



Ю.М. Амбалов, Д.В. Донцов

## ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С И СПОСОБЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра инфекционных болезней*

*Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: d\_dontcov@mail.ru*

В статье представлен клинический опыт применения комбинированной противовирусной терапии препаратами интерферона альфа-2а и рибавирина больного хроническим гепатитом С, находящегося на лечении в Гепатологическом центре Городской больницы №1 г. Ростова-на-Дону. Показана тактика ведения пациента и коррекция побочных эффектов комбинированной противовирусной терапии.

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

Y.M. Ambalov, D.V. Dontsov

## ADVERSE EFFECTS OF COMBINED ANTIVIRAL THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C VIRUS AND METHODS FOR IT'S CORRECTION

*Rostov State Medical University,  
Department of Infectious Diseases*

*29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: d\_dontcov@mail.ru*

The article presents the experience of combination antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C drugs interferon alfa-2a and ribavirin in treatment in hepatology center city hospital № 1 of Rostov-on-Don. Shows the tactics of the patient and correction of side-effects of combination antiviral therapy.

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

**Б**ольной N, 45 лет, находился в Гепатологическом центре МЛПУЗ «Городская больница №1» им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону на лечении по поводу хронического гепатита С (HCV-RNA полож., генотип 1b, вирусемия  $1,4 \times 10^6$  копий/мл) минимальной степени активности.

Наличие хронического гепатита С (ХГС) впервые выявлено в августе 2009 г. при сдаче донорской крови. Самочувствие пациента, при этом, было удовлетворительным, жалоб не предъявлял. Наркологический анамнез не отягощен. В феврале 2010 г. выполнена пункционная биопсия печени. Данные биопсии: дольковое строение сохранно, портальные тракты расширены за счет фиброза и умеренной лимфомакрофагальной инфильтрации (в том числе с образованием лимфоидных фолликулов), проникающей в дольку с формированием лестничных очагов некроза. Отмечается умеренный склероз стенки желчного протока в одном из портальных трактов. Внутри долек – мелкие (до 3–5 клеток) некрозы с очаговой лимфомакрофагальной инфильтрацией, очаговая гипертрофия клеток стенок синусоидов, слабая очаговая гидропическая и мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. Больной в полном объеме обследован по программе подготовки к комбини-

рованной противовирусной терапии (КПТ), ограничений и противопоказаний не выявлено.

В марте 2010 г. амбулаторно начато проведение КПТ по стандартной комбинированной схеме: интерферон альфа-2b (Альтевир) 3 млн МЕ внутримышечно 3 раза в неделю и рибавирин (Ребетол) 3 табл. 2 раза в день ежедневно (1200 мг/сут). Масса тела пациента 92 кг. После четвертой инъекции отмечено развитие интоксикационного синдрома (лихорадка до 38,8 °С, головная боль, общая слабость, артралгия, миалгия). При последующих инъекциях реакция снизилась (субфебрильная лихорадка, периодическая головная боль). Подобные симптомы перестали беспокоить после 15-го введения препарата. В первые две недели лечения пациент отмечал тошноту и снижение аппетита, что расценено как побочное действие КПТ. Эти проявления были выражены умеренно, прошли самостоятельно, без какой-либо коррекции терапии. Других клинически значимых отклонений в самочувствии пациента, а также лабораторно-инструментальных показателей не отмечалось. К 12-й неделе лечения зарегистрированы нормализация уровня аминотрансфераз и исчезновение HCV-RNA из крови (ранний вирусологический эффект).



На 10-й неделе терапии в связи с нейтропенией ( $0,7 \times 10^9/L$ ) дозу Альтевира снизили в два раза, в результате чего абсолютное число нейтрофилов увеличилось до  $1,0 \times 10^9/L$  к 14 неделе лечения и первоначальная доза интерферона- $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ) была восстановлена.

К 18-й неделе терапии отмечено постепенное снижение уровня гемоглобина с исходных 148 г/л до 100 г/л, в связи с чем больному был назначен рекомбинантный эритропоэтин (рекормон) в дозе 100 МЕ/кг 3 раза в неделю п/к до момента стабильного увеличения уровня гемоглобина (до 120 г/л) на 21-й неделе лечения.

При подготовке пациента к КПП был определен тиреоидный статус: УЗИ щитовидной железы, оценка уровня гормонов  $T_3$ ,  $T_4$ , тиреотропного гормона (ТТГ) и наличие антител к тиреопероксидазе (АТП). До начала лечения и через 12 недель проведения ППВТ все показатели находились в пределах нормы. Однако через 24 недели после начала лечения у пациента произошло повышение уровня АТП – 28,0 МЕ/мл (в 5 раз выше нормы). В связи с этим пациент был направлен на консультацию к эндокринологу. На УЗИ щитовидной железы отмечено незначительное увеличение размеров щитовидной железы, диффузное снижение ее эхогенности. Каких-либо клинических проявлений аутоиммунного тиреоидита не выявлено. Принято решение о продолжении противовирусной терапии с ежемесячным контролем тиреоидного статуса.

На 28-й неделе лечения пациента стало беспокоить ощущение некоторого затруднения при глотании. При пальпации щитовидная железа незначительно болезненна, симметрично увеличена, плотной консистенции с «неровностями» поверхности. На УЗИ щитовидной железы существенной динамики не было. Гормональный статус: уровень  $T_3$  – 4,8 пмоль/л (в пределах нормы),  $T_4$  – 4,3 пмоль/л (в 2 раза ниже нормы), ТТГ – 21,1 МЕ/мл (в 5 раз выше нормы), АТП – 111,0 МЕ/мл (в 20 раз выше нормы). Симптомы выраженного гипотиреоза отсутствовали. КПП продолжена с дополнительным назначением L-тироксина в дозе 100 мкг 1 раз в сутки ежедневно. Клинически состояние пациента было удовлетворительным. Показатели гормональной активности щитовидной железы сохранялись на изначальном уровне. По окончании КПП лечение L-тироксином было продолжено в течение 1 месяца, после чего отменено в связи с нормализацией лабораторных показателей состояния щитовидной железы.

Общая продолжительность КПП составила 48 недель. Сопоставление данных морфологического исследования биоптата печени, полученного до и через 2 недели после окончания лечения, выявило выраженную положительную динамику. Отмечено уменьшение выраженности лимфомакрофагальной инфильтрации портальных трактов, исчезновение лимфоидных фолликулов и мелких фокусов внутريدольковых некрозов. Степень фиброза портальных трактов осталась неизменной.

После окончания КПП при ежемесячном контроле уровень трансаминаз находился в пределах нормы, на 6, 12, 18 и 24 месяцах HCV-RNA в крови не выявлялось, т.е. был достигнут устойчивый вирусологический ответ.

При обсуждении приведенного случая необходимо подчеркнуть, что терапия хронической HCV-инфекции является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины [1]. Сегодня в терапии хронических вирусных заболеваний печени используют комбинацию ИФН- $\alpha$  с аналогами нуклеозидов [2–6]. Основу КПП хронического вирусного гепатита С составляет ИФН- $\alpha$ , об-

ладающий противовирусным и иммуностимулирующим действием в сочетании с антифибротическим и противоопухолевым эффектом. Представителем аналогов нуклеозидов является рибавирин, который непосредственно влияет на жизненный цикл вирусов, а также обладает иммуномодулирующим действием. Эта комбинация и была использована в качестве КПП нашего больного.

В то же время ИФН- $\alpha$  и рибавирину свойственны многочисленные и дозозависимые побочные реакции, из-за которых 5% больных отказываются от лечения в начале курса, а 20% пациентов не доводят его до конца. Это необходимо учитывать при проведении КПП, предупреждая при их возникновении плохую приверженность пациента к КПП (прерывание ее, снижение доз или полное прекращение лечения).

ИФН- $\alpha$  наиболее часто ассоциируется с гриппоподобным синдромом. В приведенном клиническом случае он наблюдался у пациента в первые 1,5 месяца. Как правило, такие проявления редуцируются в течение первого месяца КПП. На практике данный синдром адекватно корректируется достаточным приемом жидкости в день инъекции, рекомендовано введение пегасиса во второй половине дня, а также прием, в том числе превентивный, парацетамола (0,5–1 г через 5 часов после инъекции).

При КПП возможны диспептические явления, диарея, снижение массы тела, выпадение волос, неврологические и психические (депрессия) расстройства. У нашего пациента наблюдались тошнота и потеря аппетита. Диспептические явления обычно исчезают самостоятельно, что и произошло в приведенном случае.

В результате антипролиферативного эффекта ИФН- $\alpha$  и образования антител к клеткам периферической крови развивается лейко- и тромбоцитопения, реже анемия. При развитии лейкопении при снижении гранулоцитов менее 500 клеток/мкл препарат отменяют. У нашего пациента было показано кратковременное снижение дозы ИФН- $\alpha$  в 2 раза.

О критической тромбоцитопении свидетельствует уровень тромбоцитов ниже 25 тыс./мкл. В то же время тромбоцитопения – наиболее частое поражение системы крови, наблюдающееся при HCV-инфекции, что связано с непосредственным ингибирующим эффектом вируса, реплицирующегося в клетках-предшественниках гемопоза, на продукцию тромбоцитов в костном мозге. Наблюдающаяся при HCV-инфекции тромбоцитопения требует тщательной оценки (в первую очередь – исключения аутоиммунного механизма) и избирательного подхода к лечению. Данные литературы свидетельствуют о возможности положительного эффекта КПП в отношении тромбоцитопении при хроническом гепатите С при применении ее в качестве терапии выбора в случаях, резистентных к предшествующей кортикостероидной терапии [7]. В случаях тяжелой миелосупрессии при лечении ИФН- $\alpha$  возможно применение колониестимулирующих факторов (филграстим, молграстим).

Рибавирин вызывает доброкачественный гемолиз, который отмечают у 30% больных. Отменять рибавирин следует, если уровень гемоглобина снижается до 85 г/л, при уровне 85–100 г/л дозу рибавирина уменьшают в 2 раза. У пациентов с заболеванием сердца препарат отменяют, когда концентрация гемоглобина составляет менее 120 г/л. При развитии анемии возможно применение рекомбинантного эритропоэтина, что позволяет избежать редукции дозы рибавирина у 80% больных. Нашему



больному в связи со значимым снижением уровня гемоглобина был назначен рекормон.

Прогнозирование таких побочных реакций возможно на основании известных факторов риска развития цитопении при КПТ хронического гепатита С: наличие цирроза печени; исходный уровень гемоглобина у женщин ниже 120 г/л, у мужчин – ниже 130 г/л; снижение концентрации гемоглобина на 2-й неделе терапии более чем на 20 г/л; исходно низкий уровень тромбоцитов (менее 110 тыс./мкл); наличие гемолитической анемии или гемоглобинопатии в анамнезе; нарушение функции почек и др. Профилактика этих осложнений антивирусной терапии заключается в назначении высоких доз витаминов E и C из расчета 25–28 мг/кг/сут.

Одним из наименее освещенных в медицинской литературе остается вопрос о разнообразных аутоиммунных феноменах, возникающих на фоне КПТ, из которых чаще других отмечают поражение щитовидной железы. По данным разных исследований, частота развития аутоиммунного тиреоидита при этом составляет от 2,5 до 42% [8]. Считают, что вирус гепатита С может играть роль одного из этиологических факторов аутоиммунного тиреоидита. Возможно, при хроническом течении вирусного гепатита С нередки его латентные формы, проявляющиеся под влиянием интерферонотерапии.

Наличие аутоиммунного тиреоидита с компенсированной функцией щитовидной железы не рассматривается в качестве абсолютного противопоказания к КПТ. В то же время врач может ошибочно трактовать симптомы проявления ХГС и побочные эффекты КПТ (слабость, утомляемость, сонливость и пр.) как клинические про-

явления гипотиреоза. Необходимо обратить внимание на то, что, кроме усиления выработки антител к щитовидной железе, ИФН-α имеет и прямой угнетающий эффект на синтез и секрецию тиреоидных гормонов. К сожалению, на практике увеличение титров антитиреоидных антител и снижение уровня тиреоидных гормонов является частой причиной ошибочного прекращения ПВТ и длительного лечения у эндокринолога по поводу нарушений щитовидной железы.

В последнее десятилетие интенсивного изучения факторов эффективности КПТ показано, что терапию необходимо проводить с доказанной длительностью и дозами препаратов для конкретного пациента. Важное условие при этом – следовать предписанной терапии, избегая необоснованных пропусков приема препаратов. Приведенный клинический случай показывает, что нужно вдумчиво оценивать изменения в состоянии пациента в ходе КПТ. Кроме известных побочных действий, приведенных в клиническом случае, обращаем внимание на ведение пациента при возникновении такого осложнения, как аутоиммунный тиреоидит. Своевременная коррекция побочных эффектов дает возможность увеличить число больных, получающих адекватные дозы препаратов на протяжении всего лечения, и обеспечить оптимальный по продолжительности курс терапии. Это важно понимать, так как субоптимальные дозы препаратов и непродолжительное лечение способствуют появлению резистентных к ПВТ форм хронического вирусного гепатита С, что потребует проведения в последующем повторных курсов лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Малый В.П., Звягинцева Т.Д., Титовский С.П. HCV-инфекция (острая и хроническая) клиничко-патогенетические и терапевтические аспекты. - К., 2005. - 291с.
2. Ferenci P. Peginterferon alfa-2a (40 kD) (Pegasys) for the treatment of patients with chronic hepatitis C //Int. J. Clin. Practice. - 2003. - V.57(7). - P.610-615.
3. Fried M.W., Hadziyannis S.J. Treatment of chronic hepatitis C infection with peginterferons plus ribavirin //Seminars in Liver Disease. - 2004. - V.24(2). - P.47-54.
4. Keating G.M., Curran M.P. Peginterferon-α-2a (40 kD) Plus Ribavirin. A review of its Use in the Management of Chronic Hepatitis C //Drugs. - 2003. - V.63(7). - P.701-730.
5. Zeuzem S., Welsch C., Herrmann E. Pharmacokinetics of Peginterferons //Seminars in Liver Disease. - 2003. - V.23(1). - P.23-28.
6. Боброва И.А., Боброва А.О., Шевчук В.Б. Тактика применения препарата «Пегасис» при хроническом гепатите С //Сучасна гастроентерологія. - 2006. - №1(27).
7. Игнатова Т.М. Лечение внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции //Сучасна гастроентерологія. - 2006. - №3(27). - С.20-29.
8. Oppenheim Y., Ban Y., Tomer Y. Interferon induced autoimmune thyroid disease (AITD): a model for human autoimmunity // Autoimmun. Rev. - 2004. - V.3. - P.388-393.

ПОСТУПИЛА: 16.02.2011