

Коррекция побочных эффектов противовирусной терапии при хроническом вирусном гепатите С

- Тематика *Гастроэнтерология*
- Автор *Головченко А.И.*
- Опубликовано *Новости медицины и фармации - 2009. - № 279.*

Пациент В., 43 лет, наблюдался в Военно-медицинском клиническом центре Центрального региона Министерства обороны Украины в клинике гастроэнтерологии (г. Винница) с диагнозом хронического вирусного гепатита С (HCV-RNA полож., генотип 1b, вирусемия $1,4 \times 10^6$ копий/мл), минимальной степени активности.

Наличие хронического вирусного гепатита С выявлено случайно, при обследовании по поводу забора донорской крови (ноябрь 2005 г.). В анамнезе — множественные стоматологические процедуры. В январе 2006 г. при УЗИ зарегистрирована небольшая гепатомегалия, степень активности процесса минимальная (АЛТ в 2 раза выше нормы), другие биохимические показатели не изменены. Выполнена биопсия печени. По данным 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. Большой в полном объеме обследован по программе подготовки к противовирусной терапии (ПВТ), ограничений и противопоказаний не выявлено.

В марте 2006 г. амбулаторно начато проведение ПВТ по стандартной комбинированной схеме: пегинтерферон альфа-2а в виде инъекции 1 раз в неделю и рибавирин 3 табл. 2 раза в день ежедневно (1200 мг/сут). Масса тела пациента 98 кг. При первой инъекции отмечено развитие гриппоподобного синдрома (лихорадка до $38,8$ °С, головная боль, артралгия, миалгия). При последующих инъекциях реакция снизилась (субфебрильная лихорадка, периодическая головная боль). Подобные симптомы перестали беспокоить после 6-го введения препарата. В первые две недели лечения пациент отмечал тошноту и снижение аппетита, что расценено как побочное действие ПВТ. 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.

К 18-й неделе терапии отмечено постепенное снижение уровня гемоглобина с исходных 142 г/л до 100 г/л, в связи с чем 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 22-й неделе лечения. Однократно на 46-й неделе терапии в связи с нейтропенией доза пегинтерферона альфа-2а была уменьшена до 135 мкг.

При подготовке пациента к ПВТ был определен тиреоидный статус: УЗИ щитовидной железы, оценка уровня гормонов Т3, Т4, тиреотропного гормона (ТТГ) и наличие антител к тиреопероксидазе (АТП). До начала лечения и через 12 недель проведения ПВТ 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 выявлено не было. Принято решение о продолжении ПВТ с ежемесячным контролем тиреоидного статуса.

Через месяц (28-я неделя лечения) пациента беспокоило ощущение некоторого затруднения при глотании. При пальпации щитовидная железа незначительно болезненна, симметрично увеличена, плотной консистенции с «неровностями» поверхности. На УЗИ щитовидной железы — без

существенной динамики. Гормональный статус: уровень Т3 — 4,9 пмоль/л (в пределах нормы), Т4 — 4,4 пмоль/л (в 2 раза ниже нормы), ТТГ — 21,0 МЕ/мл (в 5 раз выше нормы), АТП — 111,2 МЕ/мл (в 20 раз выше нормы). Симптомы выраженного гипотиреоза отсутствовали. ПВТ продолжена с дополнительным назначением L-тироксина в дозе 100 мкг 1 раз в сутки ежедневно. Пациент принимал L-тироксин в указанной дозе до окончания ПВТ (с 28-й по 48-ю неделю включительно). Клинически состояние пациента было удовлетворительным. Показатели гормональной активности щитовидной железы сохранялись на уровне, зафиксированном в периоде 7 месяцев лечения. По окончании ПВТ лечение L-тироксином было продолжено в течение 1 месяца, после чего отменено в связи с нормализацией лабораторных показателей состояния щитовидной железы.

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

После окончания ПВТ при ежемесячном контроле уровень трансаминаз находился в пределах нормы, на 6, 12, 18 и 24-м месяцах HCV-RNA в крови не выявлялось.

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- α с аналогами нуклеозидов [2–6]. Основу ПВТ хронического вирусного гепатита С составляет интерферон- α (ИФН- α), обладающий противовирусным и иммуностимулирующим действием в сочетании с антифибротическим и противоопухолевым эффектом. Присоединение к молекуле ИФН- α крупной инертной молекулы полиэтиленгликоля позволило в значительной степени замедлить клиренс препарата из организма, обеспечивая постоянство его концентрации в крови на протяжении недели (пегилированный ИФН- α) и, как следствие, более значимые результаты современной ПВТ. Представителем аналогов нуклеозидов является рибавирин, который непосредственно влияет на жизненный цикл вирусов, а также обладает иммуномодулирующим действием. Эта комбинация и была использована в качестве ПВТ нашего больного.

В то же время ИФН- α 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 ПВТ, предупреждая вследствие их возникновения плохую приверженность пациента к ПВТ (прерывание ее, снижение доз или полное прекращение лечения).

ИФН- α 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 ПВТ. 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 ПВТ 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. Из указанных побочных эффектов у нашего пациента не отмечено развитие депрессии, что обычно происходит к 12-й неделе лечения. Депрессия имеет место более чем у трети больных и до 1 % случаев может сопровождаться попытками к суициду. Коррекция этого состояния требует привлечения психиатра и психолога на весь период ПВТ. Одним из вариантов терапии может быть применение пароксетина (ингибитор обратного захвата серотонина) в дозе 20 мг 1 раз в сутки (утром). Следует соблюдать осторожность при назначении других антидепрессантов, поскольку многие из них взаимодействуют с печеночной ферментной

системой (цитохром Р-450) и могут снижать качество сопроводительной терапии и увеличивать число «неотвеччиков» по окончании ПВТ.

В результате антипролиферативного эффекта ИФН- α и образования антител к клеткам периферической крови развивается лейко- и тромбоцитопения, реже анемия. При развитии лейкопении под влиянием ИФН- α (при снижении гранулоцитов менее 500 клеток/мкл) препарат отменяют. Именно при мягкой нейтропении было показано кратковременное (недельное) снижение дозы пегинтерферона альфа-2а у нашего пациента.

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 гемопоэза, 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 ПВТ 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- α 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 ПВТ хронического вирусного 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 ПВТ заключается в назначении высоких доз витаминов Е и С из расчета 25–28 мг/кг/сут.

Одним из наименее освещенных в медицинской литературе остается вопрос о разнообразных аутоиммунных феноменах, возникающих на фоне ПВТ, из которых чаще других отмечают поражение щитовидной железы. По данным разных исследований, частота развития аутоиммунного тиреоидита при ПВТ 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 вирусной инфекции С нередки его латентные формы, проявляющиеся под влиянием интерферонотерапии.

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

Безусловно, пациентам, получающим ПВТ, необходимо постоянное врачебное наблюдение с проведением клинических и биохимических анализов крови, мочи, изучением спектра иммунных тестов, гормонов щитовидной железы (1 раз в 3 месяца, при патологии ежемесячно), выполнением

УЗИ щитовидной железы (1 раз в 6 месяцев, при патологии — 1 раз в 3 месяца). При формировании гипofункции щитовидной железы (снижение уровня Т4 и повышение уровня ТТГ) обязательна консультация эндокринолога, ориентирующегося в специфике течения хронического вирусного гепатита С и особенностях ПВТ. Как продемонстрировано на клиническом примере, заместительная терапия L-тироксина позволяет стабилизировать состояние щитовидной железы и продолжить ПВТ. В последующем возможно титрование дозы L-тироксина.

В последнее десятилетие интенсивного изучения факторов эффективности ПВТ 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 ПВТ. Кроме известных побочных действий ПВТ, 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.