

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ

Д. Е. Данилов

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Введение. До 1990 г. в мире большое количество пациентов с гемофилией в результате заместительной терапии были инфицированы вирусом гепатита С. Смертность от хронических заболеваний печени и ГЦК у инфицированных пациентов с гемофилией значительно выше, чем в общей популяции.

Цель исследования – проанализировать результаты лечения пациентов с гемофилией и хроническим гепатитом С (ХГС) лекарственными средствами прямого противовирусного действия.

Материал и методы. Оценивалась частота достижения устойчивого вирусологического ответа при использовании схем на основе лекарственных средств прямого противовирусного действия (ЛСППД) и изменение клинико-лабораторных показателей во время проведения противовирусного лечения.

Результаты. Все 14 пациентов достигли устойчивого вирусологического ответа через 12/24 недели. На фоне проводимого противовирусного лечения у отдельных пациентов отмечено повышение уровня мочевины, снижение уровня лейкоцитов, а также повышение уровня АЛТ. Все указанные явления были обратимы и купировались самостоятельно.

Заключение. Доступные в Беларуси схемы ЛСППД высокоэффективны для лечения ХГС у пациентов с гемофилией, их использование не оказывает существенного влияния на гематологические показатели, хорошо переносится и характеризуется приемлемым профилем безопасности.

Ключевые слова: гепатит С, гемофилия, лекарственные средства прямого противовирусного действия, устойчивый вирусологический ответ, нежелательные явления.

THE USE OF DIRECT-ACTING ANTIVIRALS FOR THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA

D. E. Danilau

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Background. Worldwide, prior to 1990, a large number of patients with hemophilia were infected with the hepatitis C virus due to substitution therapy. The mortality rate from chronic liver disease and HCC in patients with HCV and hemophilia is significantly higher than in general population.

Objective. To assess the results of direct-acting antiviral therapy in patients with hemophilia and chronic hepatitis C.

Material and methods. The rate of sustained virologic response after DAA treatment and the dynamics of clinical and laboratory parameters during antiviral treatment were evaluated.

Results. All 14 patients achieved sustained virological response after 12 / 24 weeks of treatment. During antiviral treatment, some patients showed an increase in blood urea nitrogen, a decrease in leukocyte count, and increase of ALT activity. All these phenomena were reversible and resolved spontaneously.

Conclusion. The DAA regimens available in Belarus are highly effective for the treatment of chronic hepatitis C in patients with hemophilia. These regimens do not significantly affect hematological parameters, are well tolerated, and have acceptable safety profile.

Keywords: hepatitis C, hemophilia, direct-acting antivirals, sustained virologic response, adverse events.

Автор, ответственный за переписку:

Данилов Дмитрий Евгеньевич, д-р мед. наук, проф.; УО «Белорусский государственный медицинский университет»; e-mail: infections@bsmu.by

Corresponding author:

Dmitry Danilau, PhD, MD (Medicine), Professor; Belarusian State Medical University; e-mail: infections@bsmu.by

Для цитирования: Данилов, Д. Е. Использование лекарственных средств прямого противовирусного действия для лечения хронического гепатита С у пациентов с гемофилией / Д. Е. Данилов // Гепатология и гастроэнтерология. 2020. Т. 4, № 2. С. 184-188. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-2-184-188>.

For citation: Danilau D. The use of direct-acting antivirals in the treatment for chronic hepatitis C in patients with hemophilia. *Hepatology and Gastroenterology*. 2020;4(2):184-188. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-2-184-188>.

Введение

Гемофилия – это наследственное нарушение свертываемости крови, при котором частично или полностью отсутствует необходимый фактор свертывания. Гемофилия А – наиболее распространенная форма, называемая классической гемофилией (дефицит фактора свертывания 8). Гемофилия В – недостаток фактора 9 свертывания крови. Гемофилия – рецессивное заболевание, связанное с полом, в связи с этим у мужчин оно выражено больше, чем у женщин. Около трети новых диагнозов выставляется без семейного анамнеза. Гемофилия распространена во всем мире и встречается во всех расовых группах [1]. В мире гемофилия обуславливает нарушение свертываемости крови у 1-5 человек на 50 000 мужского населения. До 1990 г. большое количество пациентов данной группы в результате заместительной терапии были инфицированы вирусом гепатита С (ВГС), некоторые из них были инфицированы также вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Темпы прогрессирования заболевания среди пациентов с врожденными нарушениями свертываемости крови и хронической инфекцией ВГС различаются, однако время инфицирования и коинфекции ВИЧ коррелирует с более быстрым прогрессированием [2].

Несмотря на то, что у пациентов с гемофилией, инфицированных ВГС, но с негативным ВИЧ статусом, для развития выраженных стадий фиброза печени обычно требуется длительное время (десятки лет) [3], существует публикация исследователей из Великобритании, которая свидетельствует о том, что смертность от хронического заболевания печени у пациентов с гемофилией выше в 16,7 раза, чем в общей популяции; смертность в исходе гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) выше в 5,6 раза [4]. В качестве дополнительного риска прогрессии ВГС-инфекции рассматривается 1 генотип вируса [2].

Несмотря на убедительные публикации, показывающие, что вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) у пациентов с гемофилией, инфицированных ВГС, были сходными с общей популяцией даже для интерферон-содержащих схем [5], необходимость инъекций интерферона, а также приема рибавирина, потенциально влияющего на красный кровяной росток, в течение длительного времени накладывали определенные ограничения на проведение противовирусного лечения у данной группы пациентов. С появлением лекарственных средств прямого противовирусного действия (ЛСППД) у пациентов с гемофилией, инфицированных ВГС, появилась возможность получать безопасное и высокоэффективное лечение с вероятностью достижения УВО свыше 90% [6], без каких-либо ограничений по лечению в международных клинических рекомендациях [7].

Цель исследования – проанализировать результаты лечения пациентов с гемофилией и хроническим гепатитом С (ХГС) ЛСППД.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Минского городского центра инфекционной гепатологии (УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска). Общее количество пациентов для итогового анализа – 14 (все мужчины). В лечении данной группы пациентов в соответствии с инструкцией по применению использовались следующие схемы ЛСППД: табл. софосбувир 400 мг/ледипасвир 90 мг (SOF/LDV); табл. софосбувир 400 мг + табл. даклатасвир 60 мг (SOF + DCV); табл. омбитасвир 12,5 мг/паритапревир 75 мг/ритонавир 50 мг + табл. дасабувир 250 мг + табл. рибавирин 200 мг (OBV/PTV/r + DSV + RBV). Оценивались частота достижения УВО при использовании схем на основе ЛСППД и изменение клинико-лабораторных показателей во время проведения противовирусного лечения. Сравнение групп пациентов на разных противовирусных схемах не проводилось в связи с небольшим количеством пациентов, вошедших в исследование. В связи с разными референтными значениями АЛТ у некоторых пациентов для унификации полученных данных значения АЛТ выражались в виде отношения абсолютных концентраций к верхним границам нормы (во сколько раз уровень АЛТ превышает верхнюю границу нормы).

При проведении статистического анализа количественные признаки выражались в виде медианы и межквартильного размаха Me (Q25; Q75) при распределении, не соответствующем закону нормального распределения; в случае нормального распределения – средним и стандартным отклонением в виде $m \pm SD$. Проверка распределения количественных переменных на соответствие закону нормального распределения выполнялась методом Шапиро-Уилка. Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.0.2, с использованием библиотек dplyr, ggplot2, treemap.

Результаты и обсуждение

В зависимости от типа, формы и степени тяжести гемофилии пациенты распределились следующим образом: у 10/14 пациентов (71,4%) диагностирована гемофилия А, у 4/14 (28,6%) – гемофилия В; у большинства – 13/14 (92,9%) – классическая форма, у одного пациента – ингибиторная форма гемофилии; у 9/14 (64,3%) – тяжелое течение, у 3/14 (21,4%) – средней тяжести, у 2/14 (14,3%) – легкое течение гемофилии.

Средний возраст пациентов на момент инициации противовирусного лечения составлял $43,5 \pm 8,2$ года, минимум 28 лет, максимум 60 лет.

Среди исследуемой группы не было ни одного пациента с циррозом печени. Определение стадии фиброза осуществлялось при помощи неинвазивных методик (эластография, FibroScan®) (рис. 1):

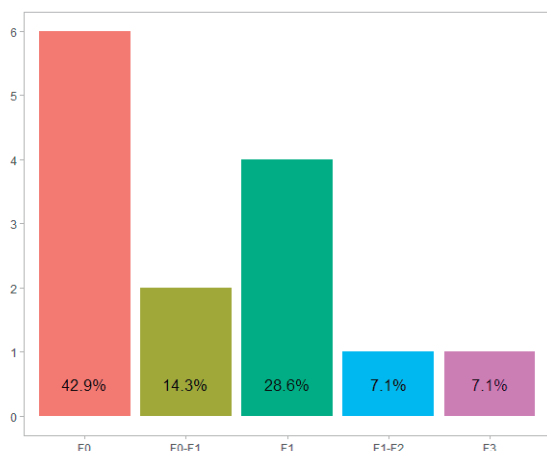


Рисунок 1. – Распределение пациентов в зависимости от стадии фиброза печени
Figure 1. – Distribution of liver fibrosis stages in the study

У пациентов исследуемой группы преобладал 1 генотип – 13/14 (92,9%). Субгенотип 1b выявлялся у 10/13 пациентов (76,9%), у одного установлен субгенотип 1a, еще у одного – микст 1a/1b. Также у одного пациента субгенотип 1 генотипа не определялся. Один из пациентов был инфицирован 3 генотипом (рис. 2).

Все пациенты, вошедшие в исследование, имели негативный статус по ВИЧ-инфекции, ни у кого из пациентов на момент начала лечения ВГС не было коинфекции с вирусным гепатитом В. Однако 5/14 (35,7%) пациентов были инфицированы вирусом гепатита В ранее (перенесенный ранее острый гепатит В: anti-HBcore tot+; HBsAg-; anti-HBs+, ПЦР ДНК ВГВ-).

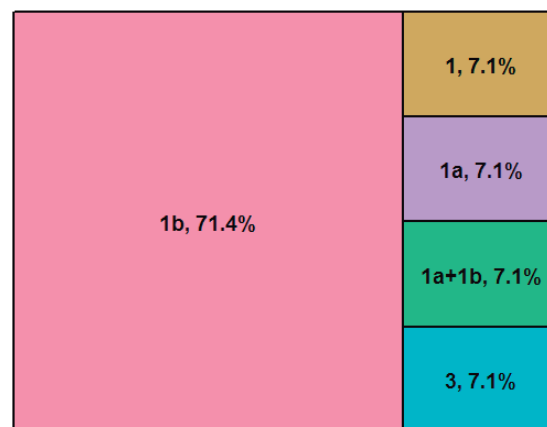


Рисунок 2. – Распределение пациентов в зависимости от генотипа/субгенотипа ВГС
Figure 2. – Distribution of HCV genotypes / subgenotypes in the study

Ни у одного из вошедших в исследование пациентов не имелось диагностированных внепечёночных проявлений ВГС-инфекции, асцита или энцефалопатии, уровень МНО не выходил за рамки нормальных значений.

У 2/14 (14,3%) в анамнезе имелось неэффективное лечение лекарственными схемами на основе интерферона.

В зависимости от схемы ЛСППД распределение пациентов получилось следующим: SOF/LDV – 5 пациентов, SOF+DCV – 8 пациентов, OBV/PTV/r + DSV +RBV – 1 пациент (только у этого пациента в схему лечения входил рибавирин в связи с отсутствием субгенотипирования вируса до начала лечения).

Медиана вирусной нагрузки (ВН) на старте лечения – 1450000 МЕ/мл (межквартильный диапазон 655000 МЕ/мл – 2207500 МЕ/мл).

Все вошедшие в исследование пациенты 14/14 (100%) достигли УВО через 12 или 24 недели (табл. 1).

Таблица 1. – Результаты лечения ЛСППД пациентов с ХГС и гемофилией (n=14)

Table 1. – Results of DAA treatment in patients with chronic hepatitis C and hemophilia (n=14)

Контрольная точка лечения	Количество пациентов с неопределяемой ВН (достижение НВО/УВО), %	Количество пациентов с детектируемой ВН, %	Количество пациентов, не обследованных на ВН в контрольной точке, %	Всего пациентов
Окончание лечения (НВО)*	64,3 (9/14)	21,4 (3/14)	14,3 (2/14)	100 (14/14)
12 недель после окончания лечения (УВО12)	71,4 (10/14)	7,2 (1/14)	21,4 (3/14)	100 (14/14)
24 недели после окончания лечения (УВО24)**	100 (13/13)	0 (0/13)	7,2 (1/14)	100 (14/14)

Примечание: *длительность лечения одного из пациентов в связи с замедленным вирусологическим ответом была пролонгирована до 16 недель (для остальных 13/14 пациентов длительность лечения составила 12 недель);

**у одного из пациентов на момент проведения анализа констатирован УВО12 (негативная ПЦР РНК ВГС с порогом детекции менее 15 МЕ/мл), по срокам констатация УВО24 еще не проводилась

На момент начала противовирусного лечения ХГС клиничко-биохимическая активность отмечена у 7/14 (50,0%) пациентов. При этом среди пациентов с повышенными концентрациями АЛТ у 5/7 (71,4%) диагностирована низкая степень клиничко-биохимической активности, у 2/7 (28,6%) – умеренная степень. Среднее значение АЛТ (верхних границ норм) на старте лечения составило $1,07 \pm 0,66$. После 2 недель лечения низкая клиничко-биохимическая активность сохранялась у 2/14 (14,3%) пациентов, причем у одного из этих пациентов уровень АЛТ на старте лечения не выходил за рамки нормальных значений. После 4 недель низкая степень клиничко-биохимической активности выявлена у одного пациента (необходимо отметить, что 3/14 (21,4%) пациентов, в том числе оба пациента с цитолитическим синдромом после 2 недель лечения, не сдавали контрольный биохимический анализ крови после 4 недель лечения).

Контрольные биохимические анализы крови после 8 недель лечения сдали лишь 9/14 (64,3%), после 12 недель лечения – 11/14 (78,6%) пациентов (у всех уровень АЛТ не превышал нормальных значений). Повышение уровня АСТ зафиксировано на старте лечения у 2/14 (14,3%) пациентов, однако уже на 2 неделе у обоих показатели нормализовались. Общий уровень билирубина был незначительно повышен ($24,2$ мкмоль/л) только у одного пациента на старте лечения, после 2 недели лечения он нормализовался и в дальнейшем ни у кого из пациентов с выполненным биохимическим анализом крови в контрольных точках лечения отклонений в уровне билирубина не выявлено. У одного из пациентов на старте лечения наблюдалось повышение уровня щелочной фосфатазы, нормализация показателя произошла только на 12 неделе лечения. Также у одного из пациентов на старте отмечалось двукратное повышение уровня ГГТП, однако в дальнейшем ни у кого из пациентов с выполненным биохимическим анализом крови в контрольных точках лечения отклонений в уровне ГГТП не выявлено. Ни у кого из пациентов не отмечалось снижения уровней общего белка или альбумина.

Во всех контрольных точках отклонений в уровнях мочевины и креатинина у подавляющего большинства 13/14 (92,9%) пациентов не выявлено. При этом один из пациентов без диагностированной сопутствующей патологии со стороны почек на старте лечения имел уровень мочевины $4,6$ ммоль/л, креатинина – 118 мкмоль/л, однако после 2 недели лечения уровень мочевины составил $10,53$ ммоль/л, креатинина – $118,52$ мкмоль/л. Данный пациент не выполнил рекомендуемые клиничко-биохимические исследования в последующих контрольных точках, поэтому оценка повышения уровней мочевины и креатинина в процессе лечения представляется

затруднительной (через 24 недели после окончания лечения уровень мочевины составил $9,53$ ммоль/л, креатинина – $115,08$ мкмоль/л).

На старте противовирусного лечения ВГС-инфекции снижение уровней тромбоцитов, лейкоцитов и гемоглобина имелось у трех разных пациентов. Медиана уровня тромбоцитов на момент начала противовирусного лечения составила 222×10^9 /л (межквартильный диапазон 169×10^9 /л; 239×10^9 /л). Снижение уровня тромбоцитов у одного из пациентов было незначительным (144×10^9 /л), уже после 2 недель лечения уровень тромбоцитов у данного пациента нормализовался (166×10^9 /л). В дальнейшем ни у кого из пациентов, вошедших в исследование, с выполненным общим анализом крови (ОАК) в контрольных точках лечения отклонений в уровне тромбоцитов не выявлено.

Среднее значение лейкоцитов на момент начала противовирусного лечения составило $6,1 \pm 1,66 \times 10^9$ /л. Лейкопения ($2,48 \times 10^9$ /л) на момент начала лечения также отмечалась только у одного пациента, после второй недели лечения уровень лейкоцитов у которого составил $3,96 \times 10^9$ /л, однако нормальных значений достиг только через 12 недель после окончания лечения. Необходимо констатировать развитие незначительной лейкопении ($3,66 \times 10^9$ /л) на 12 неделе лечения у другого пациента с изначально нормальным уровнем лейкоцитов (нормализация отмечается в ОАК через 24 недели после окончания лечения – через 12 недель после окончания лечения пациент ОАК не сдавал).

Медиана концентрации гемоглобина на момент начала противовирусного лечения составила 156 г/л (межквартильный диапазон 150 г/л; 166 г/л). Несмотря на риск кровотечений, легкая анемия (117 г/л) была выявлена на момент начала противовирусного лечения только у одного из пациентов, это может быть обусловлено тем, что все нуждающиеся своевременно получали факторы свертывания крови, находясь на диспансерном наблюдении у врача-гематолога. Констатировать нормализацию уровня гемоглобина (148 г/л) удалось только после 12 недель лечения, поскольку пациент не выполнил регламент контрольных исследований ОАК.

По аналогии с мониторингом биохимического анализа крови не все пациенты придерживались рекомендуемого регламента контроля ОАК: например, после 8 недель лечения контрольный ОАК выполнили лишь 7/14 (50%) пациентов.

Необходимо отметить приемлемые биохимические и гематологические показатели в контрольных точках лечения, большая часть отклонений от нормальных значений имела место до начала лечения ХГС. При этом на фоне проводимого противовирусного лечения у одного из пациентов отмечено повышение уровня мочевины, у другого – снижение уровня лейкоцитов. С на-

чалом противовирусного лечения (на 2-4 неделе лечения) у отдельных пациентов нельзя исключить незначительное повышение АЛТ. Следует отметить низкий комплаенс клинико-лабораторного мониторинга у данной группы пациентов.

Только у двух пациентов возникли субъективные жалобы в процессе лечения ХГС ЛСППД. Один из пациентов, противовирусный курс которого был пролонгирован до 16 недель, отмечал нарушение сна (после 8,5 недель лечения), слабость (на 11 неделе лечения) и головную боль (после 13,5 недель лечения). Второй пациент отмечал появление «посторонних запахов» на 10 неделе лечения. Все указанные явления были обратимы и купировались самостоятельно в течение нескольких недель после их появления.

Выводы

На основании изучения результатов лечения 14 пациентов с гемофилией и ХГС можно предположить высокую эффективность доступных в Беларуси схем ЛСППД у данного контингента: все пациенты достигли УВО12/УВО24, а результаты лечения не отличаются от лечения ХГС в общей популяции инфицированных.

Лекарственные схемы на основе ЛСППД не оказывают существенного влияния на гематологические показатели у пациентов с гемофилией, хорошо переносятся и характеризуются приемлемым профилем безопасности.

References

1. World Health Organization. Genes and human diseases [Internet]. Available from: <http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/>
2. Papadopoulos N, Argiana V, Deutsch M. Hepatitis C infection in patients with hereditary bleeding disorders: epidemiology, natural history, and management. *Ann Gastroenterol.* 2018;31(1):35-41. doi: 10.20524/aog.2017.0204.
3. Eyster ME, Kong L, Li M, Schreiber IR. Long Term Survival in Persons with Hemophilia and Chronic Hepatitis C: 40 Year Outcomes of a Large Single Center Cohort. *Am. J. Hematol.* 2016;91(9):E335-340. doi: 10.1002/ajh.24427.
4. Fried MW. Management of hepatitis C in the hemophilia patient. *Am. J. Med.* 1999;107(6B):85S-89S. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00391-5.
5. Franchini M, Mengoli C, Veneri D, Mazzi R, Lippi G, Cruciani M. Treatment of chronic hepatitis C in haemophilic patients with interferon and ribavirin: a meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008;61(6):1191-1200. doi: 10.1093/jac/dkn119.
6. Rumi MG, Di Marco V, Colombo M. Management of HCV-Related Liver Disease in Hemophilia and Thalassemia. *Semin. Liver Dis.* 2018;38(2):112-120. doi: 10.1055/s-0038-1655774.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. *J. Hepatol.* 2018;69(2):461-511. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Данилов Дмитрий Евгеньевич, д-р мед. наук, проф.; УО «Белорусский государственный медицинский университет»; e-mail: infections@bsmu.by; ORCID:0000-0002-5298-8343

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about authors:

Dmitry Danilau, PhD, MD (Medicine), Professor; Belarusian State Medical University; e-mail: infections@bsmu.by; ORCID:0000-0002-5298-8343

Поступила: 01.09.2020

Принята к печати: 10.09.2020

Received: 01.09.2020

Accepted: 10.09.2020