

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Амбалов Ю.М., Донцов Д.В., Мамедова Н.И.

*Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия (344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29), e-mail: d\_dontcov@mail.ru*

Применение у больных хроническим гепатитом С комбинированной противовирусной терапии препаратами интерферона и рибавирина позволяет добиться в большинстве случаев устойчивого вирусологического ответа, что свидетельствует о положительном результате лечения. Однако у некоторых пациентов на фоне лечения развиваются различные побочные эффекты. Особое место среди нежелательных проявлений специфической терапии хронического гепатита С занимают гематологические нарушения. Резкое снижение в периферической крови числа эритроцитов, нейтрофилов и тромбоцитов зачастую требует снижения дозы противовирусных препаратов или же полного прекращения проводимой терапии. В данной обзорной статье мы попытались представить существующие в научной литературе сведения о клинических проявлениях, особенностях патогенеза и методах возможной коррекции гематологических осложнений комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, гематологические осложнения.

## MODERN CONCEPTS ABOUT PROBLEM HEMATOLOGICAL COMPLICATIONS COMBINED ANTIVIRAL THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS C

Ambalov Y.M., Dontsov D.V., Mamedova N.I.

*Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia (344022, Rostov-on-Don, Nakhichevan street, 29), e-mail: d\_dontcov@mail.ru*

Use in patients with chronic hepatitis C combination antiviral therapy with interferon and ribavirin achieves in most cases, sustained virologic response, which indicates a positive treatment outcome. However, in some patients during treatment with the development of various side effects. A special place among the adverse events of specific therapy for chronic hepatitis C take haematological disorders. The sharp decline in the number of peripheral blood erythrocytes, neutrophils and platelets often requires a dose reduction of antiviral drugs or complete cessation of the therapy. In this review article we have tried to present the existing scientific literature on the clinical manifestations, pathogenesis and methods of a possible correction of hematological complications of combination antiviral therapy for chronic hepatitis C.

Keywords: chronic hepatitis C, antiviral therapy, hematologic complications.

«Золотым стандартом» в лечении хронического гепатита С (ХГС) признана во всем мире комбинированная противовирусная терапия (КПТ) с использованием препаратов пегилированного интерферона- $\alpha$  (пег-ИФН- $\alpha$ ) и рибавирина. В Российской Федерации используются также схемы лечения ХГС с применением препаратов стандартного рекомбинантного ИФН- $\alpha$  преимущественно у лиц, инфицированных 2-м и 3-м генотипами HCV [4; 5; 8; 14]. Современная тактика применения КПТ у больных ХГС построена по принципу Response Guided Therapy – «терапии согласно вирусологическому ответу». В настоящее время доказано, что достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) на 99% ассоциировано с возможностью полной элиминации вируса и является конечной точкой терапии ХГС [12].

К сожалению, серьезной проблемой КПТ продолжает оставаться развитие нежелательных явлений (НЯ), среди которых особое место занимают гематологические осложнения. Появление выраженных гематологических нарушений ставит под угрозу состояние больного и требует немедленной модификации или же полной отмены проводимой терапии, что в обоих случаях является лимитирующим фактором достижения УВО [1; 3].

### **Развитие анемии при проведении КПТ у больных ХГС**

Снижение концентрации гемоглобина (Hb) в течение первых 2-4-х недель КПТ более чем на 25% от исходного развивается у 20,1-33,2% больных ХГС [6; 19]. В крупномасштабном исследовании IDEAL, в котором изучали эффективность противовирусной терапии у больных ХГС с 1-м генотипом HCV, снижение уровня Hb ниже 10,0 г/дл наблюдали у 23,2-28,1%, а ниже 8,5 г/дл – у 2,1-3,8% пациентов, что требовало снижения дозы рибавирина или назначения стимуляторов эритропоэза [20]. КПТ-ассоциированная анемия усиливает проявления астении, приводит к появлению и/или прогрессированию дыхательной недостаточности, увеличивает риск развития сердечно-сосудистых, почечных и церебральных расстройств и снижает, в итоге, качество жизни пациентов. При таких же тяжелых фоновых состояниях, как хроническая сердечная или почечная недостаточность, анемия ассоциируется с увеличением показателя смертности. Факторами риска развития анемии у больных ХГС на фоне КПТ считаются исходно низкий уровень Hb, женский пол, возраст старше 60 лет, монголоидная раса, доза рибавирина  $\geq 12,0$  мг/кг, снижение уровня Hb и клиренса креатинина в первые 2 недели лечения [1; 7; 19].

На сегодняшний момент существует несколько точек зрения относительно основных механизмов развития КПТ-ассоциированной анемии у больных ХГС: миелосупрессивное действие ИФН- $\alpha$ , нарушение выработки почками эндогенного эритропоэтина (ЕРО), иммуноопосредованный гемолиз эритроцитов и/или активация апоптоза клеток эритроидного ростка кроветворения. Принято считать, что основная роль в развитии данного НЯ у больных ХГС отводится действию рибавирина, хотя некоторые авторы не исключают и «смешанный» характер анемии [6; 7]. В последние годы также широко обсуждается вопрос о возможной генетической детерминированности КПТ-ассоциированной анемии. Например, было обнаружено несколько полиморфизмов единичного нуклеотида rs6051702, локализованного в области гена, кодирующего синтез фермента инозинтрифосфатазы. При этом было показано, что полиморфизм единичного нуклеотида rs6051702 коррелирует у больных ХГС со снижением уровня Hb более чем на 3,0 г/дл от исходного или общего уровня ниже 10,0 г/дл [1].

Наиболее важным последствием КПТ-ассоциированной анемии является необходимость

модификации КПТ, однако снижение дозы рибавирина в первые 20 недель лечения приводит к уменьшению частоты УВО примерно в два раза [1; 6; 7; 19]. В соответствии с рекомендациями Международной ассоциации по изучению печени (EASL) дозу рибавирина следует уменьшать поэтапно по 200 мг в неделю, снизив её до 600 мг/сутки, в любом из следующих случаев: уровень Hb при отсутствии серьезного сердечно-сосудистого заболевания снижается  $<10,0$  г/дл, но остается  $\geq 8,5$  г/дл; уровень Hb у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями падает на  $\geq 2,0$  г/дл в течение любых 4-х недель лечения (возвращение к исходной дозе не рекомендуется). Полностью отменить прием рибавирина необходимо, если: уровень Hb при отсутствии серьезного сердечно-сосудистого заболевания падает  $<8,5$  г/дл; уровень Hb у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями остается  $<12,0$  г/дл после 4-недельного приема сниженной дозы рибавирина. Для решения вопроса о возможности продолжения противовирусной терапии в прежних дозах важное значение имеет стабилизация уровня Hb. Если его уровень нормализовался, рибавирин назначают вновь в дозе 600 мг/сутки, и в дальнейшем на усмотрение лечащего врача повышают до 800 мг/сутки, однако возвращение к исходной дозе препарата не рекомендуется [8].

Альтернативным методом коррекции КПТ-ассоциированной анемии у больных ХГС является медикаментозное воздействие на систему эритрона. В настоящее время для повышения уровня Hb у больных ХГС с анемией весьма активно стали применять стимуляторы эритропоэза – препараты рекомбинантного ЕРО. В качестве фармакоагентов известны следующие виды ЕРО: эпоэтин- $\alpha$ , эпоэтин- $\beta$ , дарбэпоэтин- $\alpha$  и Continuos Erythropoietin Receptor Activator CERA [1; 3; 22]. Применение стимуляторов эритропоэза у больных ХГС официально не зарегистрировано, хотя на практике используется достаточно часто. Так, в рекомендациях EASL даны четкие инструкции по их применению у пациентов с хронической HCV-инфекцией. Рекомбинантный ЕРО назначают, когда уровень Hb становится  $<10,0$  г/дл. Контроль терапии проводят через 2 недели: если уровень Hb повысился более чем на 1,0 г/дл, дозу препарата снижают, если стал  $>12,0$  г/дл – препарат отменяют полностью. Повторную оценку содержания Hb необходимо выполнить через 4 недели, в случае повышения его уровня еще на 2,0 г/дл дозу ЕРО также следует снизить, при достижении  $>12,0$  г/дл – прекратить его прием. Если же концентрация Hb вновь окажется  $<12,0$  г/дл, терапию ЕРО следует начать заново в половине дозы, а если через 4 недели уровень Hb повысится менее чем на 1,0 г/дл и никакой другой причины анемии не будет обнаружено, дозу препарата необходимо будет увеличить [8]. Тем не менее при назначении больным ХГС стимуляторов эритропоэза всегда следует помнить о возможности развития тромбоэмболия, апластической анемии и прогрессировании онкозаболеваний [1; 3].

### **Развитие нейтропении при проведении КПТ у больных ХГС**

Согласно литературным данным, снижение абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) на 30-50% по сравнению с исходным наблюдается у 35-50% пациентов, получающих КПП, причем при применении пег-ИФН- $\alpha$  частота нейтропении гораздо выше, чем при использовании препаратов стандартного ИФН- $\alpha$ . [2; 6; 7; 18]. В уже упоминавшемся ранее исследовании IDEAL тяжелая степень лейко- и нейтропении отмечалась у 19,4-21,1% больных ХГС, получавших пег-ИФН- $\alpha$ , и крайне тяжелая – у 2,1-5,9% пациентов [20].

По мнению большинства специалистов, основным фактором в патогенезе КПП-ассоциированной нейтропении является у больных ХГС миелосупрессивное действие ИФН- $\alpha$ , приводящее в итоге к угнетению гранулоцитопоэза [1-3]. Не исключается также, что определенный вклад в снижение содержания лейкоцитов и нейтрофилов в крови может вносить и/или нарушение синтеза эндогенного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) [2; 7]. Одним из неблагоприятных прогностических признаков возникновения нейтропении на фоне КПП считается исходно низкая масса тела пациента [1].

Развитие у лиц, страдающих хронической HCV-инфекцией, тяжелой и крайне тяжелой КПП-ассоциированной нейтропении может приводить к снижению неспецифической резистентности организма, формированию бактериальных осложнений и обострению сопутствующих хронических заболеваний [2; 17].

По данным ряда исследователей, развитие тяжелой КПП-ассоциированной нейтропении служит поводом для модификации терапии у 6-8% пациентов, получавших в комбинации с рибавирином стандартные ИФН- $\alpha$ , и у 18-21% – получавших пег-ИФН- $\alpha$  [1; 2; 6; 7; 14]. Большинство экспертов рекомендует уменьшать дозу пег-ИФН- $\alpha$ -2а в случае снижения АЧН  $<0,75 \times 10^9$ /л. При этом доза препарата изначально должна быть уменьшена с 180 до 135 мкг/нед., а затем в случае необходимости и до 90 мкг/нед. Дозу пег-ИФН- $\alpha$ -2b снижают с 1,5 до 1,0 мкг/кг/нед., а затем при необходимости до 0,5 мкг/кг/нед. Прием препаратов пег-ИФН- $\alpha$  в вышеуказанных дозах проводится до тех пор, пока уровень АЧН вновь не возрастет  $>1,0 \times 10^9$ /л. Полностью интерферонотерапию отменяют, если АЧН снизился  $<0,5 \times 10^9$ /л. Если же после прекращения КПП показатель АЧН нормализовался, то противовирусное лечение можно возобновить, назначив половинную дозу пег-ИФН- $\alpha$  на фоне регулярного контроля над уровнем лейкоцитов и нейтрофилов в крови. Однако уменьшение у больных ХГС с развившейся нейтропенией терапевтической дозы препаратов пег-ИФН- $\alpha$  в первые 12 недель лечения приводит к достоверному снижению вероятности достижения УВО [4; 9].

Альтернативой снижению дозы препаратов ИФН- $\alpha$  может служить применение у лиц, страдающих хронической HCV-инфекцией, рекомбинантного G-CSF, фармакологические формы которого положительно зарекомендовали себя в гематологии, онкологии и трансплантационной хирургии [1; 3; 15; 16; 22]. Ряд современных работ посвящены

изучению эффективности стимуляторов лейкопоза и у больных ХГС, получающих КПТ. Так, Z. Younossi и соавт. исследовали эффективность и безопасность G-CSF у пациентов, получавших пег-ИФН- $\alpha$ -2b в комбинации с рибавирином. Препараты G-CSF назначали при снижении числа нейтрофилов  $\leq 0,75 \times 10^9/\text{л}$ . В результате у всех лиц, которым проводилась медикаментозная коррекция КПТ-ассоциированной нейтропении, величина АЧН достоверно увеличилась [17]. При изучении эффективности стимуляторов лейкопоза у 30 ВИЧ-инфицированных больных ХГС, которым проводилась КПТ, снижение количества нейтрофилов наблюдалось у всех пациентов, однако G-CSF применяли у 15 из них при уровне АЧН  $< 0,75 \times 10^9/\text{л}$ . Предиктором назначения G-CSF в данном случае явилось исходное число нейтрофилов  $< 2,25 \times 10^9/\text{л}$  [6].

Что касается влияния стимуляторов лейкопоза на эффективность антивирусной терапии ХГС, то в ретроспективном когортном исследовании, проведенном J. Kaïraa с соавт., статистически значимой разницы в частоте достижения УВО между пациентами, получавшими G-CSF, и пациентами без КПТ-ассоциированной нейтропении выявлено не было [15]. J. Koskinas и соавт. с этой же целью провели ретроспективное исследование более двухсот больных ХГС, инфицированных 1-м генотипом HCV, которые завершили КПТ с применением пег-ИФН- $\alpha$ -2b. Тяжелая степень КПТ-ассоциированной нейтропении в итоге развилась у 25 пациентов, причем 19 из них были назначены препараты рекомбинантного G-CSF, а у 6 – была снижена доза пег-ИФН- $\alpha$ -2b. В итоге в группе больных ХГС, получавших препараты G-CSF, уровень АЧН находился в пределах  $1,5-2,7 \times 10^9/\text{л}$ . Частота вирусологического ответа по окончании КПТ в 1-й и во 2-й группах составила 63 и 47%, а УВО – 32 и 21% соответственно [16]. Весьма схожие результаты были получены и в работе, выполненной L. Sharvadze с соавт. [17]. Исследования, посвященные оценке безопасности стимуляторов лейкопоза, показали, что в 14,2% случаев применение G-CSF сопровождается развитием у пациентов таких НЯ, как артралгии, миалгии, экзантема, головная боль, которые, как правило, не вызывают серьезных осложнений. Однако следует признать, что опыта длительного наблюдения и оценки безопасности применения G-CSF у больных ХГС на сегодняшний момент нет [1]. В рекомендациях EASL указывается на отсутствие полномасштабных проспективных исследований, которые бы позволили достоверно установить тот факт, что применение стимуляторов лейкопоза у лиц, страдающих хронической HCV-инфекцией, существенно снижает риск развития инфекционных осложнений и повышает частоту УВО [8]. Таким образом, данных, позволяющих рекомендовать широкое применение рекомбинантного G-CSF для коррекции КПТ-ассоциированной нейтропении у больных ХГС, пока недостаточно.

### **Развитие тромбоцитопении при проведении КПТ у больных ХГС**

Тяжелая степень КПТ-ассоциированной тромбоцитопении способствует высокому риску развития у больных ХГС опасных геморрагических осложнений, в том числе и при выполнении инвазивных диагностических и лечебных манипуляций [1; 10]. Как и в случае с нейтропенией, снижение числа тромбоцитов на 10–50% от исходного уровня наблюдается чаще при использовании пегилированных форм ИФН- $\alpha$ , нежели стандартных «короткоживущих» ИФН- $\alpha$  [1; 3; 6; 7; 14].

Одним из основных механизмов развития КПТ-ассоциированной тромбоцитопении у лиц, страдающих хронической HCV-инфекцией, принято рассматривать прямую ИФН-индуцированную супрессию костного мозга с подавлением мегакариоцитопоэза. Возможно также, что на первый план может выходить и иммуноопосредованная секвестрация мегакариоцитов в мононуклеарных фагоцитах, приводящая к быстрому снижению числа тромбоцитов в течение первых 4-8 недель КПТ [1; 10; 11; 13].

Современными авторами рекомендуется уменьшение дозы пег-ИФН- $\alpha$  на 50% при снижении числа тромбоцитов  $<50,0 \times 10^9/\text{л}$ . Если же число тромбоцитов оказывается на уровне  $<25,0 \times 10^9/\text{л}$ , интерферонотерапию следует прекратить [4; 8]. Некоторые исследователи, однако, считают возможным продолжение интерферонотерапии в сниженной дозе при уровне тромбоцитов  $<25,0 \times 10^9/\text{л}$  [6].

Учитывая тот факт, что модификация КПТ отрицательно сказывается на частоте достижения УВО, в последнее время все более активно изучаются возможные фармакологические методы коррекции тромбоцитопении у больных ХГС. Большой интерес в качестве средств, повышающих количество тромбоцитов в крови, вызывает использование тромбопоэтических факторов роста второго поколения, к которым относят пептидные агонисты эндогенного тромбопоэтина (ТНРО), непептидные агонисты ТНРО и агонисты антител к ТНРО. Наиболее изученным на данный момент является низкомолекулярный непептидный пероральный агонист рецептора к ТНРО – элтромбопаг, который применяется в основном для лечения больных с хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. Взаимодействуя с трансмембранным доменом специфического рецептора, элтромбопаг инициирует каскад передачи сигнала, напоминающий таковой при действии эндогенного ТНРО [1; 7]. Современные рекомендации EASL не содержат четких алгоритмов по коррекции КПТ-ассоциированной тромбоцитопении у больных ХГС. Указывается лишь то, что агонисты рецепторов к ТНРО могут повышать уровень тромбоцитов у пациентов с HCV-индуцированным циррозом печени до начала проведения КПТ [8].

#### Список литературы

1. Бакулин И.Г. Гематологические нежелательные явления при проведении противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С / И.Г. Бакулин, Ю.Г. Сандлер, А.С. Шарабанов // Гепатологический форум. – 2011. – № 4. – С. 2–14.
2. Бондаренко Е.В. Показатели нейтрофилов в динамике противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С // Вестник молодого ученого. – 2012. - № 1. – С. 13-16.
3. Буеверов А.О. Профилактика и коррекция гематологических побочных эффектов противовирусной терапии хронического гепатита С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 3. – С. 76–81.
4. Ивашкин В.Т. Современные схемы лечения больных хроническим гепатитом С / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, М.А. Морозова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2012. - № 1. - С. 36-44.
5. Леонова Л.М. Особенности иммуногематологического статуса у больных хроническим вирусным гепатитом С : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2009. – 17 с.
6. Моисеев С.В. Как улучшить результаты стандартной противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С: роль кроветворных факторов роста / С.В. Моисеев, Д.Т. Абдурахманов // Клиническая фармакология и терапия. – 2011. – Т. 20, № 2. – С. 35-40.
7. Моисеев С.В. Применение кроветворных факторов роста для улучшения результатов противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С / С.В. Моисеев, Д.Т. Абдурахманов // Клиническая гепатология. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 39-43.
8. Руководство EASL 2011. Лечение гепатита С. Перспективы // Best clinical practice. Русское издание. – 2011. – № 5. – 39 с.
9. Фазылов В.Х. Коррекция нейтропении и нарушений функциональной активности нейтрофилов при проведении противовирусной терапии хронического гепатита С / В.Х. Фазылов, Э.Р. Манапова, Я.Р. Мангушева // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 80-83.
10. Adinolfi L.E. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis / L.E. Adinolfi, M.G. Giordano, A. Andreana // Br. Journal Haematology. – 2001. – Vol. 113. – P. 590- 595.
11. Afdhal N. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease / N. Afdhal, J. McN Hutchison, R. Brown // Journal Hepatology. – 2008. – Vol. 48. – P. 1000-1007.
12. Berry L. Predictors of hepatitis C treatment response: what's new? / L. Berry, W. Irving // Expert Review of Anti-infective Therapy. – 2014. – Vol. 12, № 2. – P. 183-191.
13. Flisiak R. Emerging treatments for hepatitis C / R. Flisiak, J. Jaroszewicz, A. Parfieniuk-Kowerda // Expert Opinion on Emerging Drugs. – 2013. – Vol. 18, № 4. – P. 461-475.

14. Hashemi N. Safety of peginterferon in the treatment of chronic hepatitis C / N. Hashemi, S. Rossi, V.J. Navarro // *Expert Opinion on Drug Safety*. – 2008. – Vol. 7, № 6. – P. 771-781.
15. Koirala J. Granulocyte colony-stimulating factor dosing in pegylated interferon alpha-induced neutropenia and its impact on outcome of anti-HCV therapy / J. Koirala, S.D. Gandotra, S. Rao // *Journal Viral Hepatology*. – 2007. – № 14. – P. 782-787.
16. Koskinas J. Granulocyte colony-stimulating factor in HCV genotype-1 patients who develop Peg-IFN-alpha2b related severe neutropenia: a preliminary report on treatment, safety and efficacy / J. Koskinas, G. Zacharakis, J. Sidiropoulos // *Journal Medical Virology*. – 2009. – Vol. 81. № 5. – P. 848-852.
17. Sharvadze L. IFN/RBV treatment induced neutropenia and its correction with neupogen in patients with hepatitis C / L. Sharvadze, N. Gochitashvili, A. Tophuria // *Georgian Medical News*. – 2007. – № 147. – P. 52-55.
18. Soza A. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C / A. Soza, J.E. Everhart, M.G. Ghany // *Hepatology*. – 2002. – № 36. – P. 1273-1279.
19. Sulkowski M. Changes in haemoglobin during interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection / M. Sulkowski, R. Wasserman, L. Brooks // *Journal Viral Hepatology*. – 2004. – № 11. – P. 243-250.
20. Toyoda H. Pharmacotherapy of chronic hepatitis C virus infection – the IDEAL trial: ‘2b or not 2b (=2a), that is the question’ / H. Toyoda, T. Kumada // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2009. – Vol. 10, № 17. – P. 2845-2857.
21. Weksler B. The pathophysiology of thrombocytopenia in hepatitis C virus infection and chronic liver disease. *Aliment. // Pharmacological Therapy*. – 2007. – 26. – P. 13-19.
22. Younossi Z. A phase II dose finding study of darbepoetin alpha and filgrastim for the management of anaemia and neutropenia in chronic hepatitis C treatment / Z. Younossi, F. Nader, C. Bai // *Journal Viral Hepatology*. – 2008. – Vol. 15. – P. 370-378.

**Рецензенты:**

Николаев Б.Ф., д.м.н., МЛПУЗ «ГБ № 1 им. Н.А. Семашко», г. Ростов-на-Дону.

Яговкин Э.А., д.м.н., Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону.