УДК 616.36-002.612.017.1.11-085 ISSN 1727-5725

І.А. Боброва
Центр сімейної медицини УЛДЦ, Київ

Хронічний гепатит С: небажані явища противірусної терапії та їх корекція

Ключові слова

Хронічний гепатит С, противірусна терапія, небажані явища.

Незважаючи на розроблення новітніх схем потрійної терапії, стандартом сучасного етіотропного лікування хронічного гепатиту С (ХГ-С) залишається комбінована терапія препаратами пегільованих інтерферонів (пег-ІФН) та рибавірину (РБВ) [1, 3, 4, 7, 11, 14, 16, 17, 22]. Практичне застосування третіх агентів у противірусній терапії (ПВТ) гальмується їх повільним упровадженням у практику, високою вартістю та відсутністю реалізації державних програм з вірусних гепатитів в Україні. Крім того, проблему побічних ефектів та небажаних явищ противірусних препаратів остаточно не вирішено. У деяких випадках вони є причиною повторних госпіталізацій і потребують специфічної медикаментозної корекції або терапії супроводу [2, 18, 19, 21].

Останніми роками отримано багато даних щодо індивідуальної генетичної схильності до деяких з небажаних явищ ПВТ, наприклад цитопенічних і тиреоїдних ускладнень [9, 10]. Виявлення побічних ефектів шляхом лабораторного моніторингу та своєчасна їх корекція поліпшують комплаєнс і результати лікування.

Мета дослідження — оцінити негативні явища противірусного лікування ХГ-С препаратами ІФН у комбінації з РБВ, скоригувати їх для завершення курсу терапії без втрати вірусологічної відповіді.

Матеріали та методи

Під наглядом перебували 294 хворих на ХГ-С. Спостереження проводили протягом 2005—2012 рр. в умовах консультативної поліклініки ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України». Вихідні демографічні та клініко-лабораторні показники наведено в табл. 1. Більшість обстежених мешкали у Київському регіоні (Київ та область — 76,7 %, інші регіони України — 23,3 %).

Таблиця 1. **Вихідні демографічні та клініко-лабораторні показники хворих на хронічний гепатит С (n = 294)**

Показник	Кількість хворих
Чоловіки	178 (60,54 %)
Жінки	116 (39,46 %)
Вік, роки	
18—30	110 (37,41 %)
31—40	92 (31,29 %)
41—50	60 (20,41 %)
51—60	22 (7,48 %)
61—66	10 (3,40 %)
АЛТ ((100,03 ± 9,37) ОД/л)	
Норма (N)	65 (22,77 %)
До 3 N	144 (48,85 %)
3—10 N	82 (27,39 %)
> 10 N	3 (0,99 %)
RNA HCV ((5,9 ± 4,4) · 10^6 МО/мл)	
≤ 600 000 МО/мл	159 (54,13 %)
> 600 000 МО/мл	135 (45,87 %)
Генотип HCV	
1	165 (56,12 %)
2	12 (4,08 %)
3	107 (36,39 %)
Не встановлено	6 (2,04 %)
Два генотипи одночасно (1 + 2 або 3)	4 (1,36 %)

Середній вік чоловіків становив (35,68 ± 1,61) року, жінок — (37,0 ± 1,91) року. Переважали хворі зі слабко вираженим та помірним ступенем активності процесу. Перший генотип вірусу ізольовано та в комбінації з генотипами 2 або 3 виявлено у 57,48 % хворих.

Комбіновану ПВТ здійснювали за допомогою різних типів інтерферонів (ІФН): пег-ІФН, лінійних, лейкоцитарного та перорального ліпосомального в комбінації з РБВ за стандартними схемами. Дозу РБВ визначали залежно від маси тіла пацієнтів — від 800 до 1200 мг щоденно. При виборі препарату ІФН ураховували низку чинників: генотип HCV, вірусне навантаження, предиктори вірусологічної відповіді (ВВ), економічні можливості пацієнта, преморбідне тло тощо. Доза пег-ІФН-α2a («Пегасис») становила 180 мкг 1 раз на тиждень підшкірно. Дозу знижували до 135 мкг на тиждень лише при критичному прогресуванні небажаних явищ. Пег-ІФН-α2b («Пегінтрон») вводили у дозі від 80 мкг до 150 мкг підшкірно 1 раз на тиждень з урахуванням маси тіла хворого. Лінійні або стандартні ІФН вітчизняного та іноземного виробництва і лейкоцитарний ІФН («Альфаферон») призначали в перших 3 міс переважно щоденно по 3 млн МО внутрішньом'язово або підшкірно з можливістю переходу на низькодозову терапію після отримання швидкої або ранньої ВВ та за показаннями. Стандартні ІФН найчастіше використовували при 2—3-му генотипі. Ліпосомальний ІФН («Ліпоферон») застосовували по 2 млн МО щодня перорально. Лейкоцитарний та ліпосомальний аналоги призначали хворим з тяжкою супутньою патологією, переважно серцево-судинної системи (стан після інсульту або інфаркту, аритмії). Осіб з автоімунними тиреоїдними захворюваннями, зокрема з автоімунним тиреоїдитом, мікст-гепатитами, ко-інфекцією, не залучали до дослідження.

Таблиця 2. **Розподіл хворих на хронічний гепатит С залежно від типу інтерферону у складі комбінованої ПВТ (n = 294)**

Препарат	Кількість хворих
Парентеральні ІФН + рибавірин	
Пег-ІФН-α2a	99 (33,67 %)
Пег-ІФН-α2b	81 (27,55 %)
Лінійні ІФН	98 (33,33 %)
Лейкоцитарний	5 (1,70 %)
Пероральний ІФН + рибавірин	
Ліпосомальний	11 (3,74 %)

Більшість хворих отримували препарати пегільованих інтерферонів α2a або α2b у комбінації з РБВ (табл. 2). Тривалість курсу ПВТ у пацієнтів з генотипом 1, мікст-генотипами (1 + 2 або 3) та у разі нетипованих вірусів становила 48 тиж, у разі генотипу 2 і 3 — 24 тиж. Загальний аналіз крові здійснювали двічі на місяць, контроль якісного та кількісного вмісту РНК HCV та інших лабораторних показників — через 4, 12, 24 и 48 тиж лікування. Типи ВВ на лікування визначали згідно з рекомендаціями AASLD «Діагностика та лікування гепатиту С» [11].

Результати та обговорення

Характеристика і профіль небажаних явищ ПВТ у хворих на ХГ-С

Оцінка побічних ефектів ПВТ виявила, що найчастіше траплялися та мали найбільший вплив на якість життя пацієнтів під час ПВТ такі небажані явища:

- грипоподібний синдром;
- астеновегетативний або астеноневротичний синдром;
- артралгічно-міалгічні прояви;
- гематологічні цитопенічні реакції;
- тиреоїдні ускладнення.

Порівняльний аналіз небажаних явищ залежно від типу використаного ІФН виявив найкращу переносність ПВТ з ліпосомальним пероральним аналогом — у жодному випадку не зареєстровано грипоподібного та астеновегетативного синдрому, лише в поодиноких випадках мали місце помірні цитопенічні прояви (табл. 3), але він не асоціювався з достатньою ефективністю. Грипоподібний синдром турбував частіше при щоденному використанні лінійних препаратів унаслідок його відновлення після кожної ін'єкції. Астеновегетативні явища спостерігали приблизно з однаковою частотою при використанні лінійних та пег-ІФН — 58,16 % (57 осіб) та 66,11 % (119 особи) відповідно. Міалгічні та артралгічні прояви, не поєднані з грипоподібним синдромом, турбували невелику частину пацієнтів, які отримували парентеральні препарати інтерферонів: при лінійних ІФН — 12,24 % (12 осіб), при пег-ІФН — 16,11 % (29). Депресивні явища потребували призначення антидепресантів у 5 (2,78 %) випадках лікування пегільованими препаратами, а в двох з них (0,68 %) стали причиною припинення ПВТ. Зміна психоемоційного фону (депресія, неспокій, безсоння) іноді виникали внаслідок інтерферон-індукованих тиреоїдних дисфункцій.

Таблиця 3. **Гематологічні негативні явища противірусної терапії у пацієнтів з хронічним гепатитом С залежно від типу інтерферону (n = 294)**

Гематологічні зміни	Пег-ІФН-α2a (n = 99)	Пег-ІФН-α2b (n = 81)	Лінійні ІФН (n = 98)	Лейкоцитарний препарат (n = 5)	Ліпосомальний препарат (n = 11)	Разом
Моноцитопенічні синдроми						
Лейкопенія	24 (24,24 %)	28 (34,57 %)	26 (26,53 %)	1*	2 (18,18 %)	82 (27,89 %)
Анемія	3 (3,03 %)	1 (1,23 %)	9 (9,18 %)		1 (9,09 %)	14 (4,76 %)
Тромбоцитопенія	3 (3,03 %)	3 (3,70 %)	4 (4,08 %)		1 (9,09 %)	11 (3,74 %)
Поєднані цитопенічні синдроми						
Лейкопенія + анемія	17 (17,17 %)	20 (24,69 %)	21 (21,43 %)	—	—	58 (19,73 %)
Лейкопенія + тромбоцитопенія	20 (20,2 %)	12 (14,81 %)	12 (12,24 %)	1*	—	45 (15,31 %)
Анемія + тромбоцитопенія	3 (3,03 %)	4 (4,94 %)	4 (4,08 %)	—	—	11 (3,74 %)
Панцитопенічний синдром						
Панцитопенія	20 (20,2 %)	10 (12,35 %)	9 (9,18 %)	1*	—	40 (13,61 %)
Усього	90 (90,9 %)	78 (96,29 %)	85 (86,73 %)	3*	4 (36,36 %)	

Примітка. * Визначення показника у відсотках некоректне через малу вибірку.

Більшість зазначених небажаних явищ ПВТ (крім гіпертермії) мали суб'єктивний характер, залежали від типу нервової діяльності хворого і порогу больової чутливості і практично не підлягали об'єктивізації лабораторними методами. Тільки гематологічні та тиреоїдні порушення мали чіткі об'єктивні ознаки.

За загальною кількістю виявлених небажаних явищ у пацієнтів переважали короткочасні або тривалі гематологічні зміни — їх реєстрували лабораторними методами у разі застосування парентеральних ІФН у 86,73—96,29 % (див. табл. 3). Ізольована лейкопенія визначалася частіше на тлі використання пег-ІФН-α2b і стандартних препаратів (34,57 і 26,53 % відповідно), ніж пег-ІФН-α2a (24,24 %). У разі лікування пег-ІФН-α2a виявляли поєднані та панцитопенічні порушення. Анемія у чистому вигляді частіше мала місце у хворих, які отримували лінійні препарати (9,18 %). Ізольовану тромбоцитопенію виявлено у 3—4 % випадків у всіх групах. Поєднаннння анемії з лейкопенією частіше спостерігали у разі терапії пег-ІФН-α2b (24,69 %) і лінійними аналогами (21,43 %), ніж пег-ІФН-α2a (17,17 %).

Аналіз отриманих результатів свідчить, що пригнічення червоного паростка кровотворення з розвитком анемії і тромбоцитопенії без залучення білого паростка мало місце лише в поодиноких випадках (3,0—4,9 %). Частково це пояснюється можливістю легкої і швидкої корекції анемії шляхом тимчасового зменшення дози РБВ. Під впливом противірусних засобів (насамперед ІФН) найбільші зміни спостерігали у кількості лейкоцитів із зсувом у бік лейкопенії, яку реєстрували через 1—3 міс лікування ($(3,70 \pm 0,29) \cdot 10^9$/л), через 6 міс кількість лейкоцитів була максимальною — $(3,24 \pm 0,18) \cdot 10^9$/л (різниця статистично значуща порівняно з вихідним показником, $p < 0,05$). Наприкінці тривалого курсу лікування (через 9—11 міс) спостерігали тенденцію до нормалізації кількості лейкоцитів, що можна пояснити як компенсаторними реакціями організму хворих, так і корекцією лікування для зменшення гематологічних небажаних явищ ПВТ. Взагалі лейкопенія, як негативне явище терапії, траплялася частіше при ХГ-С (див. табл. 3). Лейкопенія, особливо виражена, може призводити до збільшення вогнищ ендогенної інфекції та активації персистуючих в організмі збудників, що асоціюється з інфекційними ускладненнями [12].

У всіх випадках панцитопенічного синдрому більше знижувалась кількість лейкоцитів на тлі слабо вираженого зниження тромбоцитів (у межах $100 \cdot 10^9 — 149 \cdot 10^9$/л) і гемоглобіну (до 100—114 г/л). У 70 % випадків анемії і тромбоцитопенії (ізольованої та поєднаної) зміни були слабко виражені (табл. 4). При лейкопеніях майже у половині випадків зміни були суттєвішими ($(2,0 \cdot 10^9 — 2,9 \cdot 10^9$/л).

За попередніми даними, серед пацієнтів з проявами анемії як ізольованої, так і поєднаної з лейкопенією та панцитопенією, переважали жінки, можливо, через гендерну більшу схильність.

Таблиця 4. **Лабораторно зафіксовані гематологічні небажані явища (ізольовані та як складова поєднаного цитопенічного синдрому) комбінованої противірусної терапії при хронічному гепатиті С (n = 294)**

Гематологічні негативні явища	Кількість пацієнтів
Зниження лейкоцитів (< $4{,}0 \cdot 10^9$/л)	224 (76,19 %)
Слабко виражене ($3{,}0 \cdot 10^9$ — $3{,}9 \cdot 10^9$/л)	70 (23,81 %)
Помірне ($2{,}0 \cdot 10^9$ — $2{,}9 \cdot 10^9$/л)	121 (41,16 %)
Виражене (< $2{,}0 \cdot 10^9$/л)	33 (11,22 %)
Зниження гемоглобіну (< 115 г/л)	120 (40,81 %)
Слабко виражене (100—114 г/л)	91 (30,95 %)
Помірне (85—99 г/л)	28 (9,52 %)
Виражене (< 85 г/л)	1 (0,34 %)
Зниження тромбоцитів (< $150 \cdot 10^9$/л)	108 (36,73 %)
Слабко виражене ($100 \cdot 10^9$ — $149 \cdot 10^9$/л)	76 (25,85 %)
Помірне ($80 \cdot 10^9$ — $99 \cdot 10^9$/л)	23 (7,82 %)
Виражене (< $80 \cdot 10^9$/л)	9 (3,06 %)

Завдяки сучасним стратегіям зменшення гематологічної токсичності ПВТ у жодному випадку небажані гематологічні явища не набули рівня критичних і не призвели до відміни або негативних результатів ПВТ.

Не такими частими, як гематологічні небажані явища, але досить проблемними для гепатологів та суміжних фахівців залишаються тиреоїдні автоімунні ускладнення ПВТ. Позатиреоїдні автоімунні небажані явища не спостерігали в жодному випадку. Під час спостереження за хворими, крім переконливих цитокініндукованих (інтерферон-індукованих) тиреопатій (ЦІТ), виділено групу так званих транзиторних реакцій щитоподібної залози (ЩЗ). Вони характеризувалися нетривалим і непрогресуючим підвищенням антитиреоїдних антитіл — антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ) або/і антитіл до тиреопероксидази (АТТПО) без порушення функції ЩЗ (тиреотропний гормон (ТТГ), вільні тироксин (FT4), трийодтиронін (FT3) — у нормі) та без формування ультрасонографічних змін. Подальшу діагностику цитокініндукованих тиреоїдних порушень здійснювали за допомогою запропонованого алгоритму (рис. 1).

Короткочасне підвищення рівня АТТГ під час ПВТ виявлено у 12 (4,08 %) осіб у загальній виборці (у 7 чоловіків і 5 жінок) — (136—367 МО/мл, медіана — 226,0 МО/мл). Посилений моніторинг (лабораторний контроль ТТГ + АТТГ + АТТПО щомісяця + ультразвукова діагностика (УЗД)) виявив, що підвищення АТТГ у більшості хворих мало непрогресуючий нетривалий характер, цей показник самостійно знижувався або нормалізувався без припинення/корекції ПВТ, а функція залози і ультрасонографічна картина не змінювалися. Короткочасне підвищення АТТГ спостерігали через 3—6 міс лікування у 9 хворих з 2-м і 3-м генотипом HCV, через 11 міс — у 3 (1-й генотип HCV). Таке нетривале не прогресуюче підвищення АТТГ називають «транзиторною реакцією» ЩЗ, яка може бути залежно від термінів виникнення ранньою або пізньою.

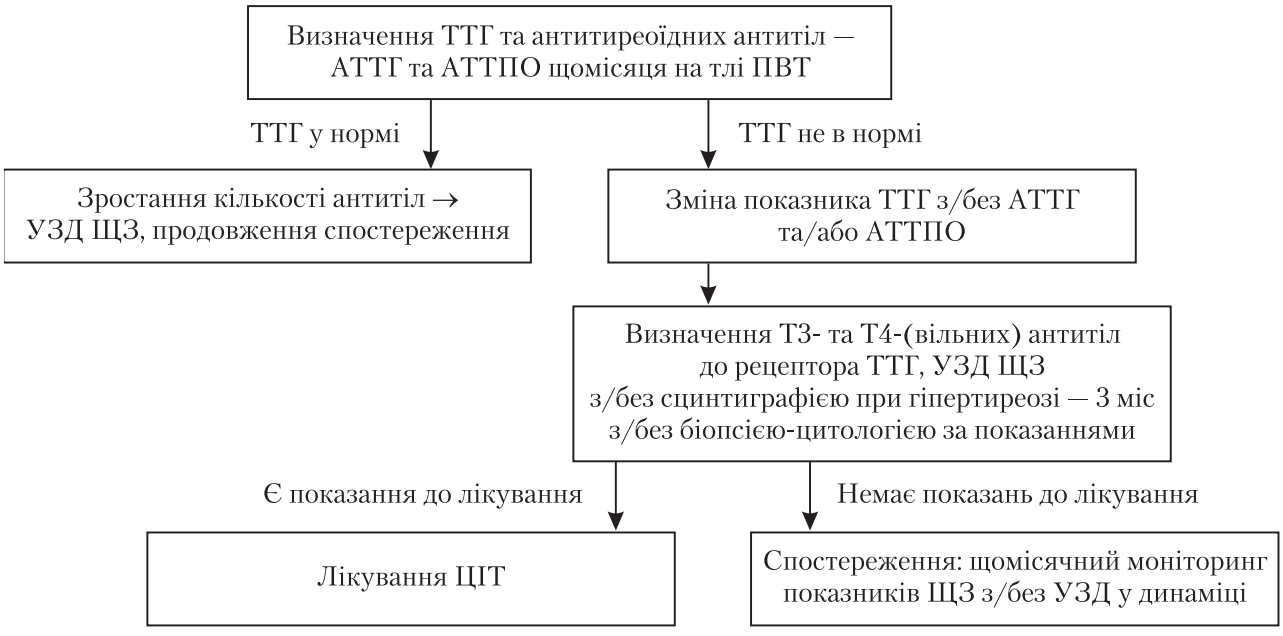

Рис. 1. **Алгоритм діагностики цитокініндукованих тиреопатій при противірусній терапії хронічного гепатиту С**

Збільшення АТТПО від 129 до 408 МО/мл (медіана — 159,0 МО/мл) під час ПВТ зафіксовано в 11 (3,74 %) осіб (7 чоловіків і 4 жінок). Така короткочасна реакція ЩЗ мала місце через 3—6 міс лікування у 10 пацієнтів, а в однієї пацієнтки розвинулася на 11-му місяці. Одночасне транзиторне підвищення вмісту обох видів антитиреоїдних антитіл виявлено у 4 (1,36 %) хворих (2 чоловіків та 2 жінок). Випадки одночасного підвищення рівня обох видів антитіл мають насторожити лікаря через ризик розвитку тиреопатії або прихованого автоімунного тиреоїдиту. Їх диференційно-діагностичні критерії досі не визначені. Ми розробили алгоритм диференційної діагностики (табл. 5), з урахуванням лабораторних, клінічних, ультрасонографічних та інших параметрів.

Загалом транзиторні реакції ЩЗ зареєстровано у 27 (9,18 %), серед яких переважали чоловіки (16). Серед хворих з доведеними ЦІТ, навпаки, більшість становили жінки (33 із 39 осіб). ЦІТ розвинулись у 39 осіб (13,27 %) в різні терміни противірусної терапії. За терміном виникнення тиреоїдні ускладнення, зафіксовані в перших 20 тиж лікування, зараховано до ранніх (82,5 % усіх ЦІТ), а виявлені пізніше — до пізніх (17,95 %). Усі тиреопатії перебігали з дисфункцією ЩЗ, яка у 16 жінок мала двофазний характер і розпочиналася з фази гіпертиреозу, котрий спричиняв гіпотиреоз. При кульмінації гіпертиреозу вміст ТТГ знижувався до (0,02 ± 0,01) мкМО/мл, що підтримувалося відповідними змінами вмісту FT4/FT3; при гіпотиреозі, навпаки, рівень ТТГ зростав до (48,09 ± 10,12) мкМО/мл. Обидві ситуації супроводжувалися прогресуючим підвищенням вмісту антитиреоїдних антитіл (АТТГ та/або АТТПО) і ультрасонографічними змінами, подібними до автоімунного тиреоїдиту (табл. 6).

Таблиця 5. **Алгоритм диференційної діагностики «транзиторних реакцій» щитоподібної залози та цитокініндукованих тиреопатій у хворих на хронічний гепатит С під час противірусної терапії**

Диференційний критерій	Транзиторна реакція ЩЗ на ІФН-терапію	Цитокініндукована тиреопатія
Лабораторні ознаки:		
Порушення функції ЩЗ — гіпер- або гіпотиреоз	Немає	Є у більшості випадків
Підвищення рівня антитиреоїдних антитіл (АТТГ та АТТПО)	Короткочасне, зі швидкою самостійною нормалізацією найчастіше одного виду антитіл	Стійке прогресуюче, часто — обох видів антитіл
Клінічні ознаки	Немає	Є у більшості випадків
Ультрасонографічні ознаки	Немає	Є обов'язково
Морфологічні ознаки	Не повинні бути, але дослідження не проводили	Є, за даними тонкогольної біопсії ЩЗ
Залишкові явища після ПВТ	Немає	Є короткочасні (< 6 міс) або стійкі (> 6 міс)
Тактика	Спостереження: лабораторний та УЗ-моніторинг	Лікування: корекція або терапія супроводу

Таблиця 6. **Показники щитоподібної залози за різних типів порушення функції у хворих з цитокініндукованими тиреопатіями (n = 39)**

ЦІТ	ТТГ/TSH, мкМО/мл (0,4—4,0)	FT4, нг/дл (0,65—2,3)	FT3, пг/мл (1,5—4,1)	АТТГ, МО/мл (< 100)	АТТПО, МО/мл (< 50)	Антитіла до рецептора ТТГ, МО/л*
Еутиреоз (n = 1)	3,11	1,39	4,18	1343	54,5	0,4
Гіпертиреоз (n = 23; з них у 16 осіб двофазні у фазі гіпертиреозу)	0,02 ± 0,01	3,62 ± 1,21	6,07 ± 1,22	338,53 ± 155,53	406,86 ± 325,55	27,73 ± 17,18
Гіпотиреоз (n = 31; з них у 16 осіб двофазні у фазі гіпотиреозу)	48,09 ± 10,12	0,46 ± 0,11	1,3 ± 0,38	878,72 ± 336,73	317,63 ± 141,08	1,05 ± 0,52

Примітка. * < 1,0 — негативний результат, > 1,5 — позитивний, 1,1—1,5 — «сіра зона».

Таблиця 7. **Алгоритм диференційної діагностики цитокініндукованої тиреопатії з явищами гіпертиреозу та хвороби Грейвса**

Диференційні критерії	ЦІТ, гіпертиреоз	Хвороба Грейвса
Етіологія	ІФН-індукована патологія	Автоімунне (системне) захворювання
Перебіг	Двофазний перебіг	Лише гіпертиреоз (стійкий)
УЗД з допплерографією	Залежить від досвіду лікаря — можливі помилки	Можливі помилки
Сцинтиграфія ЩЗ	Відсутність або слабке накопичення ізотопу	Дифузне захоплення ізотопу
Тонкоголкова біопсія ЩЗ	У діагностично складних випадках	У діагностично складних випадках
Лікувальна тактика	Продовження ПВТ з корекцією дози + адреноблокатори	Відміна ПВТ → тиреостатики → за показаннями радіойодтерапія або операція

Збільшення рівня антитіл до рецептора ТТГ зареєстровано лише при гіперфункції ЩЗ.

Важливим моментом при веденні цитокініндукованого гіпертиреозу є виключення хвороби Грейвса (тиреотоксикозу), який також може спричиняти інтерферонотерапія. Такі випадки у групі спостереження не зафіксовані, але їх теоретична можливість потребує визначення чітких диференційно-діагностичних критеріїв через протилежну лікувальну тактику: інтерферон-індукований розлад вимагає певного супроводу без припинення ПВТ, а хвороба Грейвса, навпаки, — термінового припинення ПВТ та лікування в ендокринологічних закладах. Ми розробили алгоритм диференційної діагностики цих захворювань (табл. 7).

При аналізі залежності розвитку інтерферон-індукованих тиреопатій від типу застосованого інтерферону кореляції не виявлено — розвиток тиреоїдних ускладнень не залежав від фармакологічного чинника. Мав значення факт застосування будь-якого парентерального препарату ІФН (особливо рекомбінантного) на тлі генетичної схильності до автоімунної та/або тиреоїдної патології [9, 10] (рис. 2).

Безумовно, своєчасна корекція або терапія супроводу небажаних явищ ПВТ вкрай важлива для отримання вірусологічної відповіді. Лише вони дають змогу запобігти прогресуванню побічних ефектів до критичного рівня і не втратити противірусного ефекту через необхідність передчасного припинення лікування. Як терапію супроводу використовували низку медичних заходів.

Терапія супроводу і корекція небажаних явищ ПВТ ХГ-С

· Грипоподібний синдром — виражений або тривалий: парацетамол (за відсутності гіпербілірубінемії та синдрому Жильбера) або ібупрофен.

· Астеновегетативний синдром з переважанням слабкості, втомлюваності — прогулянки на свіжому повітрі, достатня кількість рідини (2,0—2,5 л/добу) + цитрулін («Стимол»); за відсутності ефекту — адеметіонін («Гептрал» або аналоги).

· Астеноневротичний синдром з порушенням сну — фітозасоби («Ново-пасит», «Корвалмент» або «Дорміплант» на ніч; за відсутності ефекту — міансерін («Лерівон», «Міасер») на ніч.

· Депресивні нашарування — у легких випадках — геларіумгіперікум рослинного походжен-

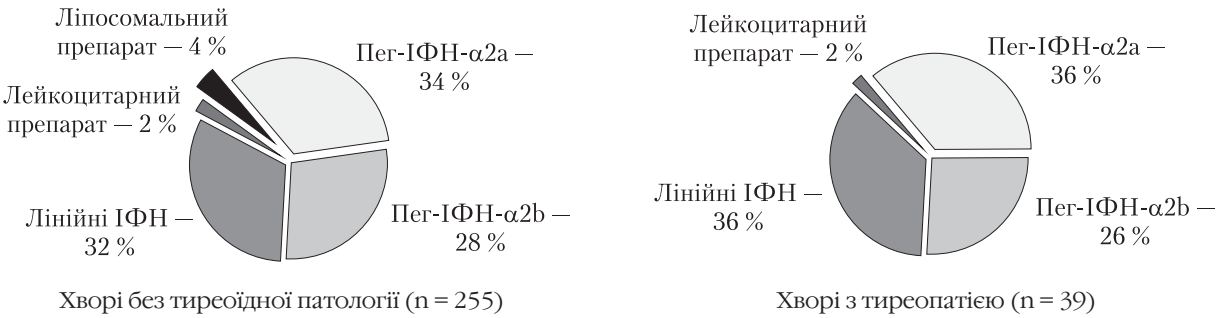

Рис. 2. **Тип застосованого інтерферону у складі противірусної терапії гепатиту С і стан щитоподібної залози**

ня (та/або міансерин) або афобазол, за відсутності ефекту — пароксетин.

· Артралгічно-міалгічні прояви — достатня кількість рідини (2,0—2,5 л/добу), ібупрофен;

· Лейкопенія слабко виражена — відвар вівса, метилурацил або нуклеїнат (менш ефективний); помірна лейкопенія — підшкірне введення філграстиму («Нейпоген» або аналоги) у дозі 30,0 млн ОД за 2 дні до ін'єкції пегільованого ІФН або через 2 дні після ін'єкції; виражена лейкопенія — зниження лейкоцитів < $1,5 \cdot 10^9$/л — зменшення дози ІФН на 50 % + продовжити введення філграстиму; прогресування лейкопенії до $1,0 \cdot 10^9$/л — припинення ПВТ.

· Анемія слабко виражена — відвар вівса та/або фолієва кислота (вітамін B_{15}); помірна анемія — зниження дози РБВ на 200 мг/добу, за потреби — до 600 мг/добу, за відсутності ефекту — введення рекомбінантного еритропоетину або епоетину («Рекормон» або аналоги) підшкірно 10—20—40 тис. МО/тиж; виражена анемія — припинення прийому РБВ або ПВТ. Згідно з міжнародним досвідом у подібних випадках практикують гемотрансфузії, що у вітчизняних умовах проблематично. На нашу думку, зловживати введенням еритропоетинів не слід через ризик розвитку злоякісних диспластичних процесів. Оскільки найчастіше анемія при ПВТ ХГ-С має рибавірин-індуковане підґрунтя, доцільно її нівелювати насамперед корекцією дози РБВ.

· Тромбоцитопенія слабко виражена — відвар вівса та/або фітоконцентрат («Т-концентрат»); помірна тромбоцитопенія — «Т-концентрат» у максимальній добовій дозі, додатково — метод «Грінізація» (мультинутрієнтний функціонально-пептидний комплекс); виражена тромбоцитопенія — ельтромбопаг («Револад») *per os* у дозі 25—50 мг/добу; прогресування тромбоцитопенії (≤ $50,0 \cdot 10^9$/л) — зменшення дози ІФН або ПВТ на 50 % + продовжити прийом ельтромбопагу; тромбоцитопенія ≤ $25,0 \cdot 10^9$/л — термінове припинення лікування + прийом ельтромбопагу. Однак, на нашу думку, зволікати до такого критичного рівня тромбоцитів досить ризиковано через можливість розвитку тяжких автоімунних гематологічних ускладнень.

· Панцитопенія слабко виражена — відвар вівса, фолієва кислота та/або курс мультинутрієнтного функціонально-пептидного комплексу (метод «Грінізація»); прогресування — див. вище залежно від переважаючого порушення.

· Транзиторні реакції ЩЗ — щомісячний лабораторний моніторинг гормонів ЩЗ + спостереження, диференційна діагностика з цитокіндукованими тиреопатіями (див. табл. 5).

· Цитокіндуковані тиреопатії — тактику та моніторинг наведено в табл. 8 та на рис. 1.

За наявності стійких явищ гіпертиреозу — виключення хвороби Грейвса (тиреотоксикозу) (див. табл. 7).

При гіпертиреозі кращий ефект отримано від комбінації кардонату з адреноблокатором метопрололом («Корвітол»), ніж від ізольованого застосування останнього. Кардонат має універсальну дію на різні види обміну речовин і гепатопротекторні властивості.

Тиреоїдна гіпофункція (гіпотиреоз) зумовлює порушення багатьох видів обміну речовин, особливо мінерального. Тому L-тироксин («Еутирокс») комбінували з комплексами мінералів або вітамінно-мінеральними комплексами, до складу яких входили найбільш потрібні ЩЗ кальцій і йод у фізіологічних кількостях та селен. Таким вимогам відповідали вітамінно-мінеральні комплекси «Вітрум», а саме: «Вітрумб'юті», «Вітруменерджі», «Вітрумкардіо», які призначали індивідуально залежно від характеру переважаючих скарг, віку, супутньої патології тощо, по 1 таблетці на добу зранку протягом 1 місяця. Комбінацію L-тироксину з «Вітрумом» отримали 74,19 % хворих з діагностично значущими клінічними та лабораторними ознаками гіпотиреозу. У разі безсимптомного помірного гіпотиреозу з рівнем ТТГ до і 10 мкМО/мл (спостерігався в частині випадків) від призначення L-тироксину утримувалися до лабораторного контролю через 1 міс. При зростанні вмісту ТТГ і посиленні гіпофункції призначали замісну терапію, головними критеріями ефективності якої вважали самопочуття пацієнта і динаміку вмісту гормонів ЩЗ. Концентрація антитиреоїдних антитіл у якості критерію ефективності не може використовуватися, бо ця терапія є замісною і не впливає на їх рівень.

Ефективність противірусної терапії ХГ-С з пегільованими та лінійними інтерферонами

Передчасно припинили 48-тижневий курс лікування з різних причин 14 (4,76 %) хворих, що пояснює частку негативних результатів: 6 з них досягли швидкої або ранньої ВВ з відсутністю РНК HCV протягом 12 тиж терапії, яку було втрачено через вірусологічні рецидиви. Причини передчасного припинення ПВТ можна об'єднати у 3 групи: 1) «немедичні», або фінансово-соціальні (3 хворих), 2) медичні, пов'язані з ПВТ (8), та 3) медичні, не пов'язані з ПВТ (3). До немедичних причин зарахували фінансово-соціальні чинники, які змусили хворих припинити терапію (зміна фінансового становища або місця проживання, виникнення сімейних проблем, недостатня прихильність до ПВТ). Медичні причини

Таблиця 8. **Етапна терапія при цитокініндукованих гіпертиреозі та гіпотиреозі під час противірусної терапії хронічного гепатиту С**

Етап терапії	Корекція
I етап Однаковий при гіпертиреозі та гіпотиреозі	Низькодозова ІФН-терапія: зменшення дози ІФН за наявності повної ВВ (РНК HCV — негативна) або перехід на лейкоцитарний ІФН (менш імуногенний) За відсутності ВВ — вирішити питання щодо продовження ПВТ з урахуванням факторів пацієнта та вірусу
II етап Гіпертиреоз — продовження корекції	Адреноблокатори (метопролол) + кардонат
III етап Гіпотиреоз — корекція цитокініндукованого гіпотиреозу	Субклінічний гіпотиреоз (ТТГ↑ ≤ 10 мкМО/мл, FT4 — норма) — моніторинг ТТГ ≥ 10 мкМО/мл — замісна терапія L-тироксином («Еутирокс» та ін.) — низькодозова ≥ 0,9 мкг/кг маси тіла на добу Початкова доза — 25—50 мкг на добу. Збільшувати по 25 мкг поступово до нормалізації ТТГ 0,4—4,0 мкМО/мл Кардіальна терапія за показаннями Клінічний гіпотиреоз: ТТГ↑ ≥ 10 мкМО/мл, FT4↓ — ЕКГ Метаболічна терапія L-тироксин з/без кардонату (або тіотріазоліну) Вітамінно-мінеральні комплекси, які містять селен, кальцій, йод у фізіологічних дозах («Вітрумб'юті»/«Вітруменерджі»/«Вітрумкардіо» — індивідуально)
IV етап Реабілітація ЩЗ — відновлювальна терапія	Поступове зниження дози L-тироксину за умові відновлення функції ЩЗ та гомеопатичні та фітозасоби («Тиреоідеа-композитум» двічі на тиждень № 10) та/або препарати селену («Цефасель» або інші)

припинення лікування як наслідок ПВТ виникли у 2 хворих через психоневрологічні розлади з явищами депресії (минущого характеру), у 1 пацієнта спостерігали прогресуючу гіпербілірубінемію, у 5 — тиреоїдну дисфункцію. У 3 пацієнтів з тиреоїдними ускладненнями ПВТ припинено за рекомендаціями ендокринологів на тлі швидкої або ранньої повної ВВ, яку надалі було втрачено через вірусологічні рецидиви. Припинення ПВТ у зв'язку з цитокініндукованими тиреопатіями в жодному випадку не сприяло їх стрімкому регресу. Дві жінки з інтерферон-індукованими тиреоїдними розладами виявилися «нон-респондентами» (генотип 1 HCV), тому припинення лікування у них було виправданим. До медичних випадків, не зумовлених ПВТ, зараховано ситуації (3 хворих) загострення супутньої патології на тлі противірусної терапії пег-ІФН, яка вимагала лікування в стаціонарах неінфекційного профілю. Передчасно перервали терапію переважно пацієнти з генотипом 1, який асоціюється з більш виснажливим і тривалим курсом.

Терапія супроводу дала змогу успішно закінчити противірусне лікування ХГ-С у більшості випадків. Найкращий ефект ПВТ продемонстрував пег-ІФН-α2a як при генотипі 1 HCV, так і при генотипах 2 і 3 (табл. 9). Позитивні ефекти ПВТ у вигляді повної ВВ (швидка + рання + безпосередня) у хворих з 1-м генотипом (два генотипи одночасно або невизначений генотип) отримано: при пег-ІФН-α2a — у 51 (77,27 %) хворого, при пег-ІФН-α2b — у 37 (67,27 %), при застосуванні лінійних ІФН — у 19 (47,5 %). При 2-му або 3-му генотипі ефективність пег-ІФН-α2a (усі види повної ВВ) досягала 96,97 %, а інших препаратів — не досягала 90 % (лінійні — 85,7 %, пег-ІФН-α2b — 88,46 %). У разі генотипів 2 і 3 стандартні інтерферони демонстрували високу ефективність — 85,7 %.

Результати оцінки стійкої ВВ не представлені, оскільки спостереження тривають, проте можна очікувати її погіршення внаслідок вірусологічних рецидивів.

Кількість негативних результатів ПВТ, зокрема відсутність ВВ, вірусологічні рецидиви та прориви, була найменшою при лікуванні пег-ІФН-α2a, особливо це стосується генотипів 2 і 3 HCV (зареєстровано єдиний випадок вірусологічного рецидиву (прориву)). Дещо менша частота побічних явищ та вища ефективність пег-ІФН-α2a порівняно з іншим пегильованим аналогом α-2b, можливо, пояснюються різницею в біохімічній будові молекул ПЕГ [13, 17]. До складу пег-ІФН-α2b входить невелика лінійна молекула поліетиленгліколю, яка поєднується з ІФН-α2b менш стабільним уретановим містком. Дозування залежно

Таблиця 9. **Ефект противірусної терапії у хворих на гепатит С залежно від типу інтерферону (n = 294)**

Препарат ІФН + РБВ	Позитивні результати ПВТ		Негативні результати ПВТ	
	Швидка та рання ВВ	Безпосередня ВВ	Відсутність ВВ («нон-респонденти»)	Вірусологічний прорив/ Вірусологічний рецидив
1-й генотип HCV (або генотипи 1 + 2 або 3; n = 175)				
Пег-ІФН-α2a (n = 66)	48 (72,73 %)	3 (4,55 %)	6 (3,47 %)	9 (5,14 %)
Пег-ІФН-α2b (n = 55)	34 (61,82 %)	3 (5,45 %)	7 (4,05 %)	11 (6,29 %)
Лінійні ІФН (n = 42)	19 (47,5 %)	—	8 (4,62 %)	15 (8,57 %)
Лейкоцитарний ІФН (n = 3)	1*	—	—	2*
Ліпосомальний ІФН (n = 9)	—	—	9	—
Усього	102 (58,28 %)	6 (3,43 %)	30 (17,14 %)	37 (21,14 %)
2—3-й генотип HCV (n = 119)				
Пег-ІФН-α2a (n = 33)	32 (96,97 %)	—	—	1 (3,03 %)
Пег-ІФН-α2b (n = 26)	22 (84,62 %)	1 (3,85 %)	1 (3,85 %)	2 (7,69 %)
Лінійні ІФН (n = 56)	47 (83,93 %)	1 (1,79 %)	1 (1,79 %)	7 (12,5 %)
ЛейкоцитарнийІФН (n = 2)	1*	—	1*	—
ЛіпосомальнийІФН (n = 2)	—	1*	1*	—
Усього	102 (85,71 %)	3 (2,52 %)	4 (3,36 %)	10 (8,40 %)
Разом	213 (72,45 %)		81 (27,55 %)	

Примітка. * Визначення показників у відсотках некоректне через малу вибірку.

від маси тіла зумовлено тим, що він, як і стандартний ІФН, широко розподіляється в рідинах організму [2, 15, 20]. Пег-ІФН-α2a — це ІФН-α2a, який поєднується стабільним амідним зв'язком з великою гіллястою молекулою поліетиленгліколю масою 40 кДа. В результаті гідратації і збільшення розміру молекули знижується нирковий кліренс цієї сполуки зі збільшенням тривалості циркуляції в крові та системного впливу препарату [23, 24]. Покращені фармакокінетичні характеристики забезпечують вплив на вірус протягом усього міждозового інтервалу (1 тиждень) і зумовлюють підвищення ефективності лікування хворих на ХГ-С. Своєю чергою, своєчасна та раціональна корекція і терапія супроводу мінімізують численні небажані явища ПВТ і дають змогу досягти максимальної клінічної ефективності [16, 18].

Висновки

З небажаних явищ комбінованої ПВТ ХГ-С найчастіше траплялися гематологічні явища. Загальна кількість цитопенічних синдромів виявилася дещо більшою на тлі терапії пег-ІФН-α2b (96,29 %) порівняно з пег-ІФН-α2a (90,9 %).

Залежності розвитку тиреопатії від типу використаного рекомбінантного ІФН не виявлено.

Питання про меншу токсичність лейкоцитарного інтерферону потребує подальшого вивчення через малу кількість спостережень. За попередніми даними, застосування натурального лейкоцитарного ІФН не запобігало виникненню небажаних явищ, але вони мали полегшений перебіг зі слабко вираженими змінами лабораторних показників.

Ліпосомальний інтерферон з пероральним шляхом застосування в жодному випадку не спричинив патології ЩЗ і мав найменший профіль та кількість нетиреоїдних небажаних явищ. Однак повну ВВ отримано лише в єдиної хворої з 3-м генотипом HCV.

Застосування пегільованих ІФН у комбінованій ПВТ хронічного гепатиту С асоціювалося з більшою частотою побічних ефектів і з більшою ефективністю. Найбільшу кількість позитивних результатів ПВТ, а саме випадків повної ВВ, отримано при застосуванні пег-ІФН-α2a.

Проведення ПВТ супроводжується розвитком небажаних явищ, що на сьогодні розцінюється як певний предиктор ефективності ПВТ. Тому своєчасна корекція небажаних явищ ПВТ вкрай важлива для успішного закінчення курсу з отриманням ВВ. Терапія супроводу дає змогу запобігти прогресуванню побічних ефектів до критичного рівня та не втратити противірусного ефекту через необхідність передчасного припинення лікування.

Список літератури

1. Абдурахманов Д.Т. Противовирусная терапия хронического гепатита С: этапы развития // Клин. гепатология.— 2009.— № 2.— С. 26—33.
2. Авдеева М.Г., Котова Н.В., Дубинина В.А. и др. Сравнительная оценка переносимости этиотропной терапии хронического гепатита С препаратами пегилированных интерферонов и рибавирином // Инфекционные болезни.— 2010.— Т. 8, № 2.— С. 17—21.
3. Блохина Н.П., Никитин И.Г. Особенности фармакологической динамики и кинетики пегилированного интерферона (40 kDa) «Пегасис»: новые возможности терапии хронического гепатита С // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.— 2002.— № 6.— С. 17—24.
4. Вирусные гепатиты — стратегия и тактика терапии, организация медицинской помощи.— Краснодар: Качество, 2009.— 259 с.
5. Вирусные гепатиты (в схемах, таблицах и рисунках).— Львов: Кварт, 2012.— 118 с.
6. Исаков В.А. Современная терапия хронического вирусного гепатита С: какая длительность комбинированной терапии оптимальна и почему? // Клин. гастроэнтерол. и гепатол.— 2009.— № 2 (1).— С. 9—12.
7. Притулина Ю.Г., Астапченко Д.С., Саломахин Г. Изучение побочных эффектов различных схем противовирусной терапии хронического гепатита С // Инфекционные болезни.— 2013.— Т. 11, прил. № 1. Материалы V ежегодного Всерос. конгресса по инфекционным болезням (Москва, 25—27 марта 2013 г.).— С. 327.
8. Радченко В.Г. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы.— СПб: Диалект; М.: Издательство Бином, 2005.— 864 с.
9. Тихонова Н.Ю. Фармакогеномика и фармакогенетика HCV-инфекции // Гепатологический форум.— 2011.— № 3.— С. 22—32.
10. Тихонова Н.Ю. Генетический портрет гепатологического больного // Гепатологический форум.— 2012.— № 1.— С. 2—19.
11. AASLD. Діагностика та лікування гепатиту С. Практичне керівництво AASLD (нова версія) // Гепатологія.— 2009.— № 3 (5).— С. 4—50.
12. Antonini M.G., Babudieri S., Maida I. et al. Incidence ofneutropenia and infections during combination treatmentof chronic hepatitis C with pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin // Infection.— 2008.— N 36 (3).— P. 250—255.
13. Bailon P., Won CY. PEG-modified biopharmaceuticals // Expert. Opin. Drug Deliv.— 2009.— N 6 (1).— P. 1—16.
14. Ferenci P. Пегилированный интерферон и рибавирин при хроническом гепатите С, роль комбинированной терапии сегодня, завтра и в будущем // Клин. гепатол.— 2009.— № 1.— С. 51—61.
15. Foster G.R. Pegylatedinterferons: chemical and clinical differences // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2004.— N 20 (8).— P. 825—830.
16. Foster G., Mathurin P. Hepatitis C virus therapy to date // Antivir. Ther.— 2008.— N 13, suppl. 1.— P. 3—8.
17. Foster G.R. Pegylated interferons for the treatmentof chronic hepatitis C: pharmacological and clinical differences between peginterferon-α-2a and peginterferon-α-2b // Drugs.— 2010.— N 70 (2).— P. 147—165.
18. Fried M.W. Side effects of therapy of hepatitis C and their management // Hepatology.— 2002.— N 36 (suppl. 1).— P. 237—244.
19. Hashemi N., Rossi S., Navarro V.J. et al. Safety of peginterferonin the treatment of chronic hepatitis C // Expert Opin. Drug Saf.— 2008.— N 7 (6).— P. 771—781.
20. McHutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffman M.L. et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection // N. Engl. J. Med.— 2009.— Vol. 361.— S. 580—593.
21. Nayman Alpat S., Usluer G., Yavuz H. et al. Effect of pegylated interferon treatments for chronic active hepatitis C onquality of life // J. Chemother.— 2008.— N 20 (1).— P. 101—105.
22. Strader D.B., Wright T., Thomas D.L. et al. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C // Hepatology.— 2004.— N 39 (4).— P. 1147—1171.
23. Thuy P.T., Thuy P.T., Dat H.T. Comparison between the two peginterferonsalfa in the treatment of chronic hepatitis C // Hepatol.— 2007.— N 46 (suppl. 1).— P. 387A—8A.
24. Veronese F.M., Mero A. The impact of PEGylation on biologicaltherapies // BioDrugs.— 2008.— N 22 (5).— P. 315—329.

И.А. Боброва

Хронический гепатит С: нежелательные явления противовирусной терапии и их коррекция

На основании наблюдений за 294 больными хроническим гепатитом С в процессе противовирусной терапии, с учетом динамики лабораторных показателей, вирусологического ответа и частоты встречаемости нежелательных явлений, уточнена стратегия и тактика ведения наиболее актуальных из них. При оптимальном выборе противовирусных препаратов в сочетании с дополнительными лечебными мероприятиями в большинстве случаев удается минимизировать побочные эффекты противовирусной терапии и добиться максимальной клинической эффективности.

I.A. Bobrova

Chronic hepatitis C: the adverse events of antiviral therapy and its correction

The strategy and tactics of patients' management have been clarified on the basis of observation of 294 patients with chronic hepatitis C in the process of antiviral therapy, with account of the dynamics of laboratory indices, virologic response and adverse events' rate. The optimal choice of the antiviral preparations in combination with the additional therapeutic measures in the most cases enabled to minimize the side effects and to gain the maximal clinical efficacy. ❐

Контактна інформація
Боброва Ірина Анатоліївна, к. мед. н., лікар вищої категорії, головний лікар Центру сімейної медицини УЛДЦ
02002, м. Київ, вул. Микільсько-Слобідська, 6в. Тел.: (44) 492-34-80, 492-34-81. E-mail: family-doctor@uldc.com.ua

Стаття надійшла до редакції 3 квітня 2013 р.