\pm$ 0,3*	2,5 $\pm$ 0,3*
	< N	1,8 $\pm$ 0,1*	1,9 $\pm$ 0,3*	1,5 $\pm$ 0,3*	2,0 $\pm$ 0,3*	1,8 $\pm$ 0,2*	2,0 $\pm$ 0,3*	1,5 $\pm$ 0,2*	1,8 $\pm$ 0,3*

\* –  $p < 0,05$  среди пациентов, получавших стандартный ИФН- $\alpha$ -2а.

Таблица 6

**Динамика абсолютных значений лейкоцитов и нейтрофилов крови при противовирусной терапии ПИФН- $\alpha$ -2а и рибавирином больных ХГС в зависимости от исходного содержания лейкоцитов ( $\bar{x} \pm m_x, \times 10^9/\text{л}$ )**

Показатель		Начало терапии	2 недели	4 недели	8 недель	12 недель	24 недели	36 недель	48 недель
Лейкоциты	N	6,2 $\pm$ 0,3**	3,7 $\pm$ 0,3**	3,8 $\pm$ 0,3**	3,3 $\pm$ 0,3	3,4 $\pm$ 0,2	3,2 $\pm$ 0,2	2,5 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,2
	< N	4,0 $\pm$ 0,2**	3,2 $\pm$ 0,4**	3,1 $\pm$ 0,4**	3,4 $\pm$ 0,4	3,5 $\pm$ 0,3	2,8 $\pm$ 0,4	2,4 $\pm$ 0,3	3,2 $\pm$ 0,2
Нейтрофилы	N	3,3 $\pm$ 0,1**	1,5 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,2**	1,2 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,2	1,1 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,3
	< N	1,8 $\pm$ 0,2**	1,3 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,2**	1,3 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,3	1,1 $\pm$ 0,3	1,9 $\pm$ 0,2

\*\* –  $p < 0,05$  среди пациентов, получавших ПИФН- $\alpha$ -2а.

Таблица 7

**Изменения абсолютного содержания лейкоцитов и нейтрофилов на этапах противовирусной терапии стандартным ИФН- $\alpha$ -2а у больных ХГС с высокой и низкой вирусемией в начале терапии ( $\bar{x} \pm m_x, \times 10^9/\text{л}$ )**

Показатель		Начало терапии	2 недели	4 недели	8 недель	12 недель	24 недели	36 недель	48 недель
Лейкоциты	>800 000 ME/мл	5,5 $\pm$ 0,3*	4,6 $\pm$ 0,2*	4,3 $\pm$ 0,2	4,4 $\pm$ 0,2*	4,3 $\pm$ 0,2	4,2 $\pm$ 0,2	3,6 $\pm$ 0,2*	4,0 $\pm$ 0,3*
	<800 000 ME/мл	6,1 $\pm$ 0,4*	5,9 $\pm$ 0,4*	4,5 $\pm$ 0,3	5,1 $\pm$ 0,4*	4,1 $\pm$ 0,4	4,6 $\pm$ 0,4	5,9 $\pm$ 0,6*	4,6 $\pm$ 0,5*
Нейтрофилы	>800 000 ME/мл	2,9 $\pm$ 0,2	2,2 $\pm$ 0,1*	1,9 $\pm$ 0,1*	2,1 $\pm$ 0,1*	2,1 $\pm$ 0,1	2,2 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,2*	2,2 $\pm$ 0,3*
	<800 000 ME/мл	3,1 $\pm$ 0,3	3,0 $\pm$ 0,3*	2,3 $\pm$ 0,3*	2,6 $\pm$ 0,3*	1,9 $\pm$ 0,3	2,3 $\pm$ 0,3	3,9 $\pm$ 0,5*	2,8 $\pm$ 0,1*

\* –  $p < 0,05$  среди пациентов, получавших стандартный ИФН- $\alpha$ .

**Изменения абсолютного содержания лейкоцитов и нейтрофилов на этапах противовирусной терапии ПИФН- $\alpha$ -2а у больных ХГС с высокой и низкой вирусемией в начале терапии ( $\bar{x} \pm m_x \times 10^9/\text{л}$ )**

Показатель		Начало терапии	2 недели	4 недели	8 недель	12 недель	24 недели	36 недель	48 недель
Лейкоциты	>800 000 МЕ/мл	5,0 $\pm$ 0,3**	3,7 $\pm$ 0,4	3,8 $\pm$ 0,3	3,7 $\pm$ 0,3	3,6 $\pm$ 0,2	3,5 $\pm$ 0,3	3,5 $\pm$ 0,6	3,2 $\pm$ 0,4
	<800 000 МЕ/мл	6,4 $\pm$ 0,6**	3,6 $\pm$ 0,3	3,9 $\pm$ 0,3	3,5 $\pm$ 0,3	3,5 $\pm$ 0,3	3,4 $\pm$ 0,3	3,5 $\pm$ 0,1	3,2 $\pm$ 0,9
Нейтрофилы	>800 000 МЕ/мл	2,4 $\pm$ 0,1**	1,5 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,1
	<800 000 МЕ/мл	3,7 $\pm$ 0,5**	1,4 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,4	1,4 $\pm$ 0,1	1,6 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,4	1,6 $\pm$ 0,4

\*\* –  $p < 0,05$  среди пациентов, получавших ПИФН- $\alpha$ .

Полученные данные свидетельствовали о том, что исходные значения лейкоцитов и нейтрофилов у больных ХГС с высокой исходной репликативной активностью вируса гепатита С достоверно ниже, чем у больных с низкой активностью вирусной репликации. При этом в ходе лечения ПИФН- $\alpha$ -2а и рибавирином значения лейкоцитов и нейтрофилов у пациентов с высокой и низкой вирусемией выравнивались. В то же время при терапии стандартным ИФН- $\alpha$ -2а сохранялись исходные статистически значимые различия в содержании этих клеток. Данная ситуация, возможно, также предопределяла большую эффективность схемы с ПИФН- $\alpha$ -2а.

Следует отметить, что по другим изученным клинико-лабораторным показателям (пол, индекс массы тела, уровень АЛТ, генотип ВГС, индекс гистологической активности и фиброза) достоверных взаимосвязей с развитием лейко- и нейтропении на фоне противовирусной терапии не установлено.

**Заключение.** Установлено, что значимое снижение лейкоцитов и нейтрофилов крови на фоне противовирусной терапии больных ХГС наблюдалось уже на 2-й и 4-й неделе лечения. Развившиеся лейко- и нейтропения при применении ПИФН- $\alpha$ -2а со 2-й недели, а при стандартном ИФН- $\alpha$ -2а с 4-й недели практически не изменялись на фоне всей последующей терапии. Применение ПИФН- $\alpha$ -2а по сравнению со стандартным ИФН- $\alpha$ -2а вызывало более выраженное снижение исследуемых показателей.

Нежелательный эффект противовирусной терапии в виде лейко- и нейтропении был более выражен у больных ХГС старше 45 лет. У больных с исходно нормальным уровнем лейкоцитов и нейтрофилов в ходе лечения ПИФН- $\alpha$ -2а и рибавирином наблюдалось более выраженное снижение

изученных показателей, в целом, соответствующее уровню у больных с исходной лейко- и нейтропенией.

Необходимо отметить, что снижение абсолютного числа лейкоцитов и нейтрофилов у изученных больных ХГС особого клинического значения не имело. В этой связи им не проводилась модификация стандартных доз введения препаратов. При этом следует особо отметить, что ни у одного пациента с развившейся лейко- и нейтропенией не зарегистрированы вторичные бактериальные осложнения.

В то же время частота УВО была взаимосвязана с выраженностью лейко- и нейтропении как на фоне комбинированной терапии ПИФН- $\alpha$ -2а, так и при применении стандартного ИФН- $\alpha$ -2а. У пациентов, достигших УВО, наблюдались более низкие уровни лейкоцитов и нейтрофилов на фоне лечения.

Таким образом, в результате изучения динамики содержания лейкоцитов и нейтрофилов в крови больных ХГС на фоне комбинированной противовирусной терапии установлено, что лейкопения и нейтропения являются ранними достаточно частыми нежелательными явлениями, не оказывающими значимого влияния на самочувствие пациентов и не требующими модификации стандартных схем терапии. При этом развитие этих гематологических реакций может рассматриваться в качестве одного из факторов раннего прогнозирования достижения УВО на лечение. В этой связи полученные результаты целесообразно использовать при планировании, а также мониторинге эффективности и безопасности этиотропной терапии больных ХГС.

#### Литература

1. Лобзин, Ю.В. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Ю.В. Лобзин [и др.]. – СПб.: Фолиант, 2003. – 192 с.

2. Fried, M.W. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / M.W. Fried [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2002. — V. 347. — P. 975–982.
3. Manns, M.P. 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. — V. 358. — P. 958–965.
4. Никитин, И.Г. Лечение хронического гепатита С: вчера, сегодня, завтра / И.Г. Никитин // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — № 6. — С. 11–16.
5. Kowdley, K.V. Hematologic side effects of interferon and ribavirin therapy / K.V. Kowdley // J. Clin. Gastroenterol. — 2005. — V. 39, Suppl. — P. S. 3–8.
6. Mark, A. Interferons play a central role in the natural defense and therapeutic management of hepatitis C: a review / A. Mark, R.N. Outzen // Internet J. Gastroenterol. — 2007. — V. 5 (2). — P. 24–48
7. Ong, J.P. Managing the hemotologic side effects of antiviral therapy for chronic hepatitis C: anemia, neutropenia, and thrombocytopenia / J.P. Ong, Z.M. Younossi // Cleveland Clin. J. Med. — 2004. — V. 71, Suppl. 3. — P. S17–S.21
8. Sulkowski, M.S. Management of the hematologic complications of hepatitis C therapy / M.S. Sulkowski // Clin. Liver. Dis. — 2005. — V. 9. — P. 601–616.
9. Pellicano, R. Autoimmune manifestation during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C: the hepatologist's view / R. Pellicano [et al.] // Minerva gastroenterol. dietol. — 2005. — V. 51. — P. 55–61.
10. Davis, G.L. Early virologic response to treatment with peg interferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C / G.L. Davis [et al.] // Hepatology. — 2003. — V. 38. — P. 645–652.
11. Peck-Radosavljevic, M. Rapid suppression of hematoipoiesis by standard or pegylated interferon-alpha / M. Peck-Radosavljevic [et al.] // Gastroenterology. — 2002. — V. 123. — P. 141–151.

---

*Авторский коллектив:*

*Жданов Константин Валерьевич* — начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, тел. 8(812)542-92-14, e-mail: ZhdanovKV@rambler.ru.

*Гусев Денис Александрович* — профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., тел. 8(812)292-33-57, e-mail: gusevden-70@mail.ru.

*Козлов Константин Вагимович* — преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н., тел. 8(812)292-33-57, e-mail: kosttiak@mail.ru.

*Шекуров Андрей Валерьевич* — интерн клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел. 8(812)292-33-57, e-mail: schik391105@mail.ru.