

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

1 (08) 2014

Журнал зарегистрирован
Государственной регистрационной службой Украины
(регистрационное свидетельство
КВ № 18717-7517P)

Учредители:
Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца (Украина)
УП «Профессиональные издания» (Беларусь)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации Республики Беларусь.
Свидетельство № 1619 от 19.04.2013 г.

Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

Редакция в Беларуси
Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Лейман А.В.
Технический редактор Каулькин С.В.
220023 Минск, ул. Чернышевского, 10а/805, 612
Тел.: (017) 280-01-12, 280-88-09, 385-65-08, 385-65-09
www.recipe.by
E-mail: infecto@recipe.by

Редакция в Украине
ООО «Издательский дом «Профессиональные издания»
Директор Ильина В.А.
Тел.: (+38 067) 363-65-05
E-mail: profidom@ukr.net

© «Клиническая инфектология и паразитология»
При перепечатке материалов
ссылка на журнал обязательна.
Периодичность выхода – один раз в три месяца.

Тираж – 1500 экземпляров. Заказ
Цена свободная.

Отпечатано в типографии

Подписка в Украине:
индекс 68345 в каталоге ГП «Пресса»
и через офис ООО «Издательский дом
«Профессиональные издания».

По вопросам приобретения журнала в Беларуси
обращаться в редакцию.

Электронная версия журнала доступна
на сайтах издательства www.recipe.by
и научной электронной библиотеки www.elibrary.ru

Ответственность за точность приведенных фактов,
цитат, собственных имен и прочих сведений,
а также за разглашение закрытой информации несут авторы.
Редакция может публиковать статьи
в порядке обсуждения,
не разделяя точки зрения автора.

Главный редактор Голубовская О.А., д.м.н., Киев
Заместитель главного редактора Шкурба А.В., д.м.н., Киев
Ответственный секретарь Подолюк О.А., к.м.н., Киев
E-mail: suinf@mail.ru

Редакционный совет:
Председатель редакционного совета
Москаленко В.Ф., ректор Национального медицинского
университета имени А.А. Богомольца,
вице-президент НАМН Украины, академик НАМН Украины,
член-корр. НАПН Украины, профессор, д.м.н., Киев;

Андрейчин М.А., член-корр. НАМН Украины,
проф., д.м.н., Тернополь;
Бабак О.Я., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Харьков;
Бодня Е.И., проф., д.м.н., Харьков;
Глумчер Ф.С., проф., д.м.н., Киев;
Герасун Б.А., проф., д.м.н., Львов;
Дикий Б.Н., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;
Дубинская Г.М., проф., д.м.н., Полтава;
Дуйсенова А.К., проф., д.м.н., Алматы;
Жаворонок С.В., проф., д.м.н., Минск;
Зайцев И.А., проф., д.м.н., Донецк;
Зинчук А. Н., проф., д.м.н., Львов;
Каримов И.З., проф., д.м.н., Симферополь;
Ключарева А.А., проф., д.м.н., Минск;
Козыко В.Н., проф., д.м.н., Харьков;
Котенко О.Г., д.м.н., Киев;
Майданик В.Г., академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Малый В.П., проф., д.м.н., Харьков;
Мороз Л.В., проф., д.м.н., Винница;
Петренко В.И., проф., д.м.н., Киев;
Рябконь Е.В., проф., д.м.н., Запорожье;
Семенов В.М., проф., д.м.н., Витебск;
Сервецкий К.Л., проф., д.м.н., Одесса;
Харченко Н.В., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Ширококов В.П., академик НАН Украины,
академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Шостакович-Корецкая Л.Р. проф., д.м.н., Днепропетровск.

Редакционная коллегия:
Антоненко М.Ю., профессор, д.м.н., Киев;
Данилов Д.Е., доцент, к.м.н., Минск
Дорошенко В.А., проф., д.м.н., Киев;
Карлов И.А., проф., д.м.н., Минск;
Крамарев С.А., проф., д.м.н., Киев;
Красавцев Е.Л., доцент, к.м.н., Гомель
Колесникова И.П., проф., д.м.н., Киев;
Корчинский Н.С., доцент, к.м.н., Киев;
Митус Н.В., доцент, к.м.н., Киев;
Нетьяженко В.З., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Руденко А.А., проф., д.м.н., Киев;
Свиницкий А.С., проф., д.м.н., Киев;
Федорченко С.В., д.м.н., Киев;
Хобзей Н.К., проф., д.м.н., Киев;
Цыркунов В.М., проф., д.м.н., Гродно;
Шестакова И.В., доцент, к.м.н., Киев;
Яворовский А.П., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.

Рецензируемое издание
Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для
опубликования результатов диссертационных исследований
(решение коллегии ВАК от 27.06.2013, протокол № 15/3).

Научные статьи, опубликованные в журнале, для
украинских соискателей ученых степеней на основании
приказа МОНмолодьспорта Украины от 17.10.2012 № 1112
приравниваются к зарубежным публикациям.

Печенка А.М., Глей А.И.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Pechenka A., Glay A.

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Случай тяжелой реакции на противовирусную терапию хронического гепатита С

A case severe reaction to antiviral therapy of chronic hepatitis C

Резюме

В сообщении описан случай тяжелой реакции на комбинированную терапию ПЭГ-ИФН-α2/рибавирин в виде тяжелой системной и кожной токсико-аллергической реакции и обострения псориаза в виде эритродермии с тотальным поражением кожи. Реакция развилась вследствие нарушения правил отбора больных для лечения, а также отсутствия полноценного наблюдения за пациентом. Сделан акцент на необходимости тщательного наблюдения за пациентами в первые 12–16 нед. противовирусного лечения, особенно у лиц с отягощенным преморбидным фоном.

Ключевые слова: противовирусная терапия, хронический гепатит С, интерфероны, токсическая реакция.

Resume

The report describes a case of severe reaction to combination therapy with PEG-IFN-α2/ribavirin as severe systemic and cutaneous toxic-allergic reaction and exacerbation of psoriasis as erythroderma with total skin lesions. Reaction developed due to inappropriate selection of patients for treatment, and the imperfect care after the patient. The authors emphasize the need of careful patients monitoring during the first 12–16 weeks of antiviral treatment, especially in persons with a history of pre-morbid background.

Keywords: antiviral therapy, chronic hepatitis C, interferons, a toxic reaction.

■ ВВЕДЕНИЕ

Появление препаратов пролонгированных форм интерферонов (соединение с полиэтиленгликолем – ПЭГ-интерфероны и с альбумином – альбумин-интерферон) улучшило не только результаты лечения хронического гепатита С, но и условия и возможности применения и переносимость. ПЭГ-интерфероны (ПЭГ-ИФН-α2) вводят 1 раз в неделю, а альбумин-интерферон – 1 раз в 2 нед. Вторым обязательным

препаратом является рибавирин (P). Это лечение имеет достаточно высокую эффективность, однако, комбинация интерферон/рибавирин имеет, особенно при длительном применении, целую гамму побочных реакций, развитие которых часто требует дополнительного медикаментозного лечения. Полностью исчезают они лишь после прекращения противовирусной терапии (ПВТ) и проведения соответствующего лечения. Ситуация может усугубляться длительным воздействием ПЭГ-ИФН- α 2/P. И если для ПЭГ-ИФН- α 2 период полувыведения составляет приблизительно неделю, то для рибавирина он составляет около 2 нед. Что особенно опасно пациентам старше 60 лет, т.к. у них выведение этих препаратов еще больше замедляется, не говоря уже о восстановительных процессах. Это еще раз подтверждает непреложную истину о необходимости взвешенного подхода к назначению ПВТ у таких лиц, постоянного визуального контроля за пациентами, получающими ПЭГ-ИФН- α 2/P, и немедленном прекращении ПВТ при развитии побочных реакций, которые трудно контролировать и которые могут быстро прогрессировать, особенно на фоне продолжающегося лечения. К таким реакциям относятся токсико-аллергические реакции и возникновение или прогрессирование хронических кожных болезней. Наиболее часто возникают дерматит, зуд, сухость кожи, реже встречаются повышенное потоотделение, псориаз, крапивница, экзема, реакции фотосенсибилизации, очень редко – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса – Джонсона, многоформная эритема (см. инструкцию к ПЭГ-ИФН- α 2 и рибавирину).

В такой ситуации большое значение имеет строгое соблюдение противопоказаний для проведения данной ПВТ и строгий контроль за пациентами, особенно на начальном этапе лечения.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной О., 12.07.1948 г.р., житель Васильковского района Киевской области, поступил в инфекционное отделение КБ № 15 08.05.2012 г. с диагнозом «хронический вирусный гепатит С». При поступлении в стационар жаловался на общую слабость, повышение температуры тела до 39 °С, охриплость голоса, затруднение при дыхании, отечность, гиперемия, зуд и шелушение кожи по всему телу. В 2011 г. был диагностирован хронический гепатит С (впервые выявленный). В результате проведенного дообследования в 2012 г. установлен диагноз «хронический гепатит С, фаза репликации (RNA HCV $1,4 \times 10^5$ МЕ/мл), 1 генотип, с исходом в цирроз печени, гепатоспленомегалия, портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода II ст., стадия «В» по Чайлд – Пью». В течение последних 14 лет страдает псориазом. На период начала ПВТ отмечались только «дежурные» псориатические бляшки на локтях, коленях. В феврале 2012 г. обнаружена язва антрального отдела желудка и эрозивный антральный гастрит, в связи с чем проходил стационарное лечение в одном из лечебных заведений Украины. Работает агрономом; в анамнезе нетяжелые отравления гербицидами, клинически значимое отравление хлором в 1996 г. (в течение нескольких дней находился на стационарном лечении).

С апреля 2012 г. начато противовирусное лечение ПЭГ-ИФН- α 2 и рибавирином (1200 мг в сутки). Перед началом ПВТ в анализах кро-

Иногда такие побочные реакции требуют прекращения ПВТ ПЭГ-ИФН- α 2/P, т.к. они угрожают здоровью и жизни пациента, что требует прекращения специфического лечения [1–3].

ви отмечались: общий билирубин 18,3 мкмоль/л, прямой билирубин 7,0 мкмоль/л, АЛТ 186,1 у/л, АСТ 274 у/л, ГГТ 189,5 у/л, общий белок 88,8 г/л, тромбоциты 150×10^9 /л, лейкоциты $7,9 \times 10^9$ /л. После третьей инъекции ПЭГ-ИФН- $\alpha 2$ у больного развилась реакция в виде высыпаний на коже, сопровождающаяся зудом, однако по телефонной рекомендации лечащего врача терапия была продолжена. Через 4 нед. лечения (24.04.12) проведены контрольные исследования: RNA HCV $9,04 \times 10^3$ копий/мл ($3,35 \times 10^3$ МЕ/мл) общий билирубин 34,8 мкмоль/л, прямой билирубин 23,28 мкмоль/л, АЛТ 55 у/л, АСТ 110 у/л, ГГТ 34 у/л, общий белок 83,1 г/л, альбумин 25,1 г/л. Отмечалось снижение уровня тромбоцитов (24.04.12 – 71×10^9 /л, 05.05.12 – 60×10^9 /л). Ухудшение состояния отмечает с 04.05.2012 г., когда после очередного (5-я инъекция) введения ПЭГ-ИФН- $\alpha 2$ появилась гиперемия кожи, охриплость голоса и повышение температуры тела до 39 °С. Обратился за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства. Назначенное лечение (жаропонижающие и супрастин) к улучшению не привело. 08.05.2012 г. на фоне указанных симптомов появилось затруднение при дыхании, наросли подкожные отеки по всему телу, в связи с чем в 22.30 обратился за медицинской помощью на санитарный пропускник инфекционного отделения КБ № 15.

При поступлении в стационар состояние больного тяжелое. Положение вынужденное, в связи с затрудненным дыханием. В сознании, адекватен. Менингеальных знаков, признаков острой печеночной энцефалопатии, очаговой симптоматики не выявлено. Геморрагических проявлений нет. Выраженные генерализованные подкожные отеки, гиперемия и шелушение кожи, в т.ч. головы и шеи (практически 100% поражения кожи, фото 1–3). ЧД – 24 в 1 мин., дыхание поверхностное, ритмичное. В легких ослабленное дыхание, небольшое количество сухих свистящих хрипов. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс 100 ударов в 1 минуту, слабого наполнения. АД 90/60 мм рт. ст. Живот значительно увеличен в размерах за счет асцита и выраженной подкожно-жировой клетчатки, при пальпации мягкий, не болезненный. Печень пропальпировать не удалось. Внутримышечно введено 8 мг дексаметазона и 1,0 тавегила. Диагностировано развитие тяжелой токсико-аллергической реакции по типу субтотального отека Квинке, аллергической крапивницы, обострения псориаза в виде эритродермии, на фоне цирроза печени. Учитывая возможную пролонгацию реакции, больного госпитализировали в отделение реанимации. Противовирусную терапию хронического гепатита С прекратили. В отделении реанимации (09.05–10.05.12 г.) проводилась дезинтоксикационная, дегидратационная и противоаллергическая терапия, включая ГКС.

Осмотрен дерматологом («генерализованная псориазическая эритродермия»), терапевтом («ИБС, диффузный кардиосклероз, атеросклероз аорты и коронарных артерий. СН II Б»), хирургом (данных, свидетельствующих об острой хирургической патологии, не выявлено) и невропатологом (данных, свидетельствующих об острой очаговой неврологической патологии, нет). 10.05 переведен в инфекционное отделение с улучшением.

В последующем длительное время сохранялась субфебрильная температура тела, существовал риск присоединения вторичной бакте-

риальной инфекции вследствие сплошного шелушения кожи и появления трещин, сохранялся асцит, выраженная общая слабость, снижение аппетита. Явлений острой печеночной энцефалопатии не возникало.

11.05.2012 г. УЗИ № 23173. Обзор на фоне выраженного метеоризма. Печень значительно увеличена, передне-задний размер правой доли печени 19,5 см, левая доля – 12,3 см. Паренхима с недостаточно четкой, зернистой структурой, диффузно неоднородная за счет чередования участков различной эхогенности, акустическая плотность паренхимы печени в целом значительно повышена. Контур неровный, холмистый. Сосудистый рисунок обеднен. Воротная вена расширена до 1,9 см. Желчный пузырь увеличен в размере, содержит около 150 мл желчи, перевезикально определяется незначительное количество выпота. Проекция безболезненна. Поджелудочная железа практически не визуализируется (выраженный метеоризм), на осмотренных участках, в области хвоста железы, паренхима с нечеткой, размытой структурой, повышенной эхогенности. Проекция безболезненна. Вирсунгов проток не визуализируется. Селезенка значительно увеличена (16,2x6,9 см, S_{max} 180 см²); паренхима диффузно неоднородная за счет чередования участков различной эхогенности, в целом повышенной акустической плотности, с недостаточно четкой, размытой структурой. Основной ствол селезеночной вены в воротах селезенки расширен до 1,3 см, визуализируются множественные сосудистые анастомозы. В брюшной полости определяется свободная жидкость (не менее 4000 мл). Динамика лабораторных показателей приведена в табл. 1.

Проведенное лечение: дезинтоксикационная терапия (реосорблянт, энтеросорбенты, солевые растворы с форсированным диурезом салуретиками), глюкокортикостероиды с постепенным снижением дозы,

Таблица 1
Динамика некоторых лабораторных показателей крови

Лабораторные показатели	09.05	15.05	22.05	29.05
Гемоглобин (г/л)	115	118	94	163
Эритроциты (10^{12} /л)	3,4	3,9	3,4	4,8
Тромбоциты (10^9 /л)	–	195,0	–	–
Лейкоциты (10^9 /л)	10,0	3,8	4,4	4,4
Палочкоядерные (%)	–	7	3	4
Сегментоядерные (%)	–	70	70	63
Эозинофилы (%)	–	–	1	1
Лимфоциты (%)	–	19	24	28
Моноциты (%)	–	4	2	4
СОЭ (мм/ч)	45	35	10	3
Билирубин (мкмоль/л)				
общий				
прямой	30,0	–	27,0	–
АЛТ (у/л)	80,8	–	52,3	–
АСТ (у/л)	124,6	–	41,3	–
Общий белок (г/л)	60,7	–	68,9	–
Глюкоза (ммоль/л)	5,2	3,9	3,6	–

пробиотики, спиринолактон, тивортин, пентоксифиллин, гепадиф, местно – смягчающие кремы и мази с ГКС.

У больного произошло полное шелушение кожи, значительно уменьшился асцит, практически исчезли общая слабость, нормализовался аппетит. В удовлетворительном состоянии был выписан домой под наблюдение врача гепатологического центра.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из факторов, ограничивающих применение прежде пролонгированных ИФН- α 2 в комбинации с рибавирином в клинической практике, является наличие у них целого ряда побочных эффектов. При этом необходимо учитывать, что невозможно одновременно прекратить действие препарата, учитывая длительность его циркуляции в крови. Выраженность побочных эффектов может широко варьировать и зависит от целого ряда факторов: состава препарата (класс интерферона, стабилизаторы, входящие в состав препарата), режима дозирования, пути введения, лекарственной формы препарата и преморбидного фона больного.

В среднем более 10% больных прекращают лечение вследствие развития побочных эффектов, чаще, естественно, люди старшего возраста [4–8]. Это достаточно большая цифра, свидетельствующая не только об особенностях препаратов, но и недостаточной оценке врачом возможности проведения такого лечения у конкретного пациента, недооценке его преморбидного фона. Часто пациенты нуждаются в определенной подготовке к проведению такого лечения. Необходимо четко представлять, какого характера эффекты могут возникать у пациента, спектр сопутствующей патологии и их возможное «поведение» во время ПВТ. Громадный перечень возможных осложнений и побочных реакций (см. инструкции ПЭГ-ИФН- α 2, рибавирина) существенно отягощает проведение ПВТ, требует от врача не только определенной квалификации, но и ограничивает количество возможных пациентов и количество пациентов, которым врач в состоянии одновременно качественно контролировать лечение. Но точным отбором не заканчивается тщательное наблюдение. Наиболее опасным с точки зрения определения реальной возможности окончания ПВТ является начальный период лечения – первые 12–16 нед. при первом генотипе HCV. Именно этот период требует постоянного визуального контроля для определения, сможет ли пациент выдержать все лечение, насколько серьезными будут развивающиеся осложнения или побочные реакции, без которых, увы, практически не бывает лечения. Речь может идти только об их количестве и тяжести. Поэтому необходимо жестко придерживаться правил отбора пациентов для ПВТ.

В данном случае было нарушено сразу несколько правил:

1. На лечение принят больной, лечение которого не прогнозируемо, так как терапия больных в стадии цирроза печени стадии «В» по Чайлд – Пью не рекомендуется инструкцией.
2. Не был учтен возраст, преморбидный фон, следствием чего стало не только развитие тяжелой токсико-аллергической системной реакции, но и серьезное обострение с генерализацией псориаза, прогрессирование процесса в печени (появление асцита).

Очень часто причиной, вынуждающей врача отказаться от проведения и(или) продолжения лечения препаратами интерферона, является развитие побочных эффектов.

3. Тщательное визуальное наблюдение за пациентом, а не только общение по мобильному телефону, на первом этапе лечения позволило бы своевременно выявить развивающиеся осложнения и избежать их дальнейшего отягощения.



Рис. 1–3. Больной О. Тотальное поражение кожи, ее шелушение, прикрытые пластырем трещины в коже, виден увеличенный за счет асцита живот

Исходя из вышесказанного можно сделать только один вывод: комбинированная терапия ПЭГ-ИФН/Р, а в дальнейшем и тройная терапия, о которой сейчас так много говорят, требует не только строгого отбора пациентов для лечения хронического гепатита С, но и тщательного контроля за течением лечения, особенно на первичном этапе терапии. Поэтому обязательные точки контроля, отмеченные по протоколу, составляют лишь обязательные точки контроля при неотягощенном течении терапии, их количество может увеличиваться при необходимости во много раз. Качество контроля при этом также становится индивидуальным, в зависимости от возникших осложнений ПВТ/обострения заболеваний преморбидного фона. Особенно это важно учитывать у пациентов с высокой степенью фиброза.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Fried, M.W., Shiffman, M.L., Reddy, K.R. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 975–982.
2. Lindsay, K.L., Treppe, C., Heintges, T. et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon-2b to interferon-2b as initial treatment for chronic hepatitis C // *Hepatology.* – 2001. – Vol. 34 (2). – P. 395–403.
3. Manns, M., McHutchison, J., Gordon S. et al. Kinetic of virological response during Peg-IFNS in chronic hepatitis C // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 40 (Suppl. 1). – P. A490.
4. Hu, C.C., Lin, C.L., Kuo, Y.L. et al. Efficacy and safety of ribavirin plus pegylated interferon alfa in geriatric patients with chronic hepatitis C // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 37 (1). – P. 81–90.
5. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002 // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36 (Suppl. 1). – P. S3–S20.
6. Strader, D.B. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C / D.B. Strader et al. // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 39. – P. 1147–1171.
7. Dienstag, J.L. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C / J.L. Dienstag, J.G. McHutchison // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130. – P. 231–264.
8. Lindsay, K.L. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C / K.L. Lindsay et al. // *Hepatology.* – 2001. – Vol. 34. – P. 395–403.

Поступила в редакцию 12.02.2014 г.

Контакты:

e-mail: suinf@mail.ru