

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ HCV-ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

О. Лукина¹, А. Балашова¹,
А. Алмазова², кандидат медицинских наук,
К. Евстигнеева³,
О. Аришева^{1,3}, кандидат медицинских наук,
И. Гармаш¹, кандидат медицинских наук,
О. Котенко^{1,3}, кандидат медицинских наук

¹РУДН, Москва

²ГКБ №64 Департамента здравоохранения, Москва

³ГКБ №52 Департамента здравоохранения, Москва

E-mail: nastasya.balashova@yandex.ru

Перед проведением противовирусной терапии хронической HCV-инфекции необходима тщательная оценка сопутствующей патологии, особенно состояния функции почек, так как почки участвуют в метаболизме большинства противовирусных препаратов и могут существенно влиять на развитие серьезных трудноконтролируемых нежелательных явлений, в частности анемии.

Ключевые слова: противовирусная терапия, анемия, хроническая болезнь почек.

Нежелательные явления (НЯ), особенно гематологические [1], существенно лимитируют достижение стойкого вирусологического ответа (СВО) у лиц с HCV-циррозом печени (ЦП). Из них наибольшее клиническое значение имеет анемия [2]. Наличие анемии снижает качество жизни и увеличивает риск декомпенсации сопутствующей патологии [3]. Пациенты с ЦП чаще относятся к старшей возрастной группе, в которой распространены такие сопутствующие заболевания, как артериальная гипертензия, атеросклероз, хроническая болезнь почек (ХБП). Актуальна при противовирусной терапии (ПВТ) почечная недостаточность, поскольку некоторые компоненты ПВТ, в частности рибавирин, выводятся почками [4]. Пациентам со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) назначать рибавирин следует крайне осторожно. При хронической почечной недостаточности стандартные дозы рибавирина значительно повышают его концентрацию в крови [5, 6]. В результате стремительно развивается плохо контролируемая дозозависимая рибавирин-индуцированная анемия, при которой в большинстве случаев требуется снижать дозу рибавирина или отменять его, что значительно уменьшает частоту достижения СВО.

Приводим клинический пример (см. рисунок).

Пациент Ж., 42 лет, курительщик, не отрицающий злоупотребление алкоголем в прошлом, поступил с жалобами на общую слабость, бессонницу, кожный зуд. Из анамнеза известно, что в 1985 г. была выполнена резекция левой почки по поводу гидронефроза, развившегося на фоне аномалии развития мочевыводящих путей. После этого пациент считал себя здоровым, злоупотреблял алкоголем, у врачей не наблюдался. С 2004 г. — неоднократные обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. В 2012 г. в связи с очередным обострением бо-

левого синдрома в эпигастральной области проводилась эрадикация *Helicobacter pylori* с положительным эффектом. Тогда же впервые были выявлены антитела к HCV, обнаружена РНК HCV, верифицирован 1b-генотип. Хроническая HCV-инфекция сопровождалась незначительным повышением уровня аминотрансфераз (не более 1,5 верхней границы нормы, преимущественно — за счет аспартатаминотрансферазы — АСТ) и признаками портальной гипертензии; пальпировался нижний полюс селезенки, что не исключало цирротическую трансформацию. Эластометрия выявила выраженную ригидность печени — 49 кПа, что соответствовало стадии фиброза F4 по METAVIR. Применение фибротеста подтвердило наличие ЦП. С этого времени пациент полностью отказался от приема алкоголя. В 2012 г. впервые зафиксированы повышение цифр АД до 240/120 мм рт. ст. и снижение СКФ до 35–25 мл/мин; уровень креатинина составлял 240–350 мкмоль/л. Диагностирована ХБП III–IV стадии. Артериальная гипертензия корректировалась физиотензом — 0,4 мг/сут, индапамидом — 2,5 мг/сут, бисопрололом — 5 мг/сут, фелодипином — 5 мг/сут. В связи с ХБП III–IV стадии пациент поставлен на учет для преддиализного наблюдения.

Ввиду наличия ЦП (класс А по Чайлд–Пью, 5 баллов) 09.01.14 начата ПВТ: пегасис — 180 мкг в неделю и верорибавирин — 1200 мг/сут. Быстрый вирусологический ответ (БВО) не достигнут (виды вирусологического ответа представлены в таблице [7]). Авиремия через 12 нед лечения. На 9-й неделе ПВТ больной отметил значительное нарастание слабости, одышки, выявлено снижение Hb до 74 г/л. Доза рибавирина снижена до 200 мг/сут, назначен эритропоэтин — 40 тыс. Ед в неделю. Несмотря на принятые меры, Hb снизился до 42 г/л, что расценено как резистентность к эритропоэтину и потребовало переливания 3 доз эритроцитарной массы и временной отмены рибавирина. Hb повысился до 63 г/л. Пациент самостоятельно начал прием рибавирина в дозе 400 мг/сут. Уровень Hb не контролировал. Кроме того, с началом терапии хронической HCV-инфекции отметил появление кожного зуда и эритематозных пятен по всему телу с гиперкератозом. Диагностирована микробная экзема. Лечение топическими глюкокортикостероидами в течение 3 мес эффекта не дало: усиление кожного зуда, появление мокнутий. Настоящая госпитализация в связи с сохраняющейся анемией предпринята для переливания эритроцитарной массы. На момент стационарного лечения Hb — 84 г/л.

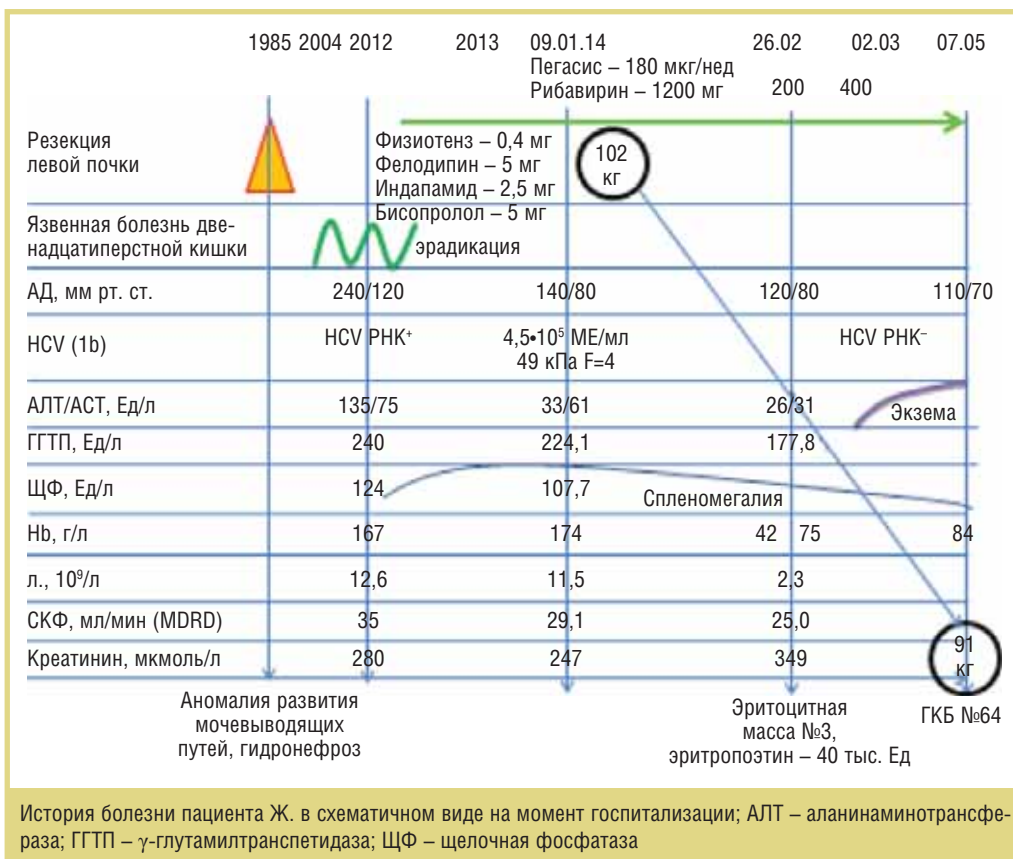
При поступлении: состояние средней тяжести. Рост — 175 см, масса тела — 91 кг, индекс массы тела — 29,7 кг/м², окружность талии — 101 см. Температура — 36,6°C. Кожные покровы и видимые слизистые — бледно-розовой окраски. Положение активное. Пастозность стоп, голеней. На коже спины, области пояса, пупка, задней поверхности конечностей — эритематозно-инфильтративные сливные очаги с бурым оттенком, покрытые мокнущими чешуйко-корками, эрозиями. Ушные раковины, заушная область гиперемированы и отечны, покрыты чешуйками. Послеоперационный рубец в левой поясничной области. Больной контактен, адекватен, ориентирован. Перкуторный звук легочный. Границы легких в норме. Дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания — 18 в минуту. Пульс симметричный, ритмичный, удовлетворительного наполнения. Границы

сердца — в пределах нормы. Тоны сердца приглушены. В проекции клапанов сердца и крупных сосудов шумов не выслушиваются. АД — 110/64 мм рт. ст., пульс — 80 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову — 12/3—10—8 см. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см, при пальпации плотная, безболезненная. Селезенка не пальпируется. Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Область почек не изменена. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Результаты лабораторных исследований

Биохимический анализ крови. Общий белок — 61,9 (57,0—82,0) г/л; альбумин — 39,0 (32,0—48,0) г/л; глобулины — 23 (32—46) г/л; креатинин — 272 (59—104) мкмоль/л; СКФ (MDRD) — 23,5 (90,0—140,0) мл/ч. Билирубин общий — 9,0 (5,0—21,0) мкмоль/л; АЛТ — 29,0 (10,0—49,0) ед/л; АСТ — 25,0 (0,0—34,0) ед/л; ЩФ — 129,0 (45,0—129,0) ед/л; ГГТП — 208,0 (0,0—73,0) ед/л; холинэстераза — 5,87 (3,93—11,50) ед/л. Холестерин — 2,7 (0,0—5,2) ммоль/л; триглицериды — 1,02 (0,00—2,83) ммоль/л; глюкоза — 5,91 (4,10—5,90) ммоль/л. Железо (сывороточное) — 25,2 (11,6—31,3) мкмоль/л; фолат сыворотки — 3,20 (6,56—20,00) нг/мл; витамин В₁₂ — 710 (180—914) пг/мл; С-реактивный белок — 0,2 (0,0—5,0) мг/л; ревматоидный фактор (РФ), криоглобулины отсутствуют. Тиреотропный гормон — ТТГ — 1,46 (0,34—5,60) мкМЕ/мл.

Коагулограмма: протромбиновый индекс — 105 (70—140)%; международное нормализованное отношение — 1,04 (0,90—1,30).
Общий клинический анализ крови: л. — 2,9 (4,0—9,0) • 10⁹/л; эр. — 2,53 (4,00—5,00) • 10¹²/л; Hb — 82,0 (130,0—160,0) г/л; тр. — 103 (140—440) • 10⁹/л.
Общий клинический анализ мочи: относительная плотность — 1012 (1018—1030); белок — 0,67 г/л; лейкоциты — 0—1 в поле зрения.
Суточная протеинурия (ПУ) — 1,3 г/сут.
УЗИ органов брюшной полости и почек. Печень диффузно увеличена: толщина правой доли по среднеключичной линии — до 164 мм, левой доли — до 110 мм. Контуры неровные, нечеткие. Эхоструктура паренхимы печени неоднородна, зерниста, повышенной эхогенности. Эхорисунок печени выраженно диффузно смазан, сосудистый рисунок выраженно диффузно обеднен. Внутривенные желчные протоки не расширены. Воротная вена — до 15 мм в диаметре. Селезенка не увеличена, контуры ров-



ные, эхо-рисунок сохранен. Селезеночная вена — до 8 мм в диаметре в области ворот селезенки. Почки расположены типично. Контуры почек: справа — ровные, нечеткие, слева — неровные, нечеткие. Экскурсия почек при дыхании сохранена, слева несколько снижена. Правая почка — до 108×40×45 мм, левая — до 95×40×46 мм. Паренхима — до 13—17 мм справа, до 7—12 мм слева, с перетяжками слева. При обзорном осмотре брюшной полости во всех ее отделах свободной жидкости не выявлено.

ЭКГ: ритм синусовый, частота сердечных сокращений — 77 в минуту. Интервал PQ — 0,18 (норма — до 0,18). Интервал QRS — 0,10 (норма — до 0,09). Продолжительность систолы QRST — 0,38. Электрическая ось сердца нормальная.

Эластометрия печени: средняя плотность печени — 29,5 кПа, что соответствует степени фиброза F4 по Metavir для хронической HCV-инфекции.

ЭхоКГ. Аорта уплотнена, не расширена (корень аорты — 3,6 см; восходящий отдел — 3,5 см; норма — 2,0—3,7 см). Левое предсердие расширено — 4,4 см (нор-

Виды вирусологического ответа на ПВТ [7]	
БВО	HCV РНК не определяется через 4 нед
РВО	HCV РНК не определяется через 12 нед
НВО	HCV РНК не определяется после курса ПВТ
СВО	HCV РНК не определяется через 24 нед после окончания ПВТ

Примечание. РВО — ранний вирусологический ответ; НВО — непосредственный вирусологический ответ; вероятность СВО пропорциональна скорости исчезновения HCV РНК; СВО равнозначен выздоровлению.

ма — 2,0–4,0 см). Полость левого желудочка (ЛЖ) не расширена (конечный диастолический размер — 5,4 см; норма — 4,0–5,5 см; конечный систолический размер — 3,3 см, норма — 2,5–3,8 см). Сократительная функция ЛЖ удовлетворительная, фракция выброса — 60% (норма — >60%). Нарушений локальной сократимости нет. Межжелудочковая перегородка (МЖП) утолщена (толщина МЖП — 1,3 см, норма — 0,7–1,1 см). Задняя стенка ЛЖ (ЗСЛЖ) не утолщена (толщина ЗСЛЖ — 1,1 см, норма — 0,7–1,1 см). Индекс массы миокарда ЛЖ — 147 г/м², относительная толщина стенки — 0,44 см.

Таким образом, при поступлении тяжесть состояния больного обусловлена кожным зудом и эритематозно-инфильтративными высыпаниями с гиперкератозом и эрозиями в области спины, передней поверхности грудной клетки, живота. Дерматолог, имеющий опыт работы с пациентами на фоне ПВТ, расценил кожные проявления как рост сапрофитной грибковой флоры, спровоцированный противовирусными препаратами (интерфероном и, вероятно, верорибавирином), бесконтрольным применением местных стероидов и сопутствующей анемией. Пациенту было настоятельно рекомендовано перейти с генерического рибавирина на оригинальный, отменить местные стероиды; назначено лечение на основе флуконазола.

Обращали на себя внимание отеки нижних конечностей, что с учетом анемии не исключало развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) на фоне анемического сердца. Отсутствие одышки, акроцианоза, ортопноэ, удовлетворительная фракция выброса (60%) отвергали наличие ХСН. Обсуждалась интерферон-индуцированная дисфункция щитовидной железы, однако убедительных аргументов в пользу гипотиреоза не получено (уровень ТТГ — 1,46 мкМЕ/мл). Наличие HCV-инфекции у пациента с ХБП не исключало нарастания почечной активности в рамках криоглобулинемического нефрита. Однако ПУ не достигла нефротического типа (ПУ — 1,3 г/сут). Отсутствие криоглобулинов и РФ, нормальное СОЭ опровергло наличие криоглобулинемической нефропатии. Наиболее вероятным представляется развитие отеков в результате длительного приема блокаторов кальциевых каналов.

Ведущей в клинической картине практически на всем протяжении ПВТ являлась тяжелая анемия, основную роль в развитии которой играл рибавирин. Именно рибавирин-индуцированная анемия — наиболее распространенное НЯ ПВТ и потенциально ставит под угрозу приверженность терапии и достижение СВО. Существует 3 стратегии коррекции анемии: снижение дозы рибавирина, использование эритропоэтина и переливание эритроцитарной массы.

Правила модификации дозы рибавирина при развитии анемии и отмены лечения рибавирином [7, 8]:

- при развитии клинически значимой анемии (Hb < 100 г/л) дозу рибавирина надо уменьшить на 200 мг;
- лечение рибавирином следует отменить при уровне Hb < 85 г/л;
- лечение рибавирином следует возобновить при достижении уровня Hb > 100 г/л.

Подчеркнем, что ступенчатое снижение дозы рибавирина или перерыв в лечении ассоциируется с большим числом рецидивов HCV-инфекции [9]. В последние годы

все шире используют препараты рекомбинантного эритропоэтина [7, 10], что позволяет не только поддерживать постоянную дозу рибавирина на протяжении всего курса ПВТ, но и существенно улучшить качество жизни пациента. Многочисленные проспективные исследования показывают, что использование эритропоэтина не влияет на частоту формирования СВО [11]. Применяя эритропоэтин, необходимо помнить о наличии резистентности к этому препарату. Такие состояния, как спленомегалия, дефицит фолиевой кислоты, хронический воспалительный процесс, могут во многом определять развитие невосприимчивости к эритропоэтину у больных ЦП. В случае анемии, не поддающейся коррекции снижением дозы рибавирина и применением эритропоэтина, должны использоваться гемотрансфузии.

Рибавирин выводится почками и обладает длительным периодом полувыведения; его гемолитическая токсичность напрямую связана с дозой [12]. Снижение клиренса креатинина — важнейший прогностический фактор развития анемии. В данной ситуации стартовая доза рибавирина была подобрана с учетом массы тела больного, но без учета основной сопутствующей патологии — заболевания почек. При снижении СКФ доза рибавирина определяется не столько массой тела пациента, сколько его почечной функцией [5, 13]. Так, при снижении клиренса креатинина до уровня < 30 мл/мин требуется уменьшить суточную дозу в 3 раза от стандартной, подобранной по массе тела пациента. Кроме того, в условиях хронической почечной недостаточности нарушается выработка эритропоэтина, что может отягощать развитие и переносимость анемии.

На фоне двукратных гемотрансфузий, восполнения дефицита фолиевой кислоты отмечалось нарастание Hb до 99 г/мл. Блокаторы кальциевых каналов были отменены. С помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), β-блокаторов, препаратов центрального действия удалось достичь целевых значений АД. СКФ сохранялась на уровне 25–35 мл/мин, ПУ не нарастала.

Диагноз: ЦП (HCV), класс А по Чайлд–Пью (5 баллов); портальная гипертензия: спленомегалия; холестаз; ПТВ от 09.01.14 (негасис — 180 мг в неделю, рибавирин — 1200 мг/сут) с достижением РВО; рибавирин-индуцированная фолиево-дефицитная анемия тяжелой степени; себорейная экзема; аномалия развития мочевыводящих путей; резекция левой почки по поводу гидронефроза в 1985 г.; ХБП IV стадии; артериальная гипертензия; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки — ремиссия.

Впоследствии пациент тщательно соблюдал рекомендации; уровень Hb был стабильным — 110–106 г/л, в связи с чем доза рибавирина была повышена до 500–600 мг/сут, а затем — до 800 мг/сут. После устранения дефицита фолатов и уменьшения размеров селезенки на фоне авиремии было решено возобновить прием эритропоэтина. Значительно уменьшились кожный зуд, гиперкератоз, сохраняется гиперпигментация кожи в местах экземы. С учетом снижения доз рибавирина в первые 12 нед лечения хронической HCV-инфекции обсуждался вопрос о продлении курса ПВТ до 72 нед для достижения СВО. Однако на 47-й неделе терапии стала определяться РНК HCV, в связи с чем лечение остановлено как неэффективное.

Таким образом, при ПВТ на основе интерферона требуются детальное обследование пациента, тщатель-

ная оценка сопутствующей патологии, в том числе — состояния функции почек, тщательный мониторинг и коррекция НЯ. НЯ могут существенно влиять на качество жизни пациента и снижать эффективность терапии.

В настоящее время самочувствие пациента удовлетворительное. Абстиненция. Масса тела — 98 кг. Кожные покровы чистые, зуда не отмечает. Отеков нет. Артериальная гипертензия контролируется приемом ИАПФ, β-блокатора и препаратом центрального действия. Нб — 168 г/л, л. — $5,8 \cdot 10^9$ /л, тр. — $55 \cdot 10^9$ /л. Тромбоцитопения расценивается в рамках прогрессирования ЦП. Функция почек стабильна, СКФ (MDRD) — 25,4 мл/мин, ПУ не нарастает. Сохраняется репликация HCV $4,5 \cdot 10^4$ МЕ/мл. В связи с неэффективностью предыдущего курса ПВТ и наличием тромбоцитопении [2] рекомендовано лечение препаратами прямого противовирусного действия.

Литература

1. Fried M., Shiffman M., Reddy K. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin of chronic hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. — 2002; 347: 975–82.
2. Пегасис®. Инструкция к медицинскому применению.
3. EASL. International Consensus Conference on Hepatitis C // J. Hepatol. — 2002; (36): 973–7.
4. Dieterich D., Wasserman R., Bräu N. et al. Once-weekly epoetin alfa improves anemia and facilitates maintenance of ribavirin dosing in hepatitis C virus-infected patients receiving ribavirin plus interferon alfa // Am. J. Gastroenterol. — 2003; 98: 2491–9.
5. Brennan B., Wang K., Blotner S. et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Ribavirin in Hepatitis C Virus-Infected Patients with Various Degrees of Renal Impairment // Antimicrob. Agents and Chemother. — 2013; 57 (12): 6097–105.
6. Wang K., Lawal A., Majchrowitz M. et al. Pharmacokinetics (PK) of ribavirin (RBV) in patients with renal impairment or end-stage disease (ESRD) and chronic hepatitis C during treatment with peginterferon alfa-2a (PEGASYS) and RBV (COPEGUS) // J. Hepatol. — 2008; 48: 1142.
7. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. — 2013; 60 (2): 392–420.
8. Ребетол®. Инструкция по медицинскому применению.
9. Davis G., Wong J., McHutchison J. et al. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C // Hepatology. — 2003; 38: 645–52.
10. Ющук Н.Д., Ивашкин В.Т., Жданов К.В. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С 2013 г. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2013; 23 (2): 41–70.
11. Thévenot T., Cadranel J., Di Martino V. et al. A national French survey on the use of growth factors as adjuvant treatment of chronic hepatitis C // Hepatology. — 2007; 45: 377–83.
12. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Гематологические нежелательные явления при проведении противовирусной терапии у больных с хроническим гепатитом С // Гепатологический форум. — 2011; 4: 2–14.
13. Lindahl K., Schvarcz R., Bruchfeld A. et al. Evidence that plasma concentration rather than dose per kilogram body weight predicts ribavirin-induced anemia // J. Viral. Hepatol. — 2004; 11: 84–7.

DIFFICULTIES ANTIVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH HCV-CIRRHOSIS AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

O. Lukina¹; **A. Balashova**¹; **A. Almazova**², Candidate of Medical Sciences; **K Evsigneeva**³; **O. Arisheva**^{1,3}, Candidate of Medical Sciences; **I. Garmash**¹, Candidate of Medical Sciences; **O. Kotenko**^{1,3}, Candidate of Medical Sciences
¹Russian Peoples Friendship University, Moscow
²Hospital №64, Moscow
³Hospital №52, Moscow

Prior to the AVT chronic HCV-infection a careful assessment of comorbidity, especially renal function, so that's kidneys are involved in the metabolism of the majority of antiviral drugs, and can greatly influence the development of serious adverse events difficult to control, particularly anemia.

Key words: antiviral therapy, anemia, chronic kidney disease.